

# 3

## 頸項透明層增厚而核型正常的胎兒

胎兒 NT 增厚不單是 21 三體及其他染色體異常的常見聲超特徵，也與多種胎兒畸形、變形、發育不全、遺傳綜合症及胎兒死亡相關。在本章中，我們將討論染色體正常但 NT 增厚的胎兒的臨床結局。基於這些資料，我們可估計不同 NT 厚度之胎兒的宮內死亡率及患有嚴重病變的機會。這些資料對輔導這些胎兒的父母及計劃適當的跟進檢查很有幫助。

在正常胎兒中，NT 厚度隨胎兒頭臀長上升。在頭臀長為 45 mm 時，NT 的中位數及 95<sup>th</sup> 百分位數分別為 1.2 及 2.1 mm；在頭臀長為 84 mm 時，則分別為 1.9 及 2.7 mm (Snijders et al 1998)。然而 99<sup>th</sup> 百分位數並不隨頭臀長有顯著變化，約為 3.5 mm。

NT 增厚定義為厚度超過 95<sup>th</sup> 百分位數，不論積水是否有隔間，是局部或廣範性。14 週後，NT 增厚通常會消退，但在部分個案中會演變成頸水腫或水囊瘤。

### 頸項透明層增厚胎兒的臨床結局

NT 厚度與染色體異常、流產或胎兒死亡及嚴重胎兒病變流行率的關係概要見表 1 (Souka et al 2004)。

#### 染色體異常

染色體異常的流行率隨 NT 厚度的增加呈指數上升 (表 1；Snijders et al 1998)。在染色體異常胎兒中，約 50% 是 21 三體、25% 是 18 或 13 三體、10% 是特納氏綜合症、5% 是三倍體及 10% 是其他染色體異常。

## 胎兒死亡

在染色體正常的胎兒中，胎兒死亡率隨NT厚度的增加呈指數上升，由 95<sup>th</sup>與 99<sup>th</sup>百分位數間的 1.3%，上升至NT 為 6.5 mm或以上時的 20%左右（表 1；Souka et al 2001, Michailidis and Economides 2001）。大部分死亡在 20 週前發生，而且NT通常由增厚惡化為嚴重水腫。

表 1：NT 厚度與染色體異常、流產或胎兒死亡及嚴重胎兒病變流行率的關係。最後一欄為產下無嚴重病變的健康嬰兒的估計機會率。

NT	染色體異常	正常核型		健康存活
		胎兒死亡	嚴重胎兒畸形	
<95 <sup>th</sup> 百分位數	0.2%	1.3%	1.6%	97%
95 <sup>th</sup> -99 <sup>th</sup> 百分位數	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%
5.5-6.4 mm	50.5%	10.1%	24.2%	30%
≥6.5 mm	64.5%	19.0%	46.2%	15%

## 胎兒畸形

在這裏，嚴重胎兒畸形是指需要藥物及／或手術治療的病變，或一些造成智障的疾病。一些研究曾報導，胎兒NT增厚與嚴重胎兒畸形流行率上升相關。納入了 28 項研究合共 6,153 個NT增厚而染色體正常的胎兒的數據顯示，嚴重畸形流行率為 7.3%，但研究間的差異甚大，從 3 %至 50%不等，這是因為這些研究對NT異常增厚的定義各有不同，從 2 mm至 5 mm不等（Souka et al 2004）。若以NT增厚的程度作分析，則可見到嚴重胎兒畸形的流行率隨NT厚度增加而上升，由NT少於 95<sup>th</sup>百分位數時的 1.6%，升致NT介乎 95<sup>th</sup>與 99<sup>th</sup>百分位數間的 2.5%，及在NT為 6.5 mm或以上時的 45%（表 1；Souka et al 2001, Michailidis and Economides 2001）。

## 發育遲緩 (developmental delay)

對 NT 增厚但染色體及生理結構均正常的胎兒進行的長期跟進研究報導，指發育遲緩的流行率為 2-4% (Souka et al 2004)。然而，由於當中只有一項研究納入了對照組作比較，故較難判斷這些結果的真實顯著性。Brady 等 (1998) 對 89 名在胎兒期 NT 為 3.5 mm 或以上、及 302 名在胎兒期 NT 少於 3.5 mm 的兒童進行了臨床跟進研究，發現在每組中各只有一名兒童較遲達致發育標誌 (developmental milestones)。

## 與頸項透明層增厚相關的胎兒畸形

表 2 概括了曾與 NT 增厚有關的多種胎兒畸形之報導。

在 NT 增厚而染色體正常的胎兒中，某些病變如無腦兒、全前腦、腹裂、腎臟病變及脊柱裂等的流行率，極可能與在一般人口中無異。然而，嚴重心臟病變、膈疝、臍膨出、體蒂異常、骨骼病變及一些遺傳綜合症，例如先天性腎上腺增殖 (congenital adrenal hyperplasia)、胎兒運動機能喪失變型序列 (fetal akinesia deformation sequence)、努喃綜合症 (Noonan syndrome)、史-李-歐 (Smith-Lemli-Opitz) 綜合症及脊髓性肌肉萎縮症 (spinal muscular atrophy) 等的流行率，似乎較一般人口顯著高，因此這些病變可能與 NT 增厚存在真實的相關性。

