

Translucencia nucal aumentada en las semanas 10-15 y cariotipo normal: pronóstico fetal

Alberto Galindo
Ángel Grañeras
José M. Puente
M^a Concepción
Carrera
Juan Arbués
Pedro de la Fuente

Unidad de
Fisiopatología Fetal
Departamento
de Obstetricia
y Ginecología
Hospital Universitario
"12 de Octubre"
Madrid

Correspondencia:
Alberto Galindo
Departamento de Obstetricia
y Ginecología
Hospital Universitario
"12 de Octubre"
Carretera de Andalucía
km 5,400
28041 Madrid
E- mail:
agalindo@hdoc.insalud.es

Resumen

Objetivo: estimar la prevalencia de evolución gestacional adversa y de anomalías congénitas en fetos euploides con translucencia nucal (TN) aumentada en las semanas 10-15.

Método: desde 1996 se ofrece de forma rutinaria la medición de la TN a las gestantes de nuestra Area Sanitaria. Cuando está aumentada (≥ 3 mm) y el cariotipo es normal se realiza un seguimiento ecográfico para excluir anomalías asociadas. En la serie se incluyen 161 fetos euploides con TN aumentada y evolución conocida de la gestación, siendo 152 válidos para estudio anatómico. Este se realiza preferentemente en las semanas 18-22 y en los 101 últimos casos incorporados también se hizo una ecocardiografía precoz (12-16 semanas). El seguimiento se completó con la necropsia y/o el examen pediátrico. Dicho seguimiento fue completo en el 97% de los casos. Revisamos retrospectivamente los resultados.

Resultados: la tasa de evolución gestacional adversa (interrupciones voluntarias del embarazo, muertes intrauterinas y postnatales) fue del 24% (38/161). El grosor medio de la TN en estos casos fue de 6.1 mm y en los supervivientes de 4,2 mm ($p < 0,001$, 99%IC). La prevalencia de anomalías asociadas fue del 26% (39/152), aumentando desde el 9% en aquellos con TN entre 3 y 3,9 mm hasta el 81% cuando la TN era ≥ 7 mm ($p < 0,001$, 99%IC). El grosor medio de la TN en los fetos con anomalías asociadas fue de 5.8 mm y en los que no las hubo fue de 4.1 mm ($p < 0,001$, 99%IC). La mayoría de las anomalías asociadas (38/39, 97%) se diagnosticaron o al menos se sospecharon prenatalmente, de forma correcta. Las anomalías cardíacas fueron las más comunes ($n=19$, 12,5%), detectándose la mayoría (89%) en la primera mitad del embarazo.

Conclusiones: los fetos euploides con TN aumentada tienen un riesgo significativamente aumentado de evolución gestacional adversa y de anomalías congénitas asociadas, fundamentalmente cardiopatías. Por ello, debe realizarse una vigilancia prenatal intensiva, siendo posible la detección prenatal y precoz de la mayoría de las anomalías asociadas.

Palabras clave: Translucencia nucal. Cariotipo normal. Anomalías congénitas.

Summary

Objective: to examine the prevalence of adverse pregnancy outcome and congenital anomalies in euploid fetuses with increased nuchal translucency (NT) thickness at 10-15 weeks.

Methods: since 1996 NT measurement is routinely offered to all pregnant women booking for pregnancy care at our Sanitary Area. An ultrasound surveillance is offered to those cases with increased NT (≥ 3 mm) and normal karyotype, in order to exclude associated defects. This series includes 161 euploid fetuses with increased NT and known pregnancy outcome, of which 152 were available for anatomical examination. The follow-up scan for structural survey is mainly performed at 18-22 weeks and in the last 101 cases enrolled an additional scan at 12-16 weeks was also carried out. The follow-up included the findings at the necropsy or in the pediatric examination. A complete follow-up was achieved in 97%. We retrospectively review the results.

