

Valutazione di ambedue le ossa nasali in feti alla 11-14 settimana mediante ecografia quadrimensionale: un nuovo approccio. “Circle” e “Halloween” sign

D.M. Comparato^o, S. Spiezia^o, S.M. Stella*

^o Scuola Avanzata di Ecografia Interventistica ed Intraoperatoria di Napoli - ASL n°1 Napoli

* Pisa

Parole chiave: Ecografia quadrimensionale; Ecografia tridimensionale; Ossa nasali; Sindrome di Down

Negli ultimi anni, anche grazie al progredire tecnologico delle apparecchiature ecografiche, lo sforzo dei ricercatori è stato rivolto alla identificazione di segni ecografici quanto più precoci possibili in grado di identificare feti a rischio per aneuploidie ed in particolare per la Sindrome di Down. In questo contesto, numerosi lavori in letteratura, anche se con qualche discordanza di risultati fra i vari autori, hanno enfatizzato la predittività della valutazione precoce (11-14 settimana) dell'osso nasale, assente in tale epoca nel 40-70% circa dei feti Down, utilizzando una scansione perfettamente e rigorosamente longitudinale del viso fetale. Tale approccio metodologico in sezione longitudinale, in realtà non consente una appropriata visualizzazione di entrambi i centri di ossificazione nasali. Sappiamo infatti, da studi anatomopatologici e radiologici condotti su feti Down abortiti in epoca compresa fra la 14 e la 25 settimana e da lavori ecografici effettuati su feti di età superiore alla 17 settimana, che la S. di Down può manifestarsi in utero anche con l'ipoplasia o la mancanza di un solo osso nasale. Scopo della nostra ricerca è quello di proporre una metodologia che consenta una agevole e routinaria visualizzazione di ambedue le ossa nasali anche in epoca precoce (in media alla 12^o settimana, epoca in cui in genere si esegue la valutazione della translucenza nucale), per poter consentire di identificare quei casi di Sindrome di Down nei quali vi è l'ipoplasia o la presenza parziale delle ossa nasali. Abbiamo esaminato, con apparecchiatura ultrasonografica ad altissima risoluzione e dotata di tecnologia tridimensionale e quadrimensionale (Voluson 730 Expert system - General Electrics - kretztechnik, Zipf, Austria) e sonda volumetrica multifrequenza RAB 4 - 8, 150 feti in epoca compresa fra la 11 e la 14 settimana, utilizzando la tecnologia quadrimensionale con acquisizione e valutazione volumetrica in real time e contemporaneo rendering in “Transparent Maximal Mode”, e tridimensionale, con valutazione successiva dei volumi acquisiti. A completamento, è stato utilizzato anche un approccio bidimensionale effettuando sezioni trasversali e coronali al livello del terzo superiore del massiccio facciale. In tutti e 150 i feti è stato possibile effettuare correttamente le scansioni ed i rilievi necessari sia in bidimensionale che in modalità volumetrica: 148 feti presentavano ambedue le ossa nasali simmetriche di forma ed aspetto sovrapponibili, in un caso l'osso nasale destro appariva modicamente ipoplasico ed in un solo feto ambedue le ossa nasali erano completamente assenti. In nessun caso è stato necessario completare l'esame per via transvaginale. In particolare, in caso di presenza di ambedue le ossa nasali, la ricostruzione tridimensionale restituiva una immagine caratteristica, con cavità nasale di forma sferica (circle sign).

Viceversa, in assenza delle due ossa nasali, i limiti coanali descrivevano una forma quasi triangolare, con immagine generale paragonabile alla tipica zucca sagomata emblema della festa di Halloween (Halloween sign). Aspetti intermedi si possono ottenere in base alla presenza di ipoplasia oppure di agenesia di una soltanto delle due ossa nasali. In conclusione, in base ai risultati ottenuti ed alle considerazioni tecniche effettuate, possiamo affermare che la ricerca di ambedue le ossa nasali mediante tecnologia quadrimensionale e tridimensionale, risulta essere, in mani esperte, metodica rapida ed efficace, che consente di fornire un background anatomico preciso ed insostituibile della anatomia del distretto nasale fetale, sul quale potrà sovrapporsi idonea casistica, per una corretta elaborazione statistica delle probabilità di rischio correlabili alla sindrome di Down.

Auspichiamo che i risultati ottenuti inducano sempre più ricercatori a riconsiderare l'opportunità di utilizzare un approccio ecografico rigorosamente longitudinale, non idoneo allo scopo di identificare la reale situazione anatomica del distretto nasale fetale.

Evaluation of the nasal bones in 11-14 week-old fetuses using a new 4-dimensional ultrasound approach: The “circle” and “Halloween” signs

Key words: Four-dimensional ultrasonography; Three-dimensional sonography nasal bones; Down syndrome.

Recent advances in sonographic technology have stimulated efforts to identify early fetal sonographic findings associated with aneuploidies, in particular Down Syndrome. Several reports have emphasized the importance of early longitudinal scans of the fetal face. Indeed, in 40-70% of the Down syndrome fetuses examined during the 11th-14th week of gestation, the nasal bones were absent. However, longitudinal sections do not provide optimal visualization of both nasal bones in the fetus. Anatomopathological and radiological studies of Down syndrome fetuses miscarried between the 14th and 25th week and sonographic studies of fetuses after the 17th week indicate that Down Syndrome can also be identified in utero by the presence of unilateral nasal-bone defects (hypoplasia or agenesis). The aim of our study was to develop a sonographic method for routine evaluation of both fetal nasal bones at an early stage (i.e., around the 12th week, when the nuchal translucency scan is usually done), which would also allow identification of Down Syndrome cases of the latter type. Fetal sonograms were obtained with a high-resolution ultrasound system equipped with 3- and 4-dimensional technology (Voluson 730 Expert system - General Electrics - Kretztechnik, Zipf, Austria) and multifrequency RAB 4 - 8 volume convex probes. One hundred fifty fetuses aged 11-14 weeks were examined using 4-dimensional technology with real-time

volumetric evaluation and simultaneous rendering in the "Transparent Maximal Mode," 3-dimensional studies with subsequent evaluation of the volumes acquired, and a 2-dimensional approach based on trasverse and coronal sections of the upper third of the fetal face. Two-dimensional and volumetric scans were successfully completed in all 150 fetuses examined. In 148 fetuses, the scan revealed symmetrical nasal bones. In the other two, both nasal bones were absent (n=1) or one of the bones appeared moderately hypoplastic. None of the studies required transvaginal approaches. When both the nasal bones are present, the nasal cavity presents a characteristic circular shape in the 3-dimensional reconstruction (circle sign). In contrast, when neither of the nasal bones is present, the cavity appears more or less triangular and resembles the nose of a Halloween pumpkin. Intermediate situations can be observed in the presence of unilateral hypoplasia or agenesis. Our experience indicates that, in experienced hands, 3- and 4-dimensional sonographic technology is a rapid and effective means for accurately evaluating the nasal anatomy of the fetus in an attempt to detect down syndrome. Our results will hopefully lead to a re-evaluation of the longitudinal scan, which is not suitable for visualization of the true features of fetal nasal anatomy.

