

# ULTRASCHALLSERIE

Eine Kasuistik

## Persistierendes Nackenödem im zweiten Trimenon nach unauffälligem Pränataltest

Die Assoziation einer erhöhten Nackentransparenz mit dem Risiko für Down-Syndrom wurde bereits vor 25 Jahren festgestellt (1). In den meisten westlichen Ländern wird in Form des sogenannten Ersttrimesterscreenings eine Risikoberatung der Schwangeren im ersten Trimenon im Hinblick auf Chromosomenstörungen angeboten.

Mit der Einführung der nicht-invasiven Pränataltests (NIPT) im Jahr 2012 sowie durch die Microarray-Technologie hat sich das diagnostische Spektrum erweitert. So bietet die NIPT eine sehr gute Möglichkeit, die drei häufigsten Chromosomenstörungen mit sehr hoher Zuverlässigkeit auszuschließen. Im Zusammenhang mit einer erhöhten Nackentransparenz sind neben der Trisomie 21, 13 und 18 auch eine Vielzahl anderer genetischer Syndrome wie z. B. das Noonan-Syndrom oder das Mikrodeletionssyndrom 22q11 beschrieben worden. Die Breite der Nackentransparenz korreliert stark mit dem Risiko einer genetischen Erkrankung und liegt bei einer Nackentransparenz über 4,5 mm bei über 30% (2).

Das diagnostische Spektrum der Karyotypisierung oder der hochauflösenden Chromosomenanalyse (Microarray), das an Chorionzotten oder Fruchtwasser durchgeführt werden kann, ist zum einen viel breiter und liefert im Gegensatz zum DNA-Screening-Test (NIPT) eine Diagnose. Anders formuliert: Heute können fehlende Abschnitte der Chromosomen mittels invasiver Diagnostik mit einer sehr hohen Auflösung dargestellt werden. Deshalb ist zwischen einer Karyotypisierung nach invasiver Diagnostik und der NIPT zu differenzieren.



Abb. 1: Links zeigt sich im Querschnitt der bilaterale Hydrothorax mit einer Kompression der Lungen beidseits. Rechts ist das pulsatile Flussmuster im Ductus venosus mit einer tiefen A-Welle zu sehen, die sich durch den Hydrothorax erklärt.



PD Dr. med.  
Gwendolin Manegold-Brauer  
Basel

Mitunter wird im Einzelfall die sachgerechte Auswahl an Pränataldiagnostik für den beratenden Gynäkologen und die Schwangere schwierig. Der folgende Fall illustriert Herausforderungen im Zeitalter der NIPT.

### Fallbericht

Die 25-jährige G 1P 0 wurde in der 22. Schwangerschaftswoche bei einem neu aufgetretenen Hydrothorax zugewiesen.

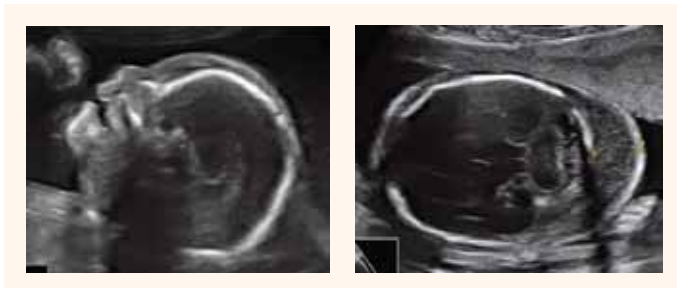
### Vorgeschichte

Im Rahmen des Ersttrimesterscreenings war in der gynäkologischen Praxis eine Nackentransparenz von 5 mm aufgefallen. Das kombinierte Risiko nach biochemischem Screening mit PAPP-A und free-Beta-HCG lag bei 1:44 für Trisomie 21 und bei 1:5 für Trisomie 18. Ein im Anschluss «alio loco» nach Beratung durchgeführter nicht-invasiver Pränataltest (NIPT) hatte keinen Hinweis auf eine Trisomie 21, 13 oder 18 ergeben. Der fetale DNA-Anteil war mit 7,8% ausreichend. Bei persistierendem Nackenödem in der 16. SSW wurde eine invasive Diagnostik erneut diskutiert. Das Paar verzichtete aber auf eine Abklärung.

