

## CHÝBAJÚCA NOSOVÁ KOSŤ AKO ULTRASONOGRAFICKÝ MARKER CHROMOZÓMOVÝCH ABNORMALÍT V PRVOM TRIMESTRI - ŠTÚDIA V NESELEKTOVANEJ POPULÁCI

Róbert Dankovčik, Alexander Ostró, Radomír Hredzák

Cieľom štúdie bolo zistiť vzťah medzi chýbajúcou nosovou kosťou pri ultrasonografickom vyšetrení v 11.- 14. týždni tehotnosti a chromozómovými abnormalitami. Transabdominálnou alebo vaginálnou sondou sme konsekutívne vyšetrili 356 plodov v rámci integrovaného testu. Pri vizualizácii fetálneho profilu sme zisťovali prítomnosť nosovej kosti. Medián gestačného veku bol 12/2 (11.-14. týždeň). Vizualizácia fetálneho profilu bola úspešná u všetkých plodov. Absenciu nosovej kosti sme zaznamenali u 2 plodov s trizómiou 21 chromozómu, u 1 plodu s Edwardovým syndrómom a u 2 z 352 (0,568%) normálnych plodov. U geneticky normálnych plodov možno detekovať nosovú kosť vo viac ako 99% prípadov.

**Kľúčové slová:** nosová kosť, antenatálny skrining, Downov syndróm, ultrazvuk

### ABSENCE OF NASAL BONE AS THE FIRST TRIMESTER ULTRASONOGRAPHIC MARKER OF CHROMOSOMAL ABNORMALITIES - AN OBSERVATIONAL STUDY IN UNSELECTED POPULATION

**Objective:** To evaluate the association between absence of nasal bone on ultrasound and chromosomal abnormalities in fetuses at 11-14 weeks of pregnancy. **Method:** 356 consecutive fetuses undergoing integrated antenatal screening test were evaluated by transabdominal or vaginal ultrasound to obtain fetal profile. The presence or absence of a nasal bone was noted.

**Results:** The median gestation was 12/2 (11-14 weeks). The fetal profile was successfully examined in all cases. The nasal bone was absent in 2 trisomy 21 fetuses and 1 fetus with Edwards syndrome and in 2 of 352 (0,568%) normal fetuses.

**Conclusion:** Presence of nasal bone could be detected in more than 99% of normal fetuses.

**Key words:** nasal bone, antenatal screening, Down's syndrome, ultrasonography

Gynekol prax 2005; 3 (3): 157-160

#### Úvod

Malý nos, ktorý Langdon Down<sup>(1)</sup> popísal u jedincov s ochorením označovaným po svojom objaviteľovi, je pozorovaný aj pri ďalších 40 genetických syndrómoch<sup>(2)</sup>. V roku 1994 Sandikcioglu a kol.<sup>(3)</sup> v histologicko-rádiologickej štúdii abortov zistili, že nosová kosť je detekovateľná od 42 milimetrovej dĺžky embrya, pričom dĺžka nosovej kosti rastie lineárne s dĺžkou gestácie.

Prenatálna ultrazvuková diagnostika tváre a jej abnormalít bola subjektívne hodnotená do roku 1995, kedy Guis<sup>(4)</sup> uverejnil prvú štúdiu merania dĺžky nosovej kosti od 14.-35. týždňa gravidity u 376 pacientok. Štúdia potvrdila, že dĺžka nosovej kosti rastie proporčne a lineárne s rastom plodu počas gravidity a autori naznačovali možnosť detekcie genetických syndrómov spojených s hypopláziou nosa, vrátane Downovho syndrómu. V štúdii autorov Goldstein a kol.<sup>(5)</sup> z roku 1997 publikovali nomogramy šírky nosa a vzdialenosti nozdril u 302 zdravých plodov. Keeling v roku 1977<sup>(6)</sup> a v roku 1999 Stempfle<sup>(7)</sup> v rádiografickej štúdii 60 plodov s Downovým syndrómom vyšetrených post mortem, poukázali na možnosť využitia ultrasonografického vyšetrenia nosovej kosti ako markera Downovho syndrómu.

