

Pregledni članek / Review article

POVEČANA NUHALNA SVETLINA PRI PLODU – VIDIK PEDIATRA

INCREASED FOETAL NUCHAL TRANSLUCENCY – A PAEDIATRICIAN'S PERSPECTIVE

N. Albreht, P. Fister

(1) Osnovno zdravstvo Gorenjske, Kranj, Slovenija

*(2) Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

IZVLEČEK

Nuhalna svetlina pri plodu je tekočina, ki se nabere pod kožo v zatilju. Ginekologi jo izmerijo ob ultrazvočni preiskavi med 10. in 14. tednom nosečnosti. Povečana nuhalna svetlina lahko kaže na kromosomske nepravilnosti ploda, prirojeno srčno napako, druge prirojene nepravilnosti različnih organov in genetske napake pri novorojenčku, morda pa je povezana tudi z nižjim razvojnim količnikom pri otroku brez strukturne oziroma genetske nepravilnosti. Za natančnejšo napoved tveganja neugodnega izida lahko izvid meritve nuhalne svetline presojamo skupaj z rezultati hkrati opravljenih krvnih testov pri materi, še bolj natančne pa so invazivne diagnostične preiskave. Ker pogostost pomembnih prirojenih srčnih napak pri plodu z normalnim kariotipom z velikostjo nuhalne svetline eksponentno narašča, je fetalna ehokardiografija indicirana pri velikosti nuhalne svetline 3,5 mm in več. Če pri plodu s povečano nuhalno svetlino ugotovimo normalen kariotip ter normalen izvid ultrazvočnega pregleda srca in ostalih organov, pri čemer nuhalna svetlina do 20. oziroma 22. tedna nosečnosti izgine, je tveganje neugodnega izida in razvoja pri plodu enako tveganju v splošni populaciji. Za natančnejšo opredelitev pomena povečane nuhalne svetline za zdravje, rast in razvoj novorojenčka in otroka bodo potrebne nadaljnje dobro načrtovane raziskave.

Ključne besede: plod, nuhalna svetlina, novorojenček, prirojena nepravilnost, razvoj.

ABSTRACT

Nuchal translucency (NT) is a collection of fluid under the skin at the back of the foetal neck. It is measured by ultrasound between the 10th and 14th week gestation. NT thickness is increased in foetuses with chromosomal abnormalities, cardiac or other organ defects and many genetic syndromes. Increased NT might even be associated with a lower IQ score in children without structural or genetic defects. Combining the NT scan with specific maternal blood tests ensures a more accurate risk assessment, which is however not as accurate as invasive diagnostic procedures. A nuchal translucency measurement above 3.5 mm is an indication for foetal echocardiography, as the prevalence of cardiac defects rises exponentially with increasing nuchal translucency. When, in chromosomally normal foetuses, the enlarged nuchal translucency thickness disappears by the 20th or 22nd week gestation and a detailed ultrasound examination and echocardiography fail to reveal any abnormalities, their outcome and postnatal development is not statistically different compared to the general population. More research is needed for better prediction of adverse outcomes of increased nuchal translucency for a newborn's health and development.

Key words: foetus, nuchal translucency, newborn, congenital abnormalities, development.

UVOD

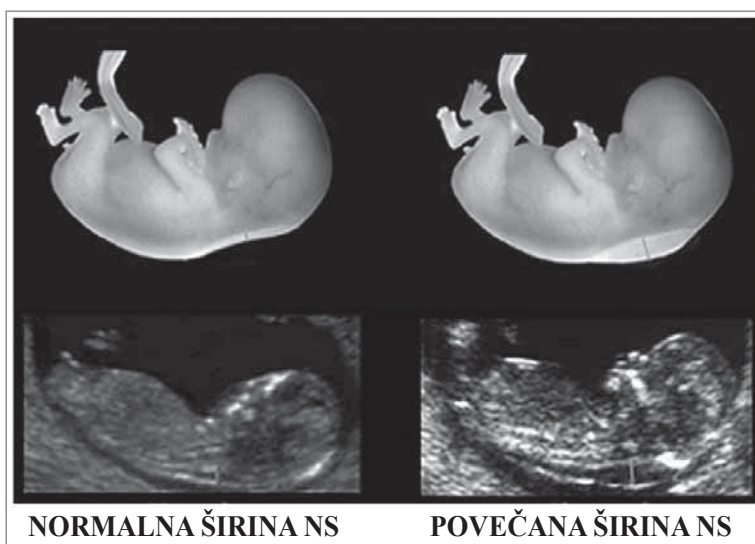
Nuhalna svetlina (NS) pri plodu je ultrazvočni pojem in pomeni razdaljo med kožo in mehкими tkivi, ki pokrivajo plodovo vratno hrbtenico (1). Ginekologi merijo širino NS transabdominalno pri nosečnicah med 10. in 14. tednom nosečnosti, kar ustreza razdalji med plodovim temenom in trtico 45–83 mm (2). Točnost meritve širine NS je v tem obdobju nosečnosti največja. Z merjenjem širine NS določimo količino tekočine, ki se zbira pod kožo na plodovem zatilju (Slika 1). Ob merjenju NS ugotavljamo tudi število plodov, določamo trajanje nosečnosti glede na razdaljo med temenom in trtico pri plodu, ugotavljamo viabilnost ploda s prisotnostjo plodovih srčnih utripov ter opredeljujemo morebitno prisotnost večjih prirojenih nepravilnosti (1, 2).

