

ONVERWACHTE BEVINDINGEN BIJ HET SEO

Versie 1.0

Verantwoording

NVOG

Inleiding

Bij de voorlichting aan het begin van de zwangerschap, dient de zwangere vrouw die informatie over de Prenatale Screening wil, over de mogelijkheden van 1) screening op Downsyndroom (combinatietest in het eerste trimester) en 2) screening op foetale structurele afwijkingen (SEO in het tweede trimester) geïnformeerd te worden. Elke zwangere vrouw wordt geacht om op basis van de verkregen informatie aan te geven of en zo ja, welk onderzoek(en) zij wil ondergaan. Ze wordt daarvoor naar een erkend uitvoerend echocentrum verwezen

Het doel van het [Structureel Echoscopisch Onderzoek \(SEO\)](#) is de detectie van structurele afwijkingen, waarbij na wel overwogen besluitvorming de mogelijkheid van aanpassing van het obstetrische beleid met verbetering van de prognose als mogelijk gevolg of van voortijdige zwangerschapsbeëindiging in het geval van ernstige foetale afwijkingen. Het SEO is dus niet bedoeld als screening voor Down syndroom, dan wel andere chromosomale afwijkingen.

Zwangeren met een erkende medische indicatie voor geavanceerd ultrageluidonderzoek (groep 1 met een à priori risico; groep 2 met een in de betreffende zwangerschap geconstateerde foetale afwijking c.q. zwangerschapscomplicatie conform WBMV (bijlage 1, ref 1), dienen verwezen te worden naar een Centrum voor Prenatale Diagnostiek. ^[1] Hiermee vervalt de verwijzing voor het SEO.

De uitvoering van het SEO valt onder de WBO-vergunning. De NVOG kwaliteitsnorm (ref 2) en modelprotocol SEO (ref 3) vormen hiervoor de inhoudelijke basis. De in dit modelprotocol genoemde structuren/orgaansystemen (uitgezonderd de cursief gemarkeerde structuren) worden (vooralsnog) systematisch gescreend op afwijkingen bij de uitvoering van het SEO.

Voorafgaande aan het SEO dient de zwangere geïnformeerd te worden over de beperkingen van het SEO en over de kans op onverwachte bevindingen (ref 4) in de vorm van structurele foetale afwijkingen en/of sonomarkers. Bijna alle structurele afwijkingen kunnen gepaard gaan met een chromosoomafwijking. In geval van (verdenking op) structurele afwijkingen zal verwijzing naar een Centrum voor Prenatale Diagnostiek worden aangeboden. Het kan zijn dat, als onderdeel van het diagnostische traject en in kader van de beleidsbepaling, karyotypering geïndiceerd is. Dit betekent dat, terwijl het SEO in opzet niet bedoeld is voor screening op chromosomale afwijkingen, de zwangere onverwacht met een dergelijke diagnose geconfronteerd kan worden. Daarbij is het altijd de keuze van de zwangere vrouw en haar partner om karyotypering wel of niet te ondergaan en ook om, in geval van een ongunstige uitslag, wel of geen consequenties hier aan te verbinden.

Deze overwegingen dienen meegenomen te worden bij de keuze wel of geen 2^e trimester screening met het SEO te ondergaan (zie <http://www.prenatalescreening.nl/> onder keuzehulp).

In oktober 2006 stelde de commissie van de Gezondheidsraad dat er een gezamenlijk beleid moet komen voor hoe te handelen bij toevallsbevindingen. (ref 5)

Naar aanleiding hiervan wordt in het volgende stuk een [beleidsadvies](#) uitgebracht over hoe te handelen bij het vinden van zogenaamde sonomarkers bij de uitvoering van het SE

^[1] [Centrum voor Prenatale Diagnostiek](#): Universitair Medisch Centrum met hieraan verbonden satellietcentra voor de counseling en uitvoering van Prenatale Diagnostiek.

Sonomarkers

Definitie Sonomarker

- Een sonomarker is een echoscopische bevinding die op zichzelf onbelangrijk is met betrekking tot de uitkomst van de zwangerschap
- niet specifiek is en ook frequent voorkomt bij een (chromosomaal) normale foetus,
- vaak van voorbijgaande aard is,
- echter de kans op foetale (chromosomale en niet-chromosomale) afwijkingen of andere oorzaken verhoogt

Classificatie sonomarkers

De afdeling Verloskunde en Prenatale Geneeskunde van het Erasmus MC, Rotterdam (ref 6), heeft op basis van een uitgebreide literatuurstudie een tabel (bijlage 2) samengesteld waarin de prevalentie, de associatie met trisomie 21 en de associatie met andere foetale afwijkingen c.q. obstetrische complicaties van de **meest bekende** c.q. **meest relevante sonomarkers** is weer gegeven. Bij het samenstellen van de prevalenties en de LR in deze tabel, werden studies geselecteerd, die algemene populatie bestudeerd hebben, omdat deze populaties het best overeenkomen met de verwachte Nederlandse SEO populatie.