V novembri roku 2001 Cicerová a kol.<sup>(8)</sup> referovala o ultrasonografickom vyšetrení fetálneho profilu u 701 plodov medzi 11.-14. týždňom gravidity bezprostredne pred biopsiou chóriových klkov, indikovanou pre pozitívitu v antenatálnom skriningu. Antenatálny skrining bol pre-

vedený a štatisticky vyhodnotený metodikou Fetal Medicine Foundation zhodnotením veku matky a nuchálnej translucencie plodu. Fetálny profil bolo možné vyhodnotiť u všetkých plodov. Absenciu nosovej kosti zistili u 43 z 59 (73%) trizomických plodov a u 3 zo 603 (0,5%) chromozómalne normálnych plodov. Neprítomnosť nosovej kosti zvyšovala riziko Downovho syndrómu viac ako 140-násobne. Prítomnosť riziko redukovala trojnásobne. Štúdia zároveň potvrdila nezávislosť absencie nosovej kosti a patologickej hrúbky šijového prejasnenia, čo by umožňovalo ich spoluzaradenie do jednej skriningovej metódy. V podobne koncipovanej štúdii Monniová a kol.<sup>(9)</sup> dosiahli podobné výsledky.

V júni 2002 publikovala Cicerová a kol.<sup>(10)</sup> výsledky pozorovania nosovej kosti u 1092 plodov ultrasonograficky vyšetrených medzi 11.-14. týždňom tesne pred biopsiou chóriových klkov. U všetkých plodov bolo možné vyšetriť fetálny profil tváre. Neprítomnosť nosovej kosti zaznamenali u 68,4% trizomických plodov. V štúdii potvrdili, že dĺžka nosovej kosti rastie progresívne s dĺžkou embrya, a že aj u trizomických plodov s prítomnou nosovou kosťou sa dĺžka signifikatne nelíši od chromozómalne normálnych plodov.

Nosová kosť plodu sa skladá z dvoch nosových kostí, ktoré splyvajú v synostotické spojenie. K definitívne spojeniu nosových kostí dochádza často až po narodení dieťaťa.

Jednotlivé nosové kosti majú trojuholníkový tvar a vlastné osifikačné centrum. Postupom osifikácie dochádza k ich splynutiu. K ultrasonografickej vizualizácii nosovej kosti dochádza pri dĺžke embrya (CRL) 42 mm. Vyšetrenie fetálneho profilu je technicky možné, ak je plod obrátený „tvárou k sonde“. Rovina rezu tvárou plodu musí byť vedená tak, akoby sme sa snažili prerezať fetálny profil na dve rovnaké časti. Plod musíme zväčšiť tak, aby na obrazovke bola zobrazená lebka plodu a horná časť hrudníka. Insonačný uhol je pri vizualizácii nosovej kosti veľmi dôležitým faktorom podobne, ako pri meraní akéhokoľvek tenkého a podlhovastého útvaru. Takéto objekty sa v ideálnom prípade najľahšie zobrazujú pri insonačnom uhle približne 90 stupňov, t.j., ak je pozdĺžna os nosovej kosti s uhlom insonácie v pravom uhle. Schopnosť vizualizovať nosovú kosť klesá so zmenou insonačného uhla. Detekovateľná je nosová kosť pri limitných insonačných uhloch 135, resp. 45 stupňov. Ak je insonačný uhol paralelný s pozdĺžnou osou nosovej kosti, t.j. zvierá 0, resp. 180 stupňov - nosová kosť arteficiálne „zmizne“.

