

# Hnakkþykktarmælingar fósturs hjá konum 35 ára og eldri

Niðurstöður frá 1.1.99-31.12.00

## Ágrip

Hildur  
Harðardóttir

**Inngangur:** Með ómskoðun fósturs og hnakkþykktarmælingu við 11-13 vikur ásamt upplýsingum um aldur móður má reikna líkindamat með tilliti til litningagalla fósturs. Þannig má skilgreina betur þann hóp sem hefur auknar líkur á litningagöllum fósturs, gera inngríp markvissari og auka fjölda greindra litningagalla á fósturskeiði, samanborið við núverandi aðferð sem byggir eingöngu á aldri móður.

**Efniviður og aðferðir:** Öllum konum sem komu á fósturgreiningadeild Kvennadeildar í viðtal og ómskoðun til undirbúnings fyrir legvatnsástungu, flestar vegna aldurs, var boðin hnakkþykktarmæling og líkindamat með tilliti til litningagalla fósturs.

**Niðurstöður:** Árið 1999 voru gerðar 477 hnakkþykktarmælingar og voru 10 fóstur (2,1%) með líkindamat hærra en 1:300. Hnakkþykktarmæling leiddi til greiningar á 5/6 (83%) þrístæðu 21 tilfellum í hópnum auk tveggja annarra litningagalla. Þrjú fóstur með aukna hnakkþykkt voru heilbrigð við fæðingu. Litningagalli fósturs fannst hjá þremur konum sem fóru í legvatns-

ástungu þrátt fyrir hagstætt líkindamat með tilliti til litningagalla fósturs. Ómskoðun og hnakkþykktarmæling leiddi til greiningar á 7/10 litningagöllum innan hópsins. Árið 2000 voru gerðar 418 hnakkþykktarmælingar og voru níu fóstur (2,15%) líkindamat hærra en 1:300. Eitt fóstur var með fjölmarga galla en litningarannsókn var ekki gerð. Þrjú fóstur voru með litningagalla (3/8). Af fimm fósturum með eðlilega litningagerð var eitt með naflahaul og eitt með alvarlegan hjartagalla. Þrjú fóstur (3/8) með aukna hnakkþykkt og eðlilega litninga voru heilbrigð við fæðingu. Ómskoðun og hnakkþykktarmæling leiddi til greiningar á öllum litningagöllum innan hópsins á þessu ári.

**Ályktanir:** Hnakkþykktarmælingar á Íslandi á árunum 1999 og 2000 leiddu til greiningar á 7/10 og 3/3 litningagöllum fóstura, með aðeins 2% jákvæðri skimun. Þessi árangur er sambærilegur við besta árangur erlendis, þó varhugavert sé að draga of miklar ályktanir af svo fáum skoðunum á stuttum tíma.

## ENGLISH SUMMARY

Harðardóttir H

### Fetal nuchal translucency measurements in women aged 35 and older. Results from 1.1. 99-31.12.00

Læknablaðið 2001; 87: 455-7

**Objective:** Based on a combination of ultrasound fetal nuchal translucency measurement at 11-13 weeks and maternal age, a risk assessment for fetal aneuploidy is calculated. This method identifies a subgroup at risk for fetal aneuploidy, with less invasive testing while increasing the number of fetal aneuploidy cases diagnosed, compared to the current approach in Iceland where fetal aneuploidy risk is based on maternal age only.

**Material and methods:** All women who presented for an ultrasound and counselling in preparation for an amniocentesis, the majority for advanced maternal age, were offered nuchal translucency measurement and risk assessment for fetal aneuploidy.

**Results:** In 1999 a total of 477 nuchal translucency measurements were performed. Ten fetuses (2.1%) had risk assessment for fetal aneuploidy above 1:300 leading to diagnosis of 5/6 (83%) trisomy 21 cases and two other fetal aneuploidy cases within the group. Three fetuses who had increased nuchal translucency and normal karyotype

were normal at birth. Three women who underwent an amniocentesis in spite of risk assessment less than 1:300 had aneuploid fetuses. Ultrasound and nuchal translucency measurement lead to the diagnosis of 7/10 fetal aneuploidy cases within the group. In 2000 a total of 418 nuchal translucency measurements were performed. Nine fetuses (2.15%) had risk assessment for fetal aneuploidy above 1:300 leading to diagnosis of 1/1 trisomy 21 case and 2/2 other fetal aneuploidy cases within the group. One fetus had multiple anomalies and the pregnancy was terminated without prior karyotyping. Of the five fetuses who had a normal karyotype one had cardiac abnormality and one an omphalocele. The remaining three were healthy at birth. Ultrasound and fetal nuchal translucency measurements lead to the diagnosis of all fetal aneuploidy cases within the group.