Za pravilno merjenje NS mora imeti plod glavo v nevtralnem položaju, nato pa ga prikažemo v srednjem sagitalnem preseku (3). Na celotnem zaslonu prikažemo le glavo in zgornji del trupa ter izmerimo največjo širino med kožo in hrbtenico. Meritev večkrat ponovimo (najmanj trikrat). Normalna širina NS je odvisna od razdalje med plodovim temenom in trtico ter od nosečnostne starosti ploda (Slika 2). Določeni nosečnostni starosti ploda ustrezajo določene normalne vrednosti NS. Čeprav se izmerjene

vrednosti NS v milimetrih med 10. in 14. tednom nosečnosti spreminjajo, je vrednost pri 99. percentilu NS v tem obdobju praktično enaka in znaša približno 3,5 milimetrov (2). Plodovi, pri katerih NS presega normalne vrednosti za nosečnostno starost (tj. 3,5 milimetrov), imajo relativno visoko tveganje pomembnih prirojenih nepravilnosti.

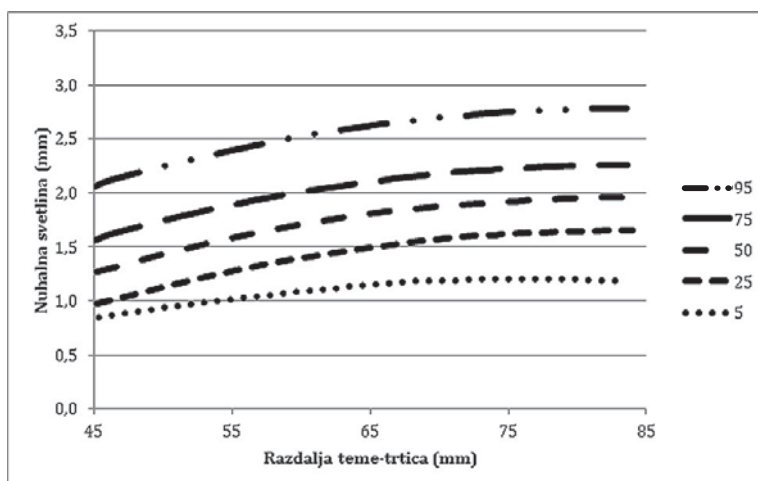
NASTANEK NUHALNE SVETLINE

Anatomska sestavina, katere tekočina je z ultrazvočno preiskavo videti prosojna, je lahko normalno kožno tkivo na hrbtni strani vratu, ki lahko postane edematozno, ali pa s tekočino napolnjene razširjene limfne žile (6, 7). Plodov limfni sistem se razvija med 10. in 14. tednom nosečnosti, zato je v tem obdobju visok tudi periferni upor žil posteljice. Po 14 tednih nosečnosti je limfni sistem verjetno dovolj razvit, da odvečna tekočina odteče, pri čemer se zmanjša tudi periferna upornost krvnega obtoka v posteljici (8). Po 14. tednu nosečnosti morebitnih nepravilnosti, ki bi povzročale kopičenje tekočine na plodovem zatilju, z merjenjem NS navadno ne odkrijemo več.



Slika 1. Normalna in povečana nuhalna svetlina pri plodu med 10. in 14. tednom nosečnosti. Povzeto po (4).
Legenda: NS – nuhalna svetlina.

