

VYUŽITÍ MAGNETICKÉ REZONANCE K PRENATÁLNÍMU ZOBRAZENÍ ROZŠTĚPOVÝCH VAD RTU A PATRA

UTILIZING MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN PRENATAL DETECTION OF CLEFT LIP AND PALATE CLEFTS

původní práce

Zdeněk Bělobrádek¹
Jan Žižka¹
Ludovít Klzo¹
Eva Šimáková²
Karel Hodík³
Eva Čermáková⁴
Pavel Eliáš¹

¹Radiologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

²Fingerlandův ústav patologie FN, Hradec Králové

³Porodnická a gynekologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

⁴Oddělení výpočetní techniky LF UK, Hradec Králové

Přijato 15. 3. 2013.

Korespondenční adresa:

MUDr. Zdeněk Bělobrádek
Radiologická klinika LF UK a FN
Sokolská 581,
500 05 Hradec Králové
e-mail: zb@seznam

Konflikt zájmů: Autor neuvádí žádný konflikt zájmů.

SOUHRN

Bělobrádek Z, Žižka J, Klzo L, Šimáková E, Hodík K, Čermáková E, Eliáš P. Využití magnetické rezonance k prenatálnímu zobrazení rozštěpových vad obličeje a patra

Cíl: Zhodnocení přesnosti a věrohodnosti MR vyšetření obličeje plodu při posuzování rozsahu rozštěpových vad rtu pomocí posouzení interpretační shody mezi několika vyhodnocujícími lékaři.

Metoda: Zkoumaný soubor zahrnuje jednak 23 MR vyšetření plodů gestačního stáří do 24. týdne s různě rozsáhlými rozštěpovými vadami rtu, které byly zachyceny pomocí UZ, a dále 17 standardizovaných vyšetření s normálním nálezem (celkově 40 vyšetření). Po anonymizaci obrazových dat proběhlo nezávislé posouzení MR nálezů třemi radiology a statistické zpracování (interobserver agreement study). Podle jednotného protokolu jsme hodnotili přítomnost rozštěpu a rozsah – postižení alveolárního výčnělku, pokračování/nepokračování na patro. Vyšetření byla prováděna pomocí přístroje Siemens Magnetom Symphony Maestro Class 1,5T s použitím array cívek.

Výsledky: Nejvyšší míru interpretační shody vykazuje metoda při hodnocení postižení alveolárního výčnělku – 94% (generalizovaná kappa 0,894, SE 0,106), u postižení rtu byla shoda 90% (generalizovaná kappa 0,848, SE 0,083) a u postižení patra 86% (generalizovaná kappa 0,711, SE 0,119)

Závěr: MR vyšetření může být s úspěchem využito pro zpřesnění detailní zobrazovací diagnostiky cheilognathopalatoschízy u plodů textačního stáří do 24. týdne gravidity. Nejvyšší věrohodnost má při znázornění integrity alveolárního výčnělku horní čelisti, což představuje z klinického hlediska velmi cennou informaci.

Klíčová slova: prenatální MR, rozštěp rtu, rozštěp patra, alveolární výčnělek.

SUMMARY

Bělobrádek Z, Žižka J, Klzo L, Šimáková E, Hodík K, Čermáková E, Eliáš P. Utilizing magnetic resonance imaging in prenatal detection of cleft lip and palate clefts

Aim: Assessing accuracy and credibility of MRI in the assessment of fetal facial cleft lip defects severity using interpretive agreement study between several specialists.

Methods: Our study consists of 23 MRI examinations of fetuses in gestation age before 24 week with differently severe lip clefts, which were detected by ultrasound as well as other 17 examinations without face anomaly (whole group counts 40 cases). Datasets were anonymized and analyzed by 3 radiologists and statistical analysis was performed. According to standardised protocol presence of cleft and degree of severity was evaluated – alveolar ridge involvement, continuation or noncontinuation to palate.

The examinations were performed by Siemens Magnetom Symphony Maestro Class 1.5 T with use of array coils.