Introduzione

Negli ultimi venti anni, lo sforzo maggiore della ricerca in medicina fetale è stato quello di identificare, in epoca quanto più precoce possibile, anomalie fetali, sia strettamente anatomiche, che cromosomiche e sindromiche. Il sempre crescente miglioramento della risoluzione delle apparecchiature ecografiche ha permesso il graduale consolidamento di numerosi segni precoci correlabili ad aneuploidie ed in particolare alla sindrome di Down (Tab. I). Fra questi, la morfologia nasale dei feti Down ha rappresentato un ampio campo di studio per numerosi ricercatori. In particolare, numerosi lavori hanno enfatizzato l'utilità degli ultrasuoni in epoca precoce per l'identificazione dell'osso nasale, assente nel 40 - 70% dei feti portatori di sindrome di Down [1,2]. In tali studi è stato utilizzato un approccio ecografico rigorosamente longitudinale della testa fetale, che presupponeva di fatto l'esistenza di un unico centro di ossificazione nasale. In realtà recenti studi correlati, anatomopatologici e radiologici [3] su feti [2] abortiti in epoca compresa fra la 14 e la 25 settimana, hanno evidenziato la presenza di due distinte ossa nasali nei feti normali e la mancanza di ambedue le ossa nasali, o anche l'ipoplasia di una delle due, in organismi con trisomia 21. Tali risultati hanno fornito una plausibile spiegazione alla discrepanza di risultati ottenuta a volte fra rilievi ecografici ed anatomopatologici [4]. La pura scansione longitudinale, infatti, non consente una agevole e sicura identificazione dei due centri di ossificazione nasali, essendo soggetta ad un alto numero di falsi positivi e falsi negativi. Una eccessiva distanza fra i due centri di ossificazione può, infatti, indurre a refertare una assenza nasale o viceversa la presenza di un solo osso nasale può essere interpretato erroneamente sia in positivo che in negativo. Ancora, correggendo la scansione longitudinale con piccoli movimenti basculanti laterali, si corre il rischio di insognare i processi mascellari, responsabili di un quadro ecografico molto simile a quello ottenuto nelle sezioni puramente nasali. La pelle sovrastante le ossa nasali, inoltre, a volte può

causare la visualizzazione di una piccola linea iperecogena causa potenziale di inganno. Osservazioni ecografiche sul soma facciale in feti nel secondo trimestre di gravidanza, condotte utilizzando la tecnologia tridimensionale (3D) [5], hanno inoltre stabilito come tale approccio sia indispensabile per una corretta valutazione a riguardo della assenza o della presenza di ambedue le ossa nasali sia in feti normali che affetti da trisomia 21. Non è a nostra conoscenza la presenza in letteratura di lavori effettuati in epoca precoce (11-14 settimana), volti a considerare la duplicità delle ossa nasali fetali e la loro reale identificazione con idonea tecnica ecografica quadrimensionale (4D). Studi con ecografia tridimensionale in epoca media o anche precoce, infatti, sono stati eseguiti principalmente utilizzando la possibilità di ottenere in simultanea più piani di sezione e per valutare come la qualità dell'immagine bidimensionale possa condizionare il risultato di rendering o di visualizzazione dei piani sezionali ricostruiti [6,7]. Scopo principale del nostro lavoro è dimostrare la relativa semplicità con cui è possibile, mediante ecografia quadrimensionale (ma anche mediante idonee scansioni bidimensionali), rilevare la presenza di ambedue i centri di ossificazione nasali fetali anche in epoca precoce di gravidanza.

Materiali e metodi

Abbiamo sottoposto ad esame ultrasonografico 150 gravide in epoca gestazionale compresa fra la 11 e la 14 settimana (in media 12,5 settimana) e di età compresa fra 25 ed i 42 anni (in media 33,5 anni). Per il nostro studio abbiamo utilizzato una apparecchiatura ad altissima risoluzione dotata di tecnologia 3D - 4D (Voluson 730 Expert system - General Electrics - kretztechnik, Zipf, Austria) con sonda volumetrica multifrequenza (RAB 4-8) riservandoci di convertire l'esame per via vaginale (con sonda endocavitaria volumetrica RIC5-9 Wide Band Convex Volume Probe) nel caso in cui l'approccio sovrapubico non fosse stato sufficiente per una corretta valutazione.

Tab. I. Sono riportati in Tabella i segni ecografici identificabili in epoca precoce, a volte associati ad aneuploidie e Sindrome di Down.

Amnios "stretto"	L'amnios appare addossato all'embrione.
Anomalie del sacco vitellino secondario	Alterazioni di dimensioni, forma, e spessore di parete.
Tachicardia	Tra la 10 e la 15 sett. il battito cardiaco fetale è compreso nel range di 175 - 150 b/min. Valori superiori dovranno però essere interpretati con cautela.
Flusso nel dotto venoso	In condizioni normali, la contrazione atriale non determina una inversione di flusso, che permane anterogrado e la linea di base non viene oltrepassata in senso opposto, all'analisi spettrale. In caso di aneuploidie, ma anche sindromi o cardiopatie, si verifica un sovraccarico ventricolare destro con alterazione dei parametri di funzionalità diastolica. Un flusso normale nel dotto venoso, può consentire una interpretazione ottimistica di un valore di translucenza borderline o lievemente aumentato.
Rigurgito tricuspide	La sua presenza in maniera significativa riveste sostanzialmente lo stesso significato attribuibile alle anomalie del flusso nel dotto venoso.
Translucenza nucale (*)	Sono stati proposti vari valori di "cut off". Riteniamo considerare come valore limite 2,5 mm.
Valutazione del distretto nasale	
Anomalie del funicolo	Neoformazioni, anomalie di numero e decorso dei vasi.
Golf Ball sign	Iperecogenicità dei muscoli papillari del ventricolo sin. Quando unico segno, raramente è associato ad anomalie.
Iperecogenicità intestinale	Anche in questo caso occorre essere molto cauti nel giudicare questo rilievo.
Dilatazione calcicopielica	Esistono tabelle con valori indicativi di normalità per ogni epoca gestazionale riferiti al diametro A - P della pelvi renale. Anche se nel primo trimestre l'ampiezza pelvica non dovrebbe superare i 4 mm, il miglior metodo è stimare la morfologia visivamente in base alla propria esperienza. Quando unico segno, raramente si associa ad anomalie cromosomiche.

