

# Savremena dijagnostika fetalnih anomalija i hromozomopatija u prvom trimestru

*Adem Balić, Jasna Dragović, Amela Adžajlić, Amra Habibović, Aza Žigić, Mahira Jahić, Lejla Mešalić*  
 Služba za zdravstvenu zaštitu žena i trudnica  
 Dom zdravlja sa poliklinikom „Dr Mustafa Šehović“ Tuzla

**P**rvo neinvazivno antenatalno otkriće jedne fetalne anomalije veže se za Iana Donalda koji je 1957. godine ultrazvukom otkrio anencefaličan plod ostvarivši tako vjekovni san akušera: „Jednostavan, neinvazivan i bezbolan pogled u gravidnu matericu“. Malo je onih koji su tada mogli naslutiti da je tim otkrićem počela nova era perinatalne medicine u kojoj se savremeni perinatolozi prestaju biti posmatrači nego i aktivni učesnici različitih zbivanja u trudnoći. Dok su se stari akušeri utkrivali u pronalaženju novih znakova za ranu dijagnozu trudnoće, danas se utrkuju u otkrivanju znakova za hromozomopatije jer je rano dijagnostikovanje i malih fetalnih anomalija već postalo rutinska stvar. Zahvaljujući tome, rađanje djece sa velikim anomalijama pripada istoriji akušerstva.

Problem savremene perinatalne medicine su hromozomopatije koje su vodeći uzrok perinatalnog mortaliteta. Naime, invazivna dijagnostika jeste pouzdana, ali je i rizična, tako da 1-2% ima nepovoljan ishod. S druge strane, neinvazivna ultrazvučna dijagnostika je stalnoj potrazi za razlikama između zdravih i plodova sa hromozomskim aberacijama jer je i kod jednih i od drugih gruba morfologija uredna (glava, trup, ekstremiteti, vitalni organi).

Pošavši od karakterističnih fenotipskih karakteristika koje je uočio još Langdon Dawn 1866. godine, a to su kose oči sa povećanim razmakom, pljosnato lice, mali nos, kratke uši, kratki ekstremiteti (po čemu se ovaj sindrom naziv i mongoloizam) pokušalo se nešto od toga pronaći ultrazvukom u trudnoći. Dugo je kratak femur bio jedini znak koji je upućivao na ovaj problem, a i to je bilo očito tek u zadržanom trimestru.

## Nuhalna translucenca (prosvjetljenje)

Kada su devedesetih godina Szabo i Gelen iz Mađarske objavili prve rezultate koji

su povezali debljinu nuhalne translucence (NT) sa trisomijom 21. para i drugih velikih hromozomskih defekata, sa preko 50 različitih urođenih mana te sa nepovoljnim perinatalnim ishodom. Na taj način otvorili su novo poglavlje u ranom neinvazivnom probiru hromozomopatija, jer je danas mjerenje NT postalo sastavnim dijelom nacionalnog programa antenatalne zaštite u velikom broju zemalja širom svijeta.

Nuhalna translucenca ili prosvjetljenje predstavlja izoliranu nakupinu tečnosti ispod kože na stražnjoj strani vrata u prvom trimestru trudnoće. Termin translucency se koristi jer dobro propušta ultrazvučne talase, te je na konvencionalnom prikazu crn (transehosoničan). Patofiziologija je nejasna, a pretpostavlja se da bi mogla biti posljedica poremećene srčane funkcije, venske kongestije glave i vrata, poremećenog razvoja limfnog sistema, te fetalne anemije, hipoproteinemije ili infekcije. U drugom trimestru se obično gubi, osim u rijetkim slučajevima kada prerasta u cistični higrom sa ili bez generaliziranog hidropsa.

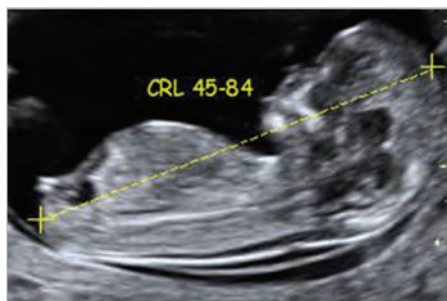
Optimalna veličina trudnoće za mjerenje NT je 11+0 -13+6 tj. minimalna dužina embrija 45, a maksimalna 84mm.

