

# การวินิจฉัยแยกทารกกลุ่มอาการดาวน์ ก่อนคลอดโดยคลื่นเสียงความถี่สูง

เยื่อน ตันนिरันดร\*

**Tannirandorn Y. Prenatal sonographic screening for Down Syndrome. Chula Med J 1993 Sep; 37(9) : 583-594**

*The ultrasonic identification of fetuses with Down Syndrome has long been a diagnostic challenge. Using a cutoff of 35 years, advanced maternal age allows identification of only 20 percent of Down's fetuses. This has prompted the investigation of ultrasound as a noninvasive screening tool for identifying Down syndrome fetuses in younger pregnant women. Various sonographic measurements and findings have been proposed to detect these fetuses; including cephalic index, thickened nuchal fold, shortened femur length and humerus length, ratio of biparietal diameter to femur length, abnormal fifth digit, cardiac anomalies, bilateral choroid plexus cysts, transverse cerebellar diameter, abnormal ear and abnormal morphological features. This article will review and discuss various prenatal sonographic screenings for Down Syndrome.*

**Key words :** Prenatal Diagnosis, Ultrasound, Down Syndrome

Reprint request : Tannirandorn Y, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. May 3, 1993.

Down syndrome เป็นโรคทางพันธุกรรมโรคหนึ่งที่ยังคงเป็นปัญหาทั้งในประเทศที่กำลังพัฒนาและในประเทศที่พัฒนาแล้ว โดยทั่วไป 95% ของ Down syndrome จะเป็นชนิด Trisomy 21 ที่เหลือ 5% จะเป็นชนิด Translocation ซึ่งอาจพบเป็น Translocation ชนิด 14/21, Translocation ชนิด 21/22 หรือ Translocation ชนิด 22/22 การคลอดทารกที่เป็น Down syndrome นอกจากจะสร้างความทุกข์ทรมานแก่ผู้ป่วยและครอบครัวแล้ว ยังเป็นสาเหตุของการสูญเสียทางเศรษฐกิจของชาติอย่างมาก ทั้งในด้านค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลและทรัพยากรมนุษย์ที่ย่อนคุณภาพ ดังนั้นการวินิจฉัยทารกที่จะเป็น Down syndrome ตั้งแต่ระยะก่อนคลอดในไตรมาสที่สองจึงมีความสำคัญ ซึ่งจะช่วยลดปัญหาดังกล่าว เป็นการป้องกันชนิดทุติยภูมิ โดยเมื่อให้การวินิจฉัยได้ในช่วงไตรมาสที่สองของการตั้งครรภ์ ก็ทำให้การตั้งครรภ์สิ้นสุดลง

การวินิจฉัยภาวะ Down syndrome ที่แน่นอนก่อนคลอดก็คือการตรวจโครโมโซมทารกในครรภ์ ซึ่งสามารถทำได้ทั้งการทำ Chorionic villus sampling, Amniocentesis และ Fetal blood sampling<sup>(1-3)</sup> หัตถการดังกล่าวเป็น Invasive procedure ซึ่งอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทั้งต่อมารดาและทารกตามมาได้ หัตถการที่ปลอดภัยที่สุดในปัจจุบันก็คือการทำ Amniocentesis โดยพบมีอัตราการแท้งต่ำกว่า 0.5% อย่างไรก็ตามนอกจากปัญหาเกี่ยวกับการแท้งแล้วแม้ว่าในประเทศที่พัฒนาแล้วยังมีปัญหาในเรื่องการขาดแคลนนักพันธุศาสตร์และห้องปฏิบัติการเซลล์พันธุศาสตร์ ดังนั้นการตรวจคัดกรองทารก Down syndrome ตั้งแต่อยู่ในครรภ์จึงมีความสำคัญมากเพื่อคัดกรองทารกที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดเป็น Down syndrome ให้ได้มากที่สุด โดยลดการทำ Amniocentesis ลงเท่าที่จำเป็น

การตรวจหาโดยใช้อายุมารดาตั้งแต่ 35 ปีขึ้นไปเพียงอย่างเดียวเป็นเกณฑ์ตัดสินจะตรวจหาทารก Down syndrome ได้เพียง 20% (sensitivity) ของทารก Down syndrome ทั้งหมด โดยจะต้องทำ Amniocentesis ประมาณ 5% ของสตรีตั้งครรภ์ทั้งหมด<sup>(4)</sup> แต่ถ้าใช้ระดับ Alpha fetoprotein ในน้ำเหลืองของมารดา ร่วมกับระดับ Human Chorionic Gonadotropin ในน้ำเหลืองมารดา ร่วมกับ Unconjugated Estriol ในน้ำเหลืองมารดา ร่วมกับอายุของมารดาตั้งแต่ 35 ปีขึ้นไป ในการคัดกรองทารก Down syndrome จะพบมี Sensitivity เพิ่มขึ้นเป็น 60%<sup>(5)</sup>

การใช้การตรวจสารชีวเคมีในเลือดมารดาดังกล่าวต้องเสียค่าใช้จ่ายมาก ดังนั้นในระยะหลังได้มีการนำเอาการ

ตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงมาใช้ในการคัดกรองทารกในครรภ์ที่อาจเกิดเป็น Down syndrome โดยเฉพาะการตรวจในไตรมาสที่สองของการตั้งครรภ์ เนื่องจากเป็นการตรวจที่ง่ายสามารถตรวจซ้ำได้ และไม่เป็นผลเสียทั้งต่อมารดาและทารกในครรภ์ ในบทความนี้จะกล่าวถึงการวัดคลื่นเสียงความถี่สูงในการคัดกรองทารก Down syndrome

## 1. Cephalic index (CI)

Cephalic index (CI) คือ อัตราส่วนระหว่าง Biparietal diameter (BPD) กับ Occipitofrontal diameter (OFD) (รูปที่ 1) โดยทั่วไป Cephalic index จะมีค่าสูงในช่วงต้นของการตั้งครรภ์<sup>(6)</sup> ลักษณะของ Occipital bone ที่แบนราบของทารก Down syndrome จะทำให้ Cephalic index (CI) ในทารก Down syndrome มากกว่าในทารกปกติ Buttery<sup>(7)</sup> พบว่าทารก Down syndrome มีค่า Cephalic index สูงกว่าทารกปกติในช่วงไตรมาสที่สองของการตั้งครรภ์ และได้เสนอแนะว่า Cephalic index อาจจะมีส่วนช่วยในการวินิจฉัย Down syndrome ก่อนคลอด แต่การศึกษาต่อมา ไม่พบความแตกต่างระหว่าง Cephalic index ของทารก Down syndrome กับทารกปกติ<sup>(8,9)</sup>

## 2. Thickened nuchal fold



Figure 1. Cephalic index (BPD/OFD) measurement.