(*) I programmi informatici che calcolano il rischio relativo alla sindrome di Down utilizzando il valore di Translucenza, non considerano un vero valore di "cut - off", correlando sostanzialmente lo spessore nucale espresso in "MoM" (multipli della mediana), al CRL (lunghezza vertice -sacro), alla epoca gestazionale ed alla età della paziente. In ogni caso stabilire almeno orientativamente un valore limite, è sicuramente utile. Sono state fatte numerose ipotesi (congestione venosa del collo e della testa, alterazione della matrice extracellulare, ipoplasia linfatica, anemia ed ipoproteinemia), per spiegare l'aumento di spessore nucale che spesso si verifica in feti con aneuploidie ma anche con sindromi ed anomalie cardiache. E' probabile che più di un meccanismo possa essere responsabile del fenomeno.

(**) Quasi qualsiasi anomalia anatomica riscontrabile, può fare avanzare il sospetto, sia pur con le ovvie differenze, di anomalia cromosomica. L'igroma cistico, anch'esso associato ad un significativo rischio per aneuploidie, può richiedere notevole perizia per essere identificato nel contesto di un valore di translucenza nucale notevolmente aumentato.

Table I. The identifiable premature ultrasound signs, sometimes associates to aneuploidy or Down Syndrome, are listed in the table.

Anomalies of the secondary Yolk sac	Alterations of dimensions, shape, and thickness of wall.
Tachycardia	Between the 10 and the 15 week. the fetal cardiac beat is comprised in the range of 175 - 150 b/min. Such sign goes interpreted with caution.
Flow in the venous duct	In normal conditions at the spectral analysis, the atrial contraction does not determine a reversal flow, that remains anterograde and the baseline does not come exceeded in opposite sense. In aneuploidy, but also in syndromes or cardiopathies, often occur a ventricular overload with alteration of the parameters of diastolic functionality. A normal flow in the venous duct, can concur one optimistic interpretation of a increased or borderline nuchal translucency.
Tricuspid regurgitation	This sign substantially has the same meant attributable to the venous duct flow anomalies.
Nuchal Translucency (*)	They have been proposals several values of cut off". We think it is correct to consider a "limit value" of 2,5 millimeter.
Evaluation of the nasal district	
Fetal cord anomalies	Neoformations, vasa anomalies of number and direction.
Golf Ball sign	Hyperecogenicity of papillary muscles of the left ventricle. When it is the only sign, very rarely is associated to anomalies.
Intestinal Hyperecogenicity	Also in this case is necessary caution in order to estimate this relief.
Calico - pyelic enlargement	There are tables with normal values of antero - posterior diameter of the renal pelvis, for every gestational age . Even if in the first trimester the pelvic antero - posterior diameter would not have to exceed 4 millimeter, the better method is to estimate the morphology based on the own experience. When only sign, very rarely is associated to chromosomal anomalies.

(*) The software used to calculate the relative risk of Down syndrome using the value of Translucency, do not consider a true "cut - off" value, correlating substantially the nuchal thickness, converted in "MoM" (Multiples of the median) to the CRL (crown - rump length) and to the gestational age. However to establish a limit value (cut - off), is sure useful. They have been made numerous hypotheses (venous congestion of the neck and the head, alteration of the extracellular matrix, lymphatic hypoplasia, anemia and hypoproteinemia), in order to explain the increase of nuchal thickness that often is present in fetuses with aneuploidies, but also with cardiac anomalies and syndromes. It is very probable, that more than a mechanism can be responsible.

(**) Whichever found anatomical anomaly, can make to advance the suspicion, also with the obvious differences, of chromosomal anomaly. The cystic hygroma, often associated to a magnified risk for aneuploidies, can demand remarkable skill for being identified in the context of a increased nuchal translucency value.

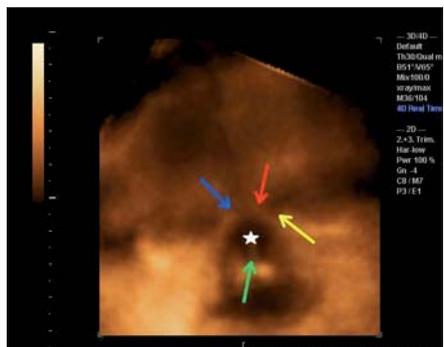


Fig. 1a. In questo feto alla 14,5 settimana, esaminato da posizione particolarmente favorevole, si visualizzano perfettamente le due ossa nasali, la cavità nasale con il setto e contorno esterno quasi circolare (circle sign). Freccia blu: osso nasale destro. Freccia rossa: osso nasale sinistro. Freccia gialla: prolungamento frontale dell'osso mascellare. Stella bianca: cavità nasale e "circle sign".
Figure 1a. In this 14.5-week-old fetus, examined from a particularly favorable position, the two nasal bones, the nasal cavity, and the nasal septum are perfectly visualized; the outline is nearly circular (circle sign). Blue arrow: right nasal bone. Red arrow: left nasal bone. Yellow arrow: frontal extension of the maxillary bone. White star: nasal cavity and "circle sign".



Fig. 1b. Feto alla 11,5 settimana; si visualizzano correttamente le due ossa nasali come due spot lineari adiacenti e la forma circolare della cavità nasale (circle sign). Freccia blu: osso nasale destro. Freccia rossa: osso nasale sinistro. Freccia gialla: prolungamento frontale dell'osso mascellare. Freccie bianche: cavità nasale e "circle sign".
Figure 1b. In this 11.5-week-old fetus, the two nasal bones are visualized as two linear hyperechoic structures, and the nasal cavity displays a clearly circular shape (circle sign). Blue arrow: right nasal bone. Red arrow: left nasal bone. Yellow arrow: frontal extension of the maxillary bone. White arrows: nasal cavity and "circle sign".