Results: The best degree of interpretive agreement was in evaluation of alveolar ridge involvement – 94% (generalized kappa 0,894, SE 0,106), for isolated cleft lip it was 90% (generalized kappa 0,848, SE 0,083) and for defect of palate 86% (generalized kappa 0,711, SE 0,119).

Conclusion: MRI examination could be successfully used for more accurate imaging of cheilognathopalatoschisis of fetuses within the 24 gestation week of gravidity. The best credibility is for alveolar ridge defect detection, and this information is clinically very valuable.

Key words: antenatal MR, cleft lip, cleft palate, alveolar ridge.

ÚVOD

Rozštěpové vady rtu a patra jsou nejčastějšími strukturálními vadami orofaciální oblasti. Frekvence výskytu je udávána v rozmezí 1 : 600–2500 (9). Tato postižení lze díky moderním zobrazovacím metodám diagnostikovat již prenatálně, a to před dosažením 24. týdne gestačního stáří plodu.

Zásadním úkolem zobrazovacích metod není jen rozštěpovou vadu detekovat, ale i určit její rozsah, tedy zda-li je postižení jednostranné či oboustranné a je-li omezeno pouze na oblast rtu nebo pokračuje dorzálněji na alveolární výčnělek, tvrdé a měkké patro. Přesné stanovení rozsahu léze je klíčovou informací pro odborníka v lékařské genetice a rodiče při rozhodování o dalším osudu těhotenství. Přestože je v současné době vada chirurgicky dobře léčitelná, a to v případě rozsáhlého postižení za cenu několika následných operací, je možné se zejména při nálezech vícečetných postižení plodu rozhodnout o přerušení těhotenství.

Zlatým standardem prenatálního zobrazování je ultrasonografie, a to jak ve své dvourozměrné (2D), tak i trojrozměrné (3D až 4D) podobě. Ke všeobecně známým omezením metody patří akustické limitace a též významná závislost na zkušenostech vyšetřujícího. Co se týče celkové přesnosti zachytu cheilognatopalatoschízy, literární údaje jsou sporé a nejednoznačné. Senzitivita UZ je uváděna od 9 % do 100 % pro rozštěp rtu a pro izolovaný rozštěp patra dokonce 0–22 % (1–5). Je tedy zcela logické, že se pro zpřesnění detekce a především odhadu rozsahu vady nabízí další zobrazovací modalita, tedy vyšetření pomocí magnetické rezonance (MR). Ačkoliv byla metoda zavedena do rutinní praxe ve fetálním zobrazování již v průběhu devadesátých let 20. století, informace o přesnosti metody při určování rozsahu postižení při rozštěpu rtu a patra, které by byly podloženy rozsáhlejšími studiemi, dosud chybí (6–7).

Prenatální ultrazvukové vyšetření plodu provádíme v našem zařízení rutinně od konce osmdesátých let 20. století. V roce 1997 jsme zavedli do klinické praxe vyšetření plodu pomocí MR. Cílem předkládaného sdělení je zhodnotit přesnost (věrohodnost) MR vyšetření obličeje při posuzování rozsahu rozštěpových vad rtu, a to pomocí posouzení interpretační shody mezi několika vyhodnocujícími lékaři (inter-

observer agreement study) (8). Zajímala nás pouze vyšetření, která byla provedena před dosažením viability plodu, tedy do završení 24. týdne těhotenství.

METODIKA

Shromažďování souboru vyšetření probíhalo od roku 2005 do 2010. Naše kohorta zahrnuje jednak 23 MR vyšetření obličeje plodů ve stáří 19.–24. týdne gravidity, u kterých byla při bezprostředně předcházejícím UZ vyšetření zachycena některá z forem cheilognatopalatoschízy. Rozložení jednotlivých stupňů postižení obsahuje tabulka 1. Za účelem provedení analýzy interpretační shody jsme soubor doplnili o dalších 17 plodů, u kterých bylo provedeno standardní MR vyšetření mozku a obličeje s negativním nálezem. Všechny nálezy v souboru byly posléze ověřeny buď sekčně, nebo postnatálně. Za účelem provedení studie interpretační shody jsme vytvořili sady kompletně anonymizovaných obrazových dat. Vyšetření byla následně zhodnocena třemi radiology s mnohaletou zkušeností s prenatální MR diagnostikou. Na podkladě sjednocené metodiky se hodnotitelé vyjadřovali k následujícím otázkám: přítomnost rozštěpu, jednostrannost či oboustrannost, postižení alveolárního výčnělku, postižení patra. Výsledná data byla zhodnocena pomocí software NCSS 2007 na podkladě standardně udávané metodiky pro studie interpretační shody (7).