Op basis van dit overzicht kunnen sonomarkers in relatie tot de kans op chromosomale afwijkingen, structurele afwijkingen of foetale groei verdeeld worden in 3 categorieën:

Groep 1

Sonomarkers met name geassocieerd met chromosomale afwijkingen:

- Echodense focus hart (trisomie 21)
- Plexus choroideus cysten (trisomie 18)

Groep 2

Sonomarkers geassocieerd met zowel chromosomale als niet-chromosomale afwijkingen/oorzaken:

- Verdikte Nekplooi/nekplooï (trisomie 21)
- Echodense darmen (trisomie 21)
- Milde ventriculomegalie (trisomie 21)

Groep 3

Sonomarkers met name geassocieerd met niet-chromosomale afwijkingen/oorzaken:

- Pyelectasie
- Kort femur
- 2 navelstrengvaten

Beleid bij sonomarkers

Op basis van het onder 2 genoemde overzicht wordt het volgende beleid voorgesteld bij het vinden van sonomarkers als toevallsbevinding tijdens het SEO onderzoek. Dit beleid wordt samengevat in het door de WFE gemodificeerde stroomdiagram van het Erasmus MC (bijlage 3, ref 6).

- Dit beleid is uitgegaan van de volgende punten:
 - Het SEO is primair niet bedoeld als screening op chromosomale afwijkingen.
 - De mate van associatie met chromosomale of niet-chromosomale afwijkingen/oorzaken.
 - Onvoldoende duidelijkheid over onafhankelijkheid van verschillende sonomarkers ten aanzien van associatie met trisomie 21
 - Associatie met diversiteit aan afwijkingen/oorzaken.

1) Beleid bij aanwezigheid van meer dan één sonomarker

(met exclusie van plexus choroideus cysten in combinatie met echodense hart focus):

- Overleg met Centrum voor Prenatale Diagnostiek over indicatie verwijzing voor geavanceerd ultrageluidonderzoek

2) Beleid bij aanwezigheid van een geïsoleerde sonomarker:

- Directe verwijzing naar Centrum voor Prenatale Diagnostiek voor geavanceerd ultrageluidonderzoek in geval van:
 - ◆ sterke associatie met trisomie 21: *verdikte nekplooi*

- ◆ matige associatie met trisomie 21, bekende associatie met chromosomale afwijkingen/oorzaken: *echodense darmen, milde ventriculomegalie,*
- ◆ associatie met andere structurele afwijkingen of foetale complicaties: *pyelectasie ³ 10mm, kort femur < P 2.3, 2 navelstrengvaten*
- Echoscopische herbeoordeling in 3^e trimester in SEO gecertificeerd echocentrum in geval van:
 - ◆ *Pyelectasie ³ 5 mm en < 10 mm:* herbeoordeling bij 32 wk; Indien ³ 10 mm directe verwijzing naar Centrum voor Prenatale Diagnostiek of Satelliet centrum
- Geen verdere actie noodzakelijk in geval van:
 - ◆ matig / geen evidente associatie met trisomie 21 of niet-chromosomale afwijkingen/oorzaken: *echodense focus hart en plexus choroïdeus cysten*

Registratie c.q. melden van sonomarkers als bevinding bij SEO

Het advies is alle sonomarkers als zodanig te registreren en te melden aan de zwangere vrouw. Sonomarkers die geen specifieke consequenties hebben voor het beleid (echodense focus hart, plexus choroïdeus cysten) dienen nadrukkelijk aan de zwangere uitgelegd te worden als een "anatomische variant zonder klinische betekenis".

Slotwoord

Het is aannemelijk dat in de nabije toekomst en na kritische evaluatie van het SEO de inhoud van dit beleidadvies aangepast zal worden. Daarbij valt te denken aan het verwijzbeleid bij sommige sonomarkers (kort femur, 2 navelstrengvaten etc.), aan de toevoeging van "nieuwe", op dit moment nog onvoldoende bestudeerde sonomarkers en aan de uitbreiding van de orgaanstructuren die met het SEO beoordeeld worden. Gelet op het dynamische karakter van de materie stelt de WFE voor dat dit beleidsadvies na 2 jaar opnieuw geëvalueerd wordt.

