

Α. Αποστολίδης, Ι. Σταματέλλος,  
Ε. Ασημακόπουλος, Α. Αθανασιάδης,  
Ι. Ν. Μπόντης.

Α' Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική  
Α.Π.Θ

# Η αυχενική διαφάνεια και το ρινικό οστό στην ανίχνευση του Σ. Down κατά το υπερηχογράφη- μα πρώτου τριμήνου

## Περίληψη

Οι δυσμορφίες του προσώπου είναι ένα αναγνωρισμένο χαρακτηριστικό γνώρισμα πολλών γενετικών συνδρόμων. Λόγω της σύνθετης φύσης τους, οι τυποποιημένες μετρήσεις των περισσότερων οστεωδών δομών του προσώπου είναι δύσκολο να παραχθούν και ένα μεγάλο μέρος της υπερηχογραφικής αξιολόγησης του εμβρυϊκού προσώπου παραμένει υποκειμενικό.

Ένα από τα λίγα χαρακτηριστικά γνωρίσματα του προσώπου που μπορεί να απεικονισθεί κατά την υπερηχογραφική εξέταση και μπορεί να μας οδηγήσει σε μια πιο αντικειμενική εκτίμηση είναι το ρινικό οστό.

Ο Langdon Down το 1886 περιέγραψε σαν κύρια χαρακτηριστικά της τρισωμίας 21 την ελαττωμένη ελαστικότητα δέρματος το οποίο μοιάζει "σαν να περισπαστεί πάνω στο σώμα" και το επίπεδο προφίλ με τη μικρή μύτη. Η πρώτη του παρατήρηση οδήγησε στην ανάπτυξη της μεθόδου της μέτρησης της αυχενικής διαφάνειας η οποία αναδείχθηκε η πιο αποτελεσματική μέθοδος screening για χρωματοσωμικές ανωμαλίες στο πρώτο τρίμηνο της κύησης.

Το 1994 ανακοινώθηκε η πρώτη μελέτη που αφορούσε την ακτινολογική και ιστολογική εξέταση του ρινικού οστού σε έμβρυο. Οι εντυπωσιακές ανωμαλίες στην υπερηχογραφική απεικόνιση του ρινικού οστού όμως δεν είχαν τη ίδια αναγνώριση μέχρι το 2001 οπότε και άρχισε βασικά η χρήση της παρουσίας ή της απουσίας του ρινικού οστού να έχει στατιστική σημασία στην

Αλληλογραφία:  
Αριστοτέλης Αποστολίδης  
Δημ. Γούναρη 7, 54622 Διαγώνιος  
Θεσσαλονίκη

Τηλ.: 2310 244929, Fax: 2310 244929

e-mail:  
telis60@yahoo.gr

Κατατέθηκε 5/11/2007  
Έγινε δεκτή 7/11/2007

### πρόγνωση του συνδρόμου Down.

Όπως με την αυχενική διαφάνεια και άλλους δείκτες χρωματοσωμικών ανωμαλιών κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο, η εκτίμηση του ρινικού οστού θα πρέπει να γίνεται μόνο όταν έχουν εξασφαλισθεί τόσο ο απαιτούμενος τεχνικός εξοπλισμός, με τα κατάλληλα μηχανήματα και το ειδικό λογισμικό πρόγραμμα, όσο και η κατάλληλη εκπαίδευση των εξεταστών.

Λέξεις - κλειδιά: Αυχενική διαφάνεια, ρινικό οστό, Υπερηχογράφημα πρώτου τριμήνου.

### Εισαγωγή

Η υπερηχογραφική εκτίμηση του ρινικού οστού αναδεικνύεται τα τελευταία χρόνια σαν ένας ισχυρός δείκτης στην προγεννητική διάγνωση του συνδρόμου Down.

Το γεγονός αυτό δεν είναι αξιοπερίεργο καθώς ήδη από το 1866 με την πρώτη περιγραφή του συνδρόμου από τον Langdon Down ήταν γνωστό ότι ο φαινότυπος του συνδρόμου Down συνδέεται με ανωμαλίες της ράχης της μύτης. Στην περιγραφή του αυτή ο Down αναφέρει ότι κύρια χαρακτηριστικά της τρισωμίας 21 είναι η ελαττωμένη ελαστικότητα δέρματος το οποίο μοιάζει "σαν να περισσεύει πάνω στο σώμα" και το επίπεδο προφίλ με τη μικρή μύτη.

Η πρώτη του παρατήρηση οδήγησε στην ανάπτυξη της μεθόδου της μέτρησης της αυχενικής διαφάνειας η οποία αναδείχθηκε η πιο αποτελεσματική μέθοδος screening για χρωματοσωμικές ανωμαλίες στο πρώτο τρίμηνο της κύησης.

Το 2001 οι ερευνητές βιντεοσκόπησαν την υπερηχογραφική εξέταση στο πρώτο τρίμηνο και κατά τον έλεγχο της βιντεοσκόπησης μετά την εξέταση διαπιστώθηκε ότι δεν ήταν δυνατόν να αναγνωρισθεί το ρινικό οστό σε αυτήν την ηλικία της κύησης. Η πρώτη ανακοίνωση από τις μελέτες με υπερήχους από τις έρευνες αυτές που ξεκίνησαν το 2001 δημοσιοποιήθηκε το 2004.