Míru interpretační shody jsme ve výsledcích vyjadřovali jednak procentuálním vyhodnocením shody a dále koeficientem kappa (0,0–1,0); čím vyšší hodnota, tím vyšší míra shody a tím i věrohodnost metody.

Ultrazvuková vyšetření probíhala od roku 2005 do 2012 na UZ Toshiba Aplio XG, a to rutinním způsobem, používaným při dvojrozměrném detailním vyšetření plodu z genetické indikace. Integritu rtu hodnotíme nejlépe v koronární orientaci, pro posouzení dorzálního šíření doplňujeme obrázky v axiálních a sagitálních rovinách (obr. 1).

MR vyšetření jsme prováděli na přístroji Siemens Magnetom Symphony Maestro Class 1,5 T. Při MR byly užity sekvenční běžně používané v prenatální diagnostice: T2 vážené HASTE (half-Fourier acquisition single shot turbo spin echo) a T2 TrueFisp 2D (true fast imaging in steady precession) dále T1



▲ Obr. 1A

▲ Obr. 1B

▲ Obr. 1C

Obr. 1. UZ obličeje plodu v základních rovinách – sagitální (A), koronární (B) a transverzální (C)
Fig. 1. Ultrasonography of the fetal face in basic planes – sagittal (A), coronal (B) and transversal (C)



▲ Obr. 2A

▲ Obr. 2B

▲ Obr. 2C

Obr. 2. Magnetická rezonance obličeje plodu v T2 HASTE sekvenci v základních rovinách – sagitální (A), koronární (B) a transversální (C)
 Fig. 2. Magnetic resonance of fetal face in basic planes in T2 HASTE sequence – sagittal (A), coronal (B) and transversal (C)

Tab. 1. Charakteristiky našeho souboru

Table 1. The characteristics of our group of patients

Rozsah postižení		Stranová závažnost	
ret	4		
ret + alevolární výčnělek	1	unilaterální	14
ret + alevolární výčnělek + patro	18	bilaterální	9
celkem	23		23

Tab. 2. Míra shody radiologů A, B a C se skutečností a mezi sebou vyjádřena procenty

Table 1. The degree of agreement between radiologists A, B and C in percentage against reality and each other

	Ret	Alveolární výčnělek	Patro
realita versus A	97,3	86,5	89,2
realita versus B	86,9	79	75,7
realita versus C	86,8	81,5	71,1
A versus B	89,1	91,9	86,1
A versus C	88,9	94,4	80,6
B versus C	94,6	79,3	91,9

vážené TurboFLASH 2D (turbo fast low angle shot) a difuzně vážené sekvence. Pro hodnocení obličejových struktur se dominantně používaly T2 HASTE sekvence ve třech rovinách, tedy sagitální, transversální i koronární (obr. 2). Šíře řezů se pohybovala od 2,5 do 3,5 mm. Nebyla použita žádná sedace pacientek, potažmo plodů. V případě znehodnocení sekvence pohybem plodu, byla tato opakována, dokud nebyla získána použitelná data. Průměrná délka vyšetření nepřesahovala 30 minut.

VÝSLEDKY

Výsledky interpretační shody mezi jednotlivými hodnotiteli ukazují tabulka 2.

Nejvyšší míru spolehlivosti vykazuje MR vyšetření integrity alveolárního výčnělku (generalizovaná kappá 0,89, standardní chyba (SE) 0,106, celková shoda 94 %); posouzení celistvosti patra je při MR méně věrohodné (generalizovaná kappá 0,711, SE 0,119, celková shoda 86 %). Koeficienty hodnotitelnosti integrity měkkých tkání rtu nepřevyšovaly parametry získané v případě posuzování alveolárního výčnělku (generalizovaná kappá 0,848, SE 0,083, celková shoda 90 %).

