

# Faciálne markery chromozómových abnormalít v prvom a druhom trimestri

Svetlana Jánošová, Róbert Dankovčík,  
Tatiana Koipish, Kamil Hatiar, Andrea Vašková

*Napriek celosvetovej preferencii prvotrimestrálneho skríningu pri odhaľovaní gravidít s vysokým rizikom aneuploidíí má druhotrimestrálne sonografické vyšetrenie plodu a genetický sonogram stále veľký význam. Dôvodom je neexistujúci plošný prvotrimestrálny skrínig a optimálne obdobie na spoľahlivejšiu diagnostiku vrodených chýb plodu. Vyšetrenie tváre plodu patrí medzi dôležité súčasti prenatalnej sonografie, a to nielen počas druhého trimestra gravidity. Faciálne markery objavené v priebehu posledných 20 rokov sa v rôznej miere podieľajú na zvýšení senzitivity a znížení falošnej pozitivity skrínigových programov chromozómových abnormalít u plodov.*

**KLúčové slová:** prvý trimester, druhý trimester, faciálne markery, chromozómové abnormality

## **Facial markers of chromosomal abnormalities in first and second trimester**

*Despite the worldwide preference of first-trimester screening for the detection of pregnancy with high risk of aneuploidy, second-trimester ultrasound examination of the foetus and genetic sonogram are still of great importance. It is due to the non-existent prevalent first-trimester screening and the optimal time for more reliable diagnosis of congenital foetal abnormalities. Assessment of foetal face is one of the important components of prenatal sonography, not only during the second trimester of pregnancy. Facial profile markers discovered in the course of recent 20 years have been involved in varying degrees in increasing sensitivity and reducing the false positivity in screening programs of chromosomal abnormalities in foetuses.*

**Keywords:** first trimester, second trimester, facial markers, chromosomal abnormalities.

Gynekol. prax 2018; 16 (3): 138-143

## Úvod

Trizómia 21. chromozómu je najčastejšou chromozomálnou aberáciou u človeka. Ide o genetické ochorenie, ktorého podstatou je prítomnosť nadpočetného chromozómu 21 v ľudskom genóme. Jej fenotypovým prejavom je Downov syndróm. Vyskytuje sa s frekvenciou 1 na 750 živonarodených novorodencov<sup>(1)</sup>.

Najdôležitejším prenatalným skrínigovým testom Downovho syndrómu je prvotrimestrálny kombinovaný test. Kombináciou výsledkov sérových koncentrácií PAPP-A a voľného  $\beta$ -hCG a sonograficky získanej hodnoty šijového prejasnenia v prvom trimestri možno odhaliť až 90 % rizikových gravidít pri 5 % miere falošnej pozitivity<sup>(2,3)</sup>. Pridaním ďalších prvotrimestrálnych markerov (nosová kosť, ductus venosus, trikuspidálna regurgitácia) ku kombinovanému testu možno docieľiť 95 % senzitivitu pri zachovaní 5 % miery falošnej pozitivity<sup>(4-6)</sup>.

Na Slovensku je celoplošný prvotrimestrálny skrínig Downovho syndrómu stále veľký problém. V štatistických analýzách NCZI (Národné centrum zdravotníckych informácií) z posledných rokov chýbajú relevantné údaje o prenatalnom skrínigu a prenatalnej diagnostike vôbec. Povinným skrínigovým testom je stále druhotrimestrálny tripple test, dokonca akceptovaný aj vo forme double testu, ktorého senzitivita je približne 65 % pri 5 % miere falošnej pozitivity<sup>(7-10)</sup>. Okrem toho každá žena, ktorá dosiahne v čase narodenia dieťaťa 35 rokov, je automaticky pozitívna na skrínig. Ak bude aj na Slovensku pokračovať celosvetový trend nárastu žien rodiacich vo vyššom veku (nad 35 rokov ich v roku 2016 bolo viac ako 17 %), počet prípadov indikovaných na invazívnu prenatalnú diagnostiku môže byť za krátky čas alarmujúci<sup>(8,10)</sup>.

Aj preto druhotrimestrálny genetický sonogram, koncipovaný viacerými autormi v 90. rokoch, zohráva v skrínigu chromo-

zomálnych aberácií dôležitú úlohu. Jeho cieľom je na základe prítomnosti či neprítomnosti štruktúrnych abnormalít plodu, či prítomnosti „soft markerov“ chromozomálnych aberácií prehodnotiť pôvodné riziko, stanovené predchádzajúcou skrínigovou metódou (vek, biochemický skrínig, anamnéza). Vyšetrením štatisticky najvýznamnejších softmarkerov s vysokými hodnotami pozitívnych pravdepodobnostných pomerov (LR, likelihood ratio), medzi ktoré patria aj faciálne markery, možno v priebehu druhotrimestrálneho ultrazvuku odhaliť viac ako 90 % plodov s Downovým syndrómom pri zachovaní akceptovateľnej miery falošnej pozitivity pod 5 %, a tým znížiť počet prípadov indikovaných na invazívnu prenatalnú diagnostiku<sup>(11-16)</sup>.