Το 2003 δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα πολυκεντρικής μελέτης σε σύνολο 1089 κυή-

σεων που διενεργήθηκε στην Ιταλία και στην Ολλανδία. Η εξέταση του ρινικού οστού ήταν εφικτή στο 94% των περιπτώσεων στις 11-14 εβδομάδες της κύησης. Το 67% των εμβρύων με σύνδρομο Down εμφάνιζαν απουσία ρινικού οστού ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στα φυσιολογικά έμβρυα ήταν μόνο 1%.

Η Cicero και συν. την ίδια χρονολογική περίοδο δημοσίευσαν τα αποτελέσματα δικής τους έρευνας κατά τις υπερηχογραφικές μετρήσεις στις 11-14 εβδομάδες κύησης σε σύνολο περισσότερων από 3.788 κυήσεων.

Η δυνατότητα εξέτασης του ρινικού οστού παρέμεινε ιδιαίτερα υψηλή (98.9%) ενώ η συχνότητα απουσίας του ρινικού οστού στο σύνδρομο Down δεν είχε σημαντική διαφορά από την αρχική δημοσίευση το 2001 (67% έναντι 73%). Αντίθετα η συχνότητα απουσίας του ρινικού οστού σε ευπλοειδικά έμβρυα ήταν υψηλότερη (2.8% έναντι 0.5%).

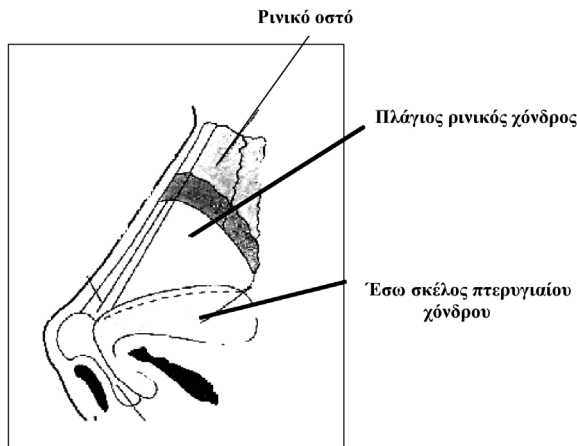
### Ανατομία της μύτης

Η καταβολή της μύτης αρχίζει την 25η ημέρα της κύησης και κατά την 10η εβδομάδα που αρχίζει η οστεοποίηση, είναι ήδη σχηματισμένη. Αυτή η οστεοποίηση αρχίζει από ένα μεσεγγυματικό κέντρο που καλύπτει την μεμβράνη της ρινικής κάψας.

Η μύτη διακρίνεται σ' ένα εξωτερικό τμήμα (εξωτερική μύτη) και σ' ένα εσωτερικό τμήμα (ρινικές κοιλότητες ή θαλάμους).

Η εξωτερική μύτη είναι μια προεξοχή του προσώπου η υποδομή της οποίας αποτελείται προς τα πάνω από ένα οστέινο τμήμα αλκίνητο (ρινική πυραμίδα) και προς τα κάτω από ένα κινητό χόνδρινο τμήμα.

Η οστέινη ρινική πυραμίδα αποτελείται: στο μέσο από το ρινικό οστόν, πλάγια από τη μετωπιαία απόφυση της άνω γνάθου και πάνω από τη ρινική απόφυση του μετωπιαίου οστού. Το χόνδρινο τμήμα αποτελείται: α) από τον πλάγιο ρινικό χόνδρο ή τριγωνικό χόνδρο ο οποίος συνδέεται προς τα πάνω με την οστέινη ρινική πυραμίδα και στη μέση γραμμή με το χόνδρινο τμήμα του ρινικού διαφράγματος. β) το μείζονα πτερυγιαίο χόνδρο ο οποίος έχει δύο σκέλη το έξω που αποτελεί την



*Ανατομία της μύτης.*

υποδομή του πτερυγίου της μύτης και το έσω που αποτελεί την υποδομή της στυλίδος. Τα δυο σκέλη του πτερυγιάιου χόνδρου ως και το πρόσθιο τμήμα του ρινικού διαφράγματος διαμορφώνουν την κορυφή της μύτης και τους ρώθωνες. γ) από τους ελάσσονες πτερυγιάιους χόνδρους Το σημείο της συνένωσης του χόνδρινου με το οστέινο τμήμα αποτελεί το απιοειδές στόμιο.

Το χόνδρινο τμήμα της μύτης διατηρείται στη θέση του στηριζόμενο από το ρινικό διάφραγμα. Η όλη εξωτερική μύτη καλύπτεται από δέρμα.

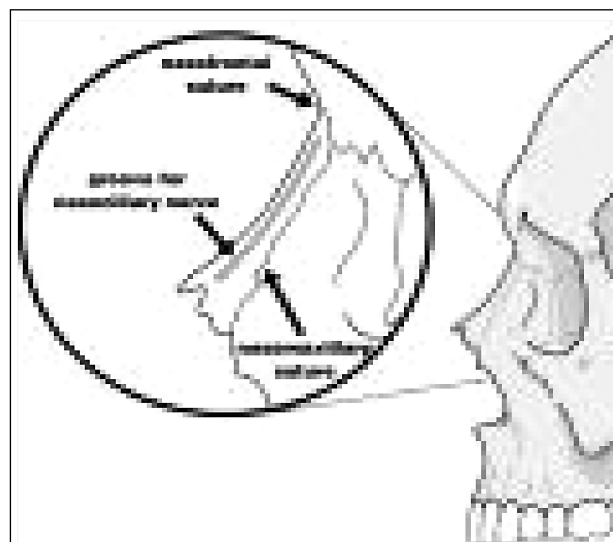
Το ρινικό οστό είναι υμενογενές (οστεοποιείται δηλαδή απευθείας χωρίς να διέλθει από το χονδρογενές στάδιο) και σχηματίζεται από τη συνένωση δύο μικρών επιμηκών οστών που ενώνονται στη μέση γραμμή του προσώπου για να σχηματίσουν τη ράχη της μύτης.

