

# Hypoplasie

## Het vaststellen van hypoplasie van het neusbotje bij de screening op Downsyndroom in het tweede trimester

### Doel

Het doel van deze studie is om twee manieren te vergelijken waarmee hypoplasie van het neusbotje kan worden vastgesteld: het gebruik van multiples of the median (MoM) tegenover het gebruik van de verhouding tussen de bipariëtale diameter (BPD) en het neusbotje (NB). Bij de tweede trimester screening wordt hypoplasie van het neusbot geassocieerd met Downsyndroom.

### Opzet

Er werd een prospectieve cohortstudie uitgevoerd bij vrouwen die tussen 16 en 22 weken een structurele echo lieten maken. Het foetale neusbot en andere markers van foetale aneuploidie werden bekeken. MoM voor de lengte van het neusbotje werden berekend voor elke zwangerschapsduur en aangepast aan maternale afkomst. Hypoplasie van het neusbot werd gedefinieerd als ofwel het afwezig zijn van het neusbot, ofwel een BPD/NB ratio van  $>11$ . Ook NB lengtes van minder dan 0.75, 0.50 of 0.25 MoM (afhankelijk van de zwangerschapsduur) werden gezien als hypoplasie.

Foetussen met Downsyndroom werden vergeleken met kinderen zonder Downsyndroom wat betreft hypoplasie van het neusbotje.

### Resultaten:

Bij 3197 van de 3634 vrouwen (88%) werd het neusbotje onderzocht. Er werden 23 gevallen van Downsyndroom ontdekt. De curven wezen uit dat een neusbotje onder 0.75 MoM de beste definitie was van hypoplasie. Deze methode had een sensitiviteit van 49% (95% BI 26-69) en een specificiteit van 92% (95% BI 91-93), vergeleken met respectievelijk 61% (95% BI 38-80) en 84% (95% BI 82-85) voor de verhouding BPD/NB  $>11$ . Het verschil in sensitiviteit was niet significant ( $P < 0.25$ ), het verschil in specificiteit wel ( $P < 0.001$ ).

### Conclusie

In het tweede trimester van de zwangerschap is de beste voorspeller van Downsyndroom een neusbotlengte van  $<0.75$  MoM voor de zwangerschapsduur. Deze methode heeft een verbeterde specificiteit; dit houdt in dat er minder fout-positieve resultaten zijn.

## Verbeterd 'multiples of median methode' de efficiëntie van de screening?

Afwezigheid of hypoplasie van het foetale neusbotje is een erkende marker voor aneuploidie in het tweede trimester van de zwangerschap<sup>1-7</sup>. Hoe hypoplasie het

beste vastgesteld kan worden is echter nog onduidelijk. Hoewel sommige studies suggereren dat de verhouding tussen de bipariëtale diameter en het neusbot (BPD/NB) de beste definitie is<sup>4,6</sup>, geven anderen aan dat het gebruik van veelvoud van de mediaan (multiples of the median, MoM) van het neusbotje gecorrigeerd voor zwangerschapsduur een betere manier is<sup>8,9</sup>. Eén van de studies gaf geen verbetering van de efficiëntie van de screening bij het gebruik van MoM<sup>8</sup>, een andere studie vond de helft van de Downsyndroom gevallen door achteraf de gearhiveerde beelden te bekijken<sup>9</sup>. In een studie die hypoplasie van het neusbot combineerde met andere markers voor Downsyndroom bleek dat de

Anthony O. Obodi, MD, MSCE; Harish M. Sehdev, MD; David M. Stamilio, MD, MSCE; Alison Cahill, MD; Linda Dunn, MD; George A. Macones, MD, MSCE. Defining nasal bone hypoplasia in second-trimester Down syndrome screening: does the use of multiples of the median improve screening efficacy? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007; October: 361.e1-361.e5.