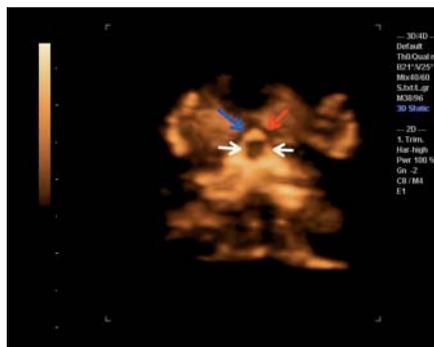


Fig. 1c. Feto alla 12,4 settimana che presenta le due ossa nasali chiaramente identificabili.
 Freccia blu: osso nasale destro. Freccia rossa: osso nasale sinistro. Freccie bianche: cavità nasale e "circle sign".
Figure 1c. Fetus of 12.4 weeks: two clearly identifiable nasal bones are observed. Blue arrow: right nasal bone. Red arrow: left nasal bone. White arrows: nasal cavity and "circle sign".

Oltre ad un accurato studio anatomico dei vari distretti corporei, compatibilmente al grado di differenziazione fetale, abbiamo acquisito uno o più volumi del viso, partendo indifferentemente a seconda dei casi, sia da una sezione longitudinale, che trasversale o coronale della regione frontale, avendo però cura di mantenere l'angolo di incidenza del fascio ultrasonico sul distretto nasale, entro 90 gradi, allo scopo di garantire la massima qualità di immagine. Tali volumi sono stati poi analizzati ottenendo la ricostruzione ossea tridimensionale del viso fetale sia direttamente sulla apparecchiatura ecografica che in alternativa mediante un normale computer utilizzando il software 4D - View®, General Electrics - Kretztechnik. L'acquisizione volumetrica è stata realizzata anche e soprattutto in modalità quadrimensionale, ottenendo la stessa rappresentazione in termini di qualità tecnica, ma in tempo reale, con il grande vantaggio di effettuare in diretta piccoli aggiustamenti di sezione con risultati valutativi praticamente istantanei. Sono state, inoltre, eseguite scansioni bidimensionali trasversali o coronali per le orbite fetali, anche se gli stessi piani di sezione potevano essere facilmente estrapolati direttamente dai volumi acquisiti. Per l'immagine di partenza in bidimensionale, l'apparecchiatura è stata settata utilizzando i programmi standard preimpostati, effettuando di volta in volta adeguate correzioni in base alla struttura fisica della paziente. In particolare sono stati sempre attivi la seconda armonica ed il CRI (Compound Resolution Imaging) presidio tecnico in grado di raggruppare fino a nove pulsazioni per formare un'unica immagine con lo scopo di ottenere contorni nitidi e senza interruzioni. Anche per l'acquisizione volumetrica ci si è serviti come base dei programmi preimpostati, utilizzando come modalità di rendering il "transparent Maximal Mode" con mix settato di volta in volta a valori percentuali adeguati, tali da ottenere una chiara valutazione delle strutture ossee. Il parametro "Threshold" è stato settato gene-

ralmente a valori alti con lo scopo di accentuare i segmenti ossei; l'angolo di acquisizione volumetrica è stato mantenuto a valori medi. Infine, il rendering box (ROI), scelto di adeguate dimensioni, è stato posizionato con la linea verde "attiva" in prossimità del viso, a volte quasi tangente per eliminare eventuali, anche se poco probabili, artefatti causati dalla pelle fetale.

Risultati

L'esame è stato condotto idoneamente in tutte le pazienti senza necessità di ricorrere alla ecografia transvaginale. Le due ossa nasali sono state evidenziate in maniera simmetrica in 148 feti. Mediante le scansioni quadrimensionali è stato ottenuto un rendering scheletrico immediato con inequivocabile visualizzazione delle due ossa nasali. La ricostruzione tridimensionale, infatti, ha consentito di identificare distintamente i due centri di ossificazione relativi alle ossa nasali ed anche di rilevare un contorno quasi circolare della cavità nasale, il quale è stato certificato come "circle sign" (Fig. 1). In un solo feto le ossa nasali risultavano completamente assenti. In questo caso oltre alla diretta mancata visualizzazione delle componenti nasali, il contorno della cavità nasale presentava un tipico aspetto triangolare, ricordando la tipica zucca sagomata emblema delle festa di Halloween. Tale particolarità è stata tipizzata come "Halloween sign" (Fig. 2). In un feto una delle due ossa nasali, la destra, si presentava discretamente ipoplasica se confrontata con la controlaterale. L'imaging tridimensionale restituiva in questo caso un quadro intermedio fra il circle e l'Halloween sign (Fig. 3). Immagini attestanti il reale stato del distretto nasale fetale sono state anche ottenute, anche se in maniera meno immediata e dirimente tramite scansioni bidimensionali praticamente coronali sul massiccio facciale fetale (Fig. 4).

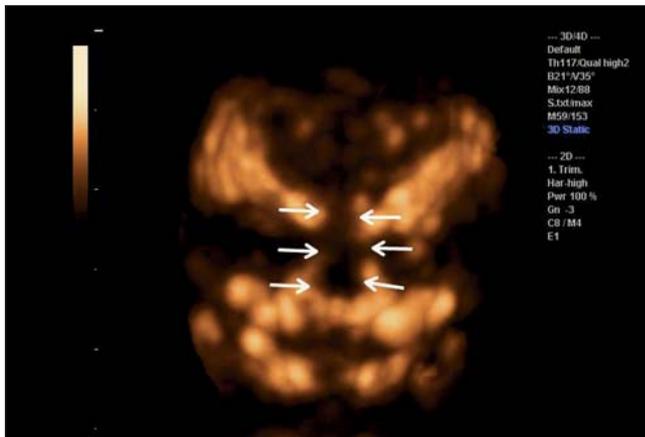


Fig. 2a. Il contorno della cavità nasale in questo feto con assenza delle due ossa nasali assume una forma praticamente triangolare (Halloween sign). Non sono visibili i due centri di ossificazione delle ossa nasali. Freccie bianche: cavità nasale e "Halloween sign".
Figure 2a. In this case, the nasal cavity presents a triangular shape (Halloween sign) (white arrows), and the ossification centers of the nasal bones are not visible.



