

ULTRASCHALLSERIE

Erstes Screening

Seltene Ursache einer erhöhten NT



Dr. med. Joachim Kohl
Luzern

Fallvorstellung

Eine 35-jährige IIG/OP wurde in der 12+6 SSW bei im 1. Screening auffälliger nt (nuchal translucency) von 3,1mm und Anzeichen eines Hydrops fetalis zum hochauflösenden Ultraschall und zur genetischen Beratung zugewiesen. Die Schwangerschaft war bei der langjährigen Kinderwunsch Patientin nach mehrfachen frustranen ICSI-Zyklen eingetreten, zudem fanden sich in der Eigenanamnese multiple sanierende Operationen bei einer Endometriose

rAFS IV. Eine vorherige Schwangerschaft, ebenfalls in einem ICSI-Zyklus entstanden, hat in der 7 2/7 SSW leider als Abortus completus geendet, welcher ohne Curettage konservativ geführt wurde. Die Familien- und Medikamentenanamnese war unauffällig, Folio low dose war präkonzeptionell eingenommen worden.

Sonographischer Befund

Initial fand sich:

- ▶ ein Embryo mit positiver Herzaktion und positiven Bewegungen mit einer SSL von 56mm entsprechend der 12+1 SSW
- ▶ eine nt von 6,7mm (Abb. 1) mit mildem Hautödem an Kopf und Thorax
- ▶ eine unauffällige transversale Schnittebene des Kopfes („butterfly sign“, Abb. 2) mit normal weitem 3. Ventrikel (Abb. 3)
- ▶ 2 obere und 2 untere Extremitäten
- ▶ eine geschlossene Bauchwand
- ▶ ein darstellbares Nasenbein
- ▶ eine negative a-Welle im Ductus venosus

Bei näherer Betrachtung und nach Einbezug einer additiven 3D-Rekonstruktion im Schnittebenenverfahren rückten jedoch zusätzlich strukturelle Anomalien in den Vordergrund:

- ▶ ein echoleerer Befund in der hinteren Schädelgrube (Abb. 4 und Abb. 5)
- ▶ eine damit nicht typisch darstellbare IT (intracranial translucency (Chaoui 3)) bzw. eine fehlende Differenzierbarkeit von



Abb. 1: nt von ca. 6,7 mm. Keine korrekt darstellbare IT. Echoleere Struktur in der hinteren Schädelgrube



Abb. 2: Unauffälliges Butterflysign



Abb. 3: Unauffälliger 3. Ventrikel, durch die Kaliperpunkte markiert, zudem das Ödem der Kopfhaut erkennbar



Abb. 4: Transversalebene kaudal der BIP-Ebene, links im Bild ventral, rechts dorsal: echoleere Struktur, die hintere Schädelgrube ausfüllend

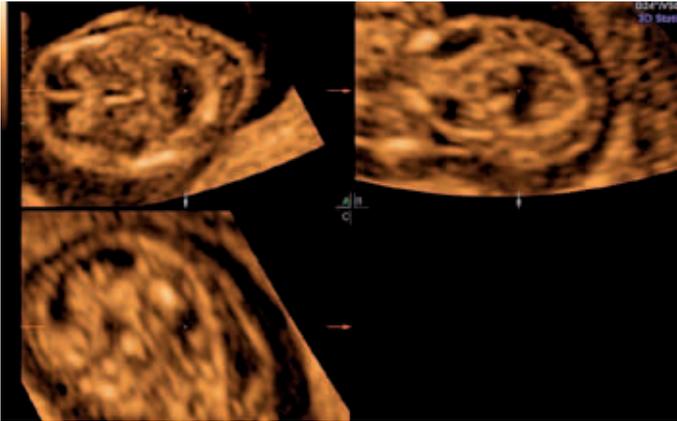


Abb. 5: 3D-Darstellung des fetalen ZNS mit dem echoleeren Befund der hinteren Schädelgrube in 3 Schnittebenen

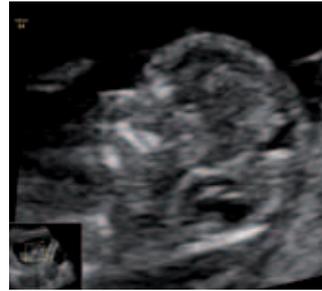


Abb. 6: Sagittalebene, der Schallkopf wurde zur besseren Darstellbarkeit der hinteren Schädelgrube aus der Medianebene nach lateral versetzt, es gelingt keine Darstellung der IT