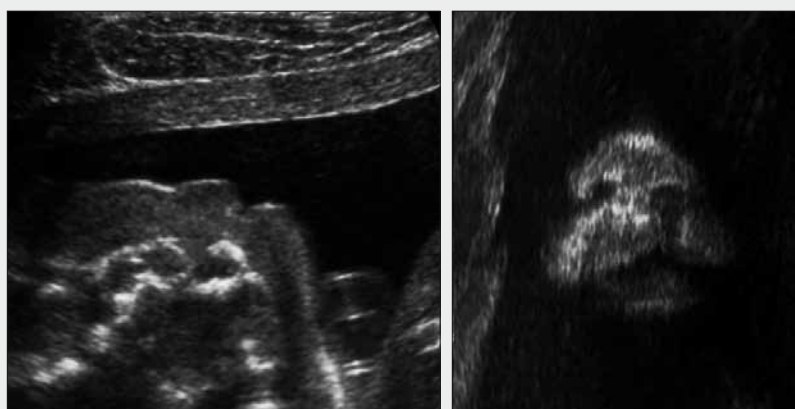
Uvedené výsledky ukazují, že byť je MR vysoce přesná, nemají obrazy získané z izolovaného vyšetření takovou názornost, aby bylo možné považovat výsledek vždy za jednoznačně spolehlivý. Největší hodnotu má MR vyšetření pro posouzení integrity alveolárního výčnělku.

DISKUSE

Rozštěpové vady patří k nejčastějším vrozeným malformacím tváře plodu. Dědičnost je multifaktoriální, rozštěpy se též vyskytují v rámci chromozomálních vad, např. trisomie 13 – Patauův syndrom či monogenních syndromů – Di Georgův syndrom. V etiologii těchto vad se též uplatňují teratogenní vlivy, rubeolová embryopatie, thalidomid, antikonvulziva a další.

Jak jsme již uvedli v úvodu práce, ve frekvenci výskytu jsou značné odchylky. Rozdílnost je ovlivněna národnostmi; rozštěpy se nejčastěji objevují u Japonců (1 : 600), u bělochů je výskyt 1 : 1000 a u afroameričanů 1 : 2500. V 60–80 % případech jsou postiženi chlapi. U sourozenců je konkordance výskytu 5 %, u jednovaječných dvojčat dokonce 30 %. Těžší forma vady zvyšuje riziko výskytu rozštěpu u příbuzného (9).

Záchyt rozštěpu rtu při UZ vyšetření ve druhém trimestru gravidity má v zásadě dvojí význam – jedná se jednak o jednoznačnou indikaci pro provedení karyotypizace, druhým úkolem je posoudit rozsah postižení. V našem souboru není žádný případ izolovaného rozštěpu patra. Tato skutečnost je snadno vysvětlitelná tím, že senzitivita UZ vyšetření pro tyto léze je minimální a MR vyšetření nejsou u plodů prováděna univerzálně; vždy jde o doplnění UZ. Jde o suverénní metodu první volby jak pro svou dostupnost, neinvazivitu a bezpečnost; v neposlední řadě je metoda vysoce přesná tam, kde ji provádějí odborníci v centrech prenatalní péče. Nevýhody jsou všeobecně známé: významné akustické limitace bývají u obézních matek či při graviditách s malým množstvím plodové vody. Problémem může být i skutečnost, že není možné zvolit libovolnou rovinu vyšetření. Zobrazení přes břišní stěnu představuje přístup k plodu v rozsahu cca 120°. Často je délka vyšetření ovlivněna opakovaným polohováním těhotné se spoléháním na to, že plod změní pozici a obličej bude zobrazitelný ve standardních rovinách. Další nevýhodou přestávají akustické stíny od již osifikovaných částí plodu, typicky