Results: the rate of adverse pregnancy outcome (terminations of pregnancy, intrauterine and postnatal deaths) was 24% (38/161). Mean NT thickness in these cases was 6.1 mm while in survivors it was 4.2 mm ($p < 0.001$, 99%CI). The prevalence of associated defects was 26% (39/152), increasing from 9% in those with NT thickness of 3-3.9 mm to 81% when NT ≥ 7 mm ($p < 0.001$, 99%CI). Mean NT thickness in fetuses with associated defects was 5.8 mm while in those without defects it was 4.1 mm ($p < 0.001$, 99%CI). Most of the defects (38/39, 97%) were accurately diagnosed, or at least suspected, antenatally. Major cardiac defects were the most common ($n=19$, 12.5%), the majority (89%) being detected in the first half of pregnancy.

Conclusions: euploid fetuses with increased NT thickness have a significantly increased risk of adverse pregnancy outcome and associated congenital abnormalities, mainly major cardiac defects. Therefore, this marker constitutes an indication for specialist prenatal surveillance, including echocardiography. Most of the structural defects can be prenatally detected, even at early stages of pregnancy.

Key words: Nuchal translucency. Normal karyotype. Congenital abnormalities.

Introducción

La medición de la translucencia nucal (TN) fetal entre las semanas 10 y 15 de gestación, posible tanto por vía transabdominal como transvaginal, ha demostrado ser un método sensible y eficaz para el diagnóstico de las anomalías cromosómicas¹. La combinación de este marcador con la edad materna permite la detección precoz de la mayoría de las aneuploidías más comunes habiéndose por ello incorporado a la mayoría de los programas de cribado de cromosopatías². Sin embargo, es importante aclarar el significado que tiene una TN aumentada cuando el resultado del estudio cromosómico es normal.

Existen una serie de estudios³⁻¹² y observaciones aisladas¹³⁻²³ que han asociado el aumento de la TN con un incremento del riesgo de anomalías congénitas no cromosómicas como malformaciones cardíacas y otros defectos estructurales, síndromes genéticos y determinadas enfermedades monogénicas. Además, en un amplio estudio retrospectivo pudo observarse que en este grupo de fetos es más probable una evolución gestacional adversa, incluyendo abortos precoces y muertes intrauterinas, muchas de ellas asociadas con un amplio espectro de defectos detectables prenatalmente⁷. Este riesgo es tanto más elevado cuanto mayor sea la TN.

Por ello, existe una considerable incertidumbre sobre el significado de este marcador que se acrecienta cuando el resultado del estudio cromosómico es normal y que se traduce en una considerable preocupación para los padres. De esto se deduce que el aumento de la TN constituye una importante indicación para realizar exploraciones ecográficas detalladas e incluso estudios genéticos que permitan la detección precoz de muchas de estas anomalías congénitas.

El objetivo de este trabajo es analizar la tasa de evoluciones gestacionales adversas y la prevalencia de malformaciones congénitas y/o síndromes genéticos en los fetos con TN aumentada en las semanas 10-15 y en los que el estudio cromosómico fue normal.

Pacientes y método

Aunque en nuestro medio los primeros casos recogidos y bien documentados de fetos con TN aumentada y cariotipo normal son del año 1994, es en 1996 cuando la ecografía del I trimestre con medición del grosor de la TN se incorpora al programa de detec-

ción prenatal de las cromosopatías de nuestra Área Sanitaria. A partir de ese momento es ofrecida de forma sistemática a las gestantes vigiladas en nuestras consultas prenatales y aumenta por tanto el número de casos de TN aumentada diagnosticados. Asimismo, nuestro Hospital es un centro terciario, de referencia para patología fetal y neonatal. Por ello, desde sus correspondientes centros son también remitidas a nuestra Unidad de Diagnóstico Prenatal las gestantes en las que se detecta un aumento de la TN en la ecografía básica del I trimestre, con el fin de estudiar el cariotipo fetal, realizar una exploración anatómica fetal detallada y establecer el adecuado seguimiento ecográfico en cada caso. En los casos en que existe un aumento del grosor de la TN y el estudio cromosómico es normal, el protocolo de seguimiento incluye la realización de nuevas exploraciones ecográficas en el II trimestre (semanas 18-22) y en el III trimestre (semanas 32-34). A partir de 1999 se añade a este esquema la ecocardiografía precoz, en las semanas 12-16. Esta puede ser coincidente en el tiempo con la observación de la TN aumentada mientras que en otros casos se realiza pocos días o semanas después.