Abb 7: Vergleichsbild: mit Linearsonde generierter Normalbefund eines anderen Feten. Ausgemessen sind IT (Messung „1“) und nt (Messung „2“)

4. Ventrikel und Cisterna magna (Abb. 6 mit Vergleichsbild Normalbefund Abb. 7)

► eine auffällige frühe Herzanatomie:

- die Herzachse war mit ca. 0° gegen das Sternum gerichtet
- die AV-Klappenebene konnte nicht regulär dargestellt werden
- dopplersonographisch fand sich nicht der erwartete parallele Einstrom aus rechtem und linkem Vorhof in die zugeordneten Ventrikel. Hingegen zeigte sich ein anterograder diastolischer Flow aus dem Vorhof in den Ventrikel im linken Herzen und ein retrogrades diastolisches Flussmuster auf der rechten Seite über der angenommenen Region der AV-Klappe
- Anhand des Flussmusters im C-Mode konnten zwei sich überkreuzende grosse abgehende Gefässe mit systolischem flow vermutet werden, dasjenige aus dem linken Herzen mit anterogradem, das aus dem rechten Herzen mit retrogradem flow. (Abb. 8)

Aufgrund allgemein reduzierter Schallbedingungen konnte leider bei früher SSW keine definitivere sonographische Diagnose gestellt werden. Wegen der Komplexität der Befunde an zwei Organsystemen (Cor und ZNS) und der nt weit über der 99. Perzentile wurde nach sehr ausführlicher Beratung auf die Risikokalkulation per Erst-Trimester-Test verzichtet und komplikationslos eine transabdominale Chorionzottenbiopsie (CVS) durchgeführt.

Hierbei fand sich – für den Untersucher unerwartet – eine ca. 20 Mb grosse Deletion 4p16.3-p15.31 entsprechend dem Wolf-Hirschhorn-Syndrom (OMIM #194190) bei einem ansonsten unauffälligen Karyotyp 46,XX. Zusätzlich zeigte sich im hochauflösenden Microarray (array comparative genomic hybridization(a-CGH)) an Mesenchymzellen eine ca. 1,8Mb grosse Duplikation auf Chromosom 17 im Bereich 17p13.3.

Die Eltern wurden informiert und humangenetisch beraten. Das Paar wünschte ein expektatives Vorgehen, wie gerade vor dem Hintergrund der Kinderwunschanamnese verständlich. Eine psychologische Mitbetreuung war angeboten aber nicht gewünscht worden. Bei der nächsten Kontrolle in der 15+3 SSW fand sich der Fet nicht mehr vivans. Nach Einleitung wurde ein bereits mazerierter Fetus geboren. Eine Autopsie fand nicht statt.

Diskussion der humangenetischen Befunde

1. Wolf-Hirschhorn-Syndrom (WHS)

WHS ist eine Entwicklungsstörung, die durch eine partielle Deletion auf dem kurzen Arm von Chromosom 4 verursacht wird. Bei einer

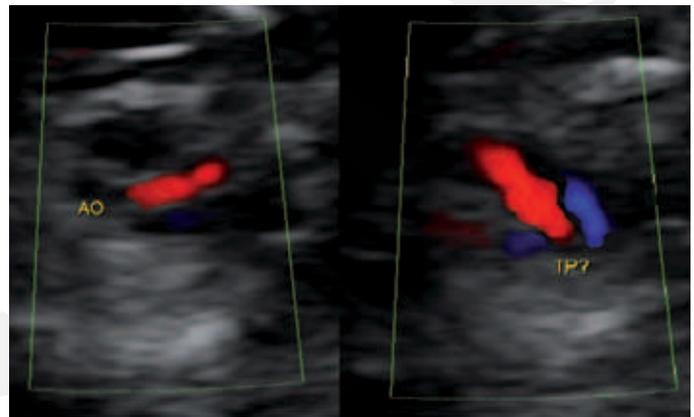


Abb. 8: Gegenüberstellung C-Mode des vermuteten Ausflustraktes. Herzachse horizontal im Bild, Herzspitze zeigt nach links, fetal-links oben im Bild, fetal-rechts unten im Bild. Bei unveränderter Richtungskodierung der Dopplerfarbe findet sich ein gleichgerichteter systolischer Fluss bei überkreuzenden Gefässen, interpretiert als anterograder Fluss im anatomisch linken Ausflustrakt (beschriftet „AO“) bzw. als retrograder Fluss im rechten Ausflustrakt (beschriftet „TP?“)