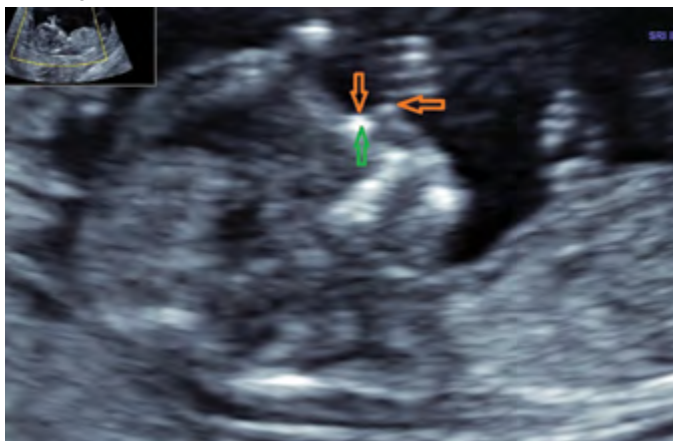
## Faciálne markery v prvom trimestri

Objav ďalších prvotrimestrálnych markerov, ako bola absencia nosovej kosti, trikuspidálna regurgitácia či abnormálny prietok v ductus venosus, posunul prvotrimestrálny skrínig medzi vrcholné metódy prenatalnej diagnostiky, a to nielen chromozomálnych aberácií u plodov<sup>(6,12,17)</sup>.

Vyšetrenie nosovej kosti v prvom trimestri je dnes už takmer neoddeliteľnou súčasťou včasného skrínigu chromozomálnych aberácií napriek tomu, že mnoho autorov zaoberajúcich sa rozsiahlymi štúdiami o USG vyšetrení nosovej kosti v tomto období upozorňuje na náročnosť metodiky a závažnosť nesprávnej interpretácie tohto vyšetrenia (falošná pozitivita či negativita). Metóda vyšetrenia je stanovená a certifikovaná nadáciou FMF v Londýne<sup>(18)</sup>.

K zásadám vyšetrenia patrí: dĺžka embrya viac ako 42 mm, plod musí byť obrátený „tvárou“ k sonde, zobrazovaná len horná časť hrudníka a hlava plodu, midsagitálna rovina tváre plodu, in-

**Obrázok 1.** Zobrazenie fetálneho profilu so zobrazením nosovej kosti v prvom trimestri



oranžová zobrazuje 2 menej echogénne línie – špička nosa a koža v oblasti chrbta nosa, zelená zobrazuje nosovú kosť

sonačný uhol približne 90 stupňov. Pri dodržaní zásad zobrazenia nosovej kosti sú v oblasti nosa viditeľné 3 echogénne štruktúry (**obrázok 1**). Dve echogénne štruktúry sú paralelne uložené pod sebou (equal sign). Horná línia predstavuje kožu v oblasti chrbta nosa a spodná, echogénnejšia, predstavuje nosovú kosť. Tretia línia vzdialenejšia od čela plodu predstavuje kožu na špičke nosa. Ak chýba spodná echogénnejšia línia v equal sign, je diagnóza absencie nosovej kosti potvrdená. Absencia sa opisuje aj vtedy, ak sa spodná línia zobrazuje menej echogénne ako kožná línia, alebo ak sa nosová kosť zobrazuje ako echogénna bodka. USG vyšetrenie nosovej kosti limituje niekoľko faktorov: tvár plodu odvrátená od sondy alebo k vyšetrujúcemu, vertikálna poloha plodu, prsty rúk plodu na tvári alebo pred tvárou. Medzi ďalšie patrí: obezita pacientky, myómy uteru, retroflexia uteru<sup>(8)</sup>. Prvýkrát absenciu nosovej kosti opísala Cicerová v roku 2001 a to u 73 % trizomických plodov a len u 0,5 % zdravých plodov medzi 11. a 14. týždňom gravidity<sup>(19)</sup>. Nosová kosť ako marker je nezávislá od nuchálnej translucencie a rastie progresívne s dĺžkou embrya, a to aj u plodov s trizómiou 21<sup>(20)</sup>. Absencia nosovej kosti bola zaznamenaná aj u plodov s inými aneuploidiami (53 % u plodov s trizómiou 18 a u 45 % plodov s trizómiou 13)<sup>(21)</sup>. Absencia nosovej kosti ako marker aneuploidií zvýši senzitivitu prvotrimestrálneho skríningu na 95 % pri 5 % miere falošnej pozitivity<sup>(5,22)</sup>.

Dôsledkom snahy o ďalšie zvýšenie senzitivity skríningu aneuploidií bolo hľadanie a objav ďalších faciálnych markerov, medzi ktoré patrí vyšetrenie *frontomaxilárneho faciálneho (FMF) uhla*. Podstatou širokého frontomaxilárneho uhla u plodov s trizómiou 21 je prítomnosť plochej tváre, ktorá je charakteristickou fenotypovou črtou Downovho syndrómu<sup>(23)</sup>. Lauridsen a kol. pri vyšetrení 31 potratených plodov s trizómiou 21 zistili, že obidva komponenty tvrdého podnebia, maxila a podnebné kosti sú kratšie ako u chromozomálne normálnych plodov. Tento fakt je spôsobený pomalším rastom maxily v porovnaní s rastom mandibuly<sup>(24)</sup>. Metodiku vyšetrenia znázorňuje **obrázok 2**. FMF uhol sa vyšetruje v prísnej midsagitálnej rovine pomocou 2D alebo 3D technológie, veľkosť uhla klesá s gestačným vekom plodu a je nezávislý od hrúbky šijového prejasnenia a prvotrimestrálnych biochemických markerov<sup>(4,25)</sup>. V Sonekovej štúdii bol uhol väčší ako 85 stupňov u 69 % plodov s Downovým syndrómom a len u 5 % zdravých plodov<sup>(26)</sup>. Integráciou tohto markera do prvotrimestrálneho skríningu sa zvýši miera detekcie z 90 % na 94 % pri 5 % miere faloš-