Los datos demográficos y los ecográficos, incluyendo la edad gestacional, el grosor de la TN y el resto de hallazgos, se incluyen en la base de datos apropiada en el momento de la exploración. Los resultados del cariotipo y los correspondientes a la evolución del embarazo son también introducidos tan pronto como son conocidos.

Para la realización de este trabajo hemos recuperado de nuestro archivo todas aquellas gestaciones con TN aumentada (≥ 95 percentil para la edad gestacional, prácticamente equivalente a ≥ 3 mm) entre las semanas 10-15, con estudio cromosómico normal y evolución conocida de la gestación, comprendidas entre Abril de 1994 y Mayo de 2002. La edad gestacional fue calculada a partir de la fecha del último período menstrual, confirmada con la medición de la longitud craneo-caudal del feto en un corte sagital medio y corregida si la diferencia era superior a 7 días. La determinación de la TN se realizó en todos los casos en un plano sagital del feto midiendo la máxima zona econegativa entre el borde interno de la piel y el margen externo del tejido celular situado sobre la columna cervical, utilizando transductores tanto transabdominales como transvaginales¹. Las características descritas estaban presentes en 161 gestaciones. De estas, nueve (6%) no fueron válidas para el estudio anatómico fetal al producirse un aborto espontáneo precoz antes de realizar una ecografía morfológica detallada y tampoco resultar posible el estudio necrópsico por la

fragmentación del material obtenido. No obstante, en estos casos también se realizó técnica invasiva para estudio cromosómico con resultado normal. Por tanto, desde el punto de vista estadístico, estos casos pudieron ser incluidos en el cálculo de evoluciones gestacionales adversas pero no en el de la prevalencia de malformaciones y/o síndromes genéticos asociados al aumento de la TN en fetos euploides.

En las 152 gestaciones restantes pudo realizarse un adecuado seguimiento ecográfico (al menos una ecografía morfológica completa). La vigilancia de todas estas gestaciones evolutivas incluyó el estudio anatómico detallado y la realización de una ecocardiografía, fundamentalmente en el II trimestre (semanas 18-22), analizando el situs, posición del corazón, imagen de "cuatro-cámaras" y la ordenación segmentaria (tractos de salida, arcos aórtico y ductal y retorno venoso sistémico y pulmonar) combinando exploración bidimensional y estudio Doppler pulsado y color. El modo M fue utilizado ocasionalmente. La exploración morfológica fue repetida en el III trimestre (semanas 32-34) con el fin de poder detectar posibles anomalías de aparición o expresividad tardía. En los últimos 101 casos incluidos en el estudio se realizó además una ecocardiografía precoz, entre las semanas 12 y 16, que fue considerada completa y satisfactoria cuando pudo analizarse lo descrito previamente para el II trimestre, para lo cual se utilizaron de forma combinada la exploración transabdominal y la transvaginal. El seguimiento fue completado incluyendo los hallazgos observados en la necropsia y/o en el examen pediátrico realizado en los 3 primeros meses de vida. El diagnóstico de las asociaciones malformativas sindrómicas se realizó postnatalmente basándose en los aspectos clínicos de los mismos, tanto precoces como tardíos, y en la historia clínica de la pareja. En la mayoría de los casos, el parto tuvo lugar en nuestro Hospital. En aquellos en que tuvo lugar en otro centro, se recurrió al contacto telefónico con este o bien directamente con la pareja para conocer dicha evolución.