Abb. 9: Beispielhaft zwei 3D-Surface renderings von Elementen einer typischen Fazies eines Feten mit gesicherter Deletion 4p (Wolf-Hirschhorn-Region) in der 34. SSW: breite Nasenwurzel und gerade Nase („greek warrior-helmet“), nach unten zeigende Mundwinkel, Hypertelorismus, kurzes Philtrum

Prävalenz von ca. 1 auf 50 000 Geburten mit einem Geschlechterverhältnis w:m von 2:1 erklärt sich das beobachtete markant weite Spektrum der Manifestation durch ein unterschiedliches Ausmass der Deletion und die Komplexität der genetischen Veränderungen. Eine charakteristische Fazies wurde als „greek-warrior-helmet“-Erscheinung beschrieben, und ist bereits pränatal im dritten Trimenon darstellbar (Beispiel aus einem anderen Fall, Abb. 9), findet sich jedoch nicht bei allen betroffenen Feten und entzieht

(verwendet mit freundlicher Genehmigung von S. Pelikan, Neue Frauenklinik Luzern)

sich der Diagnostik im 1. Trimenon. Praktisch alle Feten bieten eine pränatale Wachstumsverzögerung. Des Weiteren findet sich bei den betroffenen Kindern neben den Dysmorphiezeichen im Gesicht und an den Ohren ein sehr variables Spektrum an Begleitfehlbildungen. Unter anderem: geistige Entwicklungsstörung oder -retardierung stark unterschiedlichen Ausmasses, muskuläre Hypotonie oder Krampfleiden (je ca. >75% der Kinder), Skelettanomalien (ca. 50-75%), Herzfehler, ZNS-Fehlbildungen, Lippen- bzw. Gaumenspalte oder Hörminderung (je ca. 25-50%). Unter den ZNS-Fehlbildungen firmiert mit der relativ grössten Häufigkeit eine Fehlanlage des Corpus callosum, allerdings sind selten auch cerebelläre Fehlbildungen mit einer Hypoplasie oder Agenesie der posterioren Anteile des Cerebellums beschrieben (1, 2, 6).

Bei ca. 55% der Fälle handelt es sich um eine einfache, de-novo entstandene Deletion in der WHS-Region. Allerdings gibt es immerhin bei 40-45% eine unbalanzierte Deletion, welche de-novo entstanden oder aus einer unbalanzierten Weitergabe einer balanzierten paternalen oder maternalen Translokation entstanden sein können (2). Nicht nur daher werden in jedem Falle eine elterliche Beratung und die elterliche Chromosomenanalyse empfohlen.

Pränatale Hauptsymptome bleiben beim WHS wohl die IUGR mit unterschiedlichen Begleitfehlbildungen und faziale Dysmorphiezeichen im späten zweiten und im dritten Trimenon, gesichert werden kann und muss die Diagnose durch chromosomale Testung mittels Karyotypisierung und Bandenanalyse, FISH (fluorescence in situ hybridization) oder a-CGH (6).

2. Duplikation 17p13.3

Speziell diese im a-CGH detektierte sehr seltene Variante einer Duplikation auf dem kurzen Arm von Chromosom 17 dürfte mit einem variablen klinischen Muster assoziiert sein. Beschrieben sind Grosswuchs, eine eher milde geistige Entwicklungsverzögerung und subtile Gesichtsmerkmale. Die Kombination einer Deletion auf Chromosom 4 mit einer Duplikation auf Chromosom 17 ging im konkreten Fall nicht von einer (unbalanzierten) Translokation aus, damit war die Bedeutung der Kombination beider Befunde schwierig abschätzbar (7,8).

3. Genetik der Eltern

Für beide Eltern fand sich im Rahmen der humangenetischen Abklärung ein unauffälliger männlicher bzw. weiblicher Chromosomensatz. Eine balanzierte Translokation bestand bei keinem Elternteil, insbesondere die Bereiche der fetalen Deletion bzw. Duplikation waren unauffällig, so dass das pathologische Re-Arrangement de-novo entstanden sein dürfte. Es muss dennoch empirisch mit einer leicht erhöhten Inzidenz des WHS von 1-2% in einer Folgegravität gerechnet werden (2).