Pri dodržaní zásad zobrazenia nosovej kosti sú pri vizualizácii fetálneho profilu v oblasti nosa viditeľné 3 echogénne štruktúry. Dve echogénne štruktúry sú paralelne uložené pod sebou nazývané v anglosaskej literatúre „equal sign“. Horná echogénna línia predstavuje kožu na hornej časti nosového chrbta a spodná, väčšinou hrubšia a echogénnejšia línia, predstavuje nosovú kosť. Tretia línia vzdialenejšia od čela plodu predstavuje kožu na špičke nosa. Pod ňou je niekedy viditeľná aj štvrtá línia, ktorá vzniká zobrazením chrupaviek na špičke nosa, alebo vomerálnych kostí.

Ak chýba spodná echogénnejšia a hrubšia línia v „equal signe“, je diagnóza absencie nosovej kosti potvrdená. V niektorých prípadoch je pod hornou líniou kože nosa viditeľná tenká a menej echogénna línia. V takomto prípade taktiež ide o nosovú kosť, ktorá však nie je osifikovaná a preto nález musíme hodnotiť ako „absenciu nosovej kosti“. Taktiež nález tenkej echogénnej bodky v mieste očakávanej nosovej kosti hodnotíme ako jej absenciu. Osifikovaná nosová kosť sa od chrupavky líši tým, že má hyperechogénne centrum s bilaterálnym oslabením echogenity na oboch koncoch. Ďalšou možnosťou odlišenia chrupavky od osifikovanej nosovej kosti je jemné naklá-

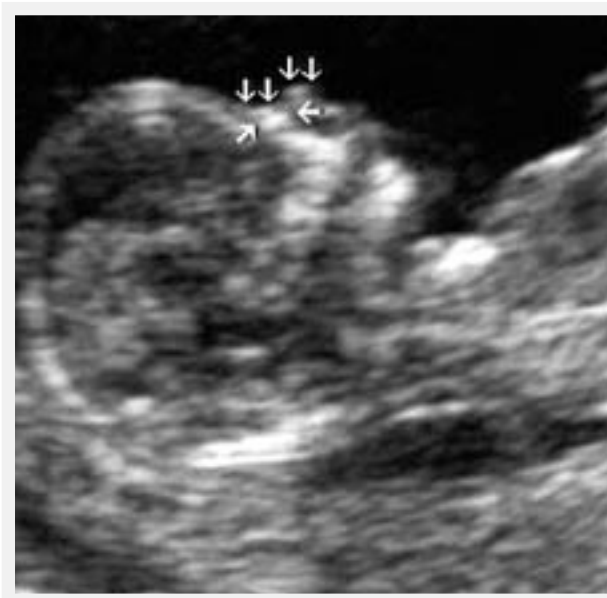
**Obrázok 1.** Fetálny profil so zobrazením nosovej kosti v prvom trimestri. Hrubšie šípky - línia kože nosa, tenká šípka - nosová kosť



ňanie sondy z ideálnej roviny rezu na strany. Nakláňaním sondy a zmenou insonačného uhla sa horší kvalita zobrazenia kože nosa ako aj samotnej nosovej kosti. Pri určitom uhle najprv „zmizne“ línia kože nosa a až neskôr arteficiálne „mizne“ aj línia nosovej kosti, t.j. v určitom uhle nakláňania sondy môžeme docieľiť vizualizáciu nosovej kosti bez echogénnej línie nad ňou. Ak pri tomto manévri mizne najprv echogénna štruktúra pod líniou kože, ide o chrupavku a nález hodnotíme ako absenciu nosovej kosti.