Hall<sup>(10)</sup> รายงานผลการตรวจทารกแรกเกิดที่เป็น Down syndrome พบว่า 80% ของทารกมี Nuchal fold thickness หนาผิดปกติ หลังจากนั้นก็มีรายงานการวัด Nuchal fold thickness ในการคัดกรองทารกในครรภ์ที่อาจเป็น Down syndrome Benacerraf และคณะ<sup>(11)</sup> ได้รายงานความผิดปกติของทารก Down syndrome โดยใช้คลื่นเสียงความถี่สูงเป็นครั้งแรก โดยตรวจพบผิวหนังบริเวณ Occipital region และคอทางด้านหลังหนากว่าทารกปกติในช่วงไตร

มาที่สองของการตั้งครรภ์ หลังจากนั้นมียางานแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความหนาผิดปกติของผิวหนังบริเวณคอกับ Down syndrome อีกหลายรายงาน<sup>(12-18)</sup>

การตรวจที่ถูกต้องตาม Benacerraf<sup>(11-12,18)</sup> ควรจะตรวจในแนวขวางแนวเดียวกับที่ตรวจวัด Biparietal diameter แล้วเอียง Transducer ผ่าน Thalamus, Third ventricle, และ Occiput เหนือตำแหน่ง Cerebellum แล้ววัดความหนาของ Nuchal fold thickness จาก External surface of occipital bone ไปยัง External surface of skin (รูปที่ 2)

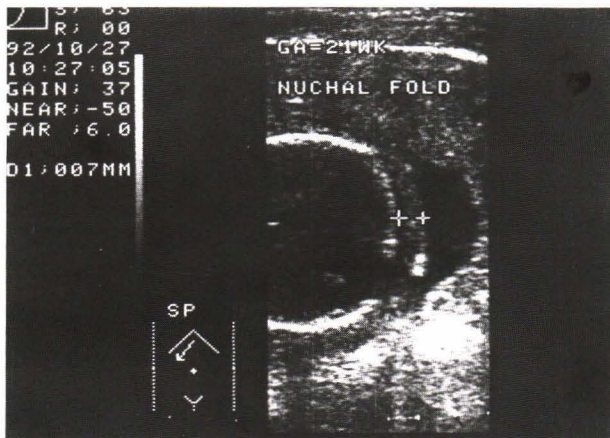


Figure 2. Correct plane and technique for measuring nuchal skinfold thickness.

Benacerraf และคณะ<sup>(19)</sup> ได้วัด Nuchal fold thickness ของทารกปกติเมื่ออายุครรภ์ 15-20 สัปดาห์จำนวน 303 คน พบว่าจะมีค่าอยู่ระหว่าง 1-5 มม. ถ้าค่า Nuchal fold thickness ตั้งแต่ 6 มม. ขึ้นไป ถือว่าผิดปกติ การวัด Nuchal fold thickness โดยไม่ได้ตำแหน่งที่เหมาะสมจะพบการติดของขอบด้านล่างของ Cerebellum กับ Occiput ทำให้ได้ผลบวกสูงได้<sup>(20)</sup>

Benacerraf และคณะ ได้ทำการตรวจ Nuchal fold thickness ของทารกในครรภ์จำนวน 3825 ราย ในช่วงอายุครรภ์ระหว่าง 15-20 สัปดาห์<sup>(14)</sup> พบทารก 21 รายเป็น Down syndrome ถ้าถือว่า Nuchal fold thickness ที่หนาเท่ากับหรือมากกว่า 6 มม. ขึ้นไป ผิดปกติ<sup>(19)</sup> มีความแม่นยำในการทำนายทารก Down syndrome โดยพบมี Sensitivity เท่ากับ 42.9%, Specificity เท่ากับ 99.9%, False positive เท่ากับ 0.1% และ Positive predictive value เท่ากับ 69%

Toi และคณะ<sup>(20)</sup> ได้แสดงให้เห็นปัญหาหลายอย่างในการตรวจวัด Nuchal fold thickness เช่น ได้ทำการตรวจทารก Down syndrome ที่แท้งในช่วงไตรมาสที่สองของการตั้งครรภ์พบว่าเพียง 18% เท่านั้นที่ตรวจพบว่ามี Nuchal fold thickness หนาผิดปกติ แต่ไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม

นอกจากนั้น Toi และคณะ<sup>(20)</sup> ยังพบว่า 21% ของทารกปกติยังสามารถตรวจพบ Nuchal fold thickness ผิดปกติได้ในช่วงไตรมาสที่สองของการตั้งครรภ์ และถ้านำไปใช้ในกลุ่มประชากรทั่วไปจะพบว่ามี Positive predictive value เพียง 48 % สรุปว่า ผลบวกสูงจะเพิ่มขึ้นถ้านำไปตรวจในมารดาที่มีอายุน้อยลง เช่น ในสตรีที่มีอายุน้อยกว่า 30 ปี (มีอัตราเสี่ยงเป็น Down syndrome 1 : 1,500) จะมีเพียง 20 % ของทารกที่ตรวจพบมี Nuchal fold thickness ผิดปกติเป็น Down syndrome

เมื่อเร็ว ๆ นี้ Crane และ Gray<sup>(21)</sup> ได้ทำการวัด Nuchal fold thickness ในสตรีตั้งครรภ์ 3338 ราย แบบ Prospective study ในช่วงอายุครรภ์ระหว่าง 14-21 สัปดาห์ พบว่า Nuchal fold thickness ที่หนาเท่ากับหรือเท่ากับ 6 มม. ขึ้นไป สามารถทำนายทารก Down syndrome ได้ถูกต้อง โดยพบมี Sensitivity เท่ากับ 75% และมี False positive rate เท่ากับ 1.0%

Giacomello<sup>(22)</sup> ได้รายงาน ทารก 2 รายที่ตรวจพบว่ามี Nuchal fold thickness หนาผิดปกติในไตรมาสที่สามของการตั้งครรภ์แต่ทารกคลอดออกมาปกติไม่ได้เป็น Down syndrome การตรวจพบ Nuchal fold thickness หนาผิดปกติในช่วงไตรมาสที่สามอาจเกิดจากทารกหงอนคอ ซึ่งทำให้ผิวหนังบริเวณคอขย่นและดูหนาขึ้นได้, Macrosomia, หรือเส้นผมรวมกันเป็นกระจุกบริเวณต้นคอ ดังนั้นการตรวจ Nuchal fold thickness ควรตรวจเฉพาะในตอนต้นไตรมาสที่สอง คือช่วงระหว่างอายุครรภ์ 14-21 สัปดาห์เท่านั้น

Nuchal fold thickness ที่ผิดปกติ อาจพบได้ใน Ullrich-Turner syndrome, Trisomy 13 และ Trisomy 18<sup>(13,15)</sup> ซึ่งความผิดปกติดังกล่าวเป็นความผิดปกติในจำนวนโครโมโซม ดังนั้นเมื่อพบ Nuchal fold thickness หนาเท่ากับหรือเท่ากับ 6 มม. ในตอนต้นไตรมาสที่สองของการตั้งครรภ์ สมควรที่จะได้รับการตรวจหาโครโมโซมทารก