Razlozi zašto je donja granica 11 nedjelja:

- skrining nema potrebe da se radi ranije jer se eventualna biopsija horina najranije radi u 12. nedjelji, u protivnom je rizik za pobačaj preko 2%, te veća učestalost rađanja djece sa deformitetima ekstremiteta i lica (micrognathia, microglossia);
- na embriju manjem od 45mm nije moguće vidjeti ni veće defekte kao što su holoprozencefalija, exomphalos, atrioventrikularni defekt, a kamo li manje.

Razlozi za gornju granicu 13+6 nedjelja su slijedeći:

- eventualni prekid trudnoće je bolje da se uradi u I nego u II trimestru;
- eventualna amniocenteza se radi tek



iza 16. nedjelje tako da se ima dovoljno vremena da se trudnica pripremi i uradi je;

- incidenca povećane NT poslije 13 nedjelje u hromozomski abnormalnih plodova opada poslije 13. nedjelje;

- uspješnost mjerenja NT postaje značajno manja jer je postizanje odgovarajuće slike znatno otežano.

Iskustva i rezultati velikog broja ultrasoničara u vezi sa mjerenjem NT su doprinijeli njihovoj standardizaciji, kako bi se izbjegle moguće greške u mjerenju i interpretaciji. Fetal medicine foundation (FMF) sa prof. Kipros Nikolaidesom na čelu izradili su precizne upute za njeno mjerenje, besplatnu on-line edukaciju i certificiranje čime je postignuta visoka korelacija debljine NT sa pojavom hromozomopatija (<http://www.fetalmedicine.com/fmf/>). Certificirani doktori dobijaju licencu koja im dopušta korištenje softvera za izračunavanje rizika za hromozomopatiju na osnovu ultrazvučnih markera i starost trudnice.

### Mjerenje NT

Prema FMF da bi se pravilno izmjerila NT potrebno je prije svega smanjiti gain da bi se lakše vizualizirala nuhalna membrana i razlikovala od amniona, a zatim slijedeće:

- glava i gornji dio toraksa moraju zauzimati najmanje ¼ ekrana (to omogućuje preciznije mjerenje!);

- prikaz embrija mora biti u neutralnom položaju tako da je glava u istoj ravni sa kičmom tj. da nije ni flektirana niti ekstendirana;

- glava mora biti u sagitalnoj ravni, a to ćemo znati na osnovu slijedećih sonografskih orijentira: vrh nosa, nosna kost, maksila, diencefalni i zadnja strana vrata sa nuhalnom membranom. Maksila se prikazuje kao četvrtasta hiperehogena formacija a diencefalni transehosono okruglo polje u sredini glave.

Rotacija glave za samo 10 stepeni rezultira pojavom zigomatične kosti kao hiperehogene strukture između nosne kosti i prednjeg dijela maksile, te gubitkom vizualizacije vrha nosa. Ako je glava rotirana za 15 stepeni gubi se vizualizacija nosne

kosti, a jak eho zigomatične kosti se spaja sa ehom maksile.

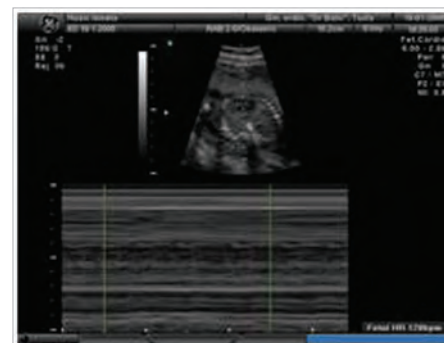
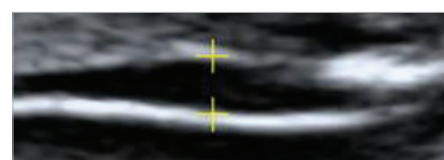
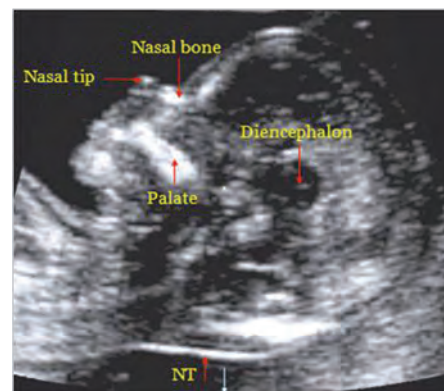
Mjerenje mora biti tako precizno da horizontalna linija kalipera bude postavljena na liniju koja definiše NT tj. da se bez ikakve dvojbe mjeri debljina kolekcije tečnosti u njemu. To se postiže najvećim mogućim uvećanjem, smanjenjem gaina i povećanjem kontrasta koje se kod nekih aparata može podesiti i nakon zamrzavanja slike, dok je kod većine to moguće samo dok se slika ne zamrzne. Kaliperi moraju biti postavljeni okomito jedan naspram drugog na mjestu gdje je NT najveća. Centralni dio kalipera treba da bude na samom unutarnjem rubu ehogene linije vrata i nuhalne membrane tako da tačno pokazuju debljinu samo nuhalnog prosvjetljenja, a ne i dijelova membrana (slika). Treba uraditi nekoliko mjerenja a najveće korektno mjerenje se uzima za interpretaciju.