Bijlage 1

ERKENDE INDICATIES VOOR GEAVANCEERD ULTRAGELUIDONDERZOEK (ref 1)*

A. Zwangere vrouwen met bekend verhoogd risico op bepaalde foetale afwijkingen ("groep 1")

1. Zwangere vrouwen met een eerder structureel afwijkend kind
2. Zwangere vrouwen, hun partner danwel hun ouder(s), broer(s) of zus(sen) met een aangeboren afwijking
3. Zwangere vrouwen met insuline afhankelijke diabetes mellitus
4. Zwangere vrouwen die anti-epileptische medicatie gebruiken
5. Zwangere vrouwen die zijn blootgesteld aan mogelijk schadelijke stoffen, waaronder teratogene medicijnen en drugs (heroïne, cocaïne en/of methadon)
6. Zwangerschap na ICSI procedure

B. Zwangere vrouwen bij wie tijdens de huidige zwangerschap een of meer structurele of functionele afwijkingen worden vermoed op grond van abnormale bevindingen tijdens verloskundige controles of op grond van bevindingen bij eenvoudig ultrageluidsonderzoek ("groep 2")

Deze groep wordt niet nader gespecificeerd. Expliciet worden de twee volgende categorieën genoemd:

- Verhoogd risico op een of meer structurele afwijkingen op grond van verdikte nekplooi (\geq 3,5 mm) tijdens de indexzwangerschap.

- Verhoogd risico op foetaal neuralebuisdefect of andere afwijkingen op grond van een afwijkend resultaat van "serumscreening" tijdens de indexzwangerschap.

* Deze lijst is binnen diverse regio's voor de alledaagse praktijkvoering reeds enigszins gemodificeerd o.b.v. nieuwe inzichten. Aangezien deze aanpassingen nog niet hebben geresulteerd in een nieuwe door de NVOG geaccordeerde richtlijn, is hier de originele indicatielijst gegeven zoals vastgesteld in 2000. (ref 1)

Bijlage 2

Tabel (ref 6, licht gemodificeerd door WFE) met overzicht sonomarkers: prevalentie, LR voor chromosomale afwijking en associatie van elke individuele sonomarker met andere aandoeningen.

Sonomarker	Prevalentie (%)	Positieve LR (95% CI)trisomie 21	Associatie
Verdikte nekplooi/nek huid	1- 8.6	17 (8-35)	Genetische afwijkingen (o.a. hartafwijkingen)
Echodens darmpakket	0.6- 2.4	6.1 (3.0-12.6)	Cystic fibrosis (taaislijmziekte), congenitale infecties, darm pathologie, groeivertraging, bloederig vruchtwater, e causa ignota (eci)
Milde ventriculomegalie	0.15- 2.2	6.8-9.0	Structurele (cerebrale) afwijkingen, infecties
Pyelectasie	2- 4.4	n.s.	3.9-6.9% structurele (tractus urogenitalis) afwijkingen
Twee navelstrengvaten	0.3-1.2	n.s.	Structurele afwijkingen (hart, nieren), groeivertraging
Kort femur	4	2.7 (1.2-6.0)	Skeletafwijkingen, groeivertraging
Plexus choroideus cysten	1-2	n.s.	Trisomie 18: positieve LR 7.1 (4.0-12.2)
Echodense focus hart	0.9- 4.9	2.4 (0.4-16.4)	geen

LR = Likelihood Ratio

95% CI = confidence interval

Bijlage 3

Referenties

1. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. [Indicaties voor Prenatale Diagnostiek](#). Richtlijn nr. 28 (2000).
2. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. [Prenatale Screening op foetale afwijkingen](#). NVOG kwaliteitsnorm nr 6, nov 2005.
3. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. [Modelprotocol SEQ](#), nov. 2005.
4. Landelijke afspraken ten aanzien van "Beleid rondom toevallsbevindingen". <http://www.rivm.nl/pns/>
5. Gezondheidsraad. Commissie WBO. Wet Bevolkingsonderzoek: Aanzet tot een landelijk programma voor prenatale screening: downsyndroom en neurale buisdefecten. Den Haag: Gezondheidsraad, 2006; publicatienr 2006/03 WBO.
6. Erasmus MC, Afd. Verloskunde en Prenatale Geneeskunde, Grijseels et al. Kenmerken van de geïsoleerde sonomarker als nevenbevinding van het structureel echoscopisch onderzoek tijdens het tweede trimester van

de zwangerschap. Geaccepteerd voor publicatie door NTVG, 2008.