Fig. 2b. La caratteristica zucca di halloween (Halloween pumpkin). Freccie Bianche: "Halloween sign".
Figure 2b. The characteristic Halloween pumpkin. White arrows: nasal cavity and "Halloween sign".

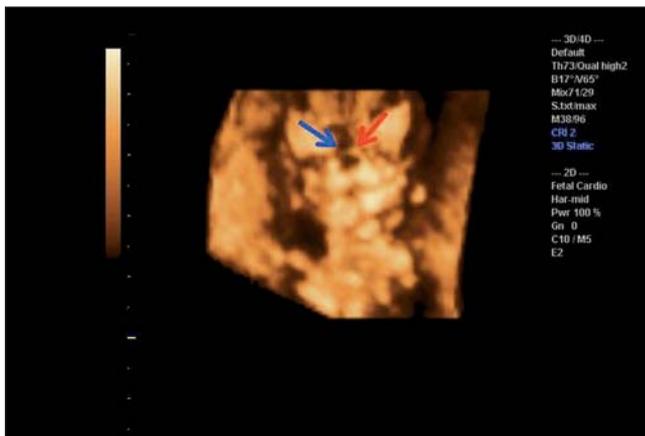


Fig. 3a. La ricostruzione tridimensionale evidenzia chiaramente la ipoplasia del centro di ossificazione nasale destro, restituendo un quadro intermedio fra il "circle" e l' "Halloween" sign. Freccia blu: osso nasale destro ipoplasico. Freccia rossa: osso nasale sinistro regolare. Anche una corretta scansione bidimensionale coronale sul massiccio facciale consente di identificare l'ipoplasia dell'osso nasale destro evidenziabile come uno spot iperecogeno appena accennato (Fig. 3b) se confrontato con il controlaterale. Freccia rossa: osso nasale destro. Freccia blu: osso nasale sinistro. Freccia gialla: prolungamento frontale dell'osso mascellare.
Figure 3a. Three-dimensional reconstruction clearly reveals hypoplasia of the right nasal ossification center, producing an image halfway between the "circle" and "Halloween" signs. Blue arrow. Hypoplastic right nasal bone. Red arrow: normal left nasal bone. On this right coronal two-dimensional scan of the fetal face, hypoplasia of the right nasal bone appears as an area that is slightly hyperechoic (Figure 3b) with respect to the normal nasal bone on the left. Red arrow: right nasal bone. Blu arrow: left nasal bone. Yellow arrow: frontal extension of the maxillary bone.



Discussione

Le ossa nasali fetali originano da indipendenti e pari centri di ossificazione localizzati in una membrana che ricopre la capsula nasale cartilaginea ed aumentano gradualmente in lunghezza e larghezza con il progredire dell'età gestazionale. Tali risultati emergono da uno studio condotto su 62 feti sani abortiti sui quali la più precoce verifica di ambedue le ossa nasali era possibile istologicamente con valori di CRL di 42 mm (= 11 settimana) e radiologicamente con valori di CRL pari a 50 mm (= 12 settimana) [8]. Negli ultimi anni le attenzioni dei ricercatori sono state rivolte, seppur con variabilità dei risultati [5], allo studio del distretto nasale fetale in epoca precoce (11-14 settimana) nel tentativo di evidenziare correlazioni con aneuploidie, ma soprattutto con la sindrome di Down [9-11]. In realtà l'assenza o l'ipoplasia delle ossa nasali si verifica nel 40-70% di feti Down come evidenziato da ricerche prenatali e radiologiche

[1,2], ma anche in circa l'1% di feti sani. La maggior parte dei lavori effettuati, anche grazie alla attività trainante della Fetal Medicine Foundation di Londra, prevedeva scansioni perfettamente e rigorosamente sagittali sul viso fetale. Il tipo di sezione proposta, la terminologia usata ("nasal bone" al singolare) ed il contenuto degli scritti stessi non lasciano dubbi: i ricercatori alludevano ad un unico osso nasale. Una sezione rigorosamente longitudinale non può essere, infatti, proponibile per uno studio di due ossa nasali simmetriche, infatti:

- 1) Le due ossa nasali potrebbero non essere in stretta contiguità lungo la linea mediana (Fig. 5).
- 2) Lo spessore del fascio ultrasonico delle apparecchiature ad altissima risoluzione necessarie per una analisi corretta, seppur con ampie variazioni legate ai settaggi ed al tipo di sonda utilizzata, può essere infatti più stretto della distanza dei margini mediali delle ossa nasali stesse, le quali potrebbero non essere correttamente insonate.

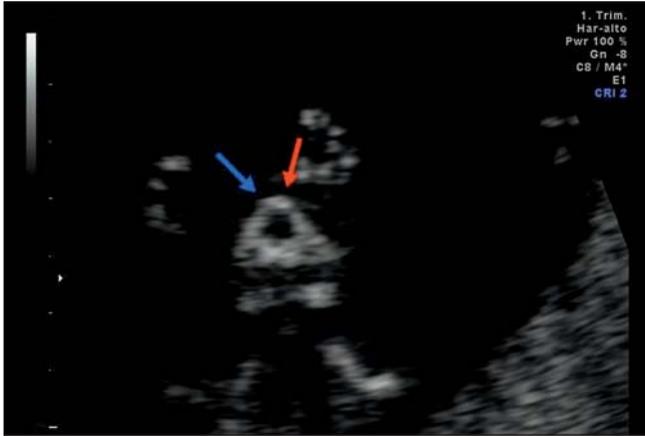


Fig. 4. Le figura evidenzia in bidimensionale le due ossa nasali sotto forma di spot iperecogeni lineari. Freccia blu: osso nasale destro. Freccia rossa: osso nasale sinistro.

Figure 4. The two nasal bones appear as linear hyperechoic spots. Blue arrow: right nasal bone. Red arrow: left nasal bone. Green arrow: Gap between the two nasal ossification centers.

3) Una sezione longitudinale può facilmente interpretare come normale la presenza di un unico osso nasale e viceversa come completamente anormale l'ipoplasia o l'assenza di uno dei due centri di ossificazione nasale.

4) Il rigore di una scansione longitudinale, intesa come "conditio sine qua non", risulta in un certo senso innaturale se inscritta nell'immenso parco delle possibilità e della filosofia ecografica che ha, negli infiniti piani di sezione ottenibili, un indiscusso punto di forza.