Tabla 1.
Datos epidemiológicos

Nº de fetos euploides con TN aumentada	161
Nº de fetos válidos para estudio anatómico	152
Período de estudio	Abril 1994 - Mayo 2002
Edad materna, media (rango)	32 (17-44) 32% \geq 35 años
Edad gestacional al medirse la TN (sem), media (rango)	12,9 (10-15)
Grosor TN (mm), media (rango)	4,7 (3 - 15)
Seguimiento completo	148/152 (97%)

El estudio del cariotipo se realizó en la mayoría de los casos prenatalmente (156, 97%), mediante amniocentesis (133 casos, 83%), biopsia corial (19, 12%) o funiculocentesis (en 4 pacientes que habían rechazado otras técnicas invasivas previamente). En los 5 casos restantes los padres desestimaron la realización del estudio, determinándose postnatalmente la necesidad de su análisis en función de los hallazgos de la exploración clínica neonatal. El estudio de la microdelección 22q11 fue también realizado cuando se consideró indicado (básicamente ante el hallazgo de cardiopatías conotruncales) y fue negativo en todos los casos.

En este estudio evaluamos la tasa de evoluciones gestacionales adversas y la prevalencia de malformaciones congénitas y/o síndromes genéticos en aquellos fetos cromosómicamente normales con TN aumentada en las semanas 10-15. Calculamos la prevalencia de evolución gestacional adversa (incluyendo interrupciones voluntarias del embarazo-IVE por anomalías fetales, muertes intrauterinas -precoces y tardías- y postnatales) y de supervivientes en función del grosor de la TN. Analizamos la prevalencia de malformaciones anatómicas y/o síndromes genéticos en cada uno de los grupos anteriores y también en relación al grosor de la TN. Las anomalías morfológicas menores (quistes de plexos coroideos, focos ecogénicos intracardíacos, pielectasias, cardiopatías leves como pequeños defectos septales o anomalías valvulares leves) se excluyeron de los cálculos estadísticos. A efectos de clasificación, en los casos en que existían varias anomalías anatómicas en el mismo feto se consideró como defecto principal el más probablemente relacionado con la génesis del aumento de la TN⁷. Así, por ejemplo, los defectos cardíacos fueron siempre considerados los más importantes salvo los presentes en el síndrome de Noonan en cuyo caso este fue considerado como entidad principal.

Los datos epidemiológicos aparecen resumidos en la Tabla 1. La edad gestacional media en la que se midió la TN fue 13 semanas (rango 10-15). Hubo tres fetos con TN aumentada diagnosticados en la semana 10 (2%), 18 en la semana 11 (11%), 45 en la semana 12 (28%), 42 en la semana 13 (26%), 36 en la semana 14 (22%) y 17 en la semana 15 (11%). La mayoría de las pacientes incluidas en el estudio (118, 73%) eran atendidas en nuestra Area Sanitaria, a la que acudían para los controles obstétricos y ecográficos habituales mientras que el resto (43, 27%) fueron referidas desde sus correspondientes centros tras la identificación de la TN aumentada.

Se utilizó ultrasonografía bidimensional cumplimentada Doppler pulsado convencional y color con los

ecógrafos Acuson XP128-10 (Mountain View, California) y General Electric Logic 400 y 500 (GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin) con sondas multifrecuencia entre 5.0-7.5MHz (transvaginal) y 3.5-5.0 MHz (convex transabdominal). Todas las exploraciones fueron registradas en un video S-VHS. Se realizó un estudio estadístico descriptivo utilizando un paquete básico (Stat-view 512, Microsoft) a partir de los datos introducidos en una base adecuada (FileMaker 4.1, Microsoft) utilizando un ordenador personal Dell Latitude.

Resultados

La búsqueda en el archivo informático identificó 161 fetos con TN aumentada (≥ 3 mm) a una edad gestacional media de 13 semanas (rango, 10-15 semanas) y con cariotipo normal. El grosor medio de la TN fue 4.7 mm (rango, 3-15 mm). En cinco casos (3%) era una gestación gemelar bicorial con TN aumentada en sólo un gemelo. El resto eran gestaciones únicas.