Im Rahmen des Organscreenings in der 22. SSW zeigte sich ein bilateraler Hydrothorax und es erfolgte die Zuweisung ins universitäre Perinatalzentrum zur weiteren Betreuung.

### Ultraschallbefunde

In der pränatalen Ultraschalluntersuchung bestätigte sich der bilaterale Hydrothorax mit einem pulsatilen Ductus venosus (Abbildung 1). Es lag ein kranial betontes Hautödem und ein persistierendes Nackenödem im Sinne eines zystischen Nackenhygroms vor (Abbildung 2). In der detaillierten Feindiagnostik bestand der Verdacht auf eine Agenesie des Corpus callosum mit einem fehlenden Cavum septi pellucidi und einer typischen Kolpozephalie, dem «tear drop sign» mit Erweiterung insbesondere der Hinterhörner der Lateralventrikel (Abbildung 3). Der Sagittal-



**Abb. 2:** Links ist das kranial betonte Hautödem präfrontal zu sehen. Im Querschnitt erkennt man rechts das persistierende Nackenödem im zweiten Trimenon.

schnitt und die 3D-Multiplanaransicht bestätigten diesen Verdacht. Darüber hinaus bestand Verdacht auf eine mediane Gaumenspalte (Abbildung 4).

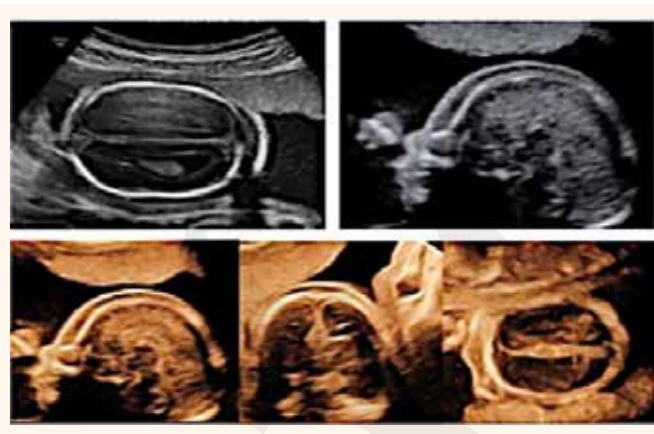
### Ergänzende Abklärung und Beratung

Die Abklärungen der Blutgruppe und der Antikörpersuchtest genauso wie die serologische TORCH-Diagnostik waren unauffällig. Im Rahmen der sonographischen Befundbesprechung wurde mit der Patientin eine Abklärung mittels Amniozentese und Microarraydiagnostik besprochen, mit der sie sich einverstanden erklärte. Die QF-PCR mit Markern für die Chromosomen 21, 13 und 18 war erwartungsgemäss unauffällig. In der Microarraydiagnostik fand sich eine heterozygote Deletion auf dem langen Arm des Chromosoms 13 von 14,36 Mb, der sich auch in der abschliessenden Zellkultur bestätigte. Das klinische Bild des 13q-Deletionssyndroms kann mit fazialen Dysmorphien, kognitiven Defiziten, Kleinwuchs und Extremitätenanomalien sowie verschiedenen variablen Fehlbildungen des Gehirns, Gaumens, der Augen, Nieren und des Herzens einhergehen (3). Nach der genetischen Beratung und nach psychosomatischer Beratung entschied sich die Patientin für einen späten Schwangerschaftsabbruch.

### Kommentar

Mit der klinischen Verfügbarkeit nicht-invasiver Pränataltests (NIPT) zur Detektion der häufigsten Chromosomenstörungen aus mütterlichem Blut wurde in der Pränataldiagnostik eine neue Ära eingeleitet. Mittels NIPT lassen sich die drei häufigsten Trisomien ab der 10. Schwangerschaftswoche nachweisen bzw. ausschliessen. Nach einer aktuellen Metaanalyse liegt die Detektionsrate für Trisomie 21 bei 99.2%, bei 96.3% für die Trisomie 18 und 91.0% für die Trisomie 13 bei einer Falsch-positiv-Rate von 0.09%, 0.13% und 0.13% (4). Die NIPT hat somit die pränatalen Algorithmen grundlegend verändert (5, 6).