5) In feti alla 11-12 settimana risulterebbe enormemente difficoltoso, anche se non impossibile, identificare, mediante basculamenti laterali a partenza dalla linea mediana, ambedue le ossa nasali. Attualmente la tecnologia 4D, ed in particolare la TUI (Tomographic Ultrasound imaging, General Electrics - kretztechnik, Zipf, Austria) fornisce una visualizzazione simultanea di sezioni multiple di una serie di dati volumetrici consentendo di ottenere, con estrema facilità, sezioni parallele vicinissime tra loro (Fig. 6). Tale possibilità non è però mai stata considerata anche perchè non disponibile al momento della stesura e pubblicazione dei lavori in questione. Inoltre una angolazione laterale eccessiva comporterebbe la possibile erronea identificazione dei processi frontali delle ossa mandibolari, con le ossa nasali.

6) L'interfaccia fra il liquido amniotico e la pelle del feto spesso è all'origine di un artefatto lineare iperecogeno che, in casi particolari, può risultare ingannevole e fonte di errore (Fig. 7).

Recentemente Tuxen e colleghi [3], valutando istologicamente e radiologicamente 33 feti Down abortiti fra la 14 e la 25 settimana ed utilizzando una speciale tecnica che comportava la preparazione di blocchi di tessuti prelevati in sede sagittale ed esaminati radiologicamente in proiezione assiale, laterale e frontale, hanno riscontrato la assenza di ambedue le ossa nasali in 8/33 feti ed una assenza unilaterale in 2 casi. Gli autori hanno enfatizzato la possibilità che l'osso nasale di ciascun lato possa ossificare indipendentemente da quello dell'altro lato.

Benoit e Chaoui [4] hanno esaminato ecograficamente i visi di 38 feti in epoca gestazionale compresa fra la 17 e

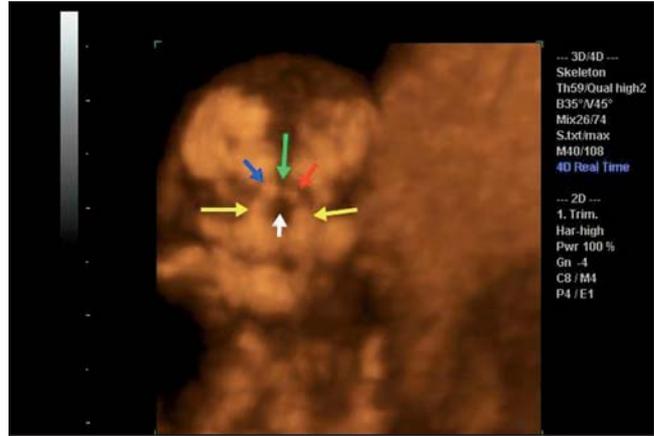


Fig. 5. I centri di ossificazione delle ossa nasali, spesso non sono adiacenti: una piccola "fessura" può interpersi ed essere sufficientemente ampia per consentire il passaggio centrale degli ultrasuoni quando si utilizza una scansione rigorosamente longitudinale. Freccia blu: osso nasale destro. Freccia rossa: osso nasale sinistro. Freccia gialla: prolungamento frontale dell'osso mascellare. Freccia bianca: cavità nasale e "circle sign". Freccia verde: distanza fra i margini medial dei due centri di ossificazione nasali.

Figure 5. In many cases, the ossification centers of the two nasal bones are not adjacent to one another. They may be separated by a small "gap" that is wide enough to allow the central passage of the ultrasound beam if a strictly longitudinal scan is used. Blue arrow: right nasal bone. Red arrow: left nasal bone. Yellow arrow: frontal extension of the maxillary bone. White arrow: nasal cavity and "circle sign".

la 33 settimana, utilizzando la tecnologia tridimensionale e concludendo che la assenza unilaterale di un osso nasale costituisce una nuova ed importante osservazione in feti affetti da trisomia 21, auspicando, inoltre, una possibile applicazione e diffusione del rendering facciale, anche in epoca precoce.

In base alle nostre conoscenze, attualmente ci risulta siano assenti in letteratura lavori effettuati in epoca gestazionale compresa fra la 11 e la 14 settimana, utilizzando sul viso fetale la tecnologia quadrimensionale, con lo scopo di ottenere, mediante una idonea tecnica ed il riconoscimento di probanti segni ecografici, il reale stato anatomico dell'apparato nasale fetale.

La valutazione quadrimensionale del viso fetale in epoca precoce (11-14 settimana) è rilievo semplice ed affidabile. Il rendering istantaneo ottenibile consente un risparmio in termini di tempo in quanto le due ossa nasali possono essere visualizzate istantaneamente anche grazie a piccoli aggiustamenti della angolazione effettuabili in fase di acquisizione. Di contro, anche la acquisizione tridimensionale con sonda volumetrica è procedura estremamente agevole e rapida. Una volta che il volume è stato acquisito, in alcuni casi limite o di non immediata interpretazione, può essere utile esaminare le immagini bidimensionali singolarmente.

La tecnologia 3D - 4D consente, infatti, oltre ad ottenere un rendering, superficiale o profondo, di ricostruire "in automatico" altri due piani di sezione. Acquisendo per esempio una immagine in sezione trasversale (piano A), l'apparecchiatura fornirà anche in automatico una scansione longitudinale (piano B) e coronale (piano C).

In ogni singolo piano potremo compiere aggiustamenti secondo i tre assi x, y e z ed ottenere inoltre il corrispondente di un dato particolare nei tre piani presenti (Fig. 8).

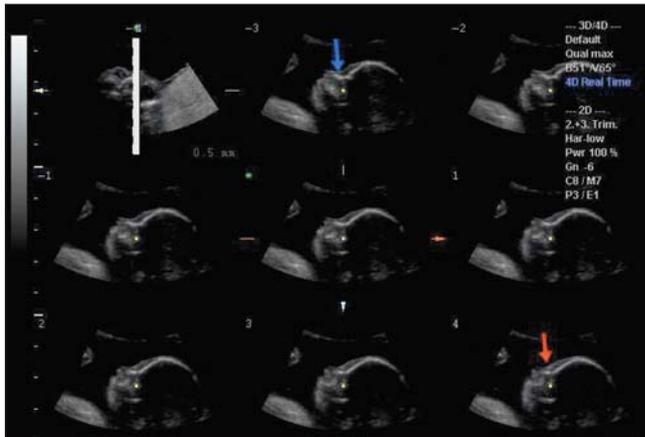


Fig. 6. La TUI (Tomographic Ultrasound imaging) consente di ottenere istantaneamente sezioni parallele a distanza variabile. In figura l’inizio e la fine delle immagini, corrispondenti ai vari piani sezionali paralleli, rappresentano rispettivamente le due ossa nasali, destro e sinistro. Si può notare la lieve, ma percepibile ipoplasia di uno dei due centri di ossificazione. Freccia blu: osso nasale sinistro normale. Freccia rossa: osso nasale destro ipoplasico.