Figure 1. Normal and increased nuchal translucency in a foetus between the 10th and 14th week gestation.
Adapted from (4).

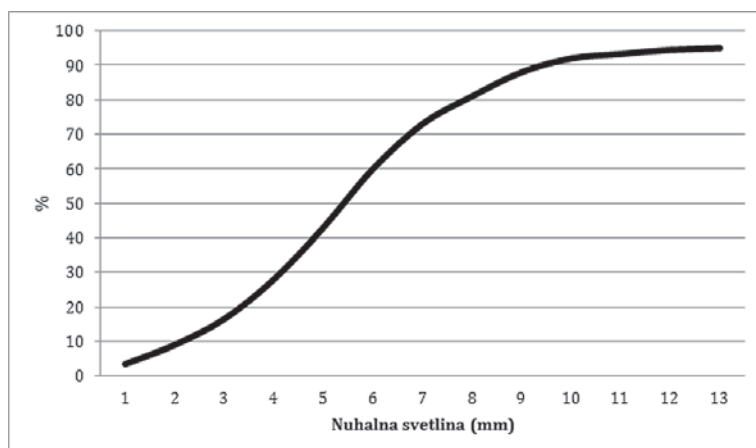


Slika 2. Referenčni razpon širine nuhalne svetline pri plodu glede na razdaljo med temenom in trtico pri 5., 25., 50., 75. in 95. percentilu širine nuhalne svetline. Povzeto po (5).

Figure 2. The reference range of the width of the nuchal translucency in the foetus according to the crown-rump length showing the 5th, 25th, 50th, 75th and 95th percentiles of the width of the nuchal translucency.
Adapted from (5).

Povečana NS je lahko posledica različnih patofizioloških mehanizmov; pri posameznem plodu lahko povečano NS povzroči več dejavnikov (9, 10). Eden od razlogov povečane NS je nepravilen razvoj limfnega sistema, med drugim tudi prirojeni limfe-

dem in cistični higrom pri plodovih s Turnerjevem sindromom ali sindromom Noonan (11). Morebitni vzrok povečane NS zaradi oslajljene limfne drenaže je tudi omejeno plodovo gibanje pri prirojenih živčno-mišičnih boleznih ploda ali sprememba se-



Slika 3. Verjetnost prirojenih nepravilnosti ploda v povezavi s širino plodove nuchalne svetline. Povzeto po (19).

Figure 3. The probability of congenital foetal anomalies in conjunction with the width of the foetal nuchal translucency. Adapted from (19).

stave podkožnega tkiva (6, 12). Povečano NS so opisali tudi v povezavi s prirojenimi srčnimi napakami, npr. s srčnim popuščanjem, vendar v nadaljnjih raziskavah tega niso uspeli potrditi (13). Pri plodovih s povečano NS ne ugotavljajo nikakršnih razlik v pretoku krvi v srcu v primerjavi s plodovi z normalno NS (14). Plodovi s povečano NS imajo v primerjavi s plodovi z normalno NS spremenjen pretok krvi preko venskega voda – povezave med umbilikalno veno in spodnjo votlo veno zarodka (15, 16). Najbolj verjetna razlaga za povečano NS pri plodovih s prirojeno srčno napako je spremenjen razvoj endotela v limfnem in krvnem žilju (6, 14).

POVEČANA NUHALNA SVETLINA

Prisotnost majhne količine nuchalne tekočine med 10. in 14. tednom plodove starosti je povsem normalna. Povečana NS sicer lahko kaže na različne bolezni ploda, vendar jo lahko izmerimo tudi pri povsem zdravem plodu. To je tudi razlog, da je bilo o povečani NS in njeni napovedni vrednosti opravljenih veliko raziskav.

Morebitno povezanost med povečano NS ter spon-tanimi splavi, mrtvorojenostjo in strukturnimi na-

pakami posameznih organskih sistemov ploda so začeli preučevati že pred več kot 15 leti. Znano je, da je NS povečana pri plodovih s številčnimi kromosomskimi nepravilnostmi (aneuploidijami) (2, 17). Najpogostejša aneuploidija, ki je povezana s povečano NS, je monosomija kromosoma X (45, X, Turnerjev sindrom); pri približno 87 % plodov z monosomijo kromosoma X je namreč NS večja od 95. percentila za nosečnostno starost (17). Druga najpogostejša aneuploidija, povezana s povečano NS, je trisomija 21. kromosoma (T21, Downov sindrom), sledijo pa ji trisomija 18. in 13. kromosoma ter triploidija (2).