## 心臟畸形

不論胎兒的染色體正常與否，NT 增厚與心臟畸形都有密切關係 (Hyett et al 1997, 1999)。共八項研究曾報導 NT 厚度對檢出心臟畸形的篩查表現 (Souka et al 2004)。對 67,256 個妊娠進行了檢驗，嚴重心臟畸形的流行率為 2.4/1,000。在假陽性率為 4.9% 時，心臟畸形的檢出率為 37.5%。

一項篩查研究的薈萃分析 (meta-analysis) 報導，在 NT 臨界值於 95<sup>th</sup> 及 99<sup>th</sup> 百分位數時，檢出率分別約為 37% 及 31% (Makrydimas et al 2003)。在染色體正常的胎兒中，嚴重心臟畸形的流行率隨 NT 厚度增加而呈指數上升，從 NT 於 95<sup>th</sup> 百分位數以下的

1.6/1,000，增加至NT為 2.5-3.4 mm時的 1%、NT 3.5-4.4 mm時的 3%、NT 4.5-5.4 mm時的 7%、NT 5.5-6.4 mm時的 20%及NT 6.5 mm或以上時的 30%（Souka et al 2004）。

這些研究結果的臨床意義，是 NT 增厚可作為胎兒心臟專科超聲檢查的適應症。因在這類別妊娠中，嚴重心臟畸形的總流行率為 1-2%，與其他已獲廣範認同是胎兒心臟超聲適應症的高危組別（例如妊娠合併糖尿病、有心臟畸形胎兒妊娠史）相若。

若以 95<sup>th</sup>百分位數的NT厚度作為轉介的臨界值，所增加的轉介量將令目前的胎兒心臟超聲設施不勝應付。相反，若以 99<sup>th</sup>百分位數作為臨界值，則只會輕微增加工作量，而在這類別妊娠中，嚴重心臟畸形的流行率甚高。

由 NT 掃描發現的心臟畸形高危妊娠，不必待到 20 週才進行心臟專科超聲。超聲儀器解析度的改進，令早孕期間進行詳細心臟掃描變得可行。在 13 週進行的專科掃描，可及早作出準確診斷，或至少提供可能診斷，以便進行跟進掃描。若 13 週掃描沒有發現嚴重畸形，可令大部分父母安心。

嚴重心臟畸形的最佳篩查方法，是對 11-13<sup>+6</sup>週NT增厚及中孕期常規掃描中發現四腔觀異常的病者進行胎兒心臟專科超聲。這兩個適應症是互補的。嚴重畸形——例如法洛氏四聯症（tetralogy of Fallot）、大動脈移位（translocation of great arteries）及主動脈縮窄（coarctation of aorta）等——較少在常規四腔觀檢查中發現。然而，這些畸形大部分出現NT增厚。

### 體蒂異常 (Body stalk anomaly)

在 10-13<sup>+6</sup>週時，約每 10,000 個胎兒中，便有一個出現這種致死的散發性病變。其超聲特徵為嚴重腹壁缺損、嚴重脊柱前側彎、臍帶短並單臍動脈（Daskalakis et al 1997）。胎兒的上半身羊膜腔內，而下半身則在體腔內，顯示羊膜在體腔封閉前過早穿破可能是其成因。雖然 85%個案有胎兒NT增厚，但核型通常屬正常。