▲ Obr. 3A

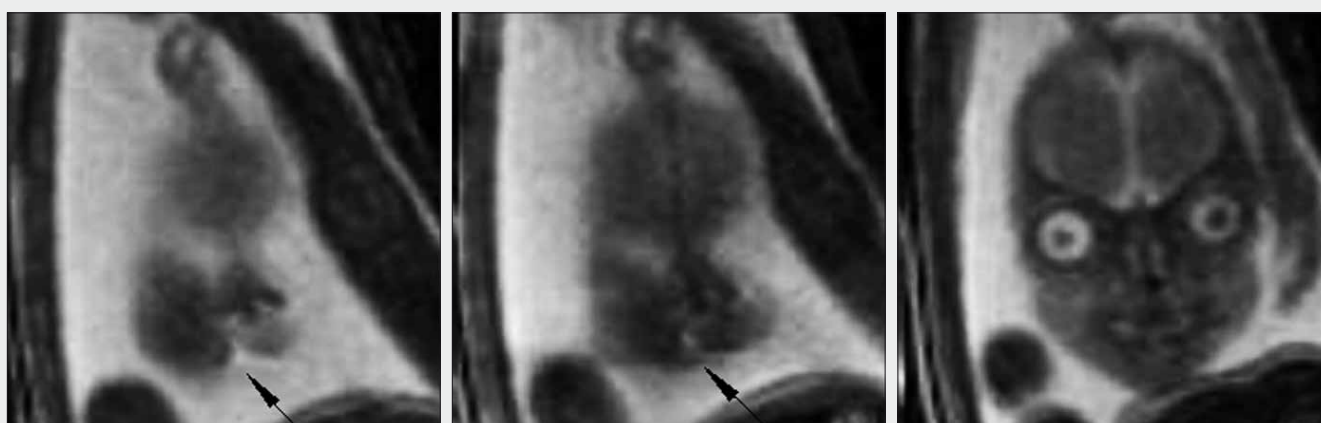
▲ Obr. 3B

Obr. 3. UZ obraz rozštěpové vady rtu v transversální (A) a koronární rovině (B), kde je patrný defekt rtu zasahující levou nozdru s mírnou defigurací nosíku
Fig. 3. Ultrasonography of cleft lip in transversal (A) and coronal (B) plane depicts defect of lip on left side, affecting left nostrile with mild nose defiguration

z končetin před obličejem nebo z kostí lebky při nepříznivé pozici obličeje. Tato situace přichází častěji u vícečetných gravidit. Naše zkušenosti ukazují, že největší obtíže přicházejí při UZ hodnocení rozsahu postižení tvrdého a měkkého patra.

Vyšetření magnetickou rezonancí následuje jako další krok v případě nekonkluzního nebo nedostatečně vypovídajícího ultrazukového vyšetření. Nemá limity způsobené konstitucí těhotné, přináší další informace o přidružených vadách,

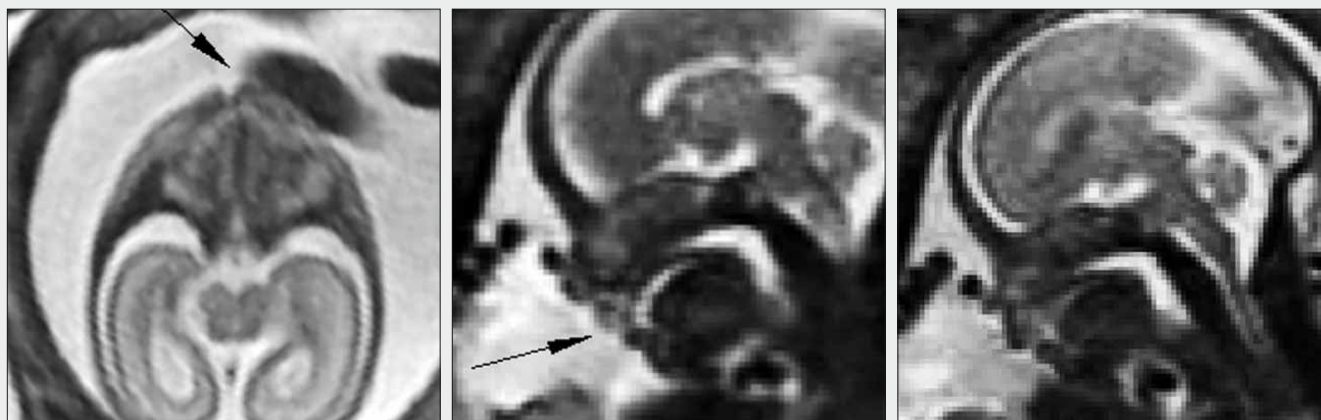
zejména CNS, je zde možnost konzultace nálezů dalšími odborníky. Metodě se však nevyhýbají limity, např. klaustrofobie, dále nelze vyšetřovat osoby s elektronickými implantáty či kovovými cizími tělesy. Přestože dnes máme k dispozici velmi rychlé sekvence, pohyby plodu a dýchání těhotné jsou nadále v některých případech zdrojem artefaktů a vedou k potřebě opakování jednotlivých sekvencí, což prodlužuje dobu vyšetření.