Ugotovili so tudi, da imajo povečano NS tisti plodovi, ki imajo ob normalnem številu kromosomov prirojeno srčno napako ter druge prirojene nepravilnosti in genetske napake (18).

NAPOVEDNA VREDNOST ŠIRINE NUHALNE SVETLINE

Razpoložljivi podatki kažejo, da je pri 55–87 % plodov z aneuploidijo NS širša od 95 % za nosečnostno starost oz. velikost ploda (20). Povečano NS ugotavljamo tudi pri nekaterih plodovih z normalnim

kariotipom in različnimi prirojenimi nepravilnostmi organov (18). Tako je merjenje NS v prvem trimesečju nosečnosti primeren presejalni test za ugotavljanje nepravilnosti pri plodu. Nenormalna širina NS omogoča ciljano zgodnjo natančno oceno kromosomov in morebitnih strukturnih nepravilnosti ploda. Če pri plodu s povečano NS ugotovimo normalen kariotip ter normalen izvid ultrazvočnega pregleda srca in ostalih organov, NS pa do 20. oziroma 22. tedna nosečnosti izgine, je tveganje za neugoden izid pri plodu enako tveganju v splošni populaciji (21).

Pogostost aneuploidij pri plodu s starostjo matere pomembno narašča (22). Poleg materine starosti in merjenja koncentracij nekaterih hormonov v materini krvi je merjenje debeline NS eden osnovnih presejalnih testov za ugotavljanje aneuploidij pri plodu (23). Najpogostejša aneuploidija pri plodu je T21. S presejanjem na podlagi materine starosti lahko odkrijemo približno tretjino plodov s T21, z merjenjem koncentracije alfa-fetoproteina, humanega horionskega gonadotropina in estradiola v materini krvi približno dve tretjini plodov s T21, z merjenjem debeline NS pa celo 85 % plodov s T21 (24). Za večjo natančnost napovedovanja tveganja neugodnega izida lahko izvid NS presojamo skupaj z rezultati krvnih testov pri materi. S hkratnim tolmačenjem izvidov različnih presejalnih testov želimo zmanjšati morebitne lažno pozitivne napovedne vrednosti.

V zadnjih letih kot presejalni test za odkrivanje kromosomskih nepravilnosti ploda uporabljajo tudi presejanje na podlagi proste plodove DNK iz plodovih eritroblastov, ki jo pridobijo iz materine periferne krvi (25, 26). Nosečnicam, pri katerih z izvidi presejalnih testov ugotovimo večjo verjetnost kromosomskih ali prirojenih nepravilnosti organov pri plodu, in nosečnicam, starejšim od 37 let, za potrditev plodovih kromosomskih nepravilnosti priporočajo invazivno diagnosticiranje, tj. biopsijo horionskih resic ali amniocentezo (27, 28). Z biopsijo horionskih resic, ki jo opravljamo po dopolnjenem 11. tednu nosečnosti, ugotavljamo kromosomopatije iz tkiva posteljice. Metoda je nekoliko manj za-

nesljiva kot amniocenteza, ki jo izvajamo po dopolnjenem 16. tednu nosečnosti in pri kateri kariotip naredimo iz vzorca plodovnice.

POVEČANA NUHALNA SVETLINA IN NORMALEN KARIOTIP PLODA

Plodovi s povečano NS in normalnim kariotipom imajo večje tveganje za prirojene nepravilnosti (4–10 %) (29). Pri novorojenčkih z NS, večjo od 95. percentila, ugotavljamo trikrat večje tveganje za hidrocefalus ter nepravilen razvoj pljuč, tankega črevesa, trebušne prepone in kosti (30). V raziskavi, ki je vključevala 4116 plodov z normalnim kariotipom in NS, večjo od 95. percentila za nosečnostno starost, so ugotovili pomembno več primerov srčnih napak, diafragmalne kile, omafalokele, ostalih nepravilnosti sprednje trebušne in prsne stene ter nepravilnosti udov in akinezij ploda (31). S povečano NS povezujejo tudi več kot 100 različnih genetskih sindromov, med njimi sindrom Noonan, DiGeorgejev sindrom, Robertsov sindrom, sindrom Cornelia de Lange, Smith-Lemli-Opitzov sindrom in sindrom multiplih pterigijev (11, 18, 32). Povečano NS ugotavljajo tudi pri novorojenčkih s kasneje potrjeno kongenitalno adrenalno hiperplazijo, spinalno mišično atrofijo in različnimi displazijami okostja (33, 34).