表 2：在 NT 增厚胎兒中出現的胎兒畸形

中樞神經系統畸形	胃腸道畸形	胎兒貧血
顱蓋缺失、無腦兒	克羅恩氏病	Blackfan-Diamond 貧血
肝底體缺失	十二指腸閉鎖	先天性紅血球缺紫質症
顱縫早閉	食道閉鎖	紅細胞生成障礙性貧血
Dandy-Walker 氏畸形	小腸阻塞	Fanconi 氏貧血
脊髓裂		微小病毒 B19 感染
腦膨出	<b>生殖泌尿系統畸形</b>	甲型地中海貧血症
Fowler 綜合症	外陰性別不明	
全前腦	先天性腎上腺增殖	<b>神經肌肉畸形</b>
Hydrolethalus 綜合症	先天性腎病綜合症	胎兒運動機能喪失變型序列
露腦畸形	腎盂積水	強直型肌肉萎縮症
Joubert 氏綜合症	尿道下裂	脊髓性肌肉萎縮症
巨頭症	嬰兒型多囊腎	
小頭症	Meckel-Gruber 氏綜合症	<b>代謝缺損</b>
脊柱裂	巨大膀胱症	Beckwith-Wiedemann 綜合症
三角頭畸形 C	多囊性發育不良腎	GM1 神經節糖儲積症
腦室擴大	腎缺如	長鏈 3 羧酰基輔酶 A 脫氫酶缺乏症
		黏多糖症 VII 型
<b>面部畸形</b>	<b>骨骼畸形</b>	史-李-歐綜合症
無頷畸形/下頷過小	軟骨發育不全	抗維他命 D 佝僂病
顏面裂	軟骨發育不全	Zellweger 氏綜合症
小眼畸形	窒息性胸腔失養	
Treacher-Collins 綜合症	Blomstrand 骨軟及成骨發育不良	<b>其他畸形</b>
	Campomelic 侏儒症	體蒂異常
<b>頸部畸形</b>	鎖骨顛骨發育不良	Brachmann-de Lange 綜合症
水囊瘤	軟骨發育不足	CHARGE 聯症
頸脂肪瘤	低磷酸酯酶症	免疫力缺乏症
	Jarcho-Levin 綜合症	先天性淋巴水腫
<b>心臟畸形</b>	脊柱前側彎	EEC 綜合症
Di George 綜合症	截肢缺陷	初生兒抽搐性腦症
	Nance-Sweeney 綜合症	努喃綜合症
<b>肺部畸形</b>	成骨不全症	Perlman 綜合症
囊性腺瘤樣畸形	Roberts 綜合症	Stickler 綜合症
膈疝	Robinow 綜合症	未明綜合症
Fryn 綜合症	短肋骨多指綜合症	嚴重發育遲緩
	併肢畸形	
<b>腹壁畸形</b>	馬蹄內翻足	
泄殖腔外翻	致死侏儒症	
臍膨出	VACTER 聯症	
腹裂		

## 膈疝 (Diaphragmatic hernia)

有膈疝的胎兒中約 40%會出現 NT 增厚。因膈疝引致肺發育不良而死亡的新生兒中，超過 80%有 NT 增厚，而存活者中有 NT 增厚的只有 20% (Sebire et al 1997)。這些數據可能反影有膈疝及 NT 增厚的胎兒，其腹腔內臟胸內疝氣早已在早孕期出現，令肺部長期受壓導致肺發育不良。而預後良好的膈疝個案中，其內臟胸內疝氣可能在中孕期或晚期才出現。

## 臍膨出 (Exomphalos)

在 11-13<sup>+6</sup>週，臍膨出的發生率約為 1/1,000，而染色體異常（主要為 18 三體）佔所有個案的 60% (Snijders et al 1995)。出現臍膨出而染色體異常的胎兒中，約 85%出現NT增厚，染色體正常胎兒中則有 40%。

## 巨大膀胱症 (Megacystis)

約每 1,500 個妊娠中，便有一個在孕 11-13<sup>+6</sup>週出現胎兒巨大膀胱症（定義為膀胱縱向直徑在 7 mm或以上）。巨大膀胱症與NT增厚相關，後者可在約 75%的染色體病變（主要為 13 三體）及約 30%的正常核型胎兒中觀察到 (Liao et al 2003)。

## 遺傳綜合症 (Genetic syndromes)

與 NT 增厚相關的遺傳綜合症見表 3。

## 胎兒頸項透明層增厚的病理生理學

從前面的討論可見，與 NT 增厚相關的疾病是多樣性的，顯示造成胎兒頸部皮下積水的根本機制可能不只一個。可能的機制包括心臟功能失調、頭部或頸靜脈充血、細胞外間質成分轉變、淋巴管排泄失能、胎兒貧血、低蛋白血症及先天性感染。

表 3：曾在 NT 增厚胎兒中報導過的遺傳綜合症。

遺傳綜合症	遺傳性	活產流行率	預後及可檢測的超聲特徵
軟骨發育不全	AR	1/40,000	致死性骨發育不良。肢體嚴重短小、胸窄、椎體礦化過低。頭顱礦化在 I 型過低，在 II 型中正常。
軟骨發育不良*	AD	1/26,000	智力與壽命均屬正常。通常在 22 週後出現大頭症、鼻樑扁平、脊柱前彎及肢體短小。
腎上腺增殖*	AR	1/5,000	缺乏一種皮質醇生物合成酶，令皮質醇先驅物及雄激素過量製造。NT 增厚、女性出現外陰性別不明。
窒息性胸腔失養	AR	1/70,000	預後多變，從新生兒死亡至正常存活不等。胸窄及肢根型 (rhizomelic) 長骨短小，且可能在 22 週後才能觀察到。
Beckwith-Wiedemann 綜合症	散發性	1/14,000	某些個案會出現血糖過低治療不足繼發性智障。約 5% 會在孩童時期出現腫瘤，通常為腎胚胎瘤及肝胚胎瘤。產前超聲特徵包括巨大兒及臍膨出。
Blackfan-Diamond 貧血症	AD、AR	1/200,000	先天性發育不全貧血症，需要類固醇及重複輸血治療。血癌的風險增加，主要為急性白血病。姆指變形、眼距過寬、心臟及泌尿生殖系統畸形。
Blomstrand 骨軟骨發育不良	AR	罕見	致死的骨發育不良。肢體嚴重短小、胸窄、骨質密度增加。
Brachmann-Cornelia de Lange 綜合症	AD	1/160,000	智障。胎兒生長遲緩、肢體短小、心臟畸形、膈疝。
Campomelic 侏儒症	AR	1/200,000	致死的骨發育不良。下肢短小而彎曲、胸窄。