Kada smo napravili pomenuti presjek na toj slici smo u mogućnosti prikazati i nosne kosti, te izmjeriti facijalni ugao. Mjerenje facijalnog ugla se vrši tako što se mjeri ugao između pravih od kojih jedna ide od prednjeg gornjeg vrha maksile po njenom gornjem rubu, a druga od iste tačke preko hiperehogene linije koju predstavlja čeonu kost. Vrijednosti facijalnog ugla ne bi trebale preći 84° stepena.

Te kada tome još dodamo srčanu frekvencu koja se M-modom lako može izmjeriti imamo jedan pouzdan skrining sa četiri ultrazvučna markera: nuhalno prosvjetljenje, nosne kosti, facijalni ugao i srčana frekvencija.

Međutim, to nije sve. U ovom periodu trudnoće vaginalnim ultrazvukom se mogu odlično prikazati: moždane strukture (pleksus horioideusi i simetrija, cerebelum, cisterna magna), lice (profil lica, orbite, nosne kosti), kičma, ekstremiteti (sve duge kosti, šake stopala), grudni koš (srce, aorta, dijafragma), abdomen (želudac, bubrezi, mokraćna bešika), posteljica i (tri krvna suda na pupčanicu).

Prema tome, ako se na ovakvom prikazu izmjeri NT koji je 2.5mm i veći to pobuđuje sumnju na mogućnost da se radi o





nekoj hromozomopatiji ili teškoj anomaliji koja raste sa debljinom NT, pa je šansa kod debljine NT između 2,5 i 3,5mm 3-7% a preko 6,5mm čak 65%. Međutim, pri tome ne smijemo zaboraviti da je i kod nuhalnog prosvjetljenja od 7mm 15% plodova je sa normalnim kariotipom.

U svakom slučaju potrebno je pored mjerenja NT, uraditi mjerenje facijalnog ugla i srčane frekvence, te vizualizirati nosne kosti, što će nam uz biohemijski skrining (AFP i slobodni βHCG) pomoći u daljem postupku a koji je u velikoj mjeri povezan sa starošću trudnice, te eventualnim drugim rizicima kao što su genetska oboljenja u porodici, rađanje djece sa anomalijama ili genetskim greškama i sl.

Starost trudnice je veoma značajan faktor rizika jer npr. trudnica koja ima 20 godina ima šanse za rađanje djeteta sa trisomijom 1:1100, trudnica koja ima 35 godina 1:250 a trudnica koja ima preko 40 godina 1:70. Drugim riječima, to znači da je rizik za hromozomopatiju kod trudnica starijih od 35 godina veći od mogućnosti gubitka trudnoće zbog amniocenteze. Fetalnim skriningom na kraju I trimestra i ekspertnim ultrazvučnim pregledom u XIV ili XV nedjelji u toj grupi trudnica se postiže otkrivanje većih anomalija koje bi indicirale prekid trudnoće i bez kariotipizacije.