การตรวจพบ Nuchal fold thickness ที่ผิดปกติจะต้องแยกจาก Cystic hygroma ซึ่งจะพบได้บริเวณคอ และจะมีลักษณะเป็นถุงน้ำ ในบางครั้ง Nuchal fold thick-

ness ที่ผิดปกติ อาจเกิดจากการแฟบยุบลงของ Cystic hygroma ก็ได้

### 3. Abnormal femur length

ทารกที่เป็น Down syndrome จะพบว่ามีความสั้นกว่าปกติ ดังนั้นจึงมีการนำเอา Femur length (FL) มาใช้ในการทำนายทารกในครรภ์ว่าจะเป็น Down syndrome หรือไม่ซึ่งโดยทั่วไปมีการคัดกรองทารก Down syndrome ได้ 2 วิธีคือ

#### 3.1 Actual FL/Expected FL ratio

Actual FL คือ Femur length ที่วัดได้จริง ส่วน Expected FL คือ Femur length ที่คำนวณได้จากกราฟความสัมพันธ์ระหว่าง FL กับ BPD ซึ่งหาโดยวิธี Regression analysis

Benacerraf และคณะ<sup>(18)</sup> ได้ทำการประเมินทารกที่เป็น Down syndrome 28 รายจากทารก 5500 ราย ที่ได้รับการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงก่อนการทำ Amniocentesis ในระหว่างอายุครรภ์ 15-21 สัปดาห์ และก่อนที่จะทราบผลการตรวจโครโมโซม เขาได้ทำการเปรียบเทียบ FL ในทารก Down syndrome ทั้ง 28 รายนี้ กับทารกในกลุ่มควบคุม 192 ราย ระหว่างอายุครรภ์ 15-21 สัปดาห์ ทารกในกลุ่มควบคุมพบว่า Expected FL =  $-9.645 + 0.9338 \times \text{BPD}$  ถ้าใช้ค่า Actual FL/Expected FL น้อยกว่า 0.91 จะสามารถคัดกรองทารกที่เป็น Down syndrome ได้โดยมี Sensitivity เท่ากับ 69%, Specificity เท่ากับ 98% ถ้าใช้ค่าอัตราส่วนที่สูงขึ้น เช่น 0.97 พบว่า Sensitivity จะเพิ่มขึ้นเป็น 93% แต่ Specificity จะลดลงเท่ากับ 72% ซึ่งหมายความว่าทารกปกติ 28% จะได้รับการทำ Amniocentesis ถ้าลดค่าอัตราส่วนลงเช่น 0.89 พบว่า Sensitivity จะลดลงเหลือเพียง 50% ในขณะที่ Specificity เพิ่มขึ้นเป็น 99.6% โดยพบทารกปกติเพียง 0.4% ที่ได้รับการทำ Amniocentesis ดังนั้นการจะเลือกจุดตัด (Cut-off point) ที่เท่าไรขึ้นกับ Sensitivity และ Specificity ที่ต้องการ ด้วยเหตุผลดังกล่าว Benacerraf และ คณะเลือกจุดตัดที่ 0.91

ในการวัด FL นั้น จะต้องวัดให้ถูกต้องเพื่อลดผลบวกลงจากการวัดได้สั้นกว่าที่เป็นจริง Benacerraf แนะนำให้ทำการวัดหลายครั้ง และทำการ Freeze ภาพที่ได้กระดูก Femur ยาวที่สุดแล้วทำการวัดจากปลายด้านหนึ่งไปยังอีกปลายด้านหนึ่ง (รูปที่ 3)



Figure 3. Femur length measurement.

นอกจากนี้ Benacerraf และคณะ<sup>(18)</sup> ยังพบว่า ถ้าใช้ Nuchal fold thickness มากกว่าหรือเท่ากับ 6 มม. ร่วมกับ Actual FL/expected FL น้อยกว่า 0.91 จะสามารถคัดกรอง Down syndrome ได้ถูกต้องโดยมี Sensitivity เพิ่มขึ้นเป็น 75% และ Specificity เพิ่มขึ้นเป็น 98% และถ้าใช้ร่วมกับการตรวจพบความผิดปกติอื่นเช่น Atrioventricular canal defect และ Meconium peritonitis จะเพิ่ม Sensitivity ในการคัดกรอง Down syndrome เป็น 82% โดยพบมี False positive เพียง 2%

#### 3.2 BPD/FL ratio

โดยทั่วไป ค่า BPD/FL ratio จะลดลงเมื่ออายุครรภ์เพิ่มขึ้น ในทารก Down syndrome จะมี Femur length สั้นกว่าทารกปกติ เป็นผลให้มีส่วนสูงเตี้ยกว่าปกติ (Short stature) แต่การวัดเฉพาะ Femur length เพียงอย่างเดียวจะเห็นความแตกต่างไม่เด่นชัดระหว่างทารกปกติกับทารก Down syndrome ดังนั้นการหาระดับส่วนระหว่าง BPD กับ FL จะช่วยให้แยกความแตกต่างนี้ได้ชัดเจนยิ่งขึ้น ซึ่งข้อสังเกตนี้ตรงกับที่ Collet และคณะ<sup>(23)</sup> ได้สังเกตว่าค่า BPD/FL ratio จะสูงในทารก Down syndrome

โดยทั่วไปเมื่อ FL สั้นจะสัมพันธ์กับมี BPD เล็กด้วย ซึ่งอาจจะเกิดจากประจำเดือนครั้งสุดท้ายผิดปกติหรือทารกในครรภ์เจริญเติบโตช้าแบบสมส่วน (Symmetrical IUGR) การตรวจวัด BPD/FL ratio จึงช่วยแก้ปัญหาเหล่านี้ได้ และมีการเปลี่ยนแปลงตามอายุครรภ์น้อยกว่าเมื่อใช้ FL เพียงอย่างเดียว ดังนั้นจึงใช้เป็นตัววัดที่เหมาะสมในการตรวจคัดกรองทารก Down syndrome

Lockwood และคณะ<sup>(24)</sup> ได้วัด BPD/FL ratio ในทารกปกติ 544 รายและทารก Down syndrome 55 รายที่อายุครรภ์ 15-23 สัปดาห์ และถือว่าเป็นค่าผิดปกติเมื่อ

BPD/FLratio มากกว่า Mean + 1.5SD พบว่าสามารถคัดกรอง Down syndrome ได้ Sensitivity เท่ากับ 50-70% และมี False positive เท่ากับ 5-7% ซึ่งมีประสิทธิภาพดีกว่าใช้การคัดกรองด้วยระดับ Alphafetoprotein ในน้ำเหลืองของมารดา (Maternal serum alphafetoprotein : MSAFP) ที่ระดับน้อยกว่า 0.5 Multiple of Median (MoM) หรือการคัดกรองด้วยอายุของมารดา มากกว่า 34 ปี เพียงอย่างเดียว

Brumfield และคณะ<sup>(25)</sup> ได้วัด BPD/FL ratio ในทารกปกติ 45 ราย และทารก Down syndrome 15 ราย ที่อายุครรภ์ 17 สัปดาห์ ใช้เกณฑ์วินิจฉัยว่าผิดปกติ เมื่อ BPD/FL ratio มากกว่า 1.80 จะสามารถคัดกรอง Down syndrome ได้ถูกต้องโดยมี Sensitivity เท่ากับ 40% และ Specificity เท่ากับ 97.8% และมี False positive เพียง 2.2% ผู้รายงานเสนอว่า BPD/FL ratio น่าจะมีประโยชน์ในการตรวจคัดกรองทารก Down syndrome