表 3：延續

遺傳綜合症		遺傳性	活產流行率	預後及可檢測的超聲特徵
CHARGE 聯症	罕見	散發性	罕見	CHARGE 為眼缺損 (Coloboma)、心臟畸形 (Heart anomaly)、後鼻孔閉鎖 (choanal Atresia)、發育遲緩及弱智 (growth and mental Retardation)、生殖腺發育不全 (Gonadal hypoplasia) 及耳 (Ear) 畸形及/或失聰的縮寫。產前超聲可能無任何發現。
鎖骨顛骨發育不良	罕見	AD	罕見	壽命正常。鎖骨及鼻骨發育不全。
Di George 綜合症	1/4,000	散發性	1/4,000	90%個案由 22q11 新缺失引起。特徵為因副甲狀腺發育不全而引致的新生兒低血鈣症，及由胸腺發育不良或發育不全而引致易受感染。多種心臟畸形，包括法洛氏四聯症、大動脈弓阻斷、總動脈幹、右大動脈及右鎖骨下動脈畸形。通常身材矮小及有輕度至中度學習困難。
紅細胞生成障礙性貧血	罕見	AD、	罕見	先天性，通常為輕度貧血。某些個案會出現嚴重貧血及胎兒水腫。
缺指 (趾) - 外胚層發育不良 - 顎裂綜合症	罕見	AD	罕見	表型表達種類極多。手腳指分指畸形、唇裂及/或顎裂。
紅血球缺紫質症 (Gunther 氏症)	罕見	AR	罕見	通常在孩童時期表現為嚴重皮膚光過敏反應及進展性大疱病變，引致感染、骨耗損、皮膚變形及慢性溶血性貧血。嚴重個案中出現胎兒水腫。
Fanconi 氏貧血	1/22,000	AR	1/22,000	先天性再生不良性貧血，特徵為全血球減少及自發性染色體不穩。有多種表型及起病年齡。可能無超聲可檢測之產前病變。



表 3：延續

遺傳綜合症	遺傳性	活產流行率	預後及可檢測的超聲特徵
胎兒運動機能喪失變型序列	AR、散發性	罕見	造成多個關節攣縮的一系列不同病況。通常與胎兒肌肉疾病、神經病或嗜在結締組織病變相關。嚴重個案會出現關節彎曲及早孕期 NT 增厚。
Fowler 綜合症	AR	罕見	中樞神經系統的增生性血管病變，能引致腦部發育紊亂、失調及出血性壞死。產前特徵包括水腫及關節僵硬症。
Fryn 綜合症	AR	1/15,000	通常致死。膈疝、指/趾缺損、短蹠頸。
GMI 神經節糖儲積症*	AR	罕見	進展性神經退化，造成運動及智能嚴重發育遲滯。在 10 歲前因肺部感染而致死。產前超聲特徵包括內臟肥大及全身性水腫。
Hydrolethalus 綜合症	AR	1/20,000	致死疾病，特徵包括水腫、胼胝體缺失、顏面裂、下頷過小、多指/趾畸形、馬蹄內翻足及心漏症。
軟骨發育不足	AD	1/26,000	與軟骨發育不良相似，特徵為孩童時期出現的短肢侏儒症。產前可能觀察到肢短及大頭症。
低磷酸酯酶症	AR	1/100,000	可根據起病年齡分為圍產、嬰孩、孩童及成人類型。在圍產型中，頭顱及脊骨出現礦化過低、肢體短小及胸窄。
嬰兒型多囊腎	AR	1/10,000	可根據疾病嚴重程度及發病年齡分為圍產、新生兒、嬰兒及少年型。產前超聲特徵包括腎臟腫大及強迴聲、羊水過少。
Jarcho-Levin 綜合症	AR	1/500,000	多種不同的疾病，特徵為脊椎側彎及脊椎畸形。可分為兩類：在胸椎發育不良形中，嬰孩期會出現胸窄及致命的呼吸功能不全；肋椎發育不良病者可活至成人期，但會出現一定程度的身體殘障。