Υπερηχογραφική εξέταση πρώτου τριμήνου. Αυχενική διαφάνεια, ρινικό οστό.

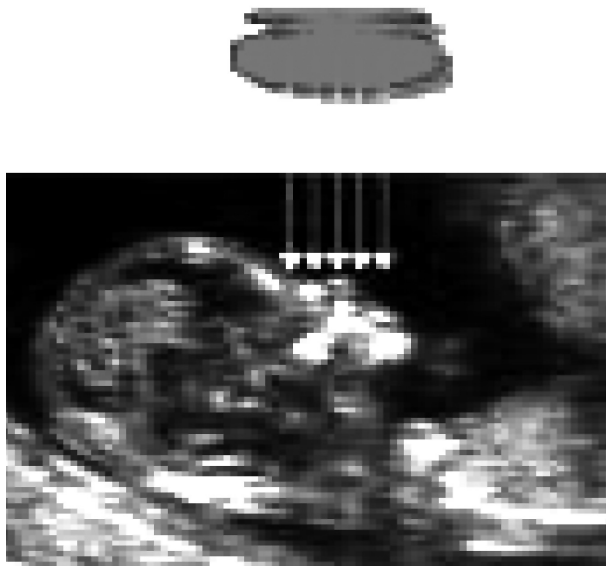
Η εφαρμογή της υπερηχογραφίας στην Μαιευτική ξεκίνησε στα τέλη της δεκαετίας του 1950 από τον πρωτοπόρο Ian Donald και τους συνεργάτες του.<sup>1</sup> Οι συνεχείς τελειοποιήσεις στην τεχνολογία των υπερήχων, η αύξηση του ενδιαφέροντος των Μαιευτήρων για την μελέτη, αξιολόγηση και εφαρμογή των γνώσεων άλλων ιατρικών ειδικοτήτων στην διάρκεια

της προγεννητικής περιόδου, ανέπτυξαν σε μεγάλο βαθμό τις δυνατότητες προγεννητικής διάγνωσης συγγενών ανωμαλιών ιδίως από το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Με την βοήθεια της τεχνολογίας των υπερήχων η μελέτη του εμβρύου άλλαξε τον τρόπο παρακολούθησης της κύησης, έδωσε την δυνατότητα εφαρμογής όλων των γνώσεων της Ιατρικής στην διάρκεια της προγεννητικής περιόδου, μετέτρεψε την εμπειρική μαιευτική γνώση, σε συστηματική παρακολούθηση του εμβρύου στην διάρκεια των σαράντα εβδομάδων της ενδομήτριας ζωής.

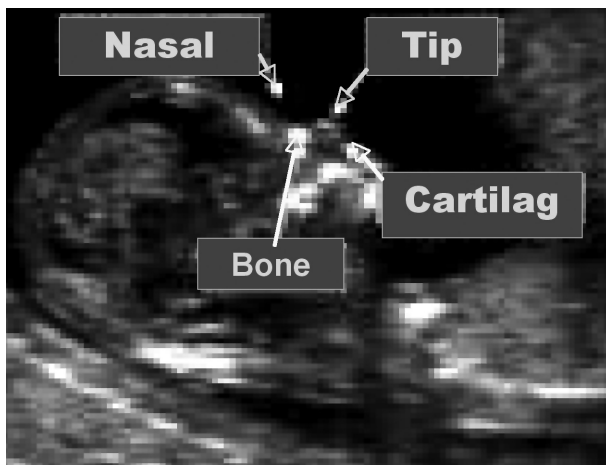
Ο σκοπός του υπερηχογραφήματος πρώτου τριμήνου ήταν αρχικά ο προσδιορισμός της ηλικίας κύησης. Τα τελευταία 20 χρόνια η αλματώδης τεχνολογική ανάπτυξη των μηχανμάτων των υπερήχων και η εισαγωγή στην κλινική πράξη του διακολπικού υπερηχογραφήματος έκανε δυνατή την απεικόνιση της εμβρυϊκής ανατομίας στο πρώτο τρίμηνο και τη διάγνωση πολλών συγγενών ανωμαλιών στο τρίμηνο αυτό. Είναι πλέον γενικά αποδεκτό ότι ο προγεννητικός έλεγχος πρώτου τριμήνου μπορεί να θεωρηθεί αξιόπιστη μέθοδος ανίχνευσης και διάγνωσης μειζόνων ανατομικών και χρωμοσωμιακών ανωμαλιών. Έτσι μετατοπίζεται η δυνατότητα διάγνωσης από το δεύτερο στο πρώτο τρίμηνο της κύη-



*Η βάση του ρινικού οστού σχηματισμένη από τα δυο επιμήκη οστά που ενώνονται στην μέση.*



Τοποθέτηση της κεφαλής των υπερήχων κάθετα στο πρόσωπο του εμβρύου κατά την απεικόνιση του ρινικού οστού. (Fetal Medicine Foundation)



Τα τρία χαρακτηριστικά γνωρίσματα (Fetal Medicine Foundation)

σης σε σημαντικό ποσοστό ανωμαλιών με δυνατότητα λήψης αποφάσεων. Την τελευταία πενταετία, μια σειρά από μελέτες έδειξαν ότι η αυχενική είναι ένα μέγεθος που μπορεί να μετρηθεί υπερηχογραφικά στις 11-14 εβδομάδες και η μέτρηση αυτή είναι μια αποτελεσματική δοκιμασία διαλογής πληθυσμού για ανίχνευση χρωμοσωμικών ανωμαλιών.