7. Sonek et al. Am. J. 2006

8. Gianferrari et al. Obstet. Gynecol. febr. 2007

Literatuur

1. <http://www.minvws.nl/kamerstukken/cz/2005/antwoorden-op-kamervragen-van-buijs-en-vietsch-over-wijzigingen-in-l>
2. Gezondheidsraad. Prenatale screening (2): Downsyndroom, neuralebuisdefecten. Den Haag. Gezondheidsraad 2004; publicatie nr. 2004/06
3. <http://www.verloskundigenin nederland.nl/>. Onderzoek naar Down syndroom en lichamelijke afwijkingen.
4. <http://www.nvog.nl/> Prenatale screening op foetale afwijkingen
5. Bilardo CM, Zalen van RM, Snijders RJM. Sonomarkers; blz 201-211. In: Vught van JMG, Stoutenbeek Ph, Emanuel MH, Wladimiroff JW. Echoscopie in de verloskunde en gynaecologie. Elsevier gezondheidszorg, Maarssen 2005; ISBN 90 352 2418 3
6. Benacerraf BR, Frigoletto FD, Laboda LA. A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down syndrome. Am J Obstet Gynecol 1985;151:1078-9
7. Borrell A, Costa D, Martinez JM, Delgado RD, Casals E, Ojuel J, Fortuny AI. Early midtrimester fetal nuchal thickness: effectiveness as a marker of Down syndrome. Am J Obstet Gynecol 1996;175:45-9
8. Gray DL, Crane JP. Optimal nuchal skin-fold thresholds based on gestational age for prenatal detection of Down syndrome. Am J Obstet Gynecol 1994;171:1282-6
9. Grandjean H, Sarramon MFI. AFDPHE study group. Sonographic measurement of nuchal skinfold thickness for detection of Down syndrome in the second-trimester fetus: a multicenter prospective study. Obstet Gynecol 1995;85:103-6
10. Smit Bindman R, Hosmer WD, Feldstein Va, Dekks JJ, Goldberg JDI. Second trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: a meta-analysis. JAMA 2001;285(8):1044-55
11. Souter VL, Nyberg DA, El -Bastawissi A, Zebelman A, Luthhardt F, Luthy DA. Correlation of ultrasound findings and biochemical markers in the second trimester of pregnancy in fetuses with trisomy 21. Prenat Diagn 2002;22(3):175-182
12. Shipp TD, Bromley B. Second trimester ultrasound screening for aneuploidy. Prenat Diagn 2002;22:296-307
13. DeVore GR, Alfi O. The association between an abnormal nuchal skin fold, trisomy 21, and ultrasound abnormalities identified during the second trimester of pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol 1993;3:387-94
14. Dahlgren LS, Duncan WJ, Farquarhson DF, Sandor GS, Skoll MA, Tessier F, et al. Is the nuchal index increased in fetuses with congenital heart defects? Am J Obstet Gynecol 2002;(suppl 187);(6):5191
15. Breathnach FM, Fleming A, Malone FD. The second trimester genetic sonogram. Am J Med Genetics; 2007; 145C: 62-72.
16. Hof MC van den, Wilson RD. Fetal soft markers in obstetric ultrasound. SOGC clinical practice guidelines. J Obstet Gynaecol Can 2005; 27(6): 592-612.
17. Bradley KE, Santulli TS, Gregory KD, Herbert W, Carlson DE, Platt D. An isolated intracardiac echogenic focus as a marker for aneuploidy. Am J Obstet Gynaecol 2005; 192: 2021-8.
18. Koklanaris N, Roman AS, Perle MA, Monteagudo A. Isolated echogenic intracardiac foci in patients with low-risk triple screen results; assessing the risk of trisomy 21. J Perinat Med 2005; 33: 539-42.
19. Lamont RF, Havutcu E, Salgia S, Adinkra P, Nicholl R. The association between isolated fetal echogenic cardiac foci on second-trimester ultrasound scan and trisomy 21 in low-risk unselected women. Ultrasound Obstet Gynaecol 2004; 23: 346-51.
20. Tran SH, Caughey AB, Norton ME. Ethnic variation in the prevalence of echogenic intracardiac foci and the association with Down syndrome. Ultrasound Obstet Gynaecol 2005; 26; 158-61.
21. Sotiriadis A, Makrydimas G, Ioannidis PA. Diagnostic performance of intracardiac echogenic foci for Down syndrome; a meta-analysis. Obstet Gynecol 2003; 101: 1009-16.
22. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Richardson R, Benacerraf BR. Significance of an echogenic intracardiac focus in fetuses at high and low risk for aneuploidy. J Ultrasound Med 1998; 17: 127-31.
23. Bettelheim D, Deutinger J, Bernaschek G. The value of echogenic foci ('golfballs') in the fetal hearth as a marker of chromosomal abnormalities. Ultrasound Obstet Gynecol 1999; 14: 98-100.
24. Simpson JM, Cook A, Sharland G. The significance of echogenic foci in the fetal hearth: a prospective study of 228 cases. Ultrasound Obstet Gynecol 1996; 8: 225-8.