表 3：延續

遺傳綜合症	遺傳性	活產流行率	預後及可檢測的超聲特徵
Joubert 綜合症	AR	罕見	嚴重弱智及發育遲緩。通常於出生內 5 年死亡。小腦蚓部部分或完全缺失。
長鏈 3-羧醯基輔酶 A 脫氫酶	AR	罕見	致死疾病。低肌張、心肌病、水腫。
淋巴水腫	AD	罕見	淋巴管發育不全/再生障礙，通常影響下肢。三種臨床類型：先天型（單純性遺傳性，於出生時出現）、早發型（青春早期起病）及遲發型（中年期起病），而以先天性淋巴水腫為當中最罕見及最嚴重的一種。產前超聲可能並無發現。
Meckel-Gruber 綜合症	AR	1/10,000	可致死。常見特徵為腦膨出、雙側多囊腎及多指。
黏多糖症 VII 型*	AR	罕見	弱智、身材矮小、大頭症、失聰、角膜混濁及復發性下呼吸道感染。
強直型肌肉萎縮症*	AD	1/25,000	基因缺損是由於染色體 19 的一個蛋白激酶基因的二核苷酸重複的擴增而成。起病年齡及疾病嚴重程度視乎重複數目而定。突變可能會逐代惡化，而嚴重的先天性型幾乎只會出現於病患婦女的子女身上。產前超聲特徵可能為胎兒活動減少及晚孕羊水過多。
Nance-Sweeney 綜合症	AR	罕見	智力及壽命正常。肢短、脊柱病變。
腎炎綜合症*	AR	1/8,000 分鐘	腎衰竭，在出生首 4 年需要移植。產前可能出現短暫性水腫。
努南綜合症	AD	1/2,000	在無嚴重心臟病變的個案中，壽命可能正常。約三分之一個案有輕度弱智。個案嚴重程度須於產後診斷。產前超聲特徵包括皮膚水腫、胸腔積水、羊水過多及心臟畸形，例如肺動脈瓣狹窄及肥厚型心肌症，但這些可能只在晚孕期間觀察到。

表 3：延續

遺傳綜合症	遺傳性	活產流行率	預後及可檢測的超聲特徵
成骨發育不全 II 型*	AR	1/60,000	致死性骨骼發育不良。肢體及肋骨短小、多處骨折、頭顱礦化過低。
Perlman 綜合症	AR	罕見	與 Beckwith-Wiedemann 綜合症相似。胎兒及新生兒死亡率超過 60%；在存活者中，神經發展遲緩發生率甚高。超聲特徵包括進展性巨大兒及腎腫
Roberts 綜合症	AR	罕見	與着絲點 (centromere) 過早分離及疏松相關。特徵為不同程度的四肢畸形 (海豹肢症 phocomelia)、顏面裂、小頭症及生長遲緩。
Robinow 綜合症	AR	罕見	骨骼畸形，包括前臂短小、前額突出、眼眶過寬及脊柱畸形。
短肋骨多指綜合症	AR	罕見	致死性骨骼發育不良。可分為四類。第 I 類 (Saldino-Noonan) 出現骨骺端狹窄；第 II 類 (Majewski) 出現顏面裂及髌骨不合比例地短小；第 III 類 (Naumoff) 骨骺端出現骨刺；第 IV (Beemer-Langer) 的特徵為正中唇裂、肋骨極短及腹部隆起而有臍疝氣。產前超聲發現包括肢體短小、胸窄及多指。
史-李-歐 綜合症*	AR	1/20,000	圍產及嬰兒死亡率率高，並有嚴重弱智。產前超聲特徵包括多指、心臟畸形、外陰性別不明或男性出現女性外陰。
脊髓性肌肉萎縮症 I 型*	AR	1/7,000	進展性肌肉衰弱，引致兩歲以前因呼吸衰竭而死亡。常見胎兒活動減少，症狀通常在出生時至六個月大內出現。
Stickler 綜合症	AD	1/10,000	在出生首十年內出現進展形近視，引致視網膜脫落及失明，感音神經性失聰、馬方體型及正常身高、多個關節過早出現退化性轉變。產前超聲可能無發現，但某些個案會出現顏面裂或下頷過小。

表 3：延續

遺傳綜合症	遺傳性	活產流行率	預後及可檢測的超聲特徵
甲型地中海貧血症*	AR	常見於地中海及亞洲人	$\alpha$ 基因位點定義一個多肽鏈— $\alpha$ 血紅蛋白鏈—在成人血紅蛋白 ( $\alpha 2/\beta 2$ )、胎兒血紅蛋白 ( $\alpha 2/\gamma 2$ ) 及胎血紅蛋白 ( $\alpha 2/\epsilon 2$ ) 中出現。正常情況下有四個 $\alpha$ 基因。全部四個 $\alpha$ 基因的缺失造成純合子甲型地中海貧血症，通常伴隨胎兒水腫症在中孕期出現。
致死性侏儒*	散發性	1/10,000	致死性骨骼發育不良。肢體嚴重短小、胸窄、頭大且前額突出。
Treacher-Collins 綜合症	AD	1/50,000	正常壽命。下頷過小、耳朵變形。
三角頭畸形 C 綜合症	AR	1/15,000	約一半病者在嬰孩期死亡，存活者有嚴重智障及進展性小頭症、三角頭畸形、鼻短、下頷突出。
VACTER 聯症	散發性、AR	1/6,000	脊柱畸形、肛門閉鎖、心臟畸形、呈食道閉鎖的氣管食管瘻、橈骨及腎臟畸形的縮寫。預後視乎疾病的組合及病變的嚴重程度。智能通常為正常。
抗維他命 D 佝僂病	AR	罕見	無。
Zellweger 綜合症	AR	1/25,000	在出生兩年內死亡，通常由於肺部感染及肝臟衰竭。產前特徵包括眼距過寬、腦部及心臟畸形、肝腫大及生長遲緩。