Ultrazvukové vyšetrenie fetálneho profilu a vizualizáciu nosovej kosti limituje niekoľko faktorov. Vyšetrenie nie je technicky možné pri polohe plodu tvárou odvrátenou od sondy alebo tvárou k vyšetrujúcemu. Taktiež je vizualizácia nosovej kosti technicky neuskutočniteľná pri uložení plodu vo vertikálnej rovine. K arteficiálnej detekcii nosovej kosti môže dôjsť, ak prsty rúk plodu ležia trvale na tvári počas vyšetrenia, pričom echogénne články prstov môžu vytvoriť falošný vnem prítomnosti nosovej kosti. Naopak, ak prsty plodu ležia pred tváričkou plodu, môžu zatieniť nosovú kosť a vytvoriť tak arteficiálny vnem absencie nosovej kosti. Pri nedodržaní správneho postupu detekcie nosovej kosti môžu kostené časti maxilly a mediálny okraj orbis oculi vytvárať falošný dojem prítomnosti nosovej kosti. Kvalitu vyšetrenia z technického hľadiska limitujú aj také faktory, ako sú: obezita pacientky, myómy uteru a retroflexia uteru. V niektorých prípadoch sa technické ťažkosti pri ultrasonografickom transabdominálnom vyšetrení podarí eliminovať vyšetrením transvaginálnou sondou. V opačnom prípade je potrebné vyšetrenie zopakovať po naplnení močového mechúra, resp. po zmene polohy plodu. Na spontánnu zmenu polohy plodu nečakáme pasívne. Aby nebolo vyšetrenie z časového hľadiska zdĺhavé, vyzve-me pacientku aby zakašľala, alebo jemným tlakom sondy a následným povolením tlaku snažíme sa vyvolať pohybovú aktivitu plodu.

**Obrázok 2.** Fetálny profil so zobrazením nosovej kosti v prvom trimestri. Zvislé šípky - línia kože nosa, šikmé šípky - nosová kosť



### Materiál a metodika

Do štúdie sme zaradili 356 plodov vyšetrených od decembra 2003 do augusta 2004 na II. gynekologicko-pôrodnickej klinike LF UPJŠ v Košiciach. V sledovanom súbore boli 3 plody z bichoriálnych gemín. Všetkých 353 tehotných bolo vyšetrených ultrasonograficky v rámci integrovaného testu (vek + NT + PAPP-A + T-HCG + uE3 + AFP) jedným vyšetrujúcim ultrasonografistom.

Ultrasonografické vyšetrenie bolo vykonané na USG prístrojoch Aloka 5000 a Toshiba 270 A Sonolayer s 3,5 MHz abdominálnou sondou. V 12 prípadoch (3,39 %) sme vyšetrenie vykonávali vaginálnou sondou pre obezitu pacientky a v 5 prípadoch (1,41 %) pre polohu plodu neumožňujúcu vizualizáciu fetálneho profilu abdominálnym prístupom. Vyšetrenie sa vykonávalo pri dĺžke embrya od 45 mm po 84 mm, pričom sa súčasne merala hrúbka šijového prejasnenia spolu so znázornením fetálneho profilu plodu.

Vyšetrenie fetálneho profilu a zisťovanie prítomnosti fetálnej nosovej kosti sa vykonávalo pri sagitálnej polohe plodu. Keďže osifikovaná kosť neprepúšťa ultrazvukové lúče, vyšetrenie profilu plodu bolo možné len pri prechode ultrazvukového vlnenia (lúčov) zhora, alebo spredu na tvár

**Obrázok 3.** Fetálny profil s chýbajúcou nosovou kosťou v prvom trimestri. Šípky - línia kože nosa. Hviezdička - chýbajúca nosová kosť, echogenita útvaru pod líniou kože nosa zodpovedá chrupavke bez osifikačného centrálného hyperecha



**Obrázok 4.** Fetálny profil v prvom trimestri. Dlaň plodu znemožňuje identifikáciu nosovej kosti



plodu. Po dosiahnutí sagitálneho rezu sme mierne nakláňali ultrasonografickú sondu, aby sme sa vyvarovali falošne pozitívnemu nálezu nosovej kosti, ktorý môže vzniknúť echo pozitívnu líniou kože nosa.

Jemným nakláňaním sondy sa obe štruktúry odseparovali<sup>(8)</sup>.