Vertaling: Fanny Bertens en Lonneke Niewenhuijze, leden van de redactie van dit tijdschrift

specificiteit van hypoplasie maar 82% was<sup>[7]</sup>. Hypoplasie werd hier gedefinieerd als een BPD/NB van >11. Vanwege deze lage specificiteit wordt in deze studie gekeken of deze te verbeteren is met het gebruik van de MoM-methode.

### Methoden

Deze studie is een secundaire analyse van data uit een prospectief cohortonderzoek onder vrouwen die tussen 16 en 22 weken een structurele echo ondergingen tussen januari 2002 en december 2005. Het neusbotje en andere markers van aneuploidie, zoals de nekplooi, lengte van bovenarm en -been, plexus choroideus cysten, grove foetale afwijkingen, echodense darmen, pyelectasie en hypoplastische vijfde vinger of teen, werden onderzocht. Het onderzoek werd goedgekeurd door verschillende medisch ethische commissies.

Het neusbotje werd onderzocht zoals eerder omschreven door Sonek en Nicolaides<sup>[1]</sup>. Het gezicht van de foetus werd in midsagittale doorsnede in beeld gebracht en vervolgens werd de transducer zijwaarts bewogen, tot de optimale hoek van 45 of 135 graden werd bereikt. Het neusbotje is op deze manier als een driehoekige echogene structuur te zien. Alle echo's werden verricht door ervaren American Registry of Diagnostic Medical Sonographers, gediplomeerde echoscopisten die bekwaam zijn om eerste trimester screening uit te voeren. Mediane niveaus van de neusbotlengte werden berekend met polynomiale regressie en gecorrigeerd voor zwangerschapsduur.

**Figuur 1**



Om deze gemiddelden vast te stellen werden metingen gebruikt van het neusbot van foetussen van blanke vrouwen zonder enige chromosomale afwijkingen. Voor vrouwen van andere afkomst werden normale medianen berekend met een correctiefactor van 1.06 voor Afro-Amerikaanse vrouwen, 0.96 voor Aziatische vrouwen en 1.01 voor Zuid-Amerikaanse vrouwen. De correctiefactoren

kwamen tot stand door de medianen voor blanke vrouwen te vergelijken met die voor vrouwen van andere afkomst. MoM werden berekend voor de lengte van het neusbot bij elke zwangerschapsduur. Hypoplasie werd gedefinieerd als afwezigheid van het neusbot of een BPD/NB ratio van >11, of als een lengte van het neusbotje van <0.75, 0.50 en 0.25 MoM, afhankelijk van de zwangerschapsduur. Foetussen of pasgeborenen met Downsyndroom werden vergeleken met kinderen zonder Downsyndroom voor de aanwezigheid van hypoplasie. Foetale karyotypen werden bevestigd door chromosomale analyse (indien mogelijk) of door neonataal onderzoek.

Statistische analyse werd verricht met de chi-square test voor categorische variabelen en de Student T-test voor continue variabelen. De primaire uitkomst was het verband tussen het aan- of afwezig zijn van het neusbotje, en aneuploidie. Alle analyses werden uitgevoerd met behulp van STATA software (versie 9.0, STATA Corp, College Station, TX).

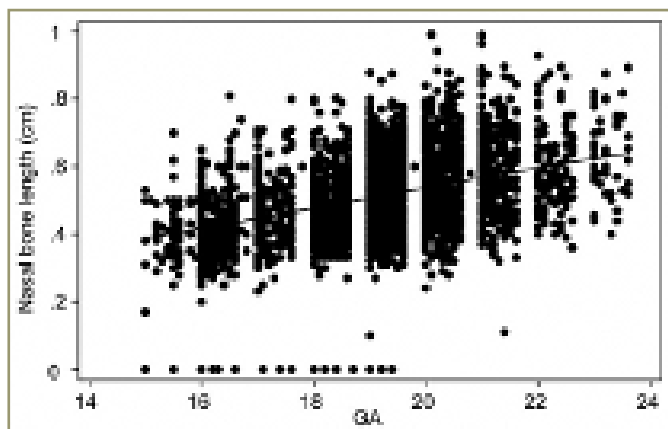
**Tabel 1. Demografische kenmerken van de onderzoekspopulatie (n=3634)**