**Obrázok 2.** Vyšetrenie FMF uhla v prvom trimestri

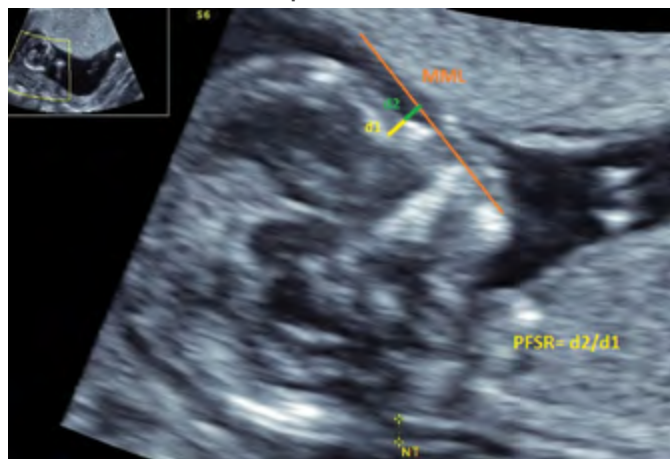


V správnej rovine zobrazujeme špičku nosa, telencephalon a šijové prejasnenie, tvrdé podnebie má pravidelný tvar. FMF uhol je definovaný ako uhol medzi líniou prechádzajúcou horným okrajom podnebia a líniou prechádzajúcou okrajom frontálnej kosti.

nej pozitivity<sup>(4)</sup>. Ako však uvádzajú autori a ukazuje súčasná prax, napriek potenciálu tohto markera, vzhľadom na časovú a technickú náročnosť nebolo vyšetrenie FMF uhla začlenené medzi štandardné súčasti prvotrimestrálneho skríningu<sup>(4,25)</sup>.

V najnovšej štúdii sa Bakker snaží o ešte detailnejšie vyšetrenie tváre plodu a odhalenie jej abnormalít (defekty, mikrognatia) vyšetrením typických druhotrimestrálnych markerov (nosová kosť – NB, prenazálny edém – PNT, pomer PNT/NB, index prefrontálneho priestoru – PFSR a iných) v prvom trimestri, a to u plodov s aneuploidiou, rázštepom podnebia či hypopláziou mandibuly<sup>(27)</sup>. Výsledky štúdie poukazujú na možné použitie ďalších faciálnych markerov na zvýšenie senzitivity prvotrimestrálneho skríningu aneuploidií. Rast nosovej kosti a prenazálneho tkaniva pokračuje s dĺžkou plodu (CRL), avšak hoci pomer PNT/NB je v druhom a treťom trimestri konštantný, v prvom trimestri klesá s vekom plodu, pretože rast prenazálneho tkaniva je v tomto období pomalší ako rast nosovej kosti. Keďže absencia nosovej kosti a zvýraznený prenazálny edém boli pozorované u väčšiny plodov s trizómiou 21 a 18, je pomer PNT/NB ako marker aneuploidií použiteľný aj v prvom trimestri. Inak je to pri PFSR (*index prefrontálneho priestoru*), **obrázok 3**. Jeho hodnota narastá s dĺžkou plodu (CRL) na rozdiel od druhého a tre-

**Obrázok 3.** Meranie PFSR v prvom trimestri



MML – mandibulo-maxilárna línia,  $d_1$  – vzdialenosť od okraja frontálnej kosti po okraj kože,  $d_2$  – vzdialenosť od okraja kože po MML líniu

**Obrázok 4. Technika merania nosovej kosti v druhom trimestri**

v prísnej midsagitálnej rovine rezu tváre pod uhlom približne 45° zobrazujeme čelovú kosť, nosovú kosť, špičku nosa, tvrdé podnebie, vomer a corpus callosum

tieho trimestra, kde zostáva konštantný. Postupný nárast PFSR v tomto období je pravdepodobne spôsobený rýchlejšim rastom maxily oproti prenatalnému edému. Štúdia tiež ukazuje, že meranie PFSR u normálnych či abnormálnych plodov má svoju limitáciu hlavne pre malé rozmery tváre plodu a problémy v identifikácii jej orientačných anatomických bodov. Použitím tohto markera v prvom trimestri bolo odhalených o polovicu menej trizomických plodov ako v druhom trimestri<sup>(27)</sup>.