Najpogostejše prirojene nepravilnosti ploda, povežane s povečano NS pri plodu, so prirojene srčne napake. Pojavnost pomembnih srčnih napak pri plodovih z normalnim kariotipom z naraščanjem širine NS eksponentno narašča (35). Pomembne srčne napake se pri širini NS 2,5–3,4 mm pojavljajo pri 2,5 % novorojenčkov, pri NS 3,5–4,4 mm pri 3,1 % novorojenčkov, pri NS 4,5–6,4 mm pri 8,2 % novorojenčkov in pri NS 6,5–8,4 mm pri kar 19 % novorojenčkov (35, 36). Plodovi z NS, večjo od 99. percentila za nosečnostno starost, imajo petkrat večje tveganje pomembne srčne napake kot plodovi z NS, manjšo od 90. percentila (37). Kljub velikemu številu opravljenih raziskav je občutljivost izmerjene

NS, večje od 95. percentila za nosečnostno starost, za ugotavljanje pomembnih prirojenih srčnih napak samo 37–56 % in je pri širini NS, večji od 99. percentila za nosečnostno starost, še nižja (30–40 %) (11, 13, 15, 19, 35). Po drugi strani pa je specifičnost izmerjene NS za ugotavljanje pomembnih prirojenih srčnih napak z vrednostmi 93–99 % izjemno visoka. Čeprav je nekoč prevladovalo prepričanje, da je povečana NS povezana z večjo pojavnostjo levostranskih srčnih napak (11), so kasnejše raziskave pokazale, da je pogostost levostranskih oziroma desnostranskih srčnih napak pri plodovih z normalnim kariotipom približno enaka (36 % oz. 30 %) (13, 35). Plodovi s povečano NS in prirojeno srčno napako imajo pogosto spremenjen pretok krvi preko venskega voda in regurgitacijo trikuspidalne zaklopke (38, 39). Nenormalen pretok krvi preko venskega voda v prvem trimesečju nosečnosti je povezan s trikrat večjim tveganjem, da ima plod pomembno srčno napako (40, 41). V Sloveniji in v večini drugih razvitih držav se za ultrazvočno preiskavo plodovega srca med 20. in 23. tednom nosečnosti odločimo pri vrednosti NS, večji od 3,5 mm (99. percentil), pri kateri je tveganje za rojstvo otroka s srčno napako 2–3 % (42). Pri tej vrednosti NS je namreč tveganje za srčno napako enako kot pri že obstoječih indikacijah za ultrazvočno preiskavo plodovega srca. Pri nosečnicah z izmerjeno NS, večjo od 4,5 mm, ultrazvočno preiskavo plodove-

ga srca zaradi večjega tveganja za rojstvo otroka s srčno napako opravimo že prej, in sicer v 16. tednu nosečnosti.

Pri dvoplojnih nosečnosti povečana NS pomeni večje tveganje za razvoj sindroma transfuzije dvojčka k dvojčku (43). Verjetnost za razvoj sindroma transfuzije dvojčka k dvojčku je večja tudi, če se vrednosti NS pri vsakem od dvojčkov razlikujeta za več kot 20 % (44).

POVEČANA NUHALNA SVETLINA IN IZID PRI OTROKU

Večja kot je izmerjena NS, večje je tveganje za neugoden izid nosečnosti in zaplete pri otroku (npr. kromosomska napaka, pomembna prirojena nepravilnost in smrt novorojenčka) (Tabela 1) (20, 34). Neugoden napovedni dejavnik je tudi prisotnost velike količine tekočine na plodovem vratu, ki po 14. tednu nosečnosti ne izgine (34).

Po pregledu 11 raziskav, ki so vključevale kromosomsko normalne plodove z NS, večjo od 3 mm, so pri 70–90 % ugotovili normalen izid nosečnosti, pri 2–11 % se je nosečnost končala s splavom, pri 0,5–16 % pa je prišlo do perinatalne smrti (46).

Tabela 1. Pojavnost neugodnih izidov nosečnosti glede na velikost nuchalne svetline pri plodu z normalnim kariotipom. Povzeto po (45).