25. Wax JR, Royer D, Mather J, Chen C, Aponte-Garcia A, Steinfeld JD, Ingardia CJ. A preliminary study of sonographic grading of fetal intracardiac echogenic foci: feasibility, reliability and association with aneuploidy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 123-7.
26. Coco C, Jeanty P, Jeanty C. An isolated echogenic hearth focus is not an indication for amniocentesis in 12,672 unselected patients. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 489-96.
27. Kesrouani AK, Guibourdenche J, Muller F, Denamur E, Vuillard E, Garel C, et al. Etiology and outcome of fetal echogenic bowel. *Fetal Diagn Ther* 2003; 18: 240-6.
28. Penna L, Bower S. Hyperechogenic bowel in the second trimester fetus: a review. *Prenat Diagn* 2000; 20: 909-13.
29. Simon-Bouy B, Muller F. Hyperechogenic fetal bowel and Down syndrome. Results of a French collaborative study based on 680 prospective cases. *Prenat Diagn* 2002; 22:189-192.
30. Patel Y, Boyd PA, Chamberlain P, Lakhoo K. Follow-up of children with isolated fetal echogenic bowel with particular reference to bowel-related symptoms. *Prenat Diagn* 2004; 24: 35-7.
31. Kelly EN, Allen VM, Seaward G, Windrim R, Ryan G. Mild ventriculomegaly in the fetus, natural history, associated findings and outcome of isolated mild ventriculomegaly: a literature review. *Prenat Diagn* 2001; 21(8):697-700.
32. Filly RA, Goldstein RB, Callen PW. Fetal ventricle: importance in routine obstetric sonography. *Radiology* 1991; 181(1):1-7.
33. Alagappan R, Browning PD, Laorr A, McGahan JP. Distal lateral ventricular atrium: reevaluation of normal range. *Radiology* 1994; 193(2):405-408
34. Heiserman J, Filly RA, Goldstein RB. Effect of measurement errors on sonographic evaluation of ventriculomegaly. *J Ultrasound Med* 1991; 10(3):121-4
35. Almog B, Gamzu R, Achiron R, Fainaru O, Zalel Y. Fetal lateral ventricular width: what should be its upper limit? A prospective cohort study and reanalysis of the current and previous data. *J Ultrasound Med* 2003; 22(1):39-43
36. Hilpert PL, Hall BE, Kurtz AB. The atria of the fetal lateral ventricles: a sonographic study of normal atrial size and choroid plexus volume. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 164(3):731-4
37. Cardoza JD, Goldstein RB, Filly RA. Exclusion of fetal ventriculomegaly with a single measurement: the width of the lateral ventricular atrium. *Radiology* 1988; 169:711-4
38. Pilu G, Reece EA, Goldstein I, Hobbins JC, Bovicelli L. Sonographic evaluation of the normal developmental anatomy of the fetal cerebral ventricles: II. The atria. *Obstet Gynecol* 1989; 73(2): 250-6
39. Achiron R, Yagel S, Rotstein Z, Inbar O, Mashlach S, Lipitz S. Cerebral lateral ventricular asymmetry: is this a normal ultrasonographic finding in the fetal brain? *Obstet Gynecol* 1997; 89(2):233-7
40. Patel MD, Goldstein RB, Tung S, Filly RA. Fetal cerebral ventricular atrium: difference in size according to sex. *Radiology* 1995; 194(3):713-5.
41. Farrell TA, Hertzberg BS, Kliewer MA, Harris L, Paine SS. Fetal lateral ventricles: reassessment of normal values for atrial diameter at US. *Radiology* 1994; 193(2):409-11
42. Nadel AS, Benacerraf BR. Lateral ventricular atrium: larger in male than female fetuses. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 51(2):123-6
43. Vergani P, Locatelli A, Strobelt N, Cavallone M, Ceruti P, Paterlini G et al. Clinical outcome of mild fetal ventriculomegaly. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178(2):218-2
44. Mahony BS, Nyberg DA, Hirsch JH, Petty CN, Hendricks SK, Mack LA. Mild idiopathic lateral cerebral ventricular dilatation in utero: sonographic evaluation. *Radiology* 1988; 169(3):715-21
45. Mercier A, Eurin D, Mercier PY, Verspyck E, Marpeau L, Marret S. Isolated mild fetal cerebral ventriculomegaly: a retrospective analysis of 26 cases. *Prenat Diagn* 2001; 21(7):589-95
46. Patel MD, Filly AL, Hersh DR, Goldstein RB. Isolated mild fetal cerebral ventriculomegaly: clinical course and outcome. *Radiology* 1994; 192(3):759-64
47. Goldstein RB, La Pidus AS, Filly RA, Cardoza J. Mild lateral cerebral ventricular dilatation in utero: clinical significance and prognosis. *Radiology* 1990; 176(1):237-42
48. Bromley B, Frigoletto FD, Jr., Benacerraf BR. Mild fetal lateral cerebral ventriculomegaly: clinical course and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164(3):863-7
49. Ouahba J, Luton D, Vuillard E, Garel C, Pressens P, Blanc N, et al. Prenatal isolated mild ventriculomegaly: outcome in 167 cases. *BJOG* 2006; 113: 1072-9.
50. Gaglioti P, Danelon D, Bontempo S, Mombro M, cardaroploi S, Todros T. Fetal cerebral ventriculomegaly: outcome in 176 cases. *Ultrasound Obstet Gynaecol* 2005; 25: 372-7.
51. Laskin MD, Kingdom J, Toi A, Chitayat D, Ohlsson A. Perinatal and neurodevelopmental outcome with isolated fetal ventriculomegaly: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;18(5):289-98.
52. Pilu G, Hobbins JC. Sonography of fetal cerebrospinal anomalies. *Prenat Diagn* 2002; 22: 321-30.
53. Bloom SL, Bloom DD, DellaNebbia C, Martin LB, Lucas MJ, Twickler DM. The developmental outcome of children with antenatal mild isolated ventriculomegaly. *Obstet Gynecol* 1997; 90(1):93-7