\* 透過產前 DNA 分析可診斷的遺傳綜合症；AD: autosomal dominant 顯性胎兒頸項透明層增厚的病理生理學

### 胎兒 NT 增厚之病理生理學

- 心臟功能失調
- 頭部及頸部靜脈充血
- 細胞外間質成分轉變
- 淋巴管排泄失能
- 貧血
- 低蛋白血症
- 先天性感染

### 心臟功能失調

支持心臟衰竭引致 NT 增厚的中心證據，是由於在染色體異常與正常胎兒中，均觀察到 NT 增厚與心臟及大動脈畸形存在極高的相關性。此外，多普勒研究亦證明了染色體及／或嚴重心臟畸形及 NT 增厚的胎兒出現靜脈導管血流異常的現象（Matias et al 1999）。

### 頭部及頸靜脈充血

羊膜破裂序列（Amnion rupture sequence）的胎兒身體收縮，膈疝令上縱膈受壓，骨骼發育不良使胸腔收窄等，都可能令頭部及頸靜脈充血，引致頸部積水。然而，在某些骨骼發育不良個案，例如成骨不全症（osteogenesis imperfecta）中，細胞外間質成分轉變亦可能是導致 NT 增厚的額外機制或另一機制。

### 細胞外間質（extracellular matrix）成分轉變

細胞外間質的很多組成蛋白均由染色體 21、18 或 13 編碼。對染色體異常胎兒的皮膚做的免疫組織化學研究顯示，細胞外間質的成分出現特異性轉變，而這些轉變可能是由於基因數量效應而引致的（von Kaisenberg et al 1998）。這種轉變亦可能是在很多遺傳綜合症中造成胎兒 NT 增厚的根本機制。這些遺傳綜合症或改變膠原代謝（例如軟骨發育不全（Achondrogenesis）II 型、Nance–Sweeney 綜合症、成骨發育不全（Osteogenesis imperfecta）II 型）、或使纖維母細胞生長因數受體異常（例如軟骨發育不良

(Achondroplasia) 及致死性侏儒 (Thanatophoric dwarfism)、或過氧化物酶體生物合成因素 (peroxisome biogenesis factor) 代謝失調 (例如 Zellweger 綜合症)。

## 淋巴管排泄失能

NT 增厚的另一個可能機制，是頸內淋巴囊擴張，其成因可能是靜脈系統的連接發育遲緩，或原發性淋巴管異常擴張或增生，影響淋巴與靜脈系統之間的正常流通。對患有特納氏綜合症胎兒的頸部皮膚組織進行的免疫組織化學研究顯示，上皮層的淋巴管發育不全 (von Kaisenberg et al 1999)。在 NT 增厚而染色體正常的胎兒中，由於淋巴管發育不全或再生障礙而導致的淋巴排泄不足，與努喃綜合症 (Noonan syndrome) 及先天性淋巴水腫相關。在先天性神經肌肉失調，例如胎兒運動機能喪失變型序列 (fetal akinesia deformation sequence)、強直型肌肉萎縮症 (myotonic dystrophy) 及脊髓性肌肉萎縮症 (spinal muscular atrophy) 中，胎兒活動減少可能引致淋巴排泄受損而致 NT 增厚。

## 胎兒貧血

胎兒貧血與高動力血流相關，而當血紅蛋白水平下降超過 7 g/dL 時，便會出現胎兒水腫 (Nicolaidis et al 1988)，不論是免疫性或非免疫性胎兒水腫。然而，在紅血球同族免疫病中，嚴重的胎兒貧血不會在孕 16 週前出現；這相信是由於胎兒網狀內皮系統發育未全，未能造成已包覆抗體的紅細胞死亡。因此，紅血球同族免疫病不會造成 NT 增厚。相反，遺傳病 ( $\alpha$  型地中海貧血、Blackfan-Diamond 貧血、先天性紅血球缺紫質症 (Congenital erythropoietic porphyria)、紅細胞生成異常性貧血、Fanconi 氏貧血) 及先天性感染引致的胎兒貧血，則可能使胎兒 NT 增厚。