Lynch และคณะ<sup>(17)</sup> ใช้หลักเกณฑ์เดียวกับ Lockwood และคณะ<sup>(24)</sup> ในการคัดกรองทารก Down syndrome แต่พบว่าได้ Sensitivity เพียง 22% และ Specificity เพียง 89% ซึ่งไม่มีประสิทธิภาพดีพอในการใช้แยกทารก Down syndrome จากทารกปกติ

#### 4. Abnormal humerus length

FitzSimmons และคณะ<sup>(26)</sup> ได้ศึกษาภาพรังสีตัวอ่อนในทารกที่แท้ง พบว่าตัวอ่อนที่เป็น Down syndrome จะมีกระดูกส่วนแขนสั้นซึ่งพบเด่นชัดกว่ากระดูกส่วนขาที่สั้น Rodis และคณะ<sup>(27)</sup> ได้ทำการศึกษารังสีวัด Humerus length ของทารกในครรภ์พบว่า 7 ใน 11 รายของทารกที่เป็น Down syndrome จะมี Humerus length น้อยกว่าเปอร์เซ็นต์ไคล์ที่ 5 ซึ่งคิดเป็น Sensitivity เท่ากับ 64% โดยมี Positive predictive value เท่ากับ 6.8% ในขณะที่ทารก 2 ใน 11 รายของทารกที่เป็น Down syndrome มี Femur length น้อยกว่าเปอร์เซ็นต์ไคล์ที่ 5 คิดเป็น Sensitivity เพียง 18% ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาถึงคุณค่าของการวัด Humerus length ในการคัดกรองทารกในครรภ์ที่จะเป็น Down syndrome การวัด Humerus length ได้แสดงไว้ในรูปที่ 4

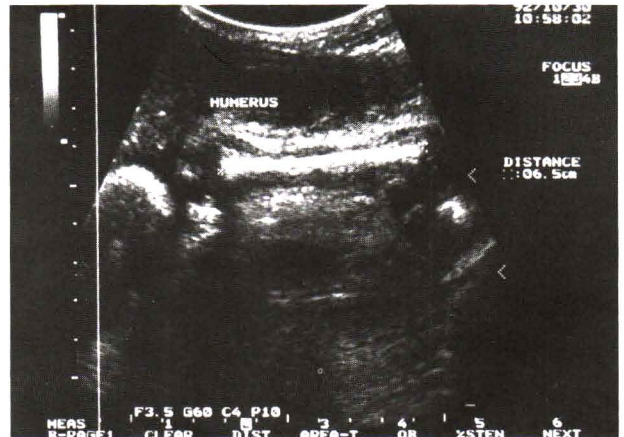


Figure 4. Humerus length measurement.

#### 5. Abnormal fifth digit

Hypoplasia ของ Middle phalanx ของนิ้วก้อยและโค้งเข้าใน (Clinodactyly) พบได้ 60% ในทารกแรกเกิดที่เป็น Down syndrome<sup>(28)</sup> (รูปที่ 5) การตรวจดูส่วนต่าง ๆ ของนิ้วทารก โดยคลื่นเสียงความถี่สูง สามารถตรวจได้ตั้งแต่อายุครรภ์ 15-16 สัปดาห์ขึ้นไป อย่างไรก็ตามการตรวจต้องตรวจโดยผู้ที่มีความชำนาญและมีทักษะสูง

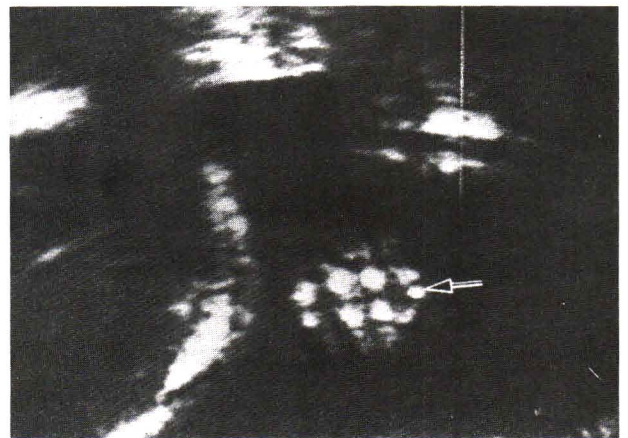
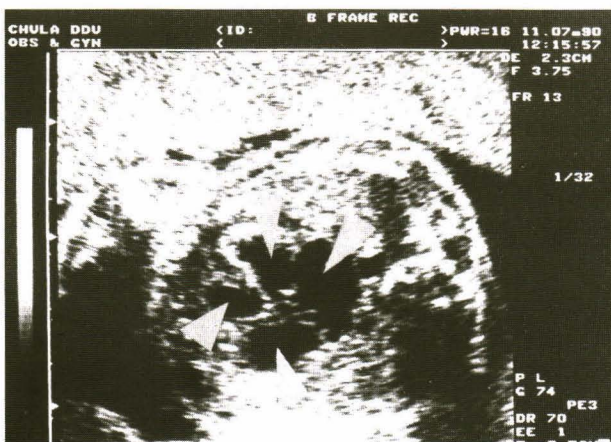


Figure 5. An 18-week fetus with Down syndrome showing evidence of the hypoplasia of the middle phalanx of the fifth digit (arrow) with inward deformity of the digit.

Benacerraf และคณะ<sup>(29)</sup> ได้ทำการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงในช่วงอายุครรภ์ 17-20 สัปดาห์ พบลักษณะดังกล่าว 4 ใน 5 รายของทารกที่เป็น Down syndrome

## 6. Congenital heart disease

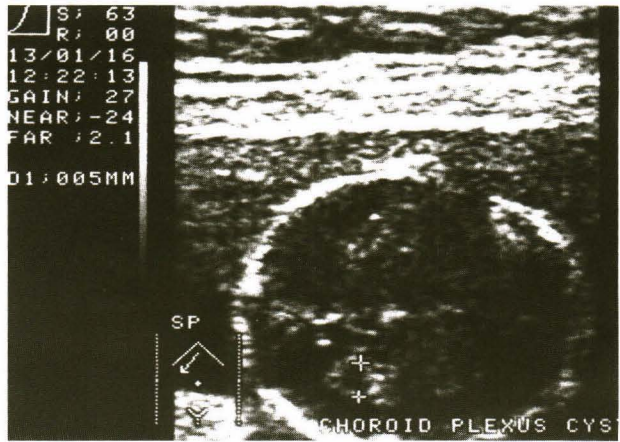
ความผิดปกติแต่กำเนิดของหัวใจพบได้ประมาณ 40-50% ของทารก Down syndrome<sup>(30)</sup> ความผิดปกติที่พบได้บ่อยเรียงตามลำดับดังต่อไปนี้ Atrioventricular canal defects, Ventricular and atrial septal defects, Tetralogy of Fallot, และ Patent ductus arteriosus<sup>(18,31)</sup> การตรวจ Fetalcardiac anomalies สามารถตรวจได้ทั้งไตรมาสที่สอง และสามของการตั้งครรภ์โดยใช้ High-resolution real-time sonography การตรวจ four-chamber view (รูปที่ 6) มีประโยชน์มากที่สุดในการประเมินหัวใจทารกในครรภ์ซึ่งจะทำให้สามารถตรวจจั้งหะการเดินของหัวใจ, ขนาดและความสัมพันธ์ของแต่ละห้องหัวใจ, Interventricular septum, การเคลื่อนไหวของ Atrioventricular valves เมื่อตรวจพบว่ามี ความผิดปกติของหัวใจแต่กำเนิด ควรจะทำการตรวจวิเคราะห์โครโมโซมต่อไป