▲ Obr. 4A

▲ Obr. 4B

▲ Obr. 4C

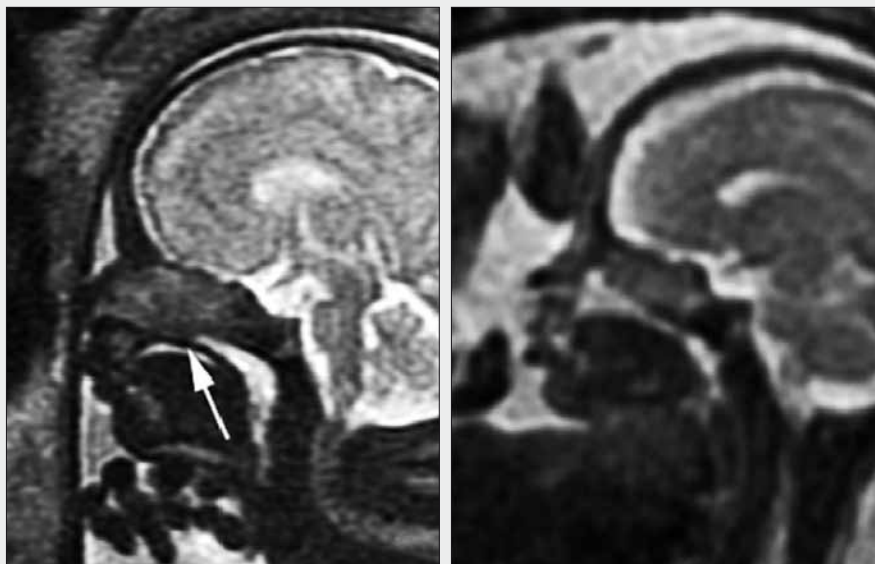


▲ Obr. 4D

▲ Obr. 4E

▲ Obr. 4F

Obr. 4. Magnetická rezonance obličeje plodu v T2 HASTE sekvenci, kde je průkazný rozštěp rtu (černá šipka) zachycený v koronární rovině (A–C), struktura čelisti je intaktní v koronární (C) i v transversální rovině (D), rozštěp v sagitální rovině (E, F)
Fig. 4. Magnetic resonance of fetal face in T2 HASTE sequence. Cleft lip (black arrow) in coronal plane (A–C), maxille is not affected in coronal (C) and also transversal (D) plane, cleft lip in sagittal plane (E, F)



▲ Obr. 5A

▲ Obr. 5B

Obr. 5. Magnetická rezonance plodů v T2 HASTE sekvenci v sagitální rovině, obrázek (A) znázorňuje strukturu tvrdého patra (bílá šipka), obrázek (B) ukazuje absenci tvrdého patra. Zobrazení zde usnadňuje T2 hyperintenzní plodová voda v nosní a ústní dutině plodu.

Fig. 5. Magnetic resonance of fetuses in T2 HASTE sequence in sagittal plane, image (A) depicts hard palate (white arrow), image (B) shows the absence of hard palate. Imaging is facilitating by T2 hyperintensity advanced amniotic fluid in nasal and oral cavity of fetus.