Evolución gestacional adversa

La evolución de las 161 gestaciones está reflejada en la Tabla 2. La tasa global de evolución gestacional adversa fue del 24%, agrupando IVE y muertes intrauterinas y postnatales. El grosor medio de la TN en estos casos fue 6.1 mm (rango, 3-15 mm) y en los supervivientes fue 4.2 mm (rango, 3-8 mm) ($p < 0.001$, 99%IC). La probabilidad de evolución adversa dependió directamente del grosor de la TN siendo tanto más probable cuanto mayor fue la TN.

Hubo 23 IVE (14%), 13 muertes intrauterinas (8%) y 2 muertes postnatales (1%). La indicación en todos los casos de IVE fue el diagnóstico de defectos estructurales (Tabla 3). Las muertes intrauterinas se diagnosticaron a una edad gestacional media de 16 semanas (rango, 11-27 semanas), sucediendo todas

salvo una en la primera mitad del embarazo. En tres casos existían malformaciones anatómicas, detectadas prenatalmente (Tabla 3). En otro caso no se apreciaron defectos estructurales ni prenatal ni postnatalmente y en los nueve restantes no fue posible determinar si existían defectos asociados, al producirse la muerte fetal antes de la realización de una ecografía morfológica detallada y no ser informativo el estudio postmortem por la fragmentación del material tras el legrado. Las dos muertes postnatales correspondieron a sendos recién nacidos con hidrops no-inmune (HNI), ambos diagnosticados prenatalmente (Tabla 3). En el primero de ellos, con TN de 7 mm en la semana 14, se diagnosticó en la semana 18 un canal atrio-ventricular y posteriormente en la semana 32 un HNI debido a un quilotórax bilateral. En la semana 33 se realizó una cesárea extrayendo un recién nacido vivo hidrópico de 2000 gramos que falleció a las pocas horas por insuficiencia respiratoria. En el segundo, con TN de 9 mm en la semana 14, se detectó en la semana 22 la existencia de edema subcutáneo cefálico y derrame pericárdico, a lo que se añadió en la semana 26 una ascitis leve, resultando normales los estudios ecográficos e invasivos encaminados a alcanzar un diagnóstico etiológico. En la semana 31 se realizó una cesárea en su Hospital por un registro cardiotocográfico no reactivo obteniéndose un recién nacido de 1500 gramos. Tras una evolución inicial satisfactoria, comenzó un cuadro de deterioro multisistémico progresivo que concluyó en la muerte del paciente a los 2 meses de vida, sin haberse determinado la causa. En la Tabla 4 se resume la relación entre la evolución de la gestación y las malformaciones y/o síndromes genéticos asociados.

Malformaciones congénitas y/o síndromes genéticos

Estaban presentes en 39 (26%) de los 152 casos válidos para el estudio de defectos asociados, aumentando la prevalencia desde el 9% en aquellos con TN entre 3 y 3,9 mm hasta el 81% en los que

Grosor de la TN	Nº fetos	IVE N (%)	MI N (%)	MP N (%)	Superv. N (%)	Superv. sin AC N (%)
$\geq 3 - 3,9$ mm	57	3 (5)	1 (2)	-	53 (93)	51 (89)
4,0 - 4,9 mm	46	4 (9)	4 (9)	-	38 (82)	36 (78)
5,0 - 5,9 mm	25	4 (16)	2 (8)	-	19 (76)	16 (64)
6,0 - 6,9 mm	15	3 (20)	3 (20)	-	9 (60)	6 (40)
≥ 7 mm	18	9 (50)	3 (17)	2 (11)	4 (22)	3 (17)
Total	161	23 (14)	13 (8)	2 (1)	123 (77)	112 (70)

TN: translucencia nucal; IVE: interrupción voluntaria del embarazo; MI: muerte intrauterina; MP: muerte postnatal; Superv: Supervivientes; AC: anomalías congénitas

Tabla 2. Tasas de interrupciones voluntarias de la gestación, muertes fetales intrauterinas, muertes postnatales y supervivientes (totales y sin anomalías) en función del grosor de la translucencia nucal