Η μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας μπορεί να γίνει στην πλειοψηφία των περιπτώσεων (95%) με διακοιλιακό υπερηχογράφημα, ενώ

στο υπόλοιπο 5% είναι απαραίτητο το διακολπικό υπερηχογράφημα.<sup>2</sup>

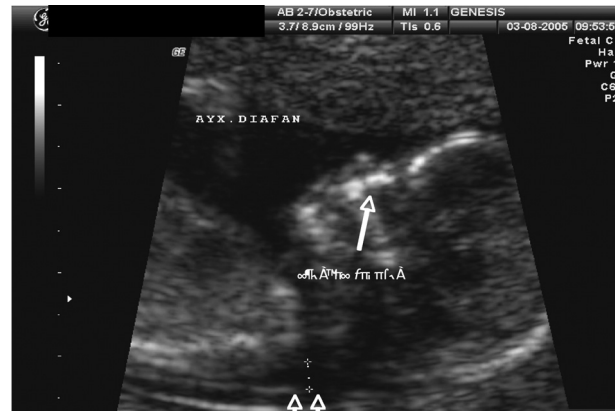
Η αυχενική διαφάνεια αποτελεί την υπερηχογραφική εικόνα της συλλογής υγρού που φυσιολογικά εντοπίζεται πίσω από το ανώτερο τμήμα της σπονδυλικής στήλης του εμβρύου, μεταξύ της περιτονίας, που καλύπτει την οπίσθια επιφάνεια της σπονδυλικής στήλης και του δέρματος. Η αυχενική διαφάνεια μετράται μεταξύ 11+0 και 13+6 εβδομάδων κύησης, διότι αυτή η χρονική περίοδος συνδυάζει τη δυνατότητα εξέτασης των περισσότερων σημαντικών ανατομικών στοιχείων του εμβρύου, με τη δυνατότητα επεμβατικής προγεννητικής διάγνωσης σε ύποπτες περιπτώσεις.<sup>3</sup>

Το πάχος της αυχενικής διαφάνειας αυξάνεται φυσιολογικά καθώς προχωρά η ηλικία κύησης, και συνήθως η 95η εκατοστιαία θέση αντιστοιχεί στα 2.1mm για έμβρυο μήκους 45mm, αλλά προσεγγίζει τα 2.7 mm για μήκος εμβρύου 84mm. Αντίθετα, η 95η εκατοστιαία θέση βρίσκεται συνήθως στα 3.5mm.<sup>4</sup> Σήμερα γνωρίζουμε ότι αυξημένη αυχενική διαφάνεια σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου για χρωμοσωμικές ανωμαλίες και κυρίως για το σύνδρομο Down, συγγενείς καρδιοπάθειες και γενετικά σύνδρομα. Γνωρίζουμε επίσης ότι η αυχενική διαφάνεια μπορεί να εμφανίζεται αυξημένη σε ένα μεγάλο αριθμό διαφορετικών παθολογικών καταστάσεων. Για το λόγο αυτό είναι πιθανό ότι οι υπεύθυνοι μηχανισμοί της δημιουργίας της να είναι περισσότεροι του ενός. Ανάμεσα στους μηχανισμούς που έχουν προταθεί ότι μπορούν να έχουν σχέση με την αύξηση της αυχενικής διαφάνειας περιλαμβάνονται η ανάπτυξη ενδομήτριας καρδιακής ανεπάρκειας, η πρόκληση φλεβικής συμφόρησης στην περιοχή του αυχένα, οι ανωμαλίες στη σύσταση της εξωκυττάριας ουσίας, οι διαταραχές της διάπλασης του λεμφικού συστήματος, η λεμφική συμφόρηση σε περιπτώσεις συνδρόμων με ενδομήτρια απουσία κινήσεων, η συγγενής λοίμωξη και τέλος, η εμβρυϊκή αναιμία και η υποπρωτεϊναιμία του εμβρύου.<sup>3</sup>

Η μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας αποτελεί μέθοδο screening, δηλαδή εντόπισης των



Τα τρία χαρακτηριστικά γνωρίσματα (Δική μας λήψη.) α. Ρινικό οστό, β. Δέρμα, γ. Χόνδρος



Αυχενική διαφάνεια και απουσία ρινικού οστού. (Δική μας λήψη.)

ατόμων που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για χρωμοσωμικές ανωμαλίες και όχι μέθοδο διάγνωσης χρωμοσωμικών ανωμαλιών.

Η διάγνωση χρωμοσωμικών ανωμαλιών είναι σήμερα δυνατή μόνο με επεμβατικές μεθόδους (CVS, αμνιοπαρακέντηση), οι οποίες όμως έχουν κίνδυνο απώλειας της κύησης περίπου 1%. Κάθε τιμή αυχενικής διαφάνειας, σε συνδυασμό με την ηλικία της εγκύου και το μήκος του εμβρύου και με επεξεργασία στο κατάλληλο λογισμικό, δίνει έναν κίνδυνο για χρωμοσωμική ανωμαλία με τη μορφή ενός ποσοστού (1 στα X). Οι πρώτες αναφορές για τη συσχέτιση της αυξημένης αυχενικής διαφάνειας με τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες εμφανίστηκαν κατά το πρώτο μισό της δεκαετίας του 1990.