54. Greco P, Vimercati A, De Cosmo L, Laforgia N, Mautone A, Selvaggi L. Mild ventriculomegaly as a counselling challenge. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16(6):398-401
55. DeVore GR. The genetic sonogram: its use in the detection of chromosomal abnormalities in fetuses of women of advanced maternal age. *Prenat Diagn* 2001; 21(1):40-5
56. 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; 76(3 Pt 1):370-7
57. Rotmensch S, Liberati M, Bronshtein M, Schoenfeld-Dimaio M, Shalev J, Ben Rafael Z et al. Prenatal sonographic findings in 187 fetuses with Down syndrome. *Prenat Diagn* 1997; 17(11):1001-9
58. Arora A, Bannister CM, Russell S, Rimmer S. Outcome and clinical course of prenatally diagnosed cerebral ventriculomegaly. *Eur J Pediatr Surg* 1998; 8 Suppl 1:63-4
59. Drugan A, Krause B, Canady A, Zador IE, Sacks AJ, Evans MI. The natural history of prenatally diagnosed cerebral ventriculomegaly. *JAMA* 1989; 261(12):1785-8
60. Hudgins RJ, Edwards MS, Goldstein R, Callen PW, Harrison MR, Filly RA et al. Natural history of fetal ventriculomegaly. *Pediatrics* 1988; 82(5):692-7
61. Achiron R, Schimmel M, Achiron A, Mashiach S. Fetal mild idiopathic lateral ventriculomegaly: is there a correlation with fetal trisomy? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993; 3: 89-92.
62. Whitlow BJ, Lazanakis ML, Kadir RA, Chatzipapas I, Economides DL. The significance of choroid plexus cysts, echogenic heart foci and renal pyelectasis in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:385-390.
63. Digiovanni LM, Quinlan MP, Verp MS. Choroid plexus cysts: infant and early childhood developmental outcome. *Obstet Gynecol* 1997;2:191-4.
64. Bromley B, Lieberman E, Benacerraf BR. Choroid plexus cysts: not associated with Down syndrome. *Ultrasound Obstet. Gynecol* 1996;8:232-235.
65. Yoder PR, Sabbagha RE, Gross SJ, Zelop CM. The second-trimester fetus isolated plexus cysts: a meta-analysis of risk of trisomies 18 and 21. *Obstet Gynecol* 1999;93:869-72.
66. Reinsch RC. Choroid plexus cysts-Association with trisomie: Prospective review of 16059 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1381-3.
67. Walkinshaw SA. Fetal choroids plexus cysts. Are we there yet? *Prenatal diagnosis* 2000;20:657-662.
68. Sniijders RJ. Isolated choroids plexus cysts: should we offer karyotyping? *Ultrasound Obstet. Gynecol* 1996;8:223-224.
69. Sniijders RJ, Sebire NJ, Nicolaidis KH. Fetal choroids plexus cysts and trisomie 18: assessment of risk based on ultrasound findings and maternal age. *Prenatal Diagn.* 1994;14:1119-27.
70. Ghidini A, Strobelt N, Locatelli A, Mariani E, Piccoli MG, Vergani P. Isolated fetal choroids plexus cysts: Role of ultrasonography in establishment of the risk of trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:972-7.
71. Owen RJ, Lamont AC, Brookes J. Early management and postnatal investigation of prenatally diagnosed hydronephrosis. *Clin Radiol* 1996;51(3):173-6
72. Langer B, Simeoni U, Montoya Y, Casanova R, Schlaeder G. Antenatal diagnosis of upper urinary tract dilation by ultrasonography. *Fetal Diagn Ther* 1996;11(3):191-8
73. Jaswon MS, Dibble L, Puri S, Davis J, Young J, Dave R et al. Prospective study of outcome in antenatally diagnosed renal pelvis dilatation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80(2):F135-F138
74. Adra AM, Mejides AA, Dennaoui MS, Beydoun SN. Fetal pyelectasis: is it always "physiologic"? *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(4):1263-6
75. Corteville JE, Dicke JM, Crane JP. Fetal pyelectasis and Down syndrome: is genetic amniocentesis warranted? *Obstet.Gynecol* 1992;79(5 (Pt 1)):770-2.
76. Persutte WH, Koyle M, Lenke RR, Klas J, Ryan C, Hobbins JC. Mild pyelectasis ascertained with prenatal ultrasonography is pediatrically significant. *Ultrasound Obstet.Gynecol* 1997;10(1):12-8.
77. Chudleigh PM, Chitty LS, Pembrey M, Campbell S. The association of aneuploidy and mild fetal pyelectasis in an unselected population: the results of a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17(3):197-202
78. Cohen-Overbeek TE, Wijngaard-Boom P, Ursem NT, Hop WC, Wladimiroff JW, Wolffenbuttel KP. Mild renal pyelectasis in the second trimester: determination of cut-off levels for postnatal referral. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25(4):378-83
79. Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luhthardt F, Luthy DA. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 1053-63
80. Bromley B, Shipp TD, Benacerraf BR. The genetic sonogram: a method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002;21:1087-96
81. Cristina MP, Ana G, Ines T, Manuel GE, Enrique IG. Perinatal results following the prenatal ultrasound diagnosis of single umbilical artery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84(11):1068-74.
82. Budorick NE, Kelly TF, Dunn JA, Scioscia AL. The single umbilical artery in a high-risk patient population: what should be offered? *J Ultrasound Med* 2001;20(6):619-27.