Z našich výsledků vyplývá, že MR vyšetření, a to i přesto, že vykazuje uspokojivou diagnostickou přesnost, nemůže UZ vyšetření úplně nahradit. Pokud provádí vyšetření zkušený odborník, je přesnost UZ pro vyloučení rozštěpového postižení, které začíná na rtu, dostatečně vysoká (obr. 3). MR je vhodná až tam, kde se nelze dle UZ k rozsahu postižení přesně vyjádřit. Z našich výsledků vyplývá, že největší hodnotu má MR při posuzování postižení alveolárního výčnělku (obr. 4). Zde se ukazuje jako nejprínosnější transverzální orientace vrstev, kdy je výčnělek jako T2 hyperintenzní struktura dobře patrný (obr. 2). Defekt patra je pak nejlépe zobrazitelný v koronární a sagitální rovině. Jde o významnou skutečnost, neboť z epidemiologických dat vyplývá, že pokud je alveolární výčnělek postižen, pokračuje rozštěp dorzálně v 90 %. Dokazuje to i rozložení četností jednotlivých postižení v našem souboru. Zobrazení patra pomocí MR může být komplikováno jednak pohybovými artefakty a jednak tehdy, když je jazyk plodu přitíštěn na patro, čímž zmizí jeho kontury podmíněně T2 hyperintenzí tekutinou (obr. 5).

Závěrem diskuse je vhodné podotknout, že za nejvýhodnější způsob posuzování rozsahu rozštěpů rtu a patra u plodu považujeme společné hodnocení obrazů získaných při UZ a MR vyšetření, a to odborníky se zkušeností s prenatálním zobrazováním oběma modalitami (tedy tzv. „kombinovaným vyšetřením“). Ačkoli hodnocení přesnosti „kombinovaného vyšetření“ není cílem tohoto sdělení, je nutné konstatovat, že jsme takto při retrospektivním ověřování nálezů dosáhli nejlepších výsledků.

ZÁVĚR

MR vyšetření obličeje plodu se v dohledné době jistě nestane primární zobrazovací metodou. Může však být s úspěchem využita pro zpřesnění detailní diagnostiky rozštěpového postižení rtu a patra. Nejvyšší věrohodnost má při znázornění integrity alveolárního výčnělku horní čelisti, což představuje z klinického hlediska velmi cennou informaci.

LITERATURA

1. Cash C, Set P, Coleman N. The accuracy of antenatal ultrasound in the detection of facial clefts in a low-risk screening population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 432–436.
2. Clementi M, Tenconi R, Bianchi F, Stoll C and Euroscan study group. Evaluation of prenatal diagnosis of cleft lip with or without cleft palate by ultrasound: experience from 20 European registries. *Prenat Diag* 2000; 20: 870–875.
3. Wayne C, Cook K, Sairam S, Hollis B, Thilaganathan B. Sensitivity and accuracy of routine antenatal ultrasound screening for isolated facial clefts. *Br J Radiol* 2002; 75: 584–589.
4. Demircioglu M, Kangescu L, Ismail A, et al. Increasing accuracy of antenatal ultrasound diagnosis of cleft lip with or without cleft palate, in cases referred to the North Thames London Region. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 647–651.
5. Maarse W, Bergé SJ, Pistorius L, et al. Diagnostic accuracy of transabdominal ultrasound in detecting prenatal cleft lip and palate: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 495–502.
6. Mailath-Pokorný M, Worda C, Krampl-Bettelheim E, Watzinger F, Brugger PC, Prayer D. What does magnetic resonance imaging add to the prenatal ultrasound diagnosis of facial clefts? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 445–451.
7. Smith AS, Estroff JA, Barnewolt CE, Mulliken JB, Levine D. Prenatal diagnosis of cleft lip and palate using MRI. *Am J Roentgenol* 2004; 183: 229–235.
8. Crewson PE. *Fundamentals of Clinical Research for Radiologists – Reader Agreement Studies*. *Am J Roentgenol* 2005; 184: 1391–1397.
9. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HE. *Klinická genetika*. (Thompson & Thompson). Praha: Triton 2004; 297–298.