**Conclusions:** During 1999 and 2000 ultrasound and fetal nuchal translucency measurements in a selected subgroup at risk for fetal aneuploidy lead to the diagnosis of 7/10 and 3/3 fetal aneuploidy cases with 2.1% positive screen rate.

**Key words:** nuchal translucency, fetal aneuploidy.

**Correspondence:** Hildur Harðardóttir E-mail: hhard@landspitali.is;

Fósturgreiningardeild  
Kvennadeildar  
Landspítala Hringbraut.  
Fyrirspurnir, bréfaskipti:  
Hildur Harðardóttir  
Kvennadeild Landspítala  
Hringbraut, 101 Reykjavík.  
Sími: 560 1000 / 560 1181.  
Netfang: hhard@landspitali.is

**Lykilorð:**  
hnakkþykktarmæling,  
litningagallar fósturs.

**Tafla I.** Litningagerð fósturs þegar hnakkþykkt er aukin.

	1999 (n=10)	2000 (n=9)
47,XXY	1	0
Þrístæða 21	5	1
Þrístæða 13	0	1
Þrístæða 18	0	1
45,XO	1	0
Eðlileg litningagerð	3	5
Litningarannsókn vantar	0	1

**Tafla II.** Litningagallar og lágt líkindamat 1999.

Líkindamat	Litningagerð
1:300	Þrístæða 13
1:357	Þrístæða 21
1:1446	47,XXY

### Inngangur

Hér á landi er sterk hefð fyrir því að konur 35 ára og eldri fari í legvatnsástungu til rannsóknar á litningagerð fósturs, vegna aukinnar tíðni litningagalla fósturs með hækkandi aldri móður. Nú er hægt að meta líkur á litningagöllum út frá fleiri þáttum en aldri móður og því eru viðhorf fólks smám saman að breytast. Sumar þeirra kvenna sem verða þungaðar á þessum aldri hafa átt við ófrjósemi að stríða og hafa jafnvel notið aðstoðar tækni- eða glasafrjógungar til að koma þungun af stað. Þessi pör óttast fósturlát í kjölfar legvatnsástungu meira en önnur pör þar sem frjósemi er eðlileg. Því er viðbúið að þessum hópi, umfram aðra, þyki akkur í því að fá líkindamat með tilliti til litningagalla fósturs og þá hætta við legvatnsástungu ef líkindamat er hagstætt og fara aðeins í legvatnsástungu ef líkur á litningagalla eru auknar. Líkindamat er óbein aðferð og gefur því ekki endanlega niðurstöðu um litningagerð fósturs. Alltaf verða einhverjir sem ekki setta sig við slíka niðurstöðu og munu áfram óska eftir legvatnsástungu þrátt fyrir hagstætt líkindamat. Þar sem fjöldi þungana meðal kvenna 35 ára og eldri hefur farið vaxandi hefur fjöldi ástungna aukist. Greining litningagalla á fósturskeiði hefur ekki aukist að sama skapi, einfaldlega vegna þess að yngri konurnar eignast áfram fleiri börn en þær eldri. Í desember 1998 höfðu allir starfsmenn fósturgreiningardeildar Kvennadeildar lokið tilskilinni þjálfun hjá Fetal Medicine Foundation í London til hnakkþykktarmælinga og hugbúnaður til útreikninga á líkindamati með tilliti til litningagalla fósturs var til staðar. Þá var ákveðið að bjóða konum sem voru að fýga legvatnsástungu líkindamat með tilliti til litningagalla fósturs með það í huga að þær gætu endurskotið afstöðu sína til ástungunnar ef líkindamat var hagstætt og þannig væri ef til vill hægt að fækka legvatnsástungum.

### Efniviður og aðferðir

Frá 1. janúar 1999 til 31. desember 2000 var öllum

konum sem komu í ómskoðun á fósturgreiningardeild Kvennadeildar til undirbúnings fyrir legvatnsástungu boðið líkindamat með tilliti til litningagalla fósturs byggt á hnakkþykktarmælingu, meðgöngulengd og aldri móður. Flestar konurnar ætluðu í legvatnsástungu vegna aldurs en nokkrar vegna fyrri sögu um litningagalla hjá fósturi. Þær konur sem komu af landsbyggðinni fengu ráðgjöf í heimabyggð og komu því beint í fyrirhugaða ástungu og fóru þess vegna ekki í líkindamat. Aðferðin byggir á niðurstöðum frá Fetal Medicine Foundation (1) svo sem nánar er lýst annars staðar í blaðinu (2).