Tabla 3.
Malformaciones anatómicas
y síndromes genéticos
diagnosticados en fetos con
translucencia nucal
aumentada y cariotipo
normal (ordenación según
el defecto más importante)

Caso	TN (mm)	EG (sem)	Hallazgos ecográficos prenatales	Diagn. (sem)	Evolución	Diagnóstico postnatal
1	5,7	10	Atresia tricúspide	16	IVE	Confirmación *
2	6,5	11	Atresia tricúspide	18	Muerte IU 20 sem.	Confirmación *
3	6	13	Atresia tricúspide	20	IVE	Confirmación *
4	3	13	SVIH (atresia mitral)	21	IVE	Confirmación *
5	5	13	SVIH (atresia mitro-aórtica)	13	IVE	Confirmación *
6	7	12	SVIH (atresia aórtica), AUU	20	IVE	Confirmación *
7	3	11	SVIH (atresia aórtica) Encefalocele occipital	15	IVE	Confirmación *
8	3	12	SVIH (atresia mitral),DSVD, displasia renal bilateral	16	IVE	Confirmación *
9	7	14	Canal AV	18	HNI (32 sem.) Muerte postnatal	Confirmación *
10	3	10	Canal AV, hidronefrosis derecha	20	Vive	Confirmación **
11	8	15	Canal AV, sdr. heterotaxia, HNI, Agenesia ductus venoso	16	IVE	No disponible
12	6	13	Canal AV, DSVD, sdr. heterotaxia, displasia renal	20	IVE	Confirmación *
13	6	12	Estenosis pulmonar crítica	33	Vive	Confirmación **
14	4	12	L-TGA, anomalía Ebstein, AUU	21	IVE	Confirmación *
15	8	13	Tetralogía Fallot-atresia pulmonar, onfalocele, displasia renal	15	IVE	Confirmación *
16	6	13	Sdr. de coartación, agenesia de cuerpo caloso	34	Vive	Confirmación ** (Coartación de aorta)
17	7	12	Divertículo ventrículo izqdo Pentalogía de Cantrell	19	Vive	Confirmación **
18	7	12	Ectopia cordis, CPA-M	12	Muerte IU 15 sem.	No disponible
19	4	12	Ectopia cordis, CPA-M	12	IVE	Confirmación *
20	7	14	HDI	14	IVE	Confirmación *
21	5	13	HDI, AUU	13	IVE	Confirmación *
22	5	14	HDI, hemimelia MM superiores	14	IVE	No disponible
23	5	11	HDI, sdr. regresión caudal, AUU	20	Muerte IU 27 sem.	Confirmación *
24	8	15	MAQ III izquierda, hidrotórax	15	IVE	Confirmación *
25	4	13	Displasia esquelética (micromelia severa, tórax corto), displasia renal	21	IVE	Acondrogénesis II
26	5	12	Displasia esquelética (acortamiento MM, fémures curvos, cifoescoliosis), ventriculomegalia	18	Vive	Condrodisplasia punctata no rizomélica (Conradi-Hünermann)
27	7,7	12	Displasia esquelética (tórax corto, acortamiento MM, cifoescoliosis)	20	IVE	Displasia espínulo-epifisaria congénita
28	11	13	Sdr. pterigium múltiple letal	14	IVE	Confirmación *
29	9	12	HNI	18	IVE	Confirmación *, linfangiectasia pulmonar
30	4	12	Miocardopatía dilatada, CIR, hidramnios, criptorquidia	33	Vive	Confirmación ** Sdr. Noonan
31	9	14	CIV (2mm), derrame pleural, AUU, engrosamiento nucal	20	IVE	Confirmación * Sdr. Noonan
32	4	13	Derrame pleural, HNI, fémur corto	15, 19	IVE	Confirmación * Sdr. Noonan
33	5	13	Fémur corto, micrognatia, cuello corto, criptorquidia, CIR, hidramnios	19, 28	Vive	Confirmación ** Sdr.Noonan, estenosis pulmonar (3 ^{er} mes)
34	9	14	HNI leve, idiopático	22, 27	Muerte postnatal	HNI idiopático
35	6	11	CPA-M, labio leporino, ventriculomegalia	17	IVE	No disponible
36	3	14	Ventriculomegalia leve	28	Vive	Confirmación **
37	6	12	Displasia quística riñón dcho	20	Vive	Confirmación **
38	4	14	Onfalocele	14	Vive	Confirmación **. Sdr. Shprintzen-Goldberg
39	5	14	No	-	Vive	Sdr. Smith-Lemli-Opitz