Kommentar

- ▶ Der Fall erinnert uns an einen einfachen aber leicht einmal vergessenen Punkt: das sog. Erste Screening dient beileibe nicht nur der Bestimmung der nt zum Zwecke einer Risikokalkulation einer Trisomie 21, 13 oder 18. Es ist eine erste und eine hoch relevante Untersuchung zur frühen sonographischen Fehlbildungsdiagnostik gemäss den Empfehlungen der SGUMGG zur Ultraschalluntersuchung in der Schwangerschaft
- ▶ Auch wenn die exakte Diagnose einer Malformation oder eines Syndroms gerade im Hinblick auf eine Fehlbildung von ZNS oder Herz nicht immer gelingt: gerade das „Nichtgelingen“ des Darstellens der erwarteten Sonoanatomie kann für die Kollegin / den Kollegen in der Praxis der Trigger zur Überweisung an den spezialisierten Schaller sein. Und für den Spezialisten kann ein vermutetes Fehlbildungsmuster der Schlüssel zur Beratung werden.
- ▶ NIPT (non invasive prenatal testing) ist zum jetzigen Zeitpunkt bezüglich der detektierbaren Aberrationen (noch) limitiert und im Hinblick auf die Aussage dem „Goldstandard“ des invasiven Testens per Amniocentese oder Chorionzottenbiopsie unterlegen. Mit den in der Schweiz derzeit gängigen kommerziellen Tests wäre nicht bei allen die Wolf-Hirschhorn-Region überhaupt an zellfreier fetaler DNA untersuchbar gewesen (5, Herstellerangaben). Eine Beschränkung der Aussage eines durchgeführten NIPT auf den Ausschluss einer Trisomie oder Monosomie X hätte im vorliegenden Fall eine hochrelevante Diagnose „übersehen“.
- ▶ Im Hinblick auf mögliche weitere Schwangerschaften kann es nach ausführlicher spezifischer Beratung der Eltern und Eruiere ihres Informationsbedarfes von erheblicher Bedeutung sein, das Wiederholungsrisiko abzuschätzen. Eine exakte humangenetische Diagnose kann der Abschätzung eines Wiederholungsrisikos dienen, im günstigen Fall aber auch viel psychologischen Druck vom Paar nehmen.

Dr. med. Joachim Kohl

Leitender Arzt Geburtshilfe
 Neue Frauenklinik, Luzerner Kantonsspital
 6000 Luzern 16
 joachim.kohl@luks.ch

Literatur:

1. Battaglia A, Filippi T and Carey JC (2008), Update on the clinical features and natural history of Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome: Experience with 87 patients and recommendations for routine health supervision. *Am. J. Med. Genet.*, 148C: 246–251.
2. Battaglia A., Carey JC, South ST, et al. Wolf-Hirschhorn-Syndrome, in *GeneReviews®* [Inter-net], Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors., 2002 Apr 29 [Updated 2010 Jun 17].
3. Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, Heling KS and Nicolaides KH (2009), Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11–13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 34: 249–252.
4. Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, Bianchi DW, Bergmann C, Borry P, Chitty LS, Fellmann F, Forzano F, Hall A, Henneman L, Howard HC, Lucassen A, Ormond K, Peterlin B, Radojkovic D, Rogowski W, Soller M, Tibben A, Tranebjærg L, van El CG and Cornel MC (2015), Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. *Eur J Hum Genet.* 2015 Mar 18. [Epub ahead of print]
5. Hayden EC: Prenatal-screening companies expand scope of DNA tests. *Nature* 2014; 507: 19.
6. Sifakis S, Manolakos E, Vetro A, Kappou D, Peitsidis P, Kontodiou M, Garas A, Vrachnis N, Konstantinidou A, Zuffardi O, Orru S, Papoulidis I., Prenatal diagnosis of Wolf-Hirschhorn syndrome confirmed by comparative genomic hybridization array: report of two cases and review of the literature. *Mol Cytogenet.* 2012 Feb 28;5:12.
7. Bi W, Sapir T, Shchelochkov OA, Zhang F, Withers MA, Hunter JV, Levy T, Shinder V, Peiffer DA, Gunderson KL, Nezarati MM, Shotts VA, Amato SS, Savage SK, Harris DJ, Day-Salvatore DL, Horner M, Lu XY, Sahoo T, Yanagawa Y, Beaudet AL, Cheung SW, Martinez S, Lupski JR, Reiner O., Increased LIS1 expression affects human and mouse brain development., *Nat Genet.* 2009 Feb;41(2):168-77.
8. Capra V, Mirabelli-Badenier M, Stagnaro M, Rossi A, Tassano E, Gimelli S, Gimelli G, Identification of a rare 17p13.3 duplication including the BHLHA9 and YWHAE genes in a family with developmental delay and behavioural problems., *BMC Med Genet.* 2012 Oct 4;13:93