### Niðurstöður

Frá 1. janúar 1999 til 31. desember 1999 voru gerðar 477 hnakkþykktarmælingar. Þar af voru 10 fóstur (2,1%) með aukna hnakkþykkt og aukið líkindamat með tilliti til litningagalla. Hjá sex konum var tekið fylgjuvefssýni til greiningar á litningagerð fósturs en fjórar konur fóru í legvatnsástungu. Litningagerð fósturs með aukna hnakkþykkt er sýnd í töflu I. Þrjár konur sem fóru í legvatnsástungu þrátt fyrir hagstætt líkindamat reyndust vera með fóstur með litningagalla (tafla II). Meðal þeirra kvenna sem fóru í legvatnsástungu vegna aldurs án undanfarandi hnakkþykktarmælingar greindust þrjár litningagallar, eitt tilfelli af 47,XXY, eitt tilfelli af þrístæðu 21 og eitt tilfelli af þrilitnun. Þá voru gerðar tvær legvatnsástungur vegna óeðlilegs fósturútlits, sem í báðum tilvikum reyndust vera þrilitnun. Ef aðeins eru skoðuð þau tilfelli þar sem hnakkþykktarmæling og líkindamat lá fyrir, leiddi hnakkþykktarmæling til greiningar á fimm af sex tilfellum af þrístæðu 21 (83%) og tveimur af fjórum tilfellum af öðrum litningagalla (50%). Litningagalli greindist hjá sjö af 10 fósturum með aukna hnakkþykkt þannig að næmi var 7/10 og jákvætt forspárgildi fyrir litningagalla það sama, sértæki 99,4% og neikvætt forspárgildi það sama (tafla III). Þrjú fóstur voru með aukið líkindamat með tilliti til litningagalla en eðlilega litningagerð og voru börnin heilbrigð við fæðingu. Á árinu 1999 voru gerðar alls 377 legvatnsástungur og tekin 33 fylgjuvefssýni á fósturgreiningardeild Kvennadeildar.

Frá 1. janúar 2000 til 31. desember 2000 voru framkvæmdar 418 hnakkþykktarmælingar, aðallega hjá konum með auknar líkur á litningagöllum fósturs vegna aldurs. Níu fóstur voru með aukna hnakkþykkt og aukið líkindamat með tilliti til litningagalla eða 2,2% (9/418). Átta konur fóru í litningarannsókn en hjá einni var fósturið með almennan fósturbjúg (hydrops) og stóran kvíðveggsgalla. Sú kona fór í fóstureyðingu án undanfarandi litningarannsóknar fósturs. Reynt var að greina litninga fóstursins en það tókst ekki. Hjá þeim átta konum sem fóru í litningarannsókn voru þrjú fóstur með litningagalla en hjá hinum fimm var litningagerð eðlileg (tafla I). Af þeim reyndist

eitt fóstur vera með hjartagalla og eitt með naflahaul. Alls greindust fimm tilfelli af þrístæðu 21 á fósturstigi á þessu ári en fjögur voru greind eftir fæðingu. Tvö tilfelli af þrístæðu 21 greindust í legvatnssýnum frá Akureyri. Ef einungis eru skoðuð þau tilfelli þar sem hnakkþykktarmæling og líkindamat lágu fyrir þá leiddi aukin hnakkþykkt til greiningar á öllum litningagöllum í hópnum. Næmi prófsins var því 100% og sértæki 98,8%, jákvætt forspárgildi 37,5% og neikvætt forspárgildi 100%. Hjá fimm mæðrum var líkindamat aukið en litningagerð fósturs eðlileg og fæddu þær fullburða börn. Eitt þeirra barna var með lítinn naflahaul og fór í aðgerð skömmu eftir fæðingu og er barnið heilbriggt. Eitt barn var með alvarlegan hjartagalla sem greindist á seinni hluta meðgöngunnar og dvelur nú á sjúkrahúsi erlendis til meðferðar. Þrjú börn eru heilbrigð. Á árinu 2000 voru gerðar alls 292 legvatnsástungur og tekin 42 fylgjuvefssýni á fósturgreiningardeild Kvinnadeildar.

### Umræða

Niðurstöður þessara tveggja ára sýna að árangur á fósturgreiningardeild Kvinnadeildar er fyllilega sambærilegur við það sem lýst er hjá Fetal Medicine Foundation. Augljóslega eru miklar sveiflur í tíðni litningagalla á milli þessara ára og því mikill munur á útkomu. Tíðni þrístæðu 21 meðal lifandi fæddra barna er 1:800 (3) þannig að búast má við að fimm börn fæðist hér árlega miðað við 4000 fæðingar á ári. Ef fósturdauði verður í þriðjungi þrístæðu 21 þungana frá 12 vikum að fullri meðgöngu (4) má búast við að allt að sjö tilfelli geti fundist við 12 vikur. Árið 1999 var óvenjulegt, en árið 2000 er líkara því sem búast má við á meðalári.