Table 1. The incidence of adverse pregnancy outcomes with respect to the size of the nuchal translucency in the foetus with a normal karyotype. Adapted from (45).

Nuchalna svetlina	Kromosomske napake	Normalen kariotip		Živ in zdrav otrok
		Smrt ploda	Večje nepravilnosti ploda	
<95. percentil	0,2 %	1,3 %	1,6 %	97 %
95.–99. percentil	3,7 %	1,3 %	2,5 %	93 %
3,5–4,4 mm	21,1 %	2,7 %	10,0 %	70 %
4,5–5,4 mm	33,3 %	3,4 %	18,5 %	50 %
5,5–6,5 mm	50,5 %	10,1 %	24,2 %	30 %
≥6,5 mm	64,5 %	19,0 %	46,2 %	15 %

Poleg kromosomskih in prirojenih nepravilnosti so spremljali tudi nevrološki in razvojni izid pri otrocih (21, 32, 47). S kontrolnimi pregledi ali z vprašalnikom so otroke spremljali 2 leti; nevrološko-razvojno oceno so napravili pri odstopanju za vsaj dva standardna odklona na vsaj enem od testiranih področjih. Delež otrok, za katere so starši izpolnjevali vprašalnik in so bili na vsaj enem področju za vsaj dva standardna odklona slabši od sovrstnikov, je bil razmeroma velik (31,5 %). Po natančnem nevrološkem pregledu so zmeren oziroma hud razvojni zaostanek zabeležili samo pri 3,7 % otrok brez prirojenih nepravilnosti. Dve tretjini enoplodnih nosečnosti z normalnim kariotipom ploda in povečano NS, večjo od 99. percentila za nosečnostno starost, sta se končali z rojstvom zdravega novorojenčka, ki se v nadaljnjem razvoju ni razlikoval od vrstnikov (32). V metaanalizi 17 raziskav o pojavnosti razvojnega zaostanka pri otrocih s povečano NS, normalnim kariotipom in brez prirojenih nepravilnosti so razvojni zaostanek ugotovili pri 1,4 % otrok, kar se ne razlikuje od pojavnosti v splošni populaciji (48). Opozoriti pa moramo, da imajo omenjene raziskave številne omejitve, predvsem neenotno opredelitev in različne metode ugotavljanja razvojnega zaostanka ter nepopolno opredelitev osnovnega genetskega stanja preiskovancev. Za boljšo utemeljitev pomena povečane NS za zdravje in razvoj otrok bodo potrebne nadaljnje raziskave.

ZAKLJUČEK

Povečana NS, ki jo izmerimo pri plodu med 10. in 14. tednom nosečnosti, je lahko povezana z neugodnim izidom nosečnosti in poroda, kromosomskimi nepravilnostmi ploda ter prirojenimi nepravilnostmi različnih organov pri novorojenčku, morda celo z nižjim razvojnimi količnikom pri otroku brez strukturnih oz. genetskih nepravilnosti. S hkratnim tolmačenjem izsledkov merjenja nihalne svetline in rezultatov ostalih presejalnih testov lahko pomembno povečamo natančnost pri odkrivanju prirojenih nepravilnosti ploda. Za določnejšo opredelitev po-

mena povečane NS za zdravje, rast in razvoj novorojenčka in otroka bodo potrebne nadaljnje dobro načrtovane raziskave.

LITERATURA

1. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992; 304(6831): 867-9.
2. Nicolaides KH. First-trimester screening for chromosomal abnormalities. *Semin Perinatol* 2005; 29(4): 190-4.
3. D'Alton ME, Cleary-Goldman J, Lambert-Messerlian G, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH et al. Maintaining quality assurance for sonographic nuchal translucency measurement: lessons from the FASTER Trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33(2): 142-6.
4. Gregory Devore. Measurement of the Nuchal Translucency. Website 2015 (citirano 9. novembra 2015); (1 screen). Dosegljivo na: URL: http://www.fetal.com/NT_Screening/02_NT_Imaging.html.
5. Braithwaite JM, Morris RW, Economides DL. Nuchal translucency measurements: frequency distribution and changes with gestation in a general population. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103(12): 1201-4.
6. Haak MC, van Vugt JM. Pathophysiology of increased nuchal translucency: a review of the literature. *Hum Reprod Update* 2003; 9(2): 175-84.
7. Bekker MN, Haak MC, Rekoert-Hollander M, Twisk J, Van Vugt JM. Increased nuchal translucency and distended jugular lymphatic sacs on first-trimester ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25(3): 239-45.
8. Cho KH, Cheong JS, Ha YS, Cho BH, Murakami G, Katori Y. The anatomy of fetal peripheral lymphatic vessels in the head-and-neck region: an immunohistochemical study.