83. Geipel A, Germer U, Welp T, Schwinger E, Gembruch U. Prenatal diagnosis of single umbilical artery: determination of the absent side, associated anomalies, Doppler findings and perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15(2):114-7.
84. Chow JS, Benson CB, Doubilet PM. Frequency and nature of structural anomalies in fetuses with single umbilical arteries. *J Ultrasound Med* 1998;17(12):765-8.
85. Gornall AS, Kurinczuk JJ, Konje JC. Antenatal detection of a single umbilical artery: does it matter? *Prenat Diagn* 2003;23(2):117-23.
86. Gossett DR, Lantz ME, Chisholm CA. Antenatal diagnosis of single umbilical artery: is fetal echocardiography warranted? *Obstet Gynecol* 2002;100:903-8.
87. Pierce BT, Dance VD, Wagner RK, Apodaca CC, Nielsen PE, Calhoun BC. Perinatal outcome following fetal single umbilical artery diagnosis. *J Matern Fetal Med* 2001;10(1):59-63.
88. Predanic M, Perni SC, Friedman A, Chervenak FA, Chasen ST. Fetal growth assessment and neonatal birth weight in fetuses with an isolated single umbilical artery. *Obstet Gynecol* 2005;105:1093-7.
89. Blazer S, Sujov P, Escholi Z, Itai BH, Bronshtein M. Single umbilical artery right or left? Does it matter? *Prenat Diagn* 1997;17:5-8.
90. Nyberg DA, Resta RG, Luthy MA, Hickok DE, Williams MA. Humerus and femur length shortening in the detection of Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:534-8
91. Benacerraf BR. The role of the second trimester genetic sonogram in screening for fetal Down syndrome. *Semin Perinat* 2005;29:386-394
92. Nyberg DA, Resta RG, Hickok DE, Hollenbach KA, Luthy MA, Mahony BS. Femur length shortening in the detection of Down syndrome; is prenatal screening feasible? *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1247-52
93. Vergani P, Locatelli A, Piccoli MG, Mariani E, Strobelt N, Pezzullo JC, Ghidini A. Critical reappraisal of the utility of sonographic fetal femur length in the prediction of trisomy 21. *Prenat Diagn* 2000;20:210-4
94. Benn PA, Kaminsky L, Ying J, Borgida AF, Egan JF. Combined second-trimester biochemical and ultrasound screening for Down syndrome. *Obstet Gynecol* 2002;100: 1168-76
95. Johnson M, Michaelson J, Barr M, Treadwell M, Hume R, Dombrowski M, Evans M. Combining humerus and femur length for improved ultrasonographic identification of pregnancies at increased risk for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1229-35
96. Grandjean H, Sarramon MF. Femur/foot length ratio for detection of Down syndrome: results of a multicenter prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:16-9
97. Sacchini C, El-Sheikhah A, Cicero S, Rembouskos G, Nicolaidis KH. Ear length in trisomie 21 fetuses at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynaecol* 2003; 22; 460-3.
98. Cicero S, Cucio P, Rembouskos G, Sonek J, Nicolaidis KH. Maxillary length at 11-14 weeks of gestation in fetuses with trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynaecol* 2004; 24; 19-22
99. 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 Gynaecol* 2007; 109: 371-5
100. Cicero S, Sonek JD, McKenna DS, Croom CS, Johnson L, Nicolaidis KH. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 weeks'gestation. *Ultrasound Obstet Gynaecol* 2003; 21: 15-8
101. Viora E, Erranta G, Sciarrone A, Bastonero S, Masturzo B, Martiny G, et al. Fetal nasal bone and trisomy 21 in the second trimester. *Prenat Diagn* 2005; 25: 511-5.
102. Breatnach FM, Fleming A, Malone FD. The second trimester genetic sonogram. *Am J Med Genet part C Semin Med genet* 2007; 145C: 62-72.
103. Benacerraf BR, Nadel A, Bromley B. Identification of second-trimester fetuses with autosomal trisomy by use of a sonographic scoring index. *Radiology* 1994; 193: 135-140
104. Nijberg DA, Luthy DA, Resta RG, Nyberg BC, Williams MA. Age-adjusted ultrasound risk assessment for fetal Down syndrome during the second trimester; description of the method and analysis of 142 cases. *Ultrasound Obstet Gynaecol* 1998; 12: 8-14
105. Nicolaidis KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynaecol* 2003; 21: 313-21
106. Wildschut HIJ. Absent nasal bone; applying the right terminology and interpretation. *Ultrasound Obstet Gynaecol* 2004; 23: 97-98
107. Yeo L, Vintzileos AM. Second trimester screening for aneuploidy. In: Wildschut HIJ, Weiner CP, Peters TJ. *When to screen in Obstetrics and Gynaecology*. Saunders Elsevier; 2006. ISBN 13: 978-1-4160-0300-7
108. Lubusky M, Dhaifalah I, Prochazka M, Hyjanek J, Mickova I, Vomackova K, Santavy J. Single umbilical artery and its siding in the second trimester of pregnancy: relation to chromosomal defects. *Prenat Diagn* 2007; 27: 327-31
109. [Caughey AB](#), [Lyell DJ](#), [Washington AE](#), [Filly RA](#), [Norton ME](#). Ultrasound screening of fetuses at increased risk for Down syndrome: how many missed diagnoses? [Prenat Diagn](#) 2006;26:22-7.