**Figure 6.** Transaxial view of the fetal thorax shows four chambers of the heart.

## 7. Bilateral choroid plexus cysts

Choroid plexus cyst เกิดจากการที่เยื่อเยื่อเซลล์ประสาทยื่นเข้าไปใน Choroid plexus ทำให้เกิดการสะสมของเหลวและสิ่งคัดหลั่งจากเซลล์ที่บุใน Cyst (รูปที่ 7) แม้ว่า Choroid plexus cyst จะพบได้ในทารกปกติ แต่ถ้าพบเป็นทั้ง 2 ข้างหรือมีขนาดโตกว่า 10 มม. โดยเฉพาะถ้าพบยังคงอยู่ภายหลังอายุครรภ์ 22-24 สัปดาห์ สมควรที่จะได้รับการตรวจโครโมโซม เนื่องจากจะพบความผิดปกติของโครโมโซมร่วมด้วย<sup>(32)</sup> อุบัติการณ์ของ Choroid plexus cyst ที่พบเกิดร่วมกับ Down syndrome เท่ากับ 1 ใน 100<sup>(33)</sup>



**Figure 7.** Transaxial view of the fetal head shows choroid plexus cyst.

## 8. Transverse cerebellar diameter

จากการตรวจศพของผู้ป่วยที่เป็น Down syndrome พบว่า สมองส่วน Cerebellum จะมีขนาดเล็ก<sup>(34)</sup> ดังนั้นจึงมีผู้สนใจวัด Transverse cerebellar diameter ในไตรมาสที่สองของการตั้งครรภ์ เพื่อนำมาใช้ในการทำนายทารก Down syndrome ในครรภ์ (รูปที่ 8) Hill และคณะ<sup>(35)</sup> พบว่าไม่มีประโยชน์ โดยเขาได้ทำการเปรียบเทียบการวัด Transverse cerebellar diameter ในทารก Down syndrome 23 รายเทียบกับกลุ่มควบคุมเมื่ออายุครรภ์ 15-20 สัปดาห์ พบว่าไม่แตกต่างกัน เหตุที่เป็นเช่นนี้อธิบายได้จากการเจริญเติบโตของสมองมนุษย์แบ่งได้เป็น 2 ระยะใหญ่ ๆ<sup>(36)</sup> ระยะที่หนึ่งเกิดขณะอายุครรภ์ 15 ถึง 20 สัปดาห์ เป็นระยะที่มีการแบ่งเซลล์ของ Neuroblast ระยะที่สองเกิดขณะอายุครรภ์ 25 สัปดาห์จนถึง 2-4 ปีหลังคลอด เป็นระยะที่ Glia cell มีการแบ่งตัวและ Neuroblast มีการเจริญเติบโตกลายเป็น Interstitial neurons, Golgi cell และ Purkinje cell เมื่อทารกคลอด Purkinje cell จะมีจำนวนเซลล์เต็มที่ แต่ยังมีการพัฒนาและเจริญเติบโตไม่สมบูรณ์ Purkinje cell มีบทบาทสำคัญในการพัฒนาสมองส่วน Cerebellum การที่ Cerebellum มีขนาดเล็กเนื่องจากขบวนการดังกล่าวถูกยับยั้งหรือเกิดมีการเสื่อมสลายภายหลังคลอด<sup>(37)</sup> ซึ่งอาจพบได้ในทารก Down syndrome ภายหลังคลอด



Figure 8. Suboccipital bregmatic view of the fetal head, demonstrating the normal cerebellum.

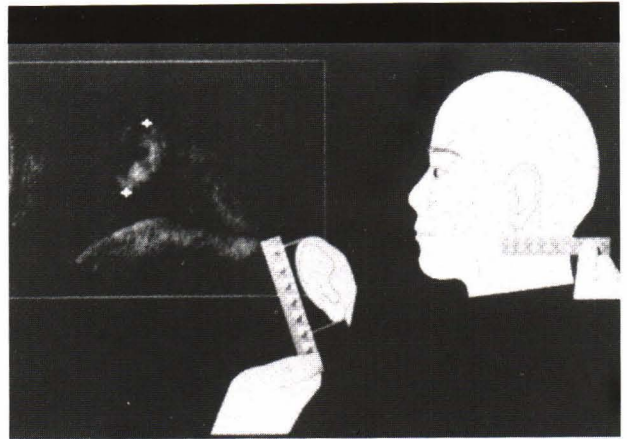


Figure 9. Fetal ear measurement.<sup>(40)</sup>

### 9. Abnormal fetal ear

จากการตรวจทารกที่เป็น Down syndrome พบว่าหูจะมีขนาดเล็ก เป็นรูปเหลี่ยมและอยู่ต่ำ (Low-set-ears)<sup>(38)</sup> และมีรายงานแนะนำว่า การตรวจหูในทารกแรกคลอด อาจจะช่วยในการคัดกรองทารกที่มีโครโมโซมผิดปกติ<sup>(39)</sup> ด้วยเหตุผลดังกล่าวจึงมีผู้ทำการศึกษาวัดขนาดหูทารกในครรภ์โดยคลื่นเสียงความถี่สูง (รูปที่ 9) Shimizu และคณะ<sup>(40)</sup> ได้ทำการวัดใบหูของทารกปกติในครรภ์จำนวน 124 ราย ขณะอายุครรภ์ 18-42 สัปดาห์ และนำมาสร้างเป็นกราฟมาตรฐาน พบว่าความกว้าง และความยาวของใบหูจะแปรตามอายุครรภ์ นอกจากนี้ยังมีความสัมพันธ์กับ BPD, HC, AC และ FL ในขณะที่อัตราส่วนระหว่างความกว้างต่อความยาวของใบหู (Ear width-length ratio) และ BPD/ear length ratio จะคงที่ไม่แปรตามอายุครรภ์ การวัดใบหูของทารกในครรภ์และเทียบกับค่าปกติอาจจะนำมาใช้ในการคัดกรองของทารกในครรภ์ที่เป็น Down syndrome เมื่อเร็ว ๆ นี้ Lettieri และคณะ<sup>(41)</sup> ได้ทำการวัดความยาวของใบหูทารกในสตรีตั้งครรภ์ที่มารับการเจาะน้ำคร่ำ จำนวน 452 ราย พบทารก Down syndrome 7 ใน 9 รายจะมีความยาวใบหูต่ำกว่าเปอร์เซนไทล์ที่ 10