## Faciálne markery v druhom trimestri

### Nosová kosť

U plodov s Downovým syndrómom sa v dôsledku oneskorenej a spomalenej kostnej maturácie objavujú nosové kosti neskôr a ich absencia je pozorovaná v širšom rozmedzí v priebehu gravidity (14. – 25. gestačný týždeň)<sup>(22,28)</sup>. Je potrebné zdôrazniť, že nosové kosti sa vyvíjajú ako dve samostatné štruktúry a ich vývin a rast sa môžu vzájomne líšiť. V priebehu gravidity sa tieto rozdiely vyrovnávajú<sup>(17,28)</sup>. Sonek a Nicolaides v roku 2002 prvýkrát počas druhotrimestrálneho sonografického vyšetrenia opí-

sali absenciu a hypopláziu nosovej kosti u troch plodov s Downovým syndrómom. Vo svojej štúdii tiež opísali správnu techniku vyšetrenia nosovej kosti, ktorá sa používa dodnes (**obrázok 4**)<sup>(29)</sup>. Na rozdiel od vyšetrenia nosovej kosti v prvom trimestri, kde je ultrazvuková sonda paralelná s pozdĺžnou osou nosovej kosti a insonačným uhlom 90 stupňov, v druhom trimestri sa odporúča dodržať uhol 45 stupňov s rešpektovaním pozdĺžnej osi nosovej kosti, aby sa zamedzilo rozptylu USG lúča o okraje nosovej kosti<sup>(14)</sup>.

V rámci genetického sonogramu sa nosová kosť ako marker posudzuje z dvoch hľadísk: 1. absencia nosovej kosti alebo 2. hypoplázia nosovej kosti<sup>(30,31)</sup>. Ak je kritériom pozitivity vyšetrenia absencia nosovej kosti, senzitivita vyšetrenia je nižšia (35 % až 57 %), ale falošná pozitivita nadobúda extrémne nízke hodnoty (0 % až 3,7 %)<sup>(17,20,29,30,31)</sup>. Senzitivita genetického sonogramu pridaním absencie nosovej kosti ako markera medzi ostatné sa týmto vyšetrením zvýši z 83 % na 90 % pri zachovaní pôvodnej miery falošnej pozitivity<sup>(31)</sup>. Na to, aby sa ako marker mohla použiť tzv. hypoplázia nosovej kosti, bolo nutné vytvoriť sonografické nomogramy dĺžky nosovej kosti pre druhý trimester gravidity, ktoré rešpektujú vlastnosti a charakter danej populácie<sup>(30,31)</sup>. Najpoužívanejšou metódou hodnotenia stupňa hypoplázie nosovej kosti v súčasnej praxi je metóda podľa Bundukiho: ak sa za hranicu (cut-off) pre hypoplastickú nosovú kosť stanoví 5. percentil pre daný gestačný vek plodu, dosiahne sa senzitivita vyšetrenia 59,1 % pri 5,1 % miere falošnej pozitivity<sup>(32)</sup>.

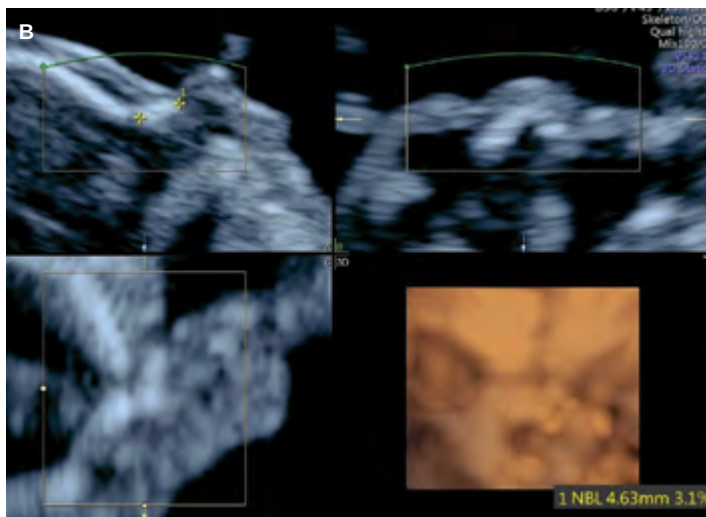
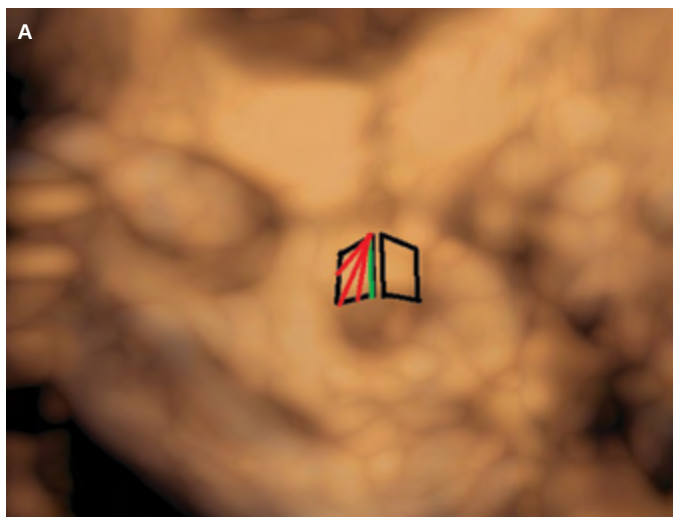
Pri vyšetrení nosovej kosti v druhom trimestri je potrebné mať na zreteli, že vyšetrujeme dve nosové kosti, ktoré nemajú rovnomerný tvar, líšia sa svojím rastom, a teda aj dĺžkou. Pomocou multiplanárneho zobrazenia môžeme vyšetriť obidve nosové kosti, upraviť midsagitálnu rovinu rezu fetálnej tváre a optimalizovať insonačný uhol (**obrázok 5**). Benoit a Chaoui prvýkrát vo svojej štúdii pomocou 3D sonografie demonštrovali unilaterálnu absenciu nosovej kosti v kombinácii s hypoplastickou či normálnou nosovou kosťou<sup>(17)</sup>.