Wie sich jedoch anhand des präsentierten Fallberichts beispielhaft zeigt, kann der Einsatz der NIPT auch zu einer Verzögerung der Diagnose führen. Dadurch können sich die Risiken bei einem Schwangerschaftsabbruch erhöhen und die emotionale Belastung der Schwangeren steigt. Die fetale Nackentransparenz bleibt ein wichtiger prognostischer Parameter. Zur Abklärung komplexer Fehlbildungen oder einer NT  $>3,5$  mm ist eine NIPT ungeeignet, da auch andere seltenere Chromosomenstörungen eine Rolle spielen können. In spezialisierten Zentren spielt die NIPT bei sonographischen Auffälligkeiten daher eine untergeordnete Rolle und wird kaum eingesetzt (7). So zeigte sich in einer aktuellen Studie in 6%



**Abb. 3:** 2D-Querschnitt mit fehlendem Cavum septum pellucidum und der Kolpocephalie. Im korrespondierenden Sagittalschnitt lässt sich das Corpus callosum nicht darstellen. Die 3D-Multiplanar-Ansicht bestätigt das Fehlen in allen 3 Ebenen.



**Abb. 4:** Ansicht des Gaumens mit der Omni-View-Technik bestätigt eine isolierte mediane Gaumenspalte.

der Feten mit einer NT  $>3,5$  mm eine pathologische Veränderung im Microarray, die mittels NIPT nicht erkannt werden kann (8). Die gegenwärtigen Guidelines der International Society for Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) sowie die Richtlinie des American College for Obstetricians and Gynecologists (ACOG) und die SGGG empfehlen daher, bei sonographischen Auffälligkeiten, zu denen auch eine erhöhte Nackentransparenz gehört, eine invasive Diagnostik und eine Microarray-Analyse als weitere Abklärungsschritte durchzuführen.

In komplexen Beratungssituationen, wie z.B. bei einer Nackentransparenz über der 95. Perzentile oder einem unklaren sonographischen Befund, empfiehlt sich eine Zuweisung in ein entsprechend spezialisiertes Zentrum, damit dort eine ausführliche Beratung stattfindet und die Optionen der neuen Technologien optimal eingesetzt werden können.

**PD Dr. med. Gwendolin Manegold-Brauer, DEGUM II**

Abteilung für gynäkologische Sonographie und Pränataldiagnostik  
Frauenklinik, Universitätsspital Basel  
Spitalstrasse 21, 4031 Basel  
gwendolin.manegold-brauer@usb.ch

**+** Literatur am Online-Beitrag unter: [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

**Literatur:**

1. Nicolaides KH, Snijders RJ, Gosden CM, Berry C, Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* (London, England). 1992 Sep 19;340(8821):704–7.
2. Souka AP, Krampfl E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001 Jul;18(1):9–17.
3. Kirchhoff M, Bisgaard A-M, Stoeva R, Dimitrov B, Gillessen-Kaesbach G, Fryns J-P, et al. Phenotype and 244k array-CGH characterization of chromosome 13q deletions: An update of the phenotypic map of 13q21.1-qter. *Am J Med Genet Part A*. 2009 May;149A(5):894–905.
4. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 Mar;45(3):249–66.
5. Lütthgens K, Merz E, Hackelöer BJ, Thode C, Eiben B, Kagan KO. Comparison of three first trimester screening algorithms for trisomy 21 with and without adjustment for maternal characteristics. *Ultraschall Med*. 2013 Apr;34(2):151–6.
6. Manegold-Brauer G, Kang Bellin A, Hahn S, De Geyter C, Buechel J, Hoesli I, et al. A new era in prenatal care: non-invasive prenatal testing (NIPT) in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2013;143:w13915.
7. Manegold-Brauer G, Berg C, Flöck A, Rüländ A, Gembruch U, Geipel A. Uptake of non-invasive prenatal testing (NIPT) and impact on invasive procedures in a tertiary referral center. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Feb 26;
8. Pan M, Han J, Zhen L. Prenatal diagnosis of fetuses with increased nuchal translucency using an approach based on quantitative fluorescent polymerase chain reaction and genomic microarray. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;2(197):164–7.