### 10. Abnormal morphological features

การตรวจหาความพิการแต่กำเนิดอื่น ๆ ที่เป็นลักษณะบ่งชี้ของ Down syndrome<sup>(42)</sup> ได้แก่ Cystic hygroma, Duodenal atresia, Nonimmune hydrops, Hydrothorax และ Omphalocele นอกจากนี้ความผิดปกติอย่างอื่นที่ตรวจพบได้จากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง และมีรายงานพบในทารก Down syndrome ได้แก่ Intrauterine growth retardation, Mild cerebral ventricular dilatation, Hyperechogenic bowel ในทารกที่เป็น Down syndrome จะพบความผิดปกติอย่างใดอย่างหนึ่งดังกล่าวจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงเท่ากับ 33%<sup>(42)</sup>

#### 10.1 Duodenal atresia

ประมาณ 30-40% ของทารกในครรภ์ที่ตรวจพบ Duodenal atresia จะเป็น Down syndrome<sup>(43)</sup> ในทางตรงข้าม 5% ของทารกที่เป็น Down syndrome จะตรวจพบ Duodenal atresia<sup>(43)</sup>

การวินิจฉัย Duodenal atresia โดยคลื่นเสียงความถี่สูง มักวินิจฉัยเมื่ออายุครรภ์ 24 สัปดาห์ขึ้นไป โดยตรวจพบ Polyhydramnios และ Fluid-filled structures 2 อัน ที่บริเวณท้องด้านบน อันเล็กเป็น proximal duodenum ที่ขยายออก ส่วนอันใหญ่เป็น Stomach ที่ขยายออกอยู่บริเวณ Left upper quadrant ลักษณะนี้เข้าได้กับ “Double-bubble” sign ที่ตรวจพบด้วย X-ray ในทารกที่มี proximal duodenal obstruction (รูปที่ 10)



**Figure 10.** Transaxial image of the fetal abdomen reveals dilatation of the stomach and proximal duodenum in a case of duodenal atresia.

### 10.2 Cystic hygroma

Cystic hygroma เป็น Cystic fluid collections มักเกิดบริเวณคอด้านข้างและด้านหลัง (รูปที่ 11) เกิดจากการอุดตันของระบบน้ำเหลือง อาจจะพบร่วมกับ Hydrops fetalis มักเกิดร่วมกับความผิดปกติของโครโมโซม<sup>(44-48)</sup> เช่น Turner syndrome, Trisomy 21, Trisomy 18, Trisomy 13, Noonan syndrome และอาจพบได้ในทารกที่มีโครโมโซมปกติ โดยจะพบเป็น 46 XX เป็นสองเท่าของ 46 XY เมื่อรวบรวมจากหลายรายงาน พบว่า Cystic hygroma มีสาเหตุจากโครโมโซมผิดปกติประมาณ 75% และ Turner syndrome เป็นสาเหตุประมาณ 80% ของโครโมโซมที่ผิดปกติทั้งหมด รองลงมาเป็น Down syndrome พบประมาณ 6-7% ลักษณะที่พบถุงน้ำบริเวณคอจะต้องวินิจฉัยแยกโรคจาก Cystic nuchal blebs ซึ่งพบได้เป็น Postmortem change ของทารกปกติ, และ Autosomal recessive syndrome of multiple cysts เป็นต้น



**Figure 11.** Transaxial view of the fetal head shows large septate cystic hygromas behind the fetal head.

### 10.3 Omphalocele

ประมาณ 30-40% ของทารกในครรภ์ที่ตรวจพบ Omphalocele จะมีความผิดปกติทางโครโมโซมร่วมด้วย นอกจากนี้ส่วนประกอบที่อยู่ใน Omphalocele อาจใช้ช่วยในการวินิจฉัยความผิดปกติทางโครโมโซมได้<sup>(49)</sup> โดยพบว่า ถ้ามี Liver อยู่ใน Sac จะมีโอกาสพบความผิดปกติทางโครโมโซมน้อยกว่ารายที่ไม่พบมี Liver อยู่ใน Sac<sup>(50,51)</sup> (รูปที่ 12)



**Figure 12.** Transaxial view of the fetal abdomen shows omphalocele.



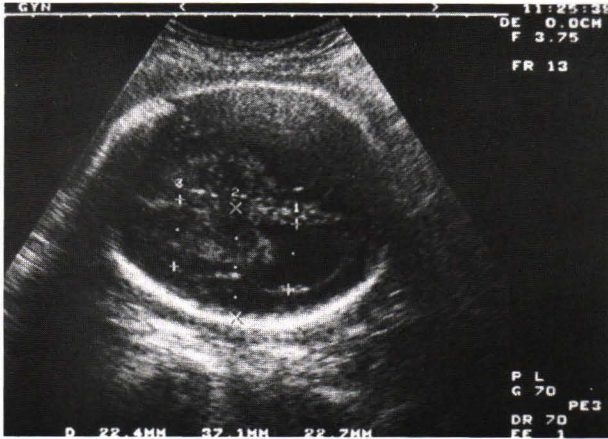


Figure 13. Transaxial view of the fetal head reveals mild hydrocephalus.



Figure 14. Transaxial view of the fetal abdomen shows meconium peritonitis and hyperechogenic bowels.

#### 10.4 Mild Hydrocephalus

Hydrocephalus โดยมากไม่พบร่วมกับ Down syndrome อย่างไรก็ตาม มีรายงานว่า ทารกที่เป็น Down syndrome อาจพบ Mild cerebral ventricular dilatation ได้ (Lateral ventricle มากกว่า 10 มม.) (รูปที่ 13) Hill และคณะ<sup>(52)</sup> พบ Early hydrocephalus 2 ใน 22 ราย ในทารกที่เป็น Down syndrome โดยที่พบในช่วงอายุครรภ์ระหว่าง 15-22 สัปดาห์ สาเหตุของการเกิด เชื่อว่าเกิดจากการที่เนื้อสมองมีขนาดลดลงหรือเหี่ยวลง<sup>(52,53)</sup>

#### 10.5 Hyperechogenic bowel

สาเหตุของการเกิด Hyperechogenic bowel (รูปที่ 14) ร่วมกับทารกที่เป็น Down syndrome นั้น ยังไม่ทราบแน่ชัด ในทารกที่เป็น Duodenal atresia เชื่อว่าเกิดจากการที่น้ำคั่งไม่สามารถผ่านบริเวณที่อุดตันได้ ทำให้เกิดการคั่งของ Meconium ในลำไส้ สำหรับในทารกที่ไม่พบ Duodenal atresia เชื่อว่าเกิดจากการที่ลำไส้มีการเคลื่อนไหวน้อยลงทำให้ Meconium ในลำไส้ มีการสะสม ทำให้เห็นชัดมากขึ้น<sup>(54)</sup> Brock<sup>(55)</sup> เชื่อว่าทารกที่มีโครโมโซมผิดปกติ จะแสดงอาการคล้ายอาการท้องผูก ตั้งแต่อยู่ในครรภ์ เช่นเดียวกับที่พบในทารกที่เกิด Meconium ileus และ Cystic fibrosis ดังนั้นในทารกที่เป็น Down syndrome การพบ Hyperechogenic bowel เชื่อว่าเกิดจากการเคลื่อนไหวของลำไส้ลดลง ทำให้มีการสะสม Meconium ในลำไส้ในระหว่างไตรมาสที่สองของการตั้งครรภ์ ในช่วงระยะเวลาดังกล่าวขนาดลำไส้เล็กจะมีขนาดเล็กมาก