### Prenazálny edém

U plodov s trizómiou 21. chromozómu sú v dôsledku zníženej elasticity kože miesta na tele charakterizované nadbytk-

**Obrázok 5. A.** 3D zobrazenie nepravidelného tvaru nosových kostí a možné správne (zelená línia) a nesprávne (červené línie) roviny merania jej dĺžky.

**B.** Korekcia insonačného uhla a midsagitálnej roviny pomocou 3D.



Obrázok 6. Technika merania prenazálneho edému.



Prenazálny edém je definovaný ako najkratšia vzdialenosť medzi predným okrajom najnižšie uloženej časti frontálnej kosti (v mieste spojenia s nosovou kosťou, ak je prítomná) a povrchom kože vpredú.

kom spojivového tkaniva. V oblasti tváre nad koreňom nosa sa u týchto plodov objavuje presiaknutie podkožného tkaniva opísané ako prenazálny edém<sup>(33,34)</sup>. Maymon vo svojej štúdií opísal spôsob USG vyšetrenia a merania prenazálneho edému, ktorý sa používa dodnes (obrázok 6)<sup>(33,34,35)</sup>. Taktiež autor ako prvý demonštroval prítomnosť prenazálneho edému u 58 % plodov s Downovým syndrómom medzi 14. a 27. gestačným týždňom<sup>(33)</sup>. Persico a kol. stanovili referenčné hodnoty pre prenazálnu vrstvu tkaniva, ktorá bola u zdravých plodov od 2,4 mm v 16. týždni do 4,6 mm v 24. týždni. Nad 95. percentilom bola hrúbka prenazálneho tkaniva u viac ako 73 % plodov s Downovým syndrómom, pričom jeho prítomnosť bola nezávislá od iných markerov (hypoplázia nosovej kosti, ventrikulomegália, šíjový edém)<sup>(35)</sup>. Ak sa prenazálny edém integruje do výpočtu predikcie rizika pre trizómiu 21 k ostatným markerom (nosová kosť, šíjová riasa), v kombinácii s biochemickými markermi vzrastie miera detekcie genetického sonogramu na 83 %, resp. 90 % pri 1 %, resp. 3 % falošnej pozitivite, čo sú hodnoty porovnateľné s prvotrimestrálnym skríningovým programom<sup>(36)</sup>.

Integráciou merania nosovej kosti a prenazálneho edému do jedného markera, *PNT/NB pomer*, sa výrazne zvýši senzitivita trizómie 21 oproti tomu, ak sa oba markery používajú samostatne<sup>(33,34)</sup>. *PNT/NB pomer* je stabilný v priebehu druhého a tretieho trimestra u všetkých plodov. Zatiaľ čo u normálnych plodov dosahuje priemernú hodnotu 0,61, u plodov s Downovým syndrómom je výrazne vyšší (1,5)<sup>(12)</sup>.

### Frontomaxilárny faciálny uhol

Podobne ako v prvom trimestri, FMF angle možno vyšetrit' aj v druhom trimestri. Frontomaxilárny faciálny uhol bol definovaný ako uhol medzi horným povrchom tvrdého podnebia a frontálnou kosťou v midsagitálnej rovine tváre plodu<sup>(26)</sup>. Zaujímavý fakt v technike vyšetrenia FMF uhla prináša Molina. V prvom trimestri sa podnebie a vomer zobrazujú ako jednotná štruktúra, preto pri meraní prvú priamku vedieme pozdĺž jej horného okraja (podnebie – vomer komplex). V druhom trimestri však možno diferencovať podnebie a vomer ako samostatné štruktúry, ktoré spolu súvisia<sup>(37)</sup>. Molina pri meraní FMF uhla vedie prvú

Obrázok 7. Technika merania FMF uhla v druhom trimestri.



líniu cez horný okraj podnebia, ktoré sa zobrazuje ako echogénna línia, ktorá vpredú vychádza z maxily šikmo dole k bazilárnej časti okcipitálnej kosti. Vomer sa zobrazuje ako menej echogénna štruktúra, ktorá má na povrchu nepravidelný konvexný tvar. Vychádza vpredú z maxily a smeruje k sfenoidálnej kosti. Druhá línia je vedená cez predný okraj frontálnej kosti (obrázok 7)<sup>(37)</sup>.

Vyšetrenie frontomaxilárneho uhla ako markera Downovho syndrómu ani v rámci genetického sonogramu nezaznamenalo výraznejšie uplatnenie. Dôvodom je opäť náročnosť metódy a fakt, že kombináciou s inými významnejšími markermi (nosová kosť, prenazálny edém) sa výraznejšie nezvyší miera detekcie Downovho syndrómu prenatalne<sup>(38)</sup>.