Figure 6. Tomographic ultrasonography allows acquisition of parallel sections at variable distances. The left and right nasal bones are seen in the first and last sections, respectively. The bone on the right (red arrow) appears slightly hypoplastic. Blue arrow: Normal left nasal bone.

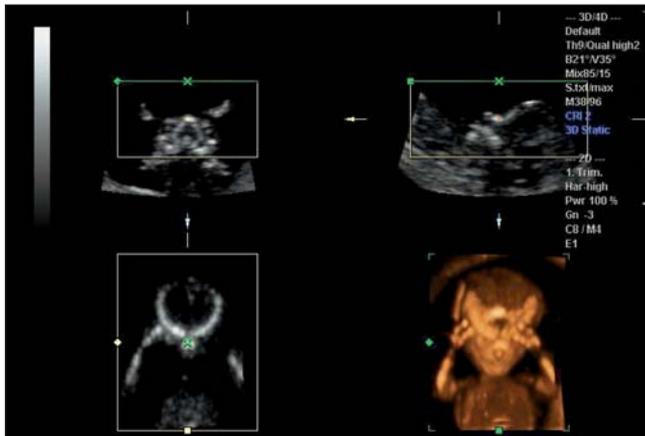


Fig. 8. Il riquadro A evidenzia il primo piano di sezione orientato in senso trasversale, quello B un secondo piano ortogonale al primo, quindi longitudinale ed il riquadro C raffigura una sezione coronale. La linea verde rappresenta il fronte della “ROI” o zona di interesse. I piccoli punti situati al centro di ogni quadro rappresentano markers di riferimento dello stesso particolare nelle varie sezioni. Per ogni piano sezionale è possibile variare l’orientamento della immagine agendo sugli assi x, y e z. L’ultima immagine rappresenta il risultato tridimensionale. Sono chiaramente visibili le due ossa nasali nei vari piani.

Figure 8. Panel A represents the first cross-sectional plane, Panel B shows a longitudinal section, and Panel C shows a frontal section. The green line represents the point at which the rendering calculation begins. The small points in the center of each image represent reference points of the same detail in the different sections. For each section, the orientation of the image can be modified by varying the x, y and z axes. The last image represents the three-dimensional reconstruction. The two nasal bones are clearly visible.

Combinando inoltre la rotazione sui tre assi, si potranno anche ottenere prospettive differenti di un dato particolare ed al tempo stesso utili dal punto di vista diagnostico (Fig. 9).

La versatilità della acquisizione quadridimensionale (4D) semplifica enormemente le acquisizioni, in quanto l'im-

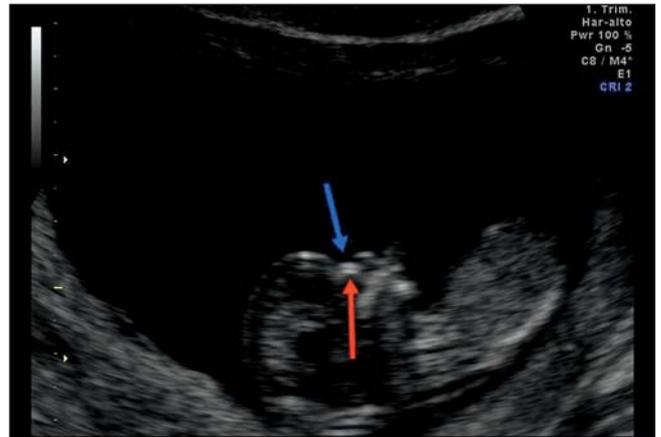


Fig. 7. In questa sezione longitudinale del viso fetale, al livello del distretto nasale, si identificano due strie iperecogene: la più superficiale corrispondente alla interfaccia liquido-pelle, mentre la sottostante rappresenta una delle due ossa nasali o il punto di contatto mediano dei due centri di ossificazione. Freccia blu: spot lineare originato alla interfaccia liquido-cute fetale. Freccia rossa: osso nasale.

Figure 7. In this longitudinal section of the fetal face, at the level of the nasal zone, two hyperechoic lines can be seen. The more superficial of the two represents the liquid - skin interface, while the deeper line represents one of the two nasal bones. Blue arrow: liquid - skin interface. Red arrow: nasal bone.

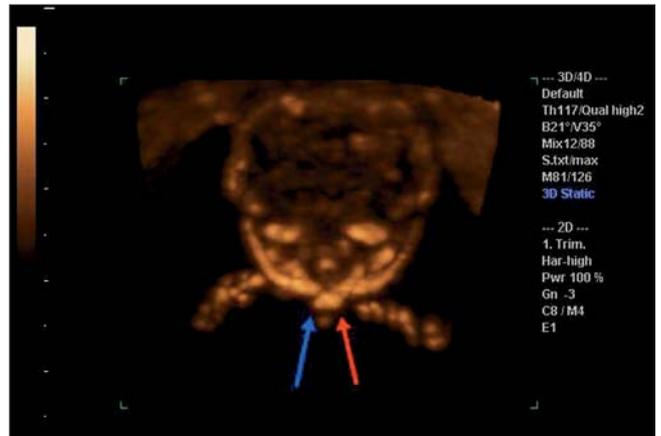


Fig. 9. In questa immagine si identificano le due ossa nasali visualizzate dall’alto, proiezione ottenuta facilmente manipolando opportunamente il volume acquisito. Freccia blu: osso nasale destro. Freccia rossa: osso nasale sinistro.