#### 10.6 Fetal growth retardation

Symmetrical intrauterine growth retardation มักพบร่วมกับทารกที่มีความผิดปกติทางโครโมโซม Nyberg และคณะ<sup>(42)</sup> พบทารก Down syndrome มีการเจริญเติบโตช้าในครรภ์ 6 ใน 94 ราย ดังนั้นการตรวจพบทารกโตช้าในครรภ์ ตั้งแต่ในไตรมาสที่สองของการตั้งครรภ์จะต้องตรวจโครโมโซมทารกร่วมด้วยเสมอ

#### สรุป

นอกจากจะใช้อายุครรภ์ที่มากกว่า 35 ปี เป็นตัวคัดกรองในการตรวจโครโมโซมทารกก่อนคลอด การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงยังมีส่วนช่วยในการคัดกรองโดยเฉพาะในมารดาที่อายุน้อยกว่า 35 ปี แนวทางปฏิบัติในสูติศาสตร์ร่วมสมัย ก็โดยการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงในสตรีตั้งครรภ์ทุกคน ขณะอายุครรภ์ 16-18 สัปดาห์ เพื่อวินิจฉัยความผิดปกติที่กำเนิดภายนอก นอกจากนี้ผู้เขียนเห็นสมควรที่จะวัด Nuchal fold thickness, Actual FL/Expected FL ratio, BPD/FL ratio ถ้าพบมีความผิดปกติ การตั้งครรภ์ดังกล่าวสมควรที่จะได้รับการตรวจโครโมโซมทารกก่อนคลอด นอกจากนี้ในสถานที่ที่มีห้องปฏิบัติการทางชีวเคมี การตรวจ Alpha-fetoprotein, Unconjugated estriol และ Human chorionic gonadotrophin จากเลือดมารดา เมื่ออายุครรภ์ 16 สัปดาห์ จะช่วยเพิ่มความแม่นยำในการคัดกรองทารก Down syndrome การตรวจคัดกรองดังกล่าวมีจุดมุ่งหมายเพื่อลดอุบัติการณ์ของทารก Down syndrome ภายหลังคลอดเพื่อลดภาวะที่จะเกิดแก่ครอบครัว ต่อสังคม และต่อประเทศชาติ

## อ้างอิง

1. Tannirandorn Y. Recent advances in antenatal diagnosis. *Chula Med J* 1985 Aug; 34(8) : 625-41
2. Tannirandorn Y, Promchainant C, Romyanan O, Witoonpanich P, Snidvongs W, Phaosavasdi S. Rapid karyotyping in the second and third trimesters for fetuses at risk of chromosomal abnormalities at Chulalongkorn Hospital. *J Med Assoc Thai* 1991 Apr; 74(4) : 200-4
3. Tannirandorn Y, Promchainant C, Romyanan O, Witoonpanich P, Phaosavasdi S. First trimester prenatal diagnosis by transcervical chorionic villus sampling using curved biopsy forceps : lessons of the first 20 continuing pregnancies, *J Med Assoc Thai* (In press)
4. Ferguson-Smith MA. Prenatal chromosome analysis and its impact on the birth incidence of chromosome disorders. *Br Med Bull* 1983 Oct; 39(4) : 355-64
5. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Royston P, Chard T, Haddow JE. Maternal serum screening for Down syndrome in early pregnancy. *Br Med J* 1988 Oct 8; 297(6653) : 883-7
6. Hadlock FP, Deter RL, Carpenter RJ, Park SK. Estimating fetal age : effect of head shape on BPD. *AJR* 1981 Jul; 137(1) : 83-5
7. Buttery B. Occipitofrontal-biparietal diameter ratio : an ultrasonic parameter for the antenatal evaluation of Down's syndrome. *Med J Aust* 1979 Dec 15; 2(12) : 662-4
8. Perry TB, Benzie RJ, Cassar N, Hamilton EF, Stocker J, Toftager-Larsen K, Lippman A. Fetal cephalometry by ultrasound as a screening procedure for the prenatal detection of Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1984 Feb; 91(2) : 138-43
9. Shah YG, Eckl CJ, Stinson, Woods JR. Biparietal diameter/femur length ratio, cephalic index, and femur length measurements : not reliable screening techniques for Down's syndrome. *Obstet Gynecol* 1990 Feb; 75(2) : 186-8
10. Hall B. Mongolism in newborn infants. *Clin Pediatr* 1966 Jan; 5(1) : 4-12
11. Benacerraf BR, Barss VA, Laboda LA. A sonographic sign for detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1985 Apr 15; 151(8) : 1078-9
12. Benacerraf BR, Frigoletto FD, Laboda LA. Sonographic diagnosis of Down's syndrome in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1985 Sep; 153(1) : 49-52
13. Weisner D, Fiestas-Hummeler A, Grote W. An enlarged neck fold : a sonographic marker of Down's syndrome. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1988 May-Jun; 192(3) : 142-4
14. Benacerraf BR, Frigoletto FD Jr, Cramer DW. Down's syndrome : sonographic sign for diagnosis in the second-trimester fetus. *Radiology* 1987 Jun; 163(3) : 811-3
15. Voigt HJ, Claussen U, Ulmer R. Fetal neck edema : early indication of a chromosome abnormality. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1986 Dec; 46(12) : 879-82
16. Serville F, Battin J, Leng JJ, Vergnaud A, Guilleux MH. Neck edema : an echographic sign of trisomy 21 in pregnancy. *Arch Fr Pediatr* 1986 Aug-Sep; 43(7) : 487-8
17. Lynch L, Berkowitz GS, Chitkara U, Wilkins IA, Mehalek KE, Berkowitz RL. Ultrasound detection of Down's syndrome : is it really possible? *Obstet Gynecol* 1989 Feb; 73(2) : 267-70
18. Benacerraf BR, Gelman R, Frigoletto FD Jr. Sonographic identification of second-trimester fetuses with Down's syndrome. *N Engl J Med* 1987 Nov 26; 317(22) : 1371-6
19. Benacerraf BR, Frigoletto FD Jr. Soft tissue nuchal fold in the second-trimester fetus : standards for normal measurements compared