Στα τέλη αυτής της δεκαετίας, ανακοινώθηκε μια πολυκεντρική μελέτη από το Ηνωμένο Βασίλειο η οποία έδειξε ότι αυχενική διαφάνεια πάνω από την 95η εκατοστιαία θέση έχει 72% ευαισθησία για το σύνδρομο Down, 75% ευαισθησία για την τρισωμία 18, 72% για την τρισωμία 13, 87% για το σύνδρομο Turner και 59% ευαισθησία για τον τριπλοειδισμό, με ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων 4.4%.<sup>4</sup> Έκτοτε, παρόμοιες μελέτες έχουν γίνει σε πολλά κράτη. Η ολλανδική μελέτη με όριο το 1:300, έδωσε 100% ευαισθησία για το Down, με 19% ποσοστό ψευδώς θετικών,<sup>5</sup> η μελέτη του Prefumo στο νοσοκομείο St. George's έδωσε με όριο το 1:300 ευαισθησία 76% και ποσοστό ψευδώς θετικών 5% για το

σύνδρομο Down,<sup>6</sup> η γερμανική μελέτη του von Kaisenberg έδωσε ευαισθησία 74% και ποσοστό ψευδώς θετικών 5%,<sup>7</sup> η αμερικανική μελέτη των Warner και συν. έδωσε με όριο το 1:270 ευαισθησία 80% και ποσοστό ψευδώς θετικών 12%,<sup>8</sup> ενώ στην ελληνική πολυκεντρική μελέτη, αυχενική διαφάνεια μεγαλύτερη από την 95η εκατοστιαία θέση είχε ευαισθησία 91% και ποσοστό ψευδώς θετικών 2% για το σύνδρομο Down και 95% με 2% για τις υπόλοιπες χρωμοσωμικές ανωμαλίες.<sup>9</sup>

Σε παθολογοανατομικές μελέτες της καρδιάς και των μεγάλων αγγείων, μετά από διακοπή της εγκυμοσύνης σε έμβρυα με αυξημένη αυχενική διαφάνεια και χρωμοσωμικές ανωμαλίες, βρέθηκαν ανατομικές ανωμαλίες της καρδιάς και των μεγάλων αγγείων στην πλειοψηφία των περιπτώσεων.<sup>10</sup>

Πολλές από τις μελέτες δίνουν στην αυχενική διαφάνεια υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, καθιστώντας την αποτελεσματικό εργαλείο στο μαζικό έλεγχο για χρωμοσωμικές ανωμαλίες, παράλληλα σε κάποιες άλλες, η διαγνωστική της αξία παρουσιάζεται χαμηλή. Τα αίτια για την ετερογένεια των αποτελεσμάτων από διάφορες έρευνες μελετήθηκαν από τις ομάδες των Wald<sup>11</sup> και Nicolaidis.<sup>3</sup> Και οι δύο κατέληξαν ότι η διαγνωστική επίδοση της αυχενικής διαφάνειας εξαρτάται σημαντικά από το ποιος, πως, πότε και με ποιο σκοπό κάνει τη μέτρηση.

Σήμερα η διασφάλιση της ποιότητας των μετρήσεων γίνεται με βάση τις αρχές του Fetal

Medicine Foundation, οι οποίες αφορούν στην εκπαίδευση, την πιστοποίηση και το συνεχή έλεγχο των αποτελεσμάτων και τη σύγκρισή τους με επιλεγμένα κριτήρια (audit) τις οποίες ακολουθεί και η δική μας κλινική.<sup>12</sup>

Η υπερηχογραφική εκτίμηση του ρινικού οστού αναδεικνύεται τα τελευταία χρόνια σαν ένας ισχυρός υπερηχογραφικός δείκτης στην προγεννητική διάγνωση του συνδρόμου Down. Το γεγονός αυτό δεν είναι αξιопερίεργο καθώς ήδη από το 1866 με την πρώτη περιγραφή του συνδρόμου από τον Langdon Down, όπως ήδη αναφέραμε, ήταν γνωστό ότι ο φαινότυπος του συνδρόμου Down συνδέεται με ανωμαλίες της ράχης της μύτης. Η πρώτη μελέτη που αφορούσε την ακτινολογική και ιστολογική εξέταση του ρινικού οστού στα έμβρυα δημοσιεύθηκε το 1994 και αφορούσε 62 έμβρυα χωρίς ανωμαλίες. Οι ερευνητές περιγράφουν το ρινικό οστό να πρωτοεμφανίζεται σε έμβρυα με κεφαλοουραίο μήκος 42 mm αρχικά σαν ένα λεπτό οστέινο περιγράμμα σε επιμήκη τομή για να μεταβληθεί σταδιακά σε οστό σφηνοειδούς σχήματος.<sup>13</sup>

Το 1999 ανακοινώνονται τα συμπεράσματα ακτινολογικών μελετών σε 60 έμβρυα με σύνδρομο Down ηλικίας κύησης 15-40 εβδομάδων σε σύγκριση με 82 φυσιολογικά έμβρυα παρόμοιας ηλικίας. Τα χαρακτηριστικά σημεία στα έμβρυα με σύνδρομο Down ήταν 1) βραχυκεφαλία, 2) απουσία οστεοποίησης ρινικού οστού στο 25% των περιπτώσεων ανεξάρτητα από την ηλικία κύησης και 3) υποπλασία της μέσης φάλαγγας του 5ου δακτύλου του χεριού. Οι ερευνητές κατέληγαν στο συμπέρασμα ότι τα σημεία αυτά προσφέρονται για προγεννητικό υπερηχογραφικό έλεγχο και ότι η παρουσία τους αποτελεί ένδειξη για έλεγχο του εμβρυϊκού καρυότυπου με αμνιοπαρακέντηση.<sup>18</sup>