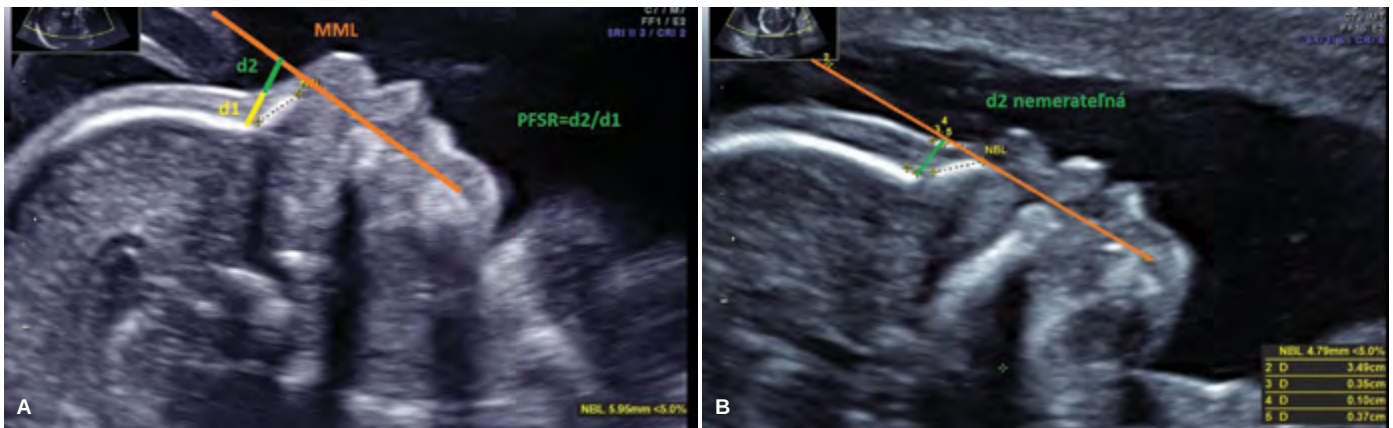
### Index prefrontálneho priestoru

Meranie PFSR vychádza z prítomnosti abnormálnej veľkosti maxily (hypoplázia strednej časti tváre) a prenazálneho edému u plodov s Downovým syndrómom, podobne ako pri meraní frontomaxilárneho uhla, avšak pri meraní PFSR sa môžeme vyhnúť línii prechádzajúcej cez tvrdé podnebie, preto sa zdá táto metóda jednoduchšia a viac reprodukovateľná<sup>(24,39)</sup>. Pri USG vyšetrení sa tvár plodu opäť zobrazuje v midsagitálnej rovine podobne ako pri vyšetrení ostatných faciálnych markerov (obrázok 8). V tejto rovine je potrebné jasne identifikovať predný okraj mandibuly, maxily, okraj frontálnej kosti a kožu vo frontálnej oblasti. Referenčný bod je umiestnený na prednom okraji mandibuly tesne pod zubnými alveolami. Línia prechádza referenčným bodom a okrajom maxily (mandibulo-maxilárna línia, MML) a je predĺžená až do oblasti predhlavie plodu. Merame dve vzdialenosti,  $d_1$  a  $d_2$ . Vzdialenosť  $d_1$  je určená vzdialenosťou medzi predným okrajom frontálnej kosti a povrchom kože v línii, ktorá je približne paralelná s líniou prechádzajúcou dolným okrajom maxily. Druhá vzdialenosť  $d_2$  sa nachádza v tej istej rovine, ako merame  $d_1$ . Začína sa v bode, kde sa končí vzdialenosť  $d_1$ , a pokračuje až do miesta, kde sa stretáva s líniou MML. Index prefrontálneho priestoru sa vypočíta z ich pomeru:  $PFSR = d_2/d_1$ .

Hodnoty PFSR u plodov s trizómiou 21 sú výrazne nižšie ako u chromozomálne normálnych plodov. Nejaví asociáciu so žiadnym iným markerom aneuploidii<sup>(39)</sup>.

Yazdi a kol. publikovali štúdiu, v ktorej zistili hodnoty PFSR pod 5. percentilom u 5 % zdravých plodov a u 80 % plodov s tri-

Obrázok 8. A. Technika merania PFSR



MML – mandibulo-maxilárna línia,  $d_1$  – vzdialenosť od spodného okraja frontálnej kosti k povrchu kože nad koreňom nosa,  $d_2$  – vzdialenosť od začiatku  $d_2$  do miesta spojenia s MML.

B. Nemerateľná vzdialenosť  $d_2$  pri hypoplastickej maxile u plodu s Downovým syndrómom.

zómou 21<sup>(16)</sup>. Vos a kol. v roku 2015 publikovali rozsiahlu štúdiu, v ktorej vyšetřovali všetky faciálne markery (nosová kosť, prenazálny edém, pomer prenazálny edém/nosová kosť a PFSR) v druhom a treťom trimestri gravidity. Do štúdie bolo začlenených 159 plodov s Downovým syndrómom. Merania boli realizované retrospektívne podľa štandardov opísaných v predchádzajúcich štúdiách<sup>(40)</sup>. Zo štúdie vyplýva, že faciálne markery patria medzi excelentné druhotrimestrálne markery, pričom najvyššiu mieru senzitivity dosiahol pomer PNT/NB (86,2 %), nasledovaný PFSR (79,7 %), PT (63,4 %) a NB (61,9 %). Všetky markery boli pozitívne v 33,6 % prípadov a aspoň jeden bol prítomný u 95,3 % prípadov. Na základe získaných údajov autori vytvorili hodnoty pozitívnych a negatívnych pravdepodobnostných pomerov LR (tabuľka 1)<sup>(15)</sup>.