- J Anat 2012; 220(1): 102-11.
9. Nafziger E, Vilensky JA. The anatomy of nuchal translucency at 10–14 weeks gestation in fetuses with trisomy 21: An incredible medical mystery. *Clin Anat* 2014; 27(3): 35-9.
 10. Allan LD. The mystery of nuchal translucency. *Cardiol Young* 2006; 16(1): 11-7.
 11. Devine PC, Malone FD. First trimester screening for structural fetal abnormalities: nuchal translucency sonography. *Semin Perinatol* 1999; 23(5): 382-92.
 12. Makrydimas G, Sotiriadis A, Papapanagiotou G, Tsopelas A, Lolis D. Fetal akinesia deformation sequence presenting with increased nuchal translucency in the first trimester of pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2004; 19(4): 332-5.
 13. Makrydimas G, Sotiriadis A, Huggon IC, Simpson J, Sharland G, Carvalho JS et al. Nuchal translucency and fetal cardiac defects: a pooled analysis of major fetal echocardiography centers. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(1): 89-95.
 14. Haak MC, Twisk JW, Bartelings MM, Gittenberger-de Groot AC, van Vugt JM. First-trimester fetuses with increased nuchal translucency do not show altered intracardiac flow velocities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25(3): 246-52.
 15. McAuliffe FM, Hornberger LK, Winsor S, Chitayat D, Chong K, Johnson JA. Fetal cardiac defects and increased nuchal translucency thickness: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(4): 1486-90.
 16. Martínez JM, Comas M, Borrell A, Bennasar M, Gómez O, Puerto B et al. Abnormal first-trimester ductus venosus blood flow: a marker of cardiac defects in fetuses with normal karyotype and nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35(3): 267-72.
 17. Bronshtein M, Zimmer EZ, Blazer S. A characteristic cluster of fetal sonographic markers that are predictive of fetal Turner syndrome in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(4): 1016-20.
 18. De Domenico R, Faraci M, Hyseni E, Di Prima FA, Valenti O, Monte S et al. Increased nuchal translucency in normal karyotype fetuses. *J Prenat Med* 2011; 5(2): 23-6.
 19. Bahado-Singh RO, Wapner R, Thom E, Zachary J, Platt L, Mahoney MJ et al. Elevated first-trimester nuchal translucency increases the risk of congenital heart defects. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(5): 1357-61.
 20. Kagan KO, Avgidou K, Molina FS, Gajewska K, Nicolaides KH. Relation between increased fetal nuchal translucency thickness and chromosomal defects. *Obstet Gynecol* 2006; 107(1): 6-10.
 21. Senat MV, Bussi eres L, Couderc S, Roume J, Rozenberg P, Bouyer J et al. Long-term outcome of children born after a first-trimester measurement of nuchal translucency at the 99th percentile or greater with normal karyotype: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(1): 53.e1-6.
 22. Savva GM, Walker K, Morris JK. The maternal age-specific live birth prevalence of trisomies 13 and 18 compared to trisomy 21 (Down syndrome). *Prenat Diagn* 2010; 30(1): 57-64.
 23. Russo ML, Blakemore KJ. A historical and practical review of first trimester aneuploidy screening. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014; 19(3): 183-7.
 24. Palomaki GE, Lambert-Messerlian GM, Canick JA. A summary analysis of Down syndrome markers in the late first trimester. *Adv Clin Chem* 2007; 43:177-210.
 25. Johnson J, Pastuck M, Metcalfe A, Connors G, Krause R, Wilson D et al. First-trimester Down syndrome screening using additional serum markers with and without nuchal translucency and cell-free DNA. *Prenat Diagn* 2013; 33(11): 1044-9.
 26. Palomaki GE, Eklund EE, Neveux LM, Lambert-Messerlian GM. Evaluating first trimester maternal serum screening combinations for Down syndrome suitable for use with reflexive secondary screening via sequencing of cell free