Figure 9. In this image the two nasal bones are seen from above. This projection can be obtained easily by manipulating the acquired volume. Blue arrow: right nasal bone. Red arrow: left nasal bone.

immagine viene ottenuta in tempo reale. Anche la sezione di partenza dalla quale viene acquisito il volume riveste importanza relativa, in quanto, ruotando i vari assi dell’immagine, si ottiene in pochi secondi l’immagine desiderata (Fig. 10)

Nel nostro studio, non si sono mai verificati problemi tecnici relativi alla corretta visualizzazione del soma facciale fetale e siamo in ogni caso riusciti a ricostruire in tempi ragionevoli l’anatomia nasale. In presenza di condizioni pratiche estremamente sfavorevoli (utero in posizione intermedia o retroversoflesso, imponente meteorismo, scarsa capacità dei tessuti materni a lasciarsi attraversare dagli ultrasuoni), potrebbe però essere di grande aiuto lo studio con sonda volumetrica endovaginale.

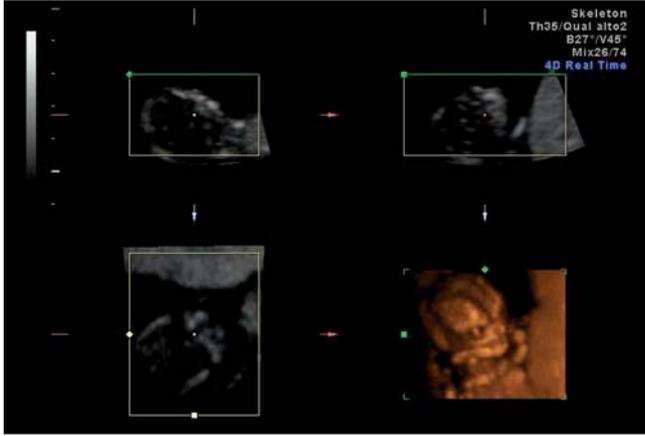


Fig. 10 a. La sezione di partenza non consente una immediata visualizzazione del distretto nasale, in quanto l'immagine renderizzata appare ruotata in senso sfavorevole.

Figure 10 a. The first section is rotated in a manner that does not allow immediate visualization of the nasal zone.

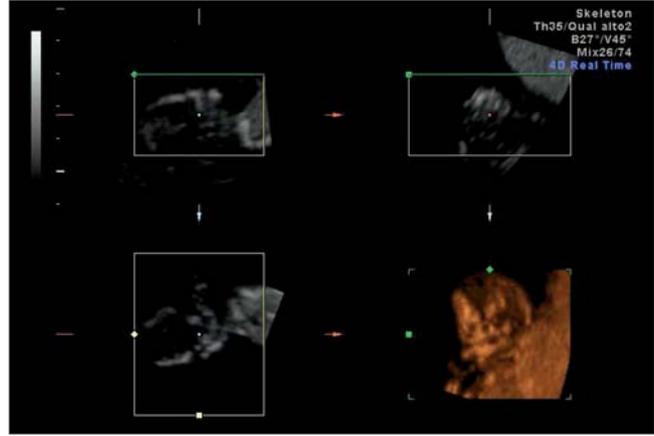


Fig. 10 b. In pochi secondi l'immagine può essere corretta agendo sugli assi x, y e z, ottenendo rapidamente la visualizzazione delle due ossa nasali.

Figure 10 b. In a few seconds, the image can be corrected by modifying the x, y and z axes, so that both nasal bones are clearly visualized.

Conclusioni

Dal nostro studio emerge la facilità con la quale è possibile ottenere, mediante ecografia quadrimensionale, una corretta immagine delle due ossa nasali fetali anche in epoca precoce (11-14 settimana), a patto che l'esame venga eseguito da un operatore esperto e dotato di apparecchiatura adeguata. Anche in base ai recenti dati della letteratura che hanno evidenziato che nei feti affetti da sindrome di Down possa essere assente o ipoplasico

anche un solo osso nasale, si delinea chiaramente la necessità di estendere la valutazione del distretto nasale ad ambedue i nuclei di ossificazione nasali. La scansione rigorosamente longitudinale, fino ad ora proposta come "conditio sine qua non" nello screening nasale fetale, non risulta idonea per una valutazione circostanziata anatomica della regione fronto-nasale. Ulteriori studi saranno invece necessari per stabilire le reali correlazioni fra la assenza - ipoplasia o presenza di una o ambedue le ossa nasali e la sindrome di Down.

Bibliografia

References

- 1) Keeling JW, Hansen BF, Kjaer I. Pattern of malformations in the axial skeleton in human trisomy 21 fetuses. *Am J Med Genet* 1997; 68: 466-471
- 2) Stempfle N, Hutten Y, Fredouille C, Brisse H, Nessmann C. Skeletal abnormalities in fetuses with Down's syndrome: a radiographic post-mortem study. *Pediatr Radiol* 1999; 29: 682-688
- 3) Tuxen A, Keeling JW, Reintoft I et al. A histological and radiological investigation of the nasal bone in fetuses with Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 22-26
- 4) Benoit B*, Chaoui R. Three-dimensional ultrasound with maximal mode rendering: a novel technique for the diagnosis of bilateral or unilateral absence or hypoplasia of nasal bones in second-trimester screening for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 19-24
- 5) Gonçalves LF, Espinoza J, Lee W et al. Phenotypic characteristics of absent and hypoplastic nasal bones in fetuses with Down syndrome: description by 3-dimensional ultrasonography and clinical significance. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 1619-1627
- 6) Lee W, Devore GR, Comstock CH, Kalache KD et al. Nasal bone evaluation in fetuses with Down Syndrome during the second and third trimesters of pregnancy. *J Ultrasound Med* 2003; 22: 55-60
- 7) Rembouskos G, Cicero S, Longo D, Vandecruys H, Nicolaidis KH. Assessment of the fetal nasal bone at 11-14 weeks of gestation by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 232-236
- 8) Sandikcioglu M, Molsted K, Kjaer I. The prenatal development of the human nasal and vomeral bones. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1994; 14: 124-134
- 9) Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaidis K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001; 358: 1665-1667
- 10) Cicero S, Dezerega V, Andrade E, Scheier M, Nicolaidis KH. Learning curve for sonographic examination of the fetal nasal bone at 11-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 135-137
- 11) Sonek JD. Nasal bone evaluation with ultrasonography: a marker for fetal aneuploidy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 11-15

Address correspondence:

Domenicantonio Maria Comparato
Tel. 3355319262
E-mail: domcomp@tin.it
Docente SIUMB Scuola Avanzata
di Ecografia Interventistica
ed Intraoperatoria di Napoli