Rozsiahla štúdia Kagana a kol. je zameraná na vyšetřenie faciálnych markerov u ďalších aneuploidií, a to trizómie 13, 18, triploidie a monozómie X (Turnerov syndróm). Nosová kosť nebola prítomná alebo bola kratšia u 50 % plodov s trizómiou 13, 18 a triploidiou. Pri všetkých aneuploidiách bola prítomnosť prenazálneho edému nesignifikantná. Hodnoty PNT/NB pomeru a PFSR ani v jednom prípade nedosahujú porovnateľné hodnoty miery detekcie s predchádzajúcimi štúdiami. Z toho vyplýva, že vyšetřenie faciálnych markerov má nezastupiteľný význam hlavne v prenatalnej diagnostike plodov s trizómiou 21<sup>(41,42)</sup>.

## Záver

Prenatálna sonografia dnes umožňuje predikovať väčšinu gravidít s chromozomálnymi aberáciami či už obrovským počtom overených štúdií zaoberajúcich sa prenatalným skrýningom,

technickými pokrokmi v oblasti ultrazvukovej techniky a neustálym vzdelávaním a tréningom sonograférov vykonávajúcej prenatalnú diagnostiku. Skrýning aneuploidií v druhom trimestri je vzácny v krajinách s dobre organizovaným prvotrimestrálnym programom (90 % populácie v Dánsku, vo Francúzsku). V mnohých krajinách (Anglicko, Holandsko) však dosahuje neakceptovateľné hodnoty (20 – 32 % populácie), preto má druhotrimestrálny skrýning aneuploidií stále veľký význam<sup>(14,16)</sup>.

Vyšetřenie faciálnych markerov v prvom trimestri je doplnčím vyšetřením k prvotrimestrálnemu kombinovanému testu a jeho cieľom je zvýšiť už aj tak vysokú mieru detekcie chromozomálnych aberácií. Ako uvádzajú posledné štúdie, nie všetky markery (PFSR, FMF uhol) sú vhodné na tento účel<sup>(3)</sup>. Vyšetřenie druhotrimestrálnych faciálnych markerov je neoddeliteľnou súčasťou genetického sonogramu. Ako uvádza Sonek, pri hodnotení markerov aneuploidií v druhom trimestri je tendencia posudzovať ich rovnako pri každom vyšetření bez ohľadu na to, aký je to marker a či sa nachádza izolovane, či spolu s ostatnými markermi. Je dôležité poznať okolnosti každého prípadu a k hodnoteniu genetického sonogramu pristupovať vždy individuálne a v kontexte celého ultrazvukového vyšetřenia. Sonek navrhuje, aby sa vzhľadom na obrovský počet doteraz objavených markerov a ich rôznych LR postupovalo tak, že sa prv vyšetřia štatisticky silné markery, medzi ktoré patria hlavne markery tváre, krku, aberantná a. subclavia a až v ich prítomnosti sa vyšetřia menej významné markery<sup>(14,43)</sup>.

Tabuľka 1. Štatistický význam jednotlivých faciálnych markerov<sup>(15)</sup>

DR	FPR	PLR	NLR	
NB	62 %	5 %	12,32	0,4
PT	63,4 %	5 %	12,73	0,38
PNT/NB	86 %	5 %	17,37	0,14
PFSR	80 %	5 %	15,96	0,21

NB (nasal bone), PT (prenasal thickness), PT/NB ratio (prenasal thickness to nasal bone ratio), PFSR (prefrontal space ratio), DR (detection rate), FPR (false positive rate), PLR (positive likelihood ratio), NLR (negative likelihood ratio)

## Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Svetlana Jánošová,  
Sonoclinic, s. r. o., Rooseveltova 5, Košice,  
e-mail:svetlana.janosova@gmail.com