Kenmerk	N	%
<b>Gemiddelde leeftijd (jaren)</b>	30 +-6.8	-
<b>Gemiddelde zwangerschapsduur (weken)</b>	19.1 +- 1.7	-
<b>Etniciteit</b>		
Blank	1817	50
Afrikaans-Amerikaans	1417	39
Aziatisch	218	6
Zuid-Amerikaans	182	5
<b>Indicatie voor onderzoek</b>		
Routine-onderzoek	2535	70
Gevorderde maternale leeftijd	840	23
Abnormale serumscreening	183	5
Foetale structuurafwijkingen	61	1.5
Overig	15	0.5
<b>Centra</b>		
Universiteit van Pennsylvania	509	14
Pennsylvania Hospital	2253	62
Chestnut Hill Hospital	872	24

### Resultaten

Van de 3.634 vrouwen die in deze vier jaar werden onderzocht, is bij 88% (3.197 vrouwen) de lengte van het foetale neusbotje bepaald. Er werden 23 gevallen van Downsyndroom ontdekt. De demografische kenmerken van de onderzoekspopulatie staan beschreven in Tabel 1. De meeste van de patiënten waren blank, en de meest voorkomende reden van onderzoek was routine-echoscopie.

Figuur 2



Figuur 2 is de strooidiagram en de regressielijn van de lengte van het neusbot in relatie tot zwangerschapsduur in weken. Figuur 3 is de regressie van de residuen op de

passende variabelen, wat laat zien dat ondanks enkele uitschieters (zeker onder de nullijn), het model over het algemeen een goede verklaring gaf. Vanuit de geresseerde medianen werden MoM berekend voor een zwangerschapsduur tussen 15 en 23 weken (tabel 2).

De efficiëntie van screening op Downsyndroom met MoM en BPD/NB ratio werden vergeleken (tabel 3). De optimale afkappunten uit de curven komen overeen met MoM van  $<0.75$  en BPD/NB  $>11$ .  $<0.75$  MoM had een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 49% en 92%, in vergelijking met respectievelijk 61% en 84% voor BPD/NB  $>11$ . De 95%-betrouwbaarheidsintervallen voor de effectiviteit van de verschillende methoden zijn te vinden in Tabel 3.

Het gebied onder de curven van NB MoM en BPD/NB ratio's waren respectievelijk 71 en 72%. Indien beperkt

**Tabel 2.** MoM van het neusbeentje tussen 15 en 23 weken zwangerschap voor blanke vrouwen\*

AD (wk)	Proefpersonen (N)	Geresseerd gemiddelde	0.75 Mom	0.5 MoM	0.25 MoM
15	41	0.40	0.30	0.20	0.10
16	184	0.41	0.31	0.21	0.11
17	124	0.45	0.34	0.23	0.11
18	258	0.48	0.36	0.24	0.12
19	555	0.51	0.38	0.26	0.13
20	370	0.53	0.40	0.27	0.13
21	152	0.58	0.44	0.29	0.15
22	72	0.57	0.43	0.29	0.14
23	30	0.64	0.48	0.32	0.16

\* aangepast voor Afrikaanse, Aziatische en Zuid-Amerikaanse vrouwen, met een correctiefactor van respectievelijk 1.06, 0.98 en 1.01.