Οι εντυπωσιακές ανωμαλίες στην υπερηχογραφική απεικόνιση του ρινικού οστού μόλις το 2001 άρχισαν να αναγνωρίζονται διεθνώς. Το 2001 οι ερευνητές βιντεοσκόπησαν την υπερηχογραφική εξέταση στο πρώτο τρίμηνο και κατά τον έλεγχο της βιντεοσκόπησης μετά την εξέταση διαπιστώθηκε ότι δεν ήταν

δυνατόν να αναγνωρισθεί το ρινικό οστό σε αυτήν την ηλικία της κύησης. Η πρώτη ανακοίνωση από τις μελέτες με υπερήχους από τις έρευνες που ξεκίνησαν το 2001 δημοσιεύθηκε το 2004.<sup>14</sup> Τρία έμβρυα με σύνδρομο Down εξετάστηκαν στο δεύτερο τρίμηνο. Δύο από αυτά δεν είχαν ανιχνεύσιμο ρινικό οστό ενώ το τρίτο εμφάνιζε υποπλαστικό ρινικό οστό.

Το 2001 η Cicero και συν ανακοίνωσαν τα αποτελέσματα τους από τη μελέτη παρουσίας ρινικού οστού, όπου βρέθηκε σημαντική διαφορά στη συχνότητα απουσίας ρινικού οστού στα έμβρυα με σύνδρομο Down σε σύγκριση με τα ευπλοειδικά έμβρυα στις 11-14 εβδομάδες της κύησης. Στο 73% των εμβρύων με σύνδρομο Down δεν απεικονιζόταν το ρινικό οστό ενώ το ποσοστό μη ανίχνευσης του ρινικού οστού στα φυσιολογικά έμβρυα ήταν μόνο 0.5%. Η παρουσία ή απουσία του ρινικού οστού αποδείχθηκε ανεξάρτητη από άλλες εμβρυϊκές και μητρικές παραμέτρους. Τα συμπεράσματα ήταν ότι: 1) η απουσία του ρινικού οστού αυξάνει τον κίνδυνο χρωμοσωμικής ανωμαλίας κατά 140 φορές ενώ η παρουσία του τον ελαττώνει κατά 3 φορές και 2) ο συνδυασμός της εκτίμησης του ρινικού οστού με την αυχενική διαφάνεια στο πρώτο τρίμηνο μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία του screening σε 93% διατηρώντας ένα 5% ψευδώς θετικό ποσοστό.<sup>19</sup>

Το 2003 δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα πολυκεντρικής μελέτης σε σύνολο 1089 κύσεων που διενεργήθηκε σε τρία διαφορετικά κέντρα, δύο στην Ιταλία και ένα στην Ολλανδία. Η εξέταση του ρινικού οστού ήταν εφικτή στο 94% των περιπτώσεων στις 11-14 εβδομάδες της κύησης. Το 67% των εμβρύων με σύνδρομο Down εμφάνιζαν απουσία ρινικού οστού ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στα φυσιολογικά έμβρυα ήταν μόνο 1%. Οι ερευνητές αναφέρουν ότι στα έμβρυα με σύνδρομο Down που είχαν ορατό ρινικό οστό, το μήκος του ρινικού οστού δεν ξεπερνούσε ποτέ την 50η ε.α. για την ηλικία κύησης. Παρόλα αυτά επισημαίνουν ότι υπήρχε διαφορά στο εύρος των φυσιολογικών μετρήσεων ανάμεσα στα τρία κέντρα και ότι υπάρχει ανάγκη

ανάπτυξης ενός πρωτοκόλλου για την εκτίμηση και μέτρηση του ρινικού οστού. Είναι πιθανό ότι στο μέλλον μετρήσεις του ρινικού οστού πάνω από ένα συγκεκριμένο όριο να μπορούν να αποκλείσουν την ύπαρξη συνδρόμου Down. Η μελέτη αυτή απέδειξε ότι η παρουσία ή απουσία του ρινικού οστού στο υπερηχογράφημα των 11-14 εβδομάδων μπορεί να χρησιμοποιηθεί επιτυχώς σαν δείκτης για το σύνδρομο Down σε διαφορετικά κέντρα.<sup>15</sup>

Η Cicero και συν. την ίδια χρονική περίοδο, το 2003, δημοσίευσαν τα δικά τους αποτελέσματα στις 11-14 εβδομάδες κύησης σε σύνολο πλέον 3788 κυήσεων. Η δυνατότητα εξέτασης του ρινικού οστού παρέμεινε ιδιαίτερα υψηλή (98.9%) ενώ η συχνότητα απουσίας του ρινικού οστού στο σύνδρομο Down δεν είχε σημαντική διαφορά από την αρχική δημοσίευση το 2001 (67% έναντι 73%). Αντίθετα η συχνότητα απουσίας του ρινικού οστού σε ευπλοειδικά έμβρυα ήταν υψηλότερη (2.8% έναντι 0.5%). Η απουσία του ρινικού οστού ήταν συχνότερη στη μαύρη και κίτρινη φυλή. Παρατηρήθηκε επίσης ότι όταν το κεφαλοουραίο μήκος (CRL) του εμβρύου ήταν 45-64 mm η απουσία του ρινικού οστού στα φυσιολογικά έμβρυα ήταν 3.9-4.6% ενώ αργότερα στην κύηση έπεφτε σε 1.0-1.5% (CRL 65-84 mm). Η πιθανότητα συνδρόμου Down σε απουσία ρινικού οστού παρέμεινε υψηλή. Έτσι σε ηλικία κύησης που αντιστοιχεί σε CRL 45- 64mm η απουσία του ρινικού οστού αυξάνει τον κίνδυνο για σύνδρομο Down κατά 17 φορές. Όταν η απουσία ρινικού οστού παρατηρείται σε πιο προχωρημένη ηλικία κύησης (CRL= 65-84mm) ο κίνδυνος για σύνδρομο Down αυξάνει κατά 44-48 φορές. Εκτός από το σύνδρομο Down, η τρισωμία 18 έχει την υψηλότερη συχνότητα απουσίας ρινικού οστού (57%), ακολουθούμενη από την τρισωμία 13 (32%) και το σύνδρομο Turner (9%).<sup>13,17</sup>