U všetkých pacientok boli zaznamenané demografické údaje a vykonané odbery v rámci integrovaného testu. U všetkých pacientok, u ktorých bola indikovaná invazívna antenatálna diagnostika (pozitívny výsledok skriningu, vek a iné indikácie), sme získali výsledok amniocentézy. U ostatných pacientok sme status novorodenca overovali na troch neonatologických oddeleniach, na ktorých nami vyšetované pacientky rodili.

Štatistické vyhodnotenie distribúcie veku matiek v čase pôrodu sme vykonali počítačovým programom ALPHA verzie 6.2 výrobcu Logical Medical System - London.

### Výsledky

V sledovanom súbore sme vyšetřili ženy vo veku od 17 do 42 rokov v čase vypočítaného termínu pôrodu (medián 27 rokov). Medián CRL bol 59 mm (45-84 mm), čo zodpovedá 12/2 gestačného veku. U všetkých 356 plodov sa podarilo realizovať vyšetrenie fetálneho profilu. U 317 pacientok bolo vyšetrenie fetálneho profilu úspešné pri prvom vyšetrení (89 %). U 39 pacientok bolo vyšetrenie úspešne realizované s odstupom 3-5 dní (11 %). V prípade, že plod bol v polohe, pri ktorej USG lúče neprechádzali zhora, alebo spredu na tvár plodu, sme vyzvali pacientku aby zakašľala, alebo sme jemným poklopom na podbrušie pacientky, alebo jemným tlakom sondy sme vyvolali pohybovú aktivitu plodu a vyšetrenie sme realizovali až pri optimálnej polohe plodu. V 17 prípadoch (4,8 %) sme vyšetrenie vykonali vaginálnou sondou.

Z 356 vyšetrených plodov sme v 5 prípadoch zistili neprítomnosť nosovej kosti. Z 5 prípadov neprítomnosti nosovej kosti pri vizualizácii fetálneho profilu boli 3 plody s verifikovanou chromozómovou abnormalitou (2 x M. Down, 1x M. Edwards). V dvoch z 5 prípadov sa narodili

**Obrázok 5.** Fetálny profil v 15 + 6 t.g. Hrubé šípky - línia kože nosa a chrupavky nosa. Tenká šípka - nosová kosť



li zdravé deti (2 z 352 = 0,568 %). V jednom prípade, kedy sme nosovú kosť detekovali, sa pri amniocentéze z vekovej indikácie (41 rokov) potvrdil Klinefelterov syndróm.

### Diskusia

V 90 rokoch sa možnosť skríningu Downovho syndrómu presunula do prvého trimestra, a to vďaka citlivým markerom PAPP-A a voľnej podjednotke HCG v kombinácii s citlivým ultrazvukovým markerom - šijovým prejasnením (nuchal translucency). Tieto markery spolu s vekom matky dosahujú až 90 % senzitivitu.

V roku 1999 Wald a kol.<sup>(11)</sup> prví publikovali možnosť „integrovat“ markery prvého a druhého trimestra do jednotného testu so senzitivitou až 94 % pri 5 % hladine falošnej pozitivity. Ďalšie zvýšenie efektivity multimarkerového skríningu Downovho syndrómu môžu zabezpečiť len nové markery ultrasonografické a biochemické<sup>(12)</sup>.

Vyšetrenie fetálneho profilu a detekcia prítomnosti nosovej kosti sa javí ako veľmi perspektívny marker chromozómových abnormalít plodu. Jeho identifikácia nie je komplikovaná, i keď si vyžaduje zaškolenie a skúsenosti. Naša štúdia na neselektívnej vzorke tehotných žien zistila, že nosová kosť bola identifikovateľná u 99,432 % zdravých detí.

Práca Cicerovej a kol.<sup>(8)</sup> potvrdila, že ultrazvukové markery, nuchálna translucencia a chýbanie nosovej kosti sú nezávislé a preto sa v skríningu môžu vzájomne používať, čím zvyšujú efektívnosť skríningu Downovho syndrómu.