Niðurstöður okkar eru á margan hátt athygliverðar, einkum lág tíðni jákvæðra svara sem var aðeins 2,1%. Miðað við valinn hóp kvenna með hærri tíðni litningagalla en yngri konur, hefði mátt búast við mun hærri tíðni jákvæðra svara, eða 5-8%. Æskilegt er að geta haldið hlutfalli jákvæðra svara sem lægstu, án þess þó að lækka greiningarhlutfall. Hér fór saman lág tíðni jákvæðra svara og hátt greiningarhlutfall litningagalla.

Ef líkindamat er 1:300 eða herra og litningagerð fósturs eðlileg, eru auknar líkur á að fóstur sé með hjartagalla (5). Því er þeim konum boðið að fara í fósturhjaratömun hjá barnahjartalæknum við 20 vikur, til skoðunar á byggingu hjartans. Auk þess hefur verið lýst ýmsum sjaldgæfum sjúkdómum og heilkennum hjá börnum þegar hnakkþykkt er aukin en litningar eðlilegir (6). Slíkt skapar vissulega óvissu fyrir verðandi foreldra, en hvað varðar litningagerð og byggingu hjarta þá fæst áreiðanleg niðurstaða. Hér skiptir máli hve mikið frávik er í hnakkþykktarmælingunni, því

**Tafla III.** Niðurstöður úr hnakkþykktarmælingum árið 1999.

	Litningagalli	Eðlilegir litningar	Samtals
Aukin hnakkþykkt	7	3	10
Eðlileg hnakkþykkt	3	464	467
<b>Samtals</b>	<b>10</b>	<b>467</b>	<b>477</b>

tíðni fósturláta og burðarmálsdauði fer hækkandi eftir því sem hnakkþykktin eykst (5). Hluta þeirra fósturgalla sem hér um ræðir er hægt að greina á fósturskeiði svo sem þindarslit og suma beinasjúkdóma (skeletal dysplasias) en aðra er eingöngu hægt að greina eftir fæðingu. Mikilvægt er að leggja áherslu á það við foreldra að ef litningagerð er eðlileg og hnakkþykktarmæling er undir 4,5 mm þá eru líkur á að barnið sé heilbriggt yfir 90% (5).

Ein mikilvægasta niðurstaðan úr þessum hnakkþykktarmælingum á síðustu tveimur árum er að fjöldi legvatnsástungna lækkaði úr 497 árið 1998 í 272 árið 2000, eða um tæplega helming. Á sama tíma hefur fjöldi fylgjuvefssýna aukist, úr 20 árið 1998 í 42 árið 2000. Fylgjuvefssýni felur í sér allt að 1,5-2% líkur á fósturláti en eftir legvatnsástungu er tíðni fósturláta á bilinu 0,5 til 1%. Þegar líkindamat er gert við 12 vikur liggur beinast við að gera fylgjuvefssýni strax og fá niðurstöðu úr litningarannsókn eftir tvo til þrjú daga. Ef líkindamat er hins vegar aðeins lítillega aukið kemur til greina að fresta inngripi til 15 vikna meðgöngu og gera þá legvatnsástungu sem felur í sér minni áhættu en á móti kemur að niðurstaða fæst þá ekki fyrr en tveimur til þremur vikum síðar. Því eru kostir og gallar við báðar aðferðir og verðandi foreldrar hafa að sjálfsögðu mest um það að segja hvor aðferðin er valin.

Til að meta árangur af hnakkþykktarmælingum og greiningu litningagalla á fósturskeiði á Íslandi er best að skoða lengri tímabil til dæmis fimm eða 10 ár. Þessar niðurstöður gefa þó vísendingu um gott notagildi aðferðarinnar hér á landi.

### Heimildir

- Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaidis KH. UK multicentre project of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998; 351: 343-6.
- Harðardóttir H. Ómskoðun fósturs við 11-13 vikur, hnakkþykktarmæling og líkindamat með tilliti til litningagalla og hjartagalla. *Læknablaðið* 2001; 87: 415-21.
- Nielsen J, Sillesen I. Incidence of chromosome aberrations among 11148 newborn children. *Humangenetik* 1975; 30: 1-12.
- Morris JK, Wald NJ, Watt HC. Fetal loss in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1999; 19: 142-5.
- Hyett JA, Perdu M, Sharland GK, Snijders RJM, Nicolaidis KH. Increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation as a marker for major cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 242-6.
- Souka AP, Snijders RJM, Novakov A, Soares W, Nicolaidis KH. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 391-400.