- with those in Down's syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1987 Nov; 157(5) : 1146-9
20. Toi A, Simpson GF, Filly RA. Ultrasonically evident fetal skin thickening : is it specific for Down's syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1987 Jan; 156(1) : 150-3
21. Crane JP, Gray DL. Sonographically measured nuchal skinfold thickness as a screening tool for Down syndrome : results of a prospective clinical trial. *Obstet Gynecol* 1991 Apr; 77(4) : 533-6
22. Giacomello F. Correspondence. Sonographic sign for Down's syndrome Reply. *Am J Obstet Gynecol* 1987 Mar; 156(3) : 762-3
23. Collet M, Le Guern H, Boog G. Diagnostic des malformations des membres. In : Gillet JY, ed. *Diagnostic Antenatal Des Malformations Foetalis par Echographie*. Paris : Vigot, 1983 : 167-89
24. Lockwood C, Benacerraf BR, Krinsky A, Blakemore K, Belanger K, Mahoney M, Hobbins J. A sonographic screening method for Down's syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1987 Oct; 157(4 pt 1) : 803-8
25. Brumfield CG, Hauth JC, Colud GA, Davis RO, Henson BV, Cosper P. Sonographic measurements and ratios in fetuses with Down's syndrome. *Obstet Gynecol* 1989 Apr; 73(4) : 644-6
26. FitzSimmons J, Droste S, Shepard TH, Pascoe-Mason J, Chinn A, Marck LA. Long bone growth in fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1989 Nov; 161(5) : 1174-7
27. Rodis JF, Vintzileos AM, Fleming AD, Ciarleglio I, Nardi DA, Feeney I, Scorza WE. Comparison of humerus length with femur length in fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1991 Oct; 165(4 pt 1) : 1051-6
28. Hall B. Mongolism in newborn infants. *Clin Pediatr* 1966 Jan; 5(1) : 4
29. Benacerraf BR, Osathanondh R, Frigoletto FD. Sonographic demonstration of hypoplasia of the middle phalanx of the fifth digit : a finding associated with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1988 Jul; 159(1) : 181-3
30. Copel JA, Pulu G, Kleinman CS. Congenital heart disease and extracardiac anomalies : associations and indications for fetal echocardiography. *Am J Obstet Gynecol* 1986 Sep; 154(3) : 1121-32
31. Benacerraf BR, Pober BR, Sanders SP. The accuracy of fetal echocardiography. *Radio-logy* 1987 Dec; 165(3) : 847-51
32. Chitkara U, Cogswell C, Norton K, Wilkins IA, Mehalek K, Berkowitz RL. Choroid plexus cysts in the fetus : a benign anatomic variant or pathologic entity? *Obstet Gynecol* 1988 Aug; 72(2) : 185-9
33. Rotmensch S, Luo J, Nores JA, Dimaio MS, Hobbins JC. Bilateral choroid plexus cysts in trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 1992 Feb; 166(2) : 591-2
34. Davidoff LM. The brain in mongolian idiocy. *Arch Neurol Psychiatr* 1928 Dec; 20 : 1229-57
35. Hill LM, Rivello D, Peterson C, Marchese S. The transverse cerebellar diameter in the second trimester is unaffected by Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1991 Jan; 164(1 pt1) : 101-3
36. Dobbins J, Sands J. Timing of neuroblast multiplication in developing human brain. *Nature* 1970 May 16; 226(5246) : 639-40
37. Das GD. Experimental analysis of embryogenesis of cerebellum in rat. II : morphogenetic malformations following x-ray irradiation on day 18 of gestation. *J Comp Neurol* 1977 Dec 1; 176(3) : 435-52
38. Aase JM, Wilson AC, Smith DW. Small ears in Down's syndrome : a helpful diagnostic aid. *J Pediatr* 1973 May; 82(5) : 845-7
39. Sivan Y, Merlob P, Reisner SH. Assessment of ear length and low set ears in newborn infants.

- J Med Genet 1983 Jun; 20(3) : 213-5
40. Shimizu T, Salvador L, Allanson J, Hughes-Benzie R, Nimrod C. Ultrasonographic measurements of fetal ear. *Obstet Gynecol* 1992 Sep; 80(3 pt 1) : 381-4
  41. Lettieri L, Rodis JF, Vintzileos AM, Feeney L, Ciarleglio L, Craffery A. Ear length in Second-trimester aneuploidy fetuses. *Obstet Gynecol* 1993 Jan; 81(1) : 57-60
  42. Nyberg DA, Resta RG, Luthy DA, Hickok DE, Mahony BS, Hirsch JH. Prenatal sonographic findings of Down syndrome : review of 94 cases. *Obstet Gynecol* 1990 May; 76(5) : 370-7
  43. Yagel S, Zlotogora J, Kanetti H, Voss R. Fetal duodenal obstruction : a high risk indicator for Down's syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988; 67(5) : 465-6
  44. Pearce JM, Griffin D, Campbell S. Cystic hygromata in trisomy 18 and 21. *Prenat Diagn* 1984; 4 : 371-5
  45. Redford DHA, McNay MB, Ferguson-Smith ME, Jamieson ME. Aneuploidy and cystic hygroma detectable by ultrasound. *Prenat Diagn* 1984; 4 : 377-82
  46. Carr RF, Ochs R, Ritter DA, Kenny JD, Fridey JL, Ming PM. Fetal cystic hygroma and Turner's syndrome. *Am J Dis Child* 1986 Jun; 140(6) : 580-3
  47. Weingast GR, Hopper KD, Gottesfeld SA, manco-Johnson-ML. Congenital lymphangiectasia with fetal cystic hygroma : report of two cases with coexistent Down's syndrome. *JCU* 1988 Nov-Dec; 16(9) : 663-8
  48. Bronshtein M, Rottem S, Yoffe N, Blumenfeld Z. First-trimester and early second-trimester diagnosis of nuchal cystic hygroma by transvaginal sonography : diverse prognosis of the septated from the nonseptated lesion. *Am J Obstet Gynecol* 1989 Jul; 161(1) : 78-82
  49. Gilbert WM, Nicolaidis KH. Fetal omphalocele : associated malformations and chromosomal defects. *Obstet Gynecol* 1987 Oct; 70(4) : 633-7
  50. Nyberg DA, Fitzsimmons J, Mack LA, Hughes M, Pretorius DH, Hickok D, Shepard TH. Chromosomal abnormalities in fetuses with omphalocele : significance of omphalocele contents. *J Ultrasound Med* 1989 Jun; 8(6) : 299-300
  51. Benacerraf BR, Saltzman DH, Estroff JA, Frigoletto FD. Abnormal karyotype of fetuses with omphalocele : prediction based on omphalocele contents. *Obstet Gynecol* 1990 Mar; 75(3 pt1) : 317-9
  52. Hill LM, Guzick D, Belfar HL, Hixson J, Rivello D, Rusnak J. The current role of sonography in the detection of Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1989 Mar; 74(3 pt1) : 620-3
  53. Mahony BS, Nyberg DA, Hirsch JH, Petty CN, Hendricks SU, Mack LA. Mild idiopathic lateral cerebral ventricular dilatation in utero : sonographic evaluation. *Radiology* 1988 Dec; 169(3) : 715-21
  54. Fakhry J, Reiser M, Shapiro LR, Schechter A, Pait LP, Glennon A. Increased echogenicity in the lower fetal abdomen : a common normal variant in the second trimester. *J Ultrasound Med* 1986 Sep; 5(9) : 489-92
  55. Brock DJH. Prenatal diagnosis of cystic fibrosis. In : Rodeck RH, Nicolaidis KH, eds. *Prenatal Diagnosis*. Chichester : John Wiley & Sons, 1983 : 159-70