**Tabel 3.** Effectiviteit van screening op Down Syndroom: vergelijking van MoM met afwezigheid neusbotje of BPD/NB  $>11$  (Down Syndroom, 23 patiënten)

NB criterium	Sensitiviteit (%)	Specificiteit (%)	PVW (%)	NVW (%)	PLR (%)	NLR (%)
Afwezig NB	26 (10-48)	99 (99-100)	29	99	26	0.74
BPD/NB $>11$	61 (38-80)	84 (83-85)	3	99	3.8	0.46
(14/23)						
NB MoM						
$<0.75$ (11/23)	49 (27-69)	92 (91-93)	4	99	6.1	0.55
$<0.5$ (6/23)	26 (10-48)	99 (99-100)	25	99	26	0.74
$<0.25$ (6/23)	26 (10-48)	99 (99-100)	28	99	26	0.74

PVW: Positief Voorspellende Waarde

NVW: Negatief Voorspellende Waarde

PLR: Positive Likelihood Ratio

NLR: Negative Likelihood Ratio

tot het gebied onder de curve met een foutpositieve ratio van <5%, was het 22% voor de BPD/NB ratio en 21% voor de NB MoM. Het verschil in sensitiviteit was niet significant ( $P < 0.25$ ), het verschil in specificiteit wel ( $P < 0.001$ ).

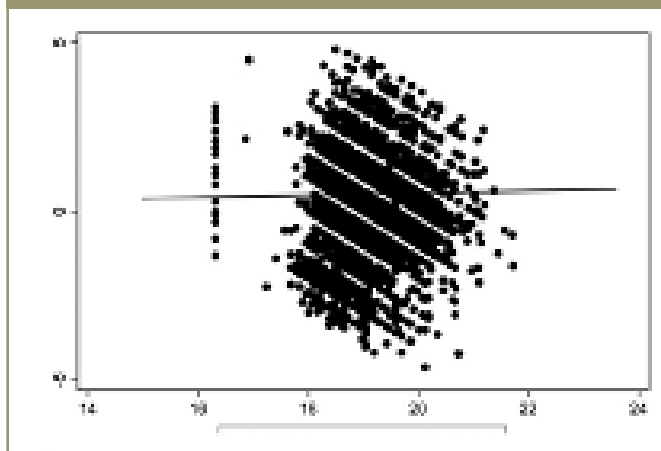
Wanneer de sensitiviteit voor het ontdekken van het Downsyndroom op 40% is vastgesteld, is de foutpositieve ratio voor BPD/NB 5.5% en die van MoM 1%. De BPD/NB en NB MoM afkapwaarden die zorgden voor een sensitiviteit van 40% waren respectievelijk een ratio van >12.5 en een MoM van 0.625. Anderzijds, wanneer de ratio foutpositief op 5% werd vastgesteld, werd voor BPD/NB een sensitiviteit gevonden van 39%, en voor MoM een sensitiviteit van 43%. Hier waren de afkapwaarden respectievelijk een ratio van >12.6 en MoM <0.72.

### Discussie

Het onderzoek laat zien dat het gebruik van NB MoM in het tweede trimester van de zwangerschap een betere definitie geeft van hypoplasie van het neusbeen dan het gebruik van de ratio BPD/NB, omdat NB MoM een hogere specificiteit heeft met betrekking tot het ontdekken van Downsyndroom. Deze informatie is van klinisch belang omdat op deze manier onnodige ongerustheid bij ouders kan worden voorkomen in geval van een foutpositieve uitslag. Eerdere studies wezen uit dat een BPD/NB ratio van >11 de optimale manier was om hypoplasie van het neusbotje vast te stellen<sup>[3,6,7]</sup>. De sensitiviteit voor het ontdekken van Downsyndroom in het tweede trimester met voorgaande methode varieerde van 37-81%, de specificiteit van 80-100%<sup>[2-7,10]</sup>. De lagere waarden voor sensitiviteit en de hogere voor specificiteit werden gevonden als afwezigheid van het neusbotje als criterium werd gebruikt. De huidige studie laat zien dat de MoM methode nodig is om de screening naar Downsyndroom in het tweede trimester te optimaliseren. De sensitiviteit die wordt verkregen met NB MoM is echter lager dan de sensitiviteit die wordt gerapporteerd door Gianferrari et al<sup>[9]</sup>. Dit vraagt om meer onderzoek om het gebruik van deze nieuwe methode te valideren.