## 胎兒低蛋白血症

免疫性或非免疫性胎兒水腫症的病理生理學，均可能涉及低蛋白血症 (Nicolaidis et al 1995)。在早孕期患先天性腎病綜合症 (congenital nephritic syndrome) 的胎兒 NT 增厚，其根本機制可能是由於蛋白尿而出現的低蛋白血症。

## 胎兒感染

在「原因不明」的中晚期胎兒水腫個案中，約 10%有資料顯示母親曾在近期受感染；而在這些個案中，胎兒亦同時受感染。相反，在胎兒 NT 增厚但核型正常的妊娠中，只有 1.5%的母親曾在近期受感染，而胎兒亦甚少受感染（Sebire et al 1997）。

這些發現表示，在胎兒 NT 增厚的妊娠中，母親受 TORCH 屬微生物感染的流行率並不比一般人口高。此外，在母親受感染的個案中，胎兒 NT 增厚並不表示胎兒受這些微生物感染。因此，若染色體正常胎兒出現 NT 增厚，除非 NT 進展為中晚期頸水腫或全身性水腫，否則沒必要測試母親是否受感染。

唯一曾有報導指與 NT 增厚相關的感染是 Parvovirus B19。在這種情況中，NT 增厚相信與心肌功能異常或因造血功能抑制而出現的胎兒貧血相關。

## 頸項透明層增厚的妊娠處理

NT 增厚與染色體異常、流產或胎兒死亡及嚴重胎兒畸形的流行率的關係概括於表 1。基於這些資料，我們可以估算出每個 NT 組別的宮內存活及誕下無嚴重畸形嬰兒的機會率。這些資料對輔導懷有 NT 增厚胎兒的父母，及計劃適當的跟進調查很有幫助（圖 1）。

### 99<sup>th</sup>百分位數以下的胎兒NT

在胎兒NT低於 99<sup>th</sup>百分位數（3.5 mm）的妊娠中，其父母決定是否接受胎兒核型分析，應基於染色體異常的病者特異風險，而這個風險可由孕婦年齡、11-13<sup>+6</sup>週超聲NT結果及血清游離β-hCG及PAPP-A等合併資料計算得出。

若NT低於 95<sup>th</sup> 百分位數，可讓胎兒父母安心的是，誕下一無嚴重病變嬰兒的機會約 97%；若NT 介乎第 95<sup>th</sup>及 99<sup>th</sup>百分位數間，則約有 93%的機會。此外，很多嚴重胎兒病變都能在 11-13<sup>+6</sup> 週的高解析掃描中診斷或發現。

在其後的妊娠處理中，最好能在 20 週進行一次詳細的胎兒掃描，以斷定胎兒的生長及排除那些在 11-13<sup>+6</sup>週掃描中無法識別的嚴重畸形。對NT介乎 95<sup>th</sup>及 99<sup>th</sup>百分位數的妊娠更為重要，因其嚴重畸形的流行率約為 2.5%而非NT低於 95<sup>th</sup>百分位數時的 1.6%。此外，要確定頸項皺褶厚度沒有增加；最後，應檢查胎兒的心臟結構，最好能進行胎兒心臟專科超聲，但其可行性視乎中心是否能提供這項服務。

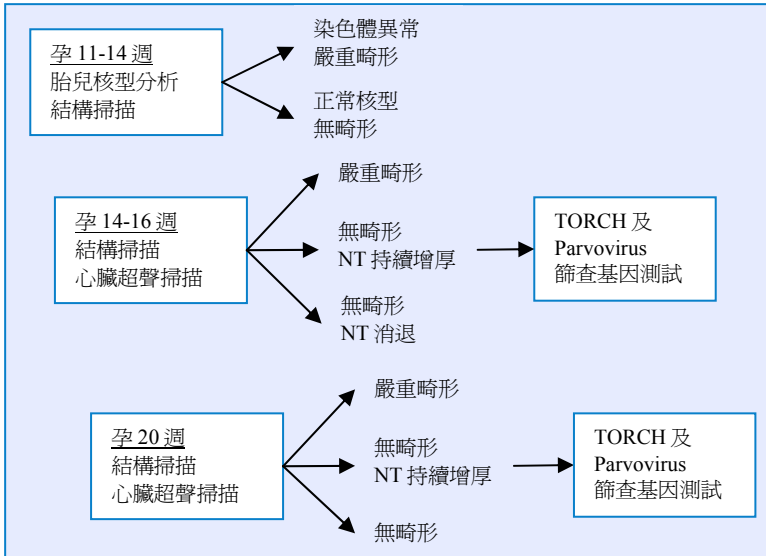


圖 1：NT 增厚的妊娠之處理

### 99<sup>th</sup>百分位數以上的胎兒NT

在約 1%的妊娠中，胎兒 NT 會超過 3.5 mm，這些胎兒有嚴重染色體異常的風險甚高；NT 是 4.0 mm 時，風險約 20%，NT 5.0 mm 時增加至 33%、NT 6.0 mm 時 50%及 NT 6.5 mm 或以上時 65%。因此，這些妊娠的一線處理是進行絨毛取樣和胎兒核型分析。