prof. MUDr. Dankovčík, PhD., MPH,  
Sonoclinic, s. r. o., Košice

MUDr. Tatiana Koipish,  
Sonoclinic, s. r. o., Košice

MUDr. Kamil Hatiar,  
Sonoclinic, s. r. o., Košice

MUDr. Andrea Vašková  
Gynstar, s. r. o., Prešov

## Literatúra

1. Šustrová M. Downov syndróm a súčasnosť. *Pediatr Prax* 2007; 4: 202-205.
2. Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 313-321.
3. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, et al. Multicentre study of first trimester screening for trisomy 21 in 75,821 pregnancies: Results and estimation of the potential impact of individual risk orientated two stage first trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 221-226.
4. Borenstein M, Persico N, Kagan KO, et al. Frontomaxillary facial angle in screening for trisomy 21 at 11+0 to 13+6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 5-11.
5. Cicero S, Avgidou K, Rembouskos G, et al. Nasal bone in first-trimester screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 109-114.
6. Falcon O, Auer M, Gerovassili A, et al. Screening for trisomy 21 by fetal tricuspid regurgitation, nuchal translucency and maternal serum free beta-HCG and PAPP-A at 11+0 to 13+6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 151-155.
7. Cuckle HS. Biochemical screening for Down syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92: 907-101.
8. Dankovčík R, Ostró A, Hredzák R. Chýbajúca nosová kosť ako ultrasonografický marker chromozómových abnormalít v prvom trimestri – štúdia v neselektovanej populácii. *Gynekol prax* 2005; 3: 157-160.
9. Wald NJ, Cuckle H, Densem JW et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *BMJ* 1988; 297: 883-887.
10. www.nczisk.sk
11. Agathokleous M, et al. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 247-261.
12. De Jong-Pleij EAP, Vos FI, Ribbert LSM, et al. Prenasal thickness-to-nasal bone length ratio: a strong and simple second- and third-trimester marker for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 185-190.
13. Rozenberg P, Busssieres L, Chevrete S, et al. Screening for Down syndrome using first-trimester combined screening followed by second-trimester ultrasound examination in an unselected population. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1379-1387.
14. Sonek J, Croom Ch. Second trimester ultrasound markers of fetal aneuploidy. *Clin Obstet Gynecol* 2014; 57: 159-181.
15. Vos FI, Bakker M, de Jong-Pleij EA, et al. Is 3D technique superior to 2D in Down syndrome screening? Evaluation of six second and third trimester fetal profile markers. *Prenat Diagn* 2015; 45: 2011-2016
16. Yazdi B, Sonek J, et al. Prefrontal space ratio in second- and third-trimester screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 262-266.
17. Benoit B, Chaoui R. Three-dimensional ultrasound with maximal mode rendering: a novel technique for the diagnosis of bilateral or unilateral absence of hypoplasia of nasal bones in second-trimester screening for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 19-24.
18. www.fetalmedicine.org
19. Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks' gestation: an observational study. *Lancet* 2001; 358: 1665-1667.
20. Cicero S, Sonek JD, McKenna DS, et al. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 15-18.
21. Kagan KO, Wright D, Baker A, et al. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 618-624.
22. Sonek JD, Cicero S, Neiger R, et al. Nasal bone assessment in prenatal screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1219-1230.
23. Down LJ. Observations on an ethnic classification idiots. *Clinical Lectures and Reports. London Hospital* 1866; 3: 259-262.
24. Lauridsen H, Hansen BF, Reintoft I, et al. Short hard palate in prenatal trisomy 21. *Orthod Craniofac Res* 2005; 8: 91-95.
25. Borenstein M, Persico N, et al. Frontomaxillary facial angle in chromosomally normal fetuses at 11+0 to 13+6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 737-741.
26. Sonek J, Borenstein M, Dagklis T, et al. Frontomaxillary facial angle in fetuses with trisomy 21 at 11-13(6) weeks. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 271-274.
27. Bakker M, Pace M, de Jong-Pleij E, et al. Prenasal thickness, prefrontal space ratio and other facial profile markers in first-trimester fetuses with aneuploidies, cleft palate, and micrognathia. *Fetal Diag Ther* 2018; 43: 231-240.
28. Tuxen A, Keeling JW, Reintoft I, et al. A histological and radiological investigation of the nasal bone in fetuses with Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 22-26.
29. Sonek JD, Nicolaides KH. Prenatal ultrasonographic diagnosis of nasal bone abnormalities in three fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 139-141.
30. Benacerraf BR. The history of the second trimester sonographic markers for detecting fetal Down syndrome, and their current role in obstetric practice. *Prenat Diagn* 2010; 30: 644-652.
31. Callen PW. *Ultrasonography in obstetrics and gynecology*, 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008, The second trimester genetic sonogram, 70-111, ISBN 978-1416032649.
32. Bunduki V, Ruano R, Miguelez J, et al. Fetal nasal bone length: reference range and clinical application in ultrasound screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 156-160.
33. Maymon R, Levinsohn-Tavor O, Cuckle H, et al. A. Second trimester ultrasound prenatal thickness combined with nasal bone length: a new method of Down syndrome screening. *Prenat Diagn* 2005; 10: 906-911.
34. Maymon R, Ushakov F, Waisman D, et al. A model for second-trimester Down syndrome sonographic screening based on facial landmarks and digit length measurement. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 290-295.
35. Persico N, Borenstein M, Molina F, et al. Prenasal thickness in trisomy-21 fetuses at 16-24 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 751-754.
36. Miguelez J, Moskovitch M, Cuckle H, et al. Model-predicted performance of second-trimester Down syndrome screening with sonographic prenasal thickness. *J Ultrasound Med* 2010; 29: 1741-1747.
37. Molina F, Persico N, Borenstein M, et al. Frontomaxillary facial angle in trisomy 21 fetuses at 16-24 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 384-387.
38. Vos FI, De Jong-Pleij AEP, Ribbert LS, et al. Three-dimensional ultrasound imaging and measurement of nasal bone length, prenasal thickness and frontomaxillary facial angle in normal second- and third-trimester fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 636-641.
39. Sonek JD, Molina F, Hiett AK, et al. Prefrontal space ratio: comparison between trisomy 21 and euploid fetuses in the second trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 293-296.
40. Sonek J, Borenstein M, Downing C, et al. Frontomaxillary facial angles in screening for trisomy 21 at 14-23 week's gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2007 b; 197: 160-165.
41. Kagan KO, Sonek J, Berg X, et al. Facial markers in second and third trimester fetuses with trisomies 18 a 13, Triploidy and Turner syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 60-65.
42. 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.
43. Borell A, Gonce A, Martinez JM, et al. First-trimester screening for Down syndrome with ductus venosus Doppler studies in addition to nuchal translucency and serum markers. *Prenat Diagn* 2005; 25: 901-905.