

Increased Fetal Nuchal Translucency – Also a Risk for a Rare Submicroscopic Chromosomal Abnormalities

An increased fetal nuchal translucency (NT) is associated with a number of fetal malformations, numerical chromosomal abnormalities, and rare genetic diseases. However, also in fetuses with a normal karyotype, there is an increased risk for submicroscopic chromosomal abnormalities that cannot be microscopically detected in conventional chromosome analysis.

Case Report

A 35-year-old gravida II, para I presented due to an increased risk for trisomy 18/13 in gestational week 13+1. Ultrasound showed a fetal nuchal translucency of 3.7 mm (◉ Fig. 1) with no patholo-



Abb. 1 Erhöhter NT mit 13+1 SSW.

Fig. 1 Increased NT at gestational week 13+1.

gical fetal nasal bone finding. Moreover, tricuspid valve insufficiency was able to be detected with otherwise normal morphology, in particular visible fetal bladder, 3-vessel umbilical cord, and at least one reliably identifiable kidney. Given the posterior position of the placenta, the patient decided to undergo amniocentesis after thorough counseling. As the pregnancy progressed, complete remission of the nuchal edema and normal fetal anatomy with normal growth, normal bilateral fetal kidneys (◉ Fig. 2), and a normal, properly developing cerebellum were seen at gestational week 17+0. Chromosome testing using the QF-PCR quick test was normal for chromosomes 21, 13, 18, X and Y. High-resolution chromosome analysis showed an approx. 1.7 Mb interstitial microdeletion in chromosomal region 2p15p16.1 [arr 2p15p16.1(61'095'504-62'807'457)x1]. The literature and corresponding databases contain cases with similar deletions (Huang J, Poon LC, Akolekar R et al. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; 43: 620–624; Lund ICB, Christensen R, Petersen OB† et al. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 95–100), however, exactly identical deletions have not been described to date. The disease spectrum in affected patients includes microcephaly, epilepsy, significant im-

Erhöhte fetale Nackentransparenz – auch ein Risiko für seltene submikroskopische Chromosomenstörung

Eine erhöhte Nackentransparenz (NT) des Feten ist assoziiert mit einer Vielzahl von fetalen Fehlbildungen, numerischen Chromosomenstörungen und seltenen genetischen Erkrankungen. Aber auch bei Feten mit normalem Karyotyp besteht ein erhöhtes Risiko für submikroskopische Chromosomenstörungen, die bei der konventionellen Chromosomenanalyse mikroskopisch nicht erkannt werden können.

Kasuistik

Eine 35-jährige GII, PI wurde wegen eines erhöhten Risikos für eine Trisomie 18/13 in der 13+1 SSW vorgestellt. Sonografisch zeigte sich eine fetale Nackendicke von 3,7 mm (◉ Abb. 1) bei unauffälligem fetalem Nasenbein. Ferner war eine Tricuspidalklappeninsuffizienz feststellbar bei sonst unauffälliger Morphologie, insbesondere darstellbarer fetaler Harnblase, 3-gefäßiger Nabelschnur und mindestens einer sicher erkennbaren Niere. Bei Hinterwandplacenta entschied sich die Schwangere nach ausführlicher Beratung für eine Fruchtwasserpunktion. Im Verlauf zeigte sich mit 17+0 SSW eine komplette Remission des Nacken-



Abb. 2 Unauffällige fetale Niere links mit 17+0 SSW.

Fig. 2 Normal left fetal kidney at gestational week 17+0.

ödems und eine unauffällige fetale Anatomie mit normalem Weiterwachsen, bilateral unauffälligen fetalen Nieren beidseits (◉ Abb. 2) sowie unauffälligem zeitgerecht entwickeltem Cerebellum. Die Chromosomenuntersuchung im Schnelltest mittels QF-PCR war unauffällig für die Chromosomen 21, 13, 18, X und Y. Die in der hochauflösenden Chromosomenanalyse zeigte sich eine ca. 1,7 Mb große interstitielle Mikrodeletion der chromosomalen Region 2p15p16.1 [arr 2p15p16.1(61'095'504-62'807'457)x1]. In der Literatur und entsprechenden Datenbanken finden sich Fälle mit ähnlichen Stückverlusten (Huang J, Poon LC, Akolekar R et al. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; 43: 620–624;

pairment of mental development, and signs of dysmorphism. Sonographic follow-up of the patient at gestational week 21+4 showed a rather small fetal head circumference in the 6th percentile with the onset of microcephaly, hypoplasia of the cerebellum (▶ Fig. 3), and left-sided multicystic renal dysplasia (▶ Fig. 4). Based on the detected chromosomal abnormality and the sonographic findings, a severe fetal developmental defect had to be assumed. After thorough genetic counseling, the couple decided to terminate the pregnancy. Chromosome analysis of the parents did not yield any pathological results.