若病者的家族史有與NT增厚相關的遺傳綜合症（見表 3），而該遺傳綜合症又可藉DNA分析確診，進行絨毛取樣亦可助診斷或排除這



些綜合症。此外，在 11-13<sup>+6</sup> 週應進行詳細掃描，尋找曾有報導與 NT增厚相關的多種嚴重畸形（見表 3）。

### **NT 增厚消退**

在染色體正常的胎兒中，應在 14-16 週進行詳細的掃描，包括胎兒心臟超聲，以判斷 NT 的變化及排除多種胎兒畸形。若掃描顯示 NT 出現消退且無任何嚴重病變，可讓孕婦安心，預後很可能是良好的，而誕下一無嚴重病變嬰兒的機會超過 95%。

另需在 20-22 週進行的一次詳細掃描，以排除嚴重病變及一些與遺傳綜合症（見表 3）有關而較難發現的畸形。若再無發現，可輔導父母誕下一患嚴重病變或神經發展遲緩嬰兒的機會與一般人口並無分別。

### **NT 增厚演變為頸水腫**

在 14-16 週的掃描中出現原因不明的 NT 增厚，或在 20-22 週出現頸水腫或胎兒水腫症，顯示有先天性感染或遺傳綜合症的可能。應抽取孕婦血液以測試有否弓蟲、巨細胞病毒及 parvovirus B19。每四週進行一次跟進掃描，以判斷水腫的進展。此外，可考慮提供 DNA 測試以檢查某些基因疾病，例如脊髓性肌肉萎縮症，即使家族史中無這些疾病。

對於在 20-22 週中出現原因不明的頸水腫的妊娠，應輔導父母其胎兒有 10%機會進展為水腫及臨產死亡，或有遺傳綜合症的活產（例如努喃綜合症），另 3-5%機會有神經發展遲緩。

- 在11-13<sup>+6</sup>週的胎兒 NT增厚，是染色體異常、多種胎兒畸形及遺傳綜合症的常見表徵。
- 胎兒病變及不良妊娠結局的流行率隨NT厚度增加而呈指數上升。然而，若胎兒 NT介乎95<sup>th</sup>及99<sup>th</sup>百分位數間，誕下無嚴重病變的嬰兒的機會超過90%；若NT介乎3.5-4.4 mm間則約為70%、NT 4.5-5.4 mm間約50%、NT 5.5-6.4 mm間為30%、而 NT 6.5 mm或以上則為15%。
- 絕大部分與NT增厚相關的胎兒病變，均能在孕14週前進行的一連串檢查中診斷出。

## 參考文獻

Brady AF, Pandya PP, Yuksel B, Greenough A, Patton MA, Nicolaides KH. Outcome of chromosomally normal livebirths with increased fetal nuchal translucency at 10-14 weeks' gestation. *J Med Genet* 1998;35:222-4.

Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH. Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. *Am J Med Genet* 1997;69:207-16.

Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ* 1999;318:81-5.

Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10-14 weeks of gestation: Chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:338-41.

Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JP. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1330-5.

Matias A, Huggon I, Areias JC, Montenegro N, Nicolaides KH. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:307-10.

Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:102-5.

Nicolaides KH, Warenski JC, Rodeck CH. The relationship of fetal plasma protein concentration and hemoglobin level to the development of hydrops in rhesus isoimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1985;1:152:341-4.

Nicolaides KH, Soothill PW, Clewell WH, Rodeck CH, Mibashan R, Campbell S. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *Lancet* 1988;1:1073-5.

Sebire NJ, Snijders RJM, Davenport M, Greenough A, Nicolaides KH. Fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation and congenital diaphragmatic hernia. *Obstet Gynecol* 1997;90:943-7.

Sebire NJ, Bianco D, Snijders RJM, Zuckerman M, Nicolaides KH. Increased fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks: is screening for maternal-fetal infection necessary? *BJOG* 1997;104:212-5.

Snijders RJM, Brizot ML, Faria M, Nicolaides KH. Fetal exomphalos at 11-14 weeks of gestation. *J Ultrasound Med* 1995;14:569-74.

Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;351:343–6.

Souka AP, von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 2004; in press

Souka AP, Krampl 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;18:9-17.

von Kaisenberg CS, Krenn V, Ludwig M, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Morphological classification of nuchal skin in fetuses with trisomy 21, 18 and 13 at 12–18 weeks and in a trisomy 16 mouse. *Anat Embryol* 1998;197:105–24.

von Kaisenberg CS, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Lymphatic vessel hypoplasia in fetuses with Turner syndrome. *Hum Reprod* 1999;14:823–6.