Το εύρος του μήκους του ρινικού οστού κατά την κύηση (14-34 εβδομάδες) δημοσιεύθηκε πρώτη φορά το 1995 από τους Guis και συν. Η αρχική μελέτη ήταν σχετικά μικρή και αφορούσε 376 ασθενείς. Ένα νέο εύρος ανα-

φοράς για το μήκος του ρινικού οστού κατά την κύηση δημοσιεύθηκε σε σύνολο 3547 ασθενών το 2003. Η μελέτη αυτή επιβεβαίωσε ότι το όριο μήκους του ρινικού οστού κάτω από 2.5 - 4mm είναι αξιόπιστο σαν μέθοδος screening για το σύνδρομο Down. Το μέσο μήκος του ρινικού οστού αυξάνεται: κατά 4,4 mm μεταξύ 11 - 20 εβδομάδες, κατά 2,9 mm μεταξύ 21 - 30 εβδομάδων, και 1,5 mm μεταξύ 31 - 40 εβδομάδων.<sup>20</sup>

Η διασφάλιση της ποιότητας των μετρήσεων του ρινικού οστού γίνεται όπως και για την αυχενική διαφάνεια με βάση τις αρχές του Fetal Medicine Foundation, οι οποίες αφορούν στην εκπαίδευση, την πιστοποίηση και το συνεχή έλεγχο των αποτελεσμάτων και τη σύγκρισή τους με επιλεγμένα κριτήρια (audit). Το Fetal Medicine Foundation εξέδωσε οδηγίες χρήσης για το πώς πρέπει να γίνεται η εξέταση του ρινικού οστού.<sup>12</sup>

1) Ηλικία κύησης 11+1 - 13+6 εβδομάδες και CRL από 45 - 84 χιλιοστά.

2) Μέση επιμήκης τομή και ουδέτερη θέση του εμβρύου.

3) Η δέσμη των υπερήχων να σχηματίζει γωνία 45° με την κεφαλή του εμβρύου και κάθετα προς την μύτη.

4) Μεγέθυνση όσο το δυνατόν μεγαλύτερη, ώστε η εμβρυϊκή κεφαλή, ο αυχένας και ο θώρακας να καταλαμβάνουν όλη την εικόνα.

5) Μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας στη μεγαλύτερη της απόσταση.

6) Στην υπερηχογραφική εικόνα πρέπει να εμφανίζονται τρεις ευδιάκριτες γραμμές:

- μια επιφανειακή, το υπερκείμενο δέρμα
- μια εν τω βάθει, το ρινικό οστό
- μια σε συνοχή με το δέρμα, ο ρινικός χόνδρος

7) Για αποφυγή σύγχυσης χρειάζεται στροφή της κεφαλής από την μια πλευρά στην άλλη για επιβεβαίωση ότι το ρινικό οστό είναι ξεχωριστό από το δέρμα.

8) Όλοι οι υπερηχογραφιστές που αναλαμβάνουν την αξιολόγηση του κινδύνου από την εξέταση του ρινικού οστού πρέπει να είναι κατάλληλα καταρτισμένοι και να έχουν πιστοποίηση για την ικανότητα εκτέλεσης της εξέτασης.

### Συμπεράσματα

Κάποια μορφή δυσμορφίας είναι αναμενόμενη στην συντριπτική πλειοψηφία των εμβρύων με ανευπλοειδία αλλά ακόμη και με υπερηχογραφικό έλεγχο μεγάλης ακρίβειας ο καθορισμός μικρών παραλλαγών είναι δύσκολος λόγω του υποκειμενικού χαρακτήρα της εξέτασης.

Ένα από τα υπερηχογραφικά σημεία που ίσως μας οδηγήσει σε μια περισσότερο αντικειμενική εκτίμηση είναι το εμβρυϊκό ρινικό οστό. Στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, ένας από τους ισχυρούς δείκτες πρόγνωσης του συνδρόμου Down είναι η απουσία ή η σημαντική υποπλασία του ρινικού οστού όπως φαίνεται στο υπερηχογράφημα.

Η πιο κατάλληλη περίοδος εξέτασης είναι όταν το CRL, κυμαίνεται από 65-74mm. Τότε η συχνότητα απουσίας του ρινικού οστού στο φυσιολογικό πληθυσμό είναι 1.5% ενώ η πιθανότητα για σύνδρομο Down αυξάνει κατά 48 φορές.

Ιδιαίτερα πρέπει να επισημανθεί η σημασία της σωστής απεικόνισης με μέση επιμήκη τομή ενώ η γωνία πρόπτωσης της δέσμης των υπερήχων προς τον επιμήκη άξονα του ρινικού οστού θα πρέπει να είναι 45 μοίρες.