Discussion

The introduction of high-resolution chromosome analysis using microarrays has expanded the prenatal diagnostic spectrum in recent years. Newer studies show that the risk for additional unbalanced chromosomal abnormalities is approximately 5-6% in



Abb. 3 Cerebellumhypoplasie mit 22 SSW, die sich im Verlauf erst entwickelt hat.
Fig. 3 Hypoplasia of the cerebellum at gestational week 22 that developed over the course of the pregnancy.

isolated individual fetal anomalies and approximately 10-15% in multiple malformations. In the case of an increased fetal NT or other sonographically detected malformations, pregnant women must now be informed of the option of undergoing more extensive molecular-genetic testing. In Switzerland, the costs for this are now covered by health insurance, particularly for an NT > 95th percentile. Moreover, the presented case history shows the necessity of targeted sonographic diagnosis in fetuses with an increased NT and normal karyotype after conventional chromosome analysis. Particularly with the increasing use of noninvasive chromosome testing (NIPT), it must be emphasized that this prenatally described chromosome abnormality would have been missed by NIPT. All professional societies therefore recommend primary invasive diagnostic methods in the case of pathological sonographic findings.

Sevgi Tercanli, Peter Miny, Isabel Filges, Basel

Lund ICB, Christensen R, Petersen OB† et al. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 95–100), aber exakt identische Deletionen sind bislang nicht beschrieben. Das Krankheitsspektrum bei den Betroffenen umfasst eine Mikrocephalie, Epilepsien und eine signifikante Beeinträchtigung der geistige Entwicklung sowie Dysmorphiezeichen. Die sonografische Kontrolle nach den Ferien der Schwangeren mit 21 + 4 SSW zeigte einen eher kleinen fetalen Kopfumfang auf der 6. Perzentile mit V.a. beginnende Mikrocephalie, eine Kleinhirnhypoplasie (▶ Abb. 3) und eine einseitige multizystische Nierendysplasie links (▶ Abb. 4). Aufgrund der gefundenen Chromosomenstörung und der sonografischen Befunde musste von einer gravierenden Entwicklungsstörung des Feten ausgegangen werden. Das Ehepaar entschied sich nach ausführlicher genetischer Beratung zur Beendigung der Schwangerschaft. Die elterliche Chromosomenanalyse fiel unauffällig aus.

Diskussion

Durch die Einführung der hochauflösenden Chromosomenanalyse mittels sog. Microarrays konnte das diagnostische Spektrum in der pränatalen Diagnostik in den letzten Jahren erweitert wer-



Abb. 4 Multizystische Nierendysplasie links, erst mit 22 SSW erkennbar.
Fig. 4 Left multicystic renal dysplasia only able to be detected at gestational week 22.

den. Neuere Studien zeigen, dass das Risiko für zusätzliche unbalancierte Chromosomenstörungen bei isolierter einzelner fetaler Anomalie bei etwa 5–6% liegt und bei ca. 10–15% bei Mehrfachfehlbildungen. Schwangere müssen bei erhöhter NT des Feten oder auch bei anderen sonografisch nachgewiesenen Fehlbildungen nunmehr auch über die Option einer weitergehenden molekulargenetischen Untersuchung informiert werden. In der Schweiz müssen die Kosten hierfür seit kurzem auch von den Versicherungen übernommen werden, insbesondere auch ab einer NT > 95. Perzentile. Die vorgestellte Kasuistik zeigt ferner auch die Notwendigkeit einer gezielten sonografische Abklärung bei Feten mit einer erhöhten NT und normalem Karyotyp nach konventioneller Chromosomenanalyse. Insbesondere in Zeiten der zunehmend häufiger eingesetzten Nicht-invasiven Chromosomentests (NIPT) ist besonders hervorzuheben, dass diese hier erstmals pränatal beschriebene Chromosomenstörung mit NIPT verpasst worden wäre. Sämtliche Fachgesellschaften empfehlen daher bei auffälligen sonografischen Befunden primär die Durchführung einer invasiven Diagnostik.