### Literatúra

- Langdon Down J. Observations on an ethnic classification of idiots. Clin. Lectures and Reports, London Hospital, 1866; 3: 259-262.
- Jones K L. Smith's recognizable patterns of human malformations. VB Saunders 4<sup>th</sup> Ed, London 1988.
- Sandikcioglu M, Molsted K, Kjaer L. The prenatal development of the human nasal and vomeral bones. J. Craniofac Genet Dev Biol 1994; 14: 124-134.
- Guis F, Ville Y, Vincent Y, et al. Ultrasound evaluation of the length of the fetal nasal bones throughout gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 1995; 5: 304-307.
- Goldstein I, Tamir A, Itskovitz-Eldor J, et al. Growth of the fetal nose width and nostril distance in normal pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol 1997; 9: 35-38.
- Keeling JW, Hansen BF, Kjaer I. Pattern of malformations in the axial skeleton in human trisomy 21 fetuses. Am J Med Genet 1997; 68: 466-471.
- Stempfle N, Hutten Y, Fredouille C, et al. Skeletal abnormalities in fetuses with Down's syndrome: a radiographic post mortem study. Pediatr Radiol 1999; 29: 682-688.
- Cicero S, Curcio P, Papageorgiou A, et al. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. Lancet, 2001; 358: 1665-1667.

Priradenie detekcie nosovej kosti k skríninovému testu NT+vek matky zvyšuje jeho senzitivitu zo 75 % na 92,4 % pri 5 % falošnej pozitivite. Až 97,5 % senzitivitu by dosiahol integrovaný test po pridaní nosovej kosti k NT, PAPP-A, HCG, uE3 a AFP<sup>(13)</sup>.

Základnou úlohou primárnej starostlivosti v prevencii vrodených chýb a dedičných ochorení je vyhľadávanie (skrínin) rizikových gravidít. Invazívne vyšetrenia sú indikované v tých prípadoch, kedy riziko postihnúť plodu prevyšuje riziko výkonu pre plod<sup>(14)</sup>. Detekcia fetálneho profilu a nosovej kosti predstavuje nenáročnú a pritom vysoko efektívne zlepšenie multimarkerového skríningu. Prináša nielen vyššiu senzitivitu skríninových metód, ale skundárne znižuje počet invazívnych výkonov a fetálnych strát s nimi spojených. Na druhej strane, zvyšuje náročnosť a spoluzodpovednosť vyšetrujúceho ultrasonografistu na výsledku skríninovému testu.

### Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Róbert Dankovčík, PhD.  
II. gynekologicko-pôrodnická klinika  
Rastislavova 43, 040 00 Košice  
e-mail: dankovcik@mail.pvt.sk

prof. MUDr. Alexander Ostró, CSc., MUDr. Radomír Hredzák  
II. gynekologicko-pôrodnická klinika LF UPJŠ a FN LP, Rastislavova 43, Košice

- Monni G, Zoppi MA, Ibba RM. Absence of nasal bone and detection of trisomy 21. Lancet, 2002; 359: 1343.
- Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, et al. Fetal nasal bone length in chromosomally normal and abnormal fetuses at 11-14 weeks of gestation. J Matern Fetal Neonatal Med 2002; 11: 400-402.
- Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. N Engl J Med 1999; 341: 461-467.
- Stejskal D, Nedvěd P, Břešťák M, a spol. Integrace antenatálního screeningu Downova syndromu v I. a II. trimestru (návrh screeningového protokolu). Čes Gynekol 2002; 67: 138-143.
- Cuckle H. Time for total shift to first-trimester screening for Down's syndrome. Lancet 2001; 17: 1658-1659.
- Kapras J, Calda P. Indikace invazivních metod prenatalní diagnostiky chromozomálních aberací. Čes Gynek 2000; 65: 367-370.