110. [Smith-Bindman R](#), [Chu P](#), [Goldberg JD](#). Second trimester prenatal ultrasound for the detection of pregnancies at increased risk of Down syndrome. *Prenat Diagn* 2007;27:535-44
111. [Caughey AB](#), [Lyell DJ](#), [Filly RA](#), [Washington AE](#), [Norton ME](#). The impact of the use of the isolated echogenic intracardiac focus as a screen for Down syndrome in women under the age of 35 years. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1021-7.
112. Bradley KE, Santulli TS, Gregory KD, Herbert W, Carlson DE, Platt LD. An isolated intracardiac echogenic focus as a marker for aneuploidy. *Am j Obstet Gynecol* 2005;192:2021-8.
113. [Ouzounian JG](#), [Ludington C](#), [Chan S](#). Isolated choroid plexus cyst or echogenic cardiac focus on prenatal ultrasound: is genetic amniocentesis indicated? *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:595.e1-3

Colofon

© 2005 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Een modelprotocol beschrijft een klinische procedure en vormt een verlengstuk van wetgeving of documenten opgesteld door de NVOG. Incidentele omstandigheden kunnen het onmogelijk maken om aan alle aspecten van een protocol te voldoen. Afwijkingen dienen in een verslag te worden verantwoord.

Dit modelprotocol is samengesteld door de Werkgroep Foetale Echoscopie. De geldigheid van dit protocol eindigt uiterlijk vijf jaar na dagtekening.

Dagtekening september 2008.

NVOG

Postbus 20075

3502 LB Utrecht

<http://www.nvog.nl/>

Disclaimer

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijnen, alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attentie op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: info@nvog.nl).