Τέλος καθώς είναι σαφές, ότι όπως και με την αυχενική διαφάνεια ή άλλους δείκτες χρωμοσωμικών ανωμαλιών, η αποτελεσματικότητα του screening εξαρτάται από μια σταθερή μέθοδο, η εκτίμηση του ρινικού οστού θα πρέπει να εισαχθεί στην κλινική πράξη μόνο όταν έχουν εξασφαλισθεί τόσο ο απαιτούμενος τεχνικός εξοπλισμός όσο και η κατάλληλη εκπαίδευση των εξεταστών.

Η εκπαίδευση και η συνεχής επανεκτίμηση των αποτελεσμάτων θα πρέπει να αποτελούν αναπόσπαστο μέρος ενός τέτοιου προγράμματος.

## The nuchal translucency and the nasal bone estimating in the detection of Down Syndrome at the first trimester screening

A. Apostolidis, J. Stamatelos, E. Asimakopoulos, A. Athanasiadis, J. N. Mpontis.

1st Department of Obstetrics & Gynecological Clinic, Aristotle University of Thessaloniki

Correspondence: A. Apostolidis  
7 D. Gounari str.,  
54622 Diagonios Thessaloniki  
Tel. & Fax: 2310 244929  
E-mail: telis60@yahoo.gr

### Summary

The congenital anomalies of the face consist recognizable characteristics of many genetic syndromes. Because of their complex morphology, the typical measurements of most bone facial structures, it is quite difficult to be reproduced during obstetric ultrasound examination, so the their evaluation depends on the ability and the experience of the examiner. One of the few facial characteristics which may be easily reproduced after the appropriate training is the nasal bone.

Langdon Down at 1886, described as main signs of patients with trisomy 21, the loose and "excessive" derma of the neck and the absence or hypoplasia of nasal bone (flat profile). His first observation reached to the evolution of the nuchal translucency measurement during first trimester, a screening method with a high sensitivity in the diagnosis of chromosomal abnormalities.

In 1994 was published the first paper concerning fetal nasal bone evaluation by X-ray imaging and histology report. Efforts for the recognition of the nasal bone during obstetric ultrasound were started in 2001 and three years later, multicentric studies were published with very interesting results.

Like nuchal translucency and for best results in making diagnosis and interpretation of the above, ultrasound evaluation of the nasal



bone should be done by examiners with appropriate training and suitable machines, capable to provide the details for the proper diagnosis and treatment.

*Key words:* nuchal translucency, nasal bone, first trimester ultrasound.

### Βιβλιογραφία

1. Donald I, MacVicar J, Brown TG. Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound. *Lancet* 1958; 1188-95.
2. Α.Π. Σούκα. Το υπερηχογράφημα στις 11-14 εβδομάδες κύησης. *Αρχ Ελλ Ιατρ*, 17(5), Σεπτέμβριος-Οκτώβριος 2000, 463-476
3. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:45-67.
4. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. Lancet* 1998; 352(9125):343-6.
5. Pajkrt E, Mol BW, van Lith JM, Bleker OP, Bilardo CM. Screening for Down's syndrome by fetal nuchal translucency measurement in a high-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12:156-62.
6. Prefumo F, Thilaganathan B. Agreement between predicted risk and prevalence of Down syndrome in first trimester nuchal translucency screening. *Prenat Diagn* 2002; 22:917-8.
7. Lam YH, Lee CP, Sin SY, Tang R, Wong HS, Wong SF, Fong DY, Tang MH, Woo HH. Comparison and integration of first trimester fetal nuchal translucency and second trimester maternal serum screening for fetal Down syndrome. *Prenat Diagn* 2002; 22:730-5.
8. Wapner R, Thom E, Simpson JL, Pergament E, Silver R, Filkins K, Platt L, Mahoney M, Johnson A, Hogg WA, Wilson RD, Mohide P, Hershey D, Krantz D, Zachary J, Snijders R, Greene N, Sabbagha R, MacGregor S, Hill L, Gagnon A, Hallahan T, Jackson L. First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med* 2003; 349:1405-13.
9. Theodoropoulos P, Lolis D, Papageorgiou C, Papaioannou S, Plachouras N, Makrydimas G. Evaluation of first-trimester screening by fetal nuchal translucency and maternal age. *Prenat Diagn* 1998;
10. Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH. Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. *Am J Med Genet* 1997, 69:207-216
11. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. SURUSS Research Group. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003; 7:1-77.
12. Nicolaides KH. The 11-13+6 weeks scan. *Fetal Medicine Foundation, London* 2004. <http://www.fetalmedicine.com/pdf/11-14/english/FMF-English.pdf>
13. S Cicero, D.Longo, G, Rembouskos, C. Sacchini, K. Nikolaides: *Ultrasound. Obst. Gynecol.* 2003;22:31-35
14. Sonek J et al: *Am. J. Obstet.Gynecol.*2002;186:139 - 141.
15. Orlandi F. et al: *Ultrasound. Obst. Gynecol.* 2003;22:36 - 39.
16. Santikcioglou M. et al: *J. Craniofac. Genet. Dev. Biol.* 1994; 14:124-34.
17. Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11-14-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:218-23.
18. Stempfle N. et al: *Pediatr.Radiol.* 1999;29:682 -88.
19. S Cicero, P Curcio, A Papageorgiou, J Sonek, KH Nicolaides .Absent nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14-weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001; 358: 1665-1667.
20. Guis et al *Ultrasound. Obst. Gynecol* 1995;5:304 - 307.