De huidige studie heeft zich alleen gericht op het optimaliseren van de definitie van hypoplasie van het neusbot. Eerder is aangetoond dat het gebruik van de lengte van het neusbot in combinatie met andere markers van aneuploidie een betere risicoschatting op Downsyndroom geeft dan het gebruik van het neusbotje alleen<sup>[7]</sup>. Hoewel deze studie de methode van NB MoM niet combineert met andere markers, is er geen reden om aan te nemen dat een dergelijke verbetering niet kan plaatsvinden.

**Figuur 3** De regressie van de residuen op de passende variabelen



Deze studie heeft enkele beperkingen. De evaluatie van neusbot vond enkel plaats door tweedimensionale sonogrammen. Recent onderzoek met driedimensionale technieken suggereert dat afwezigheid van het neusbot zowel unilateraal als bilateraal kan voorkomen<sup>[11-13]</sup>. De tweedimensionale methode lijkt echter afdoende zolang het gebruik van driedimensionale technieken nog niet gestandaardiseerd is. De onderzoekers zijn het eens met Sonek et al<sup>[10]</sup> dat unilaterale afwezigheid van het neusbot zo weinig voorkomt dat het de efficiëntie van de screening mogelijk niet beïnvloedt bij gebruik van tweedimensionale sonografie.

Concluderend laat deze studie zien dat het gebruik van de NB MoM methode bij screening op Downsyndroom in het tweede trimester de beste resultaten geeft, omdat het de specificiteit verhoogt zonder de sensitiviteit significant te verlagen. ■

**De literatuurverwijzingen treft u aan op pag. 28a van de digitale versie van dit tijdschrift.**

## Verwijzingen pag. 25-28

### Hypoplasie

1. 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.
2. Vintzileos A, Walters C, Yeo L. Absent nasal bone in the prenatal detection of trisomy 21 in a high-risk population. *Obstet Gynecol.* 2003;101:905–908.
3. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf B. Fetal nasal bone length: a marker for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med.* 2002;21:1387–1394.
4. Bunduki V, Ruano R, Miguelez J, Yoshizaki CT, Kahhale S, Zugaib M. Fetal nasal bone length: reference range and clinical application in ultrasound screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21:156–160.
5. Cicero S, Sonek JD, McKenna DS, Croom CS, Johnson L, Nicolaides KH. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21:15–18.
6. Odibo AO, Sehdev HM, Dunn L, McDonald R, Macones GA. The association between fetal nasal bone hypoplasia and aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2004;104:1229–1233.
7. Odibo AO, Sehdev HM, Sproat L, et al. Evaluating the efficiency of using second-trimester nasal bone hypoplasia as a single or a combined marker for fetal aneuploidy. *J Ultrasound Med.* 2006;4:437–441.
8. Cusick W, Shevell T, Lupinacci C, Rivera J, Crombleholme W. Nasal bone length hypoplasia based on multiples of the median in the second trimester confers a high risk for fetal trisomy 21 and 18. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:5149.
9. Gianferrari EA, Benn PA, Dries L, Brault K, Egan JFX, Zelop CM. Absent or shortened nasal bone length and the detection of Down syndrome in second-trimester fetuses. *Obstet Gynecol.* 2007;109:371–375.
10. Sonek JD, Cicero S, Neiger R, Nicolaides KH. Nasal bone assessment in prenatal screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:1219–1230.
11. Benoit B, Chaoui R. Three-dimensional ultrasound with maximal mode rendering: a novel technique for the diagnosis of bilateral or unilateral absence or hypoplasia of nasal bones in second-trimester screening for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25:19–24.
12. Lee W, DeVore GR, Comstock CH, et al. Nasal bone evaluation in fetuses with Down syndrome during the second and third trimesters of pregnancy. *J Ultrasound Med.* 2003;22:55–60.
13. Goncalves LF, Espinoza J, Lee W, et al. Phenotypic characteristics of absent and hypoplastic nasal bones in fetuses with Down syndrome: description by 3-dimensional ultrasonography and clinical significance. *J Ultrasound Med.* 2004;23:1619–1627.