- DNA: high detection with low rates of invasive procedures. *Prenat Diagn* 2015; 35(8): 789-96.
27. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353(19): 2001-11.
 28. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31(1): 7-15.
 29. Mangione R, Guyon F, Taine L, Wen ZQ, Roux D, Vergnaud A et al. Pregnancy outcome and prognosis in fetuses with increased first-trimester nuchal translucency. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16(6): 360-3.
 30. Baer RJ, Norton ME, Shaw GM, Flessel MC, Goldman S, Currier RJ, et al. Risk of selected structural abnormalities in infants after increased nuchal translucency measurement. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211(6): 675.e1-19.
 31. Souka AP, Von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonnek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(4): 1005-21.
 32. Mula R, Goncé A, Bennásar M, Arigita M, Meler E, Nadal A et al. Increased nuchal translucency and normal karyotype: perinatal and pediatric outcomes at 2 years of age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39(1): 34-41.
 33. Pergament E, Alamillo C, Sak K, Fiddler M. Genetic assessment following increased nuchal translucency and normal karyotype. *Prenat Diagn* 2011; 31(3): 307-10.
 34. Bilardo CM, Timmerman E, Pajkrt E, van Maarle M. Increased nuchal translucency in euploid fetuses--what should we be telling the parents? *Prenat Diagn* 2010; 30(2): 93-102.
 35. Ghi T, Huggon IC, Zosmer N, Nicolaides KH. Incidence of major structural cardiac defects associated with increased nuchal translucency but normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(6): 610-4.
 36. Hyett JA. Increased nuchal translucency in fetuses with a normal karyotype. *Prenat Diagn* 2002; 22(10): 86-8.
 37. Jelliffe-Pawlowski LL, Norton ME, Shaw GM, Baer RJ, Flessel MC, Goldman S, et al. Risk of critical congenital heart defects by nuchal translucency norms. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212(4): 518.e1-10.
 38. Haak MC, Twisk JW, Bartelings MM, Gittenberger-de Groot AC, van Vugt JM. Ductus venosus flow velocities in relation to the cardiac defects in first-trimester fetuses with enlarged nuchal translucency. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(3): 727-33.
 39. Pereira S, Ganapathy R, Syngelaki A, Maiz N, Nicolaides KH. Contribution of fetal tricuspid regurgitation in first-trimester screening for major cardiac defects. *Obstet Gynecol* 2011; 117(6): 1384-91.
 40. Maiz N, Plasencia W, Dagklis T, Faros E, Nicolaides K. Ductus venosus Doppler in fetuses with cardiac defects and increased nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31(3): 256-60.
 41. Papatheodorou SI, Evangelou E, Makrydimas G, Ioannidis JP. First-trimester ductus venosus screening for cardiac defects: a meta-analysis. *BJOG* 2011; 118(12): 1438-45.
 42. Vesel S. Fetalna kardiologija. V: Kržišnik C Battelino T, eds. Izbrani strokovni dosežki slovenske pediatrije, Izbrana poglavja iz pediatrije. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo, 2014: 29-40.
 43. Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaides KH. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15(9): 2008-10.
 44. Kagan KO, Gazzoni A, Sepulveda-Gonzalez G, Sotiriadis A, Nicolaides KH. Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29(5): 527-32.
 45. Hobbins JC. Advanced maternal age. In: Sugden M, Doods E, eds. *Obstetric ultrasound: artistry in practice*. 1 st ed. Malden, Oxford,

- Carlton: Blackwell Publishing, 2008: 107-22.
46. Maymon R, Weinraub Z, Herman A. Pregnancy outcome of euploid fetuses with increased nuchal translucency: how bad is the news? *J Perinat Med* 2005; 33(3): 191-8.
 47. Bilardo CM, Müller MA, Pajkrt E, Clur SA, van Zalen MM, Bijlsma EK. Increased nuchal translucency thickness and normal karyotype: time for parental reassurance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30(1): 11-8.
 48. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Makrydimas G. Neurodevelopmental outcome of fetuses with increased nuchal translucency and apparently normal prenatal and/or postnatal assessment: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012; 39(1): 10-9.

Kontaktna oseba / Contact person:

doc. dr. Petja Fister, dr. med.

Klinični oddelek za neonatologijo

Pediatrična klinika

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Bohoričeva ulica 20

SI-1000 Ljubljana

Prispelo/Received: 14. 2. 2016

Sprejeto/Accepted: 9. 3. 2016