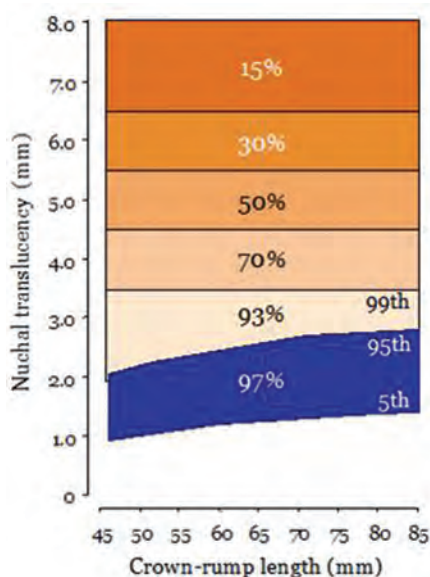
Kod mlađih trudnica, fetalnim skriningom hromozomopatija u I trimestru izdvajaju se potencijalno rizične, kojima se predlažu dalji postupci koji zavise od ostalih eventualnih rizika, debljine NT, prisutnosti nosnih kostiju i veličine facijalnog ugla. Ako se uoče teže malformacije predlaže se prekid trudnoće dok se u ostalim slučajevima radi biohemijski skrining i ekspertni ultrazvučni pregled od kojih zavisi dalji postupak, a to su prekid trudnoće, kariotipizacija ili samo redovan morfološki ultrazvučni pregled u XX nedjelji što zavisi od većeg broja faktora te se u svakom pojedinačnom slučaju trudnici pomaže da donese konačnu odluku.

## Rezultati

U periodu od 1. januara 2009. do 6. oktobra 2010. godine u Službi za zdravstvenu zaštitu žena i trudnica, urađeno je 922 ultrazvučna pregleda trudnica čija je



trudnoća bila u XII ili XIII nedjelji tj. kod plodova veličine 45 do 84mm. Preglede su radili svi doktori koji su prethodno prošli trening i certificiranje pokazavši vještinu pravilnog mjerenja nuhalnog prosvjetljenja, facijalnog ugla, detekciju nosnih kostiju, te osnovne morfologije. Pregledane



su sve trudnice koje su se javile u Službu prije XIV nedjelje, čak i tokom godišnjih odmora jer se pregledi nisu mogli odgađati. Pregledi su rađeni na ultrazvučnom kolor dopler aparatu ALOKA 1600.

Teške malformacije su nađene kod sedam trudnica (7,5%) od kojih je najstarija imala 30 godina i to: anencephalus, egzen-cephalocele, meningomyelocele, holoprosencephaly, spina bifida, bouble-double sindrom i exomphalos. Kod svih je izvršen prekid trudnoće.

Missed abortion tj. plod bez znakova vitalnosti je dijagnostikovao u šest slučajeva (6,5%).

Nuhalno prosvjetljenje 2,5mm i veće je izmjereno kod 33 trudnice (3,5%) od kojih su samo dvije imale više od 35 godina (obje

po 36). Najveći broj je bio onih koje su imale NT između 2,5 i 3mm (ukupno 27). Kod šest embrija sa NT većim od 4mm pozitivni su bili i drugi markeri (patološki profil lica, aplazija nosnih kostiju, prošireni pijeloni). Jedan od njih je imao septirano nuhalno zadebljanje - cistični higrom! Prekid trudnoće je izvršen bez kariotipizacije na lični zahtjev roditelja, a kod trudnice kod je izmjereno NT 5mm, te ustanovljena aplazija nosnih kostiju kariotip je bio normalan, ali je trudnoće prekinuta u XX nedjelji zbog ultrazvučno dijagnostikovane, a kasnije i potvrđene osteohondrodisplazije.

Mali solitarni markeri (cista plexus choriodeusa, omphalocele, hiperehogeno crijevo, hiperehogeni fokus u srca, prošireni pijeloni) nađeni su kod 14 trudnica.

Ishod svih trudnoća nije nam poznat, s tim da smo došli do podataka o nepovoljnom ishodu dvije trudnoće kod kojih je nalaz skrininga bio uredan. Jedan slučaj je bio perinatalna smrt zbog teške srčane mane i sumnje na Sy Down koji nije dokazana kariotipizacijom, a drugi je rođenje djeteta bez desne potkoljenice.

Kod dvije trudnice kojima je indicirana kariotipizacija zbog aplazije nosne kosti i patološkog profila, a kod kojih NT nije bio povećan, dokazana je trisomija 21. para.

## Zaključak

Ultrazvučni fetalni skrining na kraju I trimestra proveden u Službi za zdravstvenu zaštitu žena i trudnica u protekle dvije godine značajno je uticao na smanjenje stope rađanja djece sa teškim i srednje teškim anomalijama i hromozomopatijama, daleko više nego svih ranijih godina i to prije svega zahvaljujući dobroj organizaciji, timskom radu i striktnom poštivanju preporuka FMF, bez ulaganja u novu opremu osim u edukaciju.