*En la necropsia; **postnatal; EG: edad gestacional en la que se midió la translucencia nucal; IVE: interrupción voluntaria del embarazo; IU: intrauterina; SVIH: síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico; AUU: arteria umbilical única; DSVD: doble salida del ventrículo derecho; Canal AV: canal atrioventricular; HNI: hidrops no inmune; L-TGA: transposición corregida de grandes arterias; Sdr síndrome; CPA-M: complejo pared abdominal-miembros; HDI: hernia diafrágica izquierda; MM: miembros; MAQ: malformación adenomatosa quística; CIR: crecimiento intrauterino retardado; CIV: comunicación interventricular.

Evolución	Malformaciones congénitas y/o síndromes genéticos			
	Nº de fetos	No (%)	Sí (%)	Desconocido (%)
IVE*	23	-	23 (100)	-
Muerte intrauterina	13	1 (8)	3 (23)	9 (69)
Muerte postnatal	2	-	2 (100)	-
Supervivientes	123	112 (91)	11 (9)	-
Total	161	113 (70)	39 (24)	9 (6)

*IVE: interrupción voluntaria del embarazo

la TN era ≥ 7 mm ($p < 0,001$, 99%IC). En la Tabla 5 se expone el número de fetos en cada intervalo de grosor de la TN y la correspondiente prevalencia de defectos asociados. El grosor medio de la TN en los fetos con anomalías asociadas fue 5,8 mm (rango, 3-11 mm) y en los que no las hubo fue 4.1 mm (rango, 3-8 mm) ($p < 0,001$, 99%IC).

En la Tabla 3 se resumen los defectos asociados existentes en los fetos con TN aumentada y el momento en el que fueron diagnosticados, el grosor de la TN y la edad gestacional en la que se midió, la evolución de la gestación y el diagnóstico final bien tras la necropsia o después del examen neonatal. Las cardiopatías congénitas fueron los defectos asociados más comunes: hubo 19 casos (12.5%) y representaron el 49% de todas las anomalías diagnosticadas (casos 1-19, Tabla 3), aumentando la prevalencia desde el 7% en aquellos con TN entre 3 y 3.9 mm hasta el 38% en los que la TN era ≥ 7 mm. Todas fueron diagnosticadas prenatalmente, a una edad gestacional media de 19 semanas (rango, 12-34 semanas), detectándose la mayoría (17/19, 89%) en la primera mitad del embarazo. En 9 casos se trataba de cardiopatías aisladas y en los 10 casos restantes existían malformaciones asociadas. En el primer subgrupo de 51 fetos con TN aumentada a los que no se realizó de forma sistemática ecocardiografía precoz hubo seis cardiopatías (12%) (casos 3, 4, 9, 12, 16 y 19, Tabla 3), detectadas a una edad gestacional media de 21 semanas (rango, 12-34 semanas). En el segundo subgrupo de 101 fetos a los que sí se hizo ecocardiografía precoz hubo una tasa similar de cardiopatías (13, 13%) (casos 1, 2, 5-8, 10, 11, 13-15, 17, 18, Tabla 3), diagnosticadas a una edad gestacional media de 18 semanas (rango, 12-33 semanas). En la mayoría (7, 54%) el diagnóstico se hizo en dicha exploración precoz y prácticamente en todos (12, 92%) el diagnóstico se hizo ≥ 22 semanas. De todas las cardiopatías solamente en dos la detección fue tardía (III trimestre), siendo ambas anomalías de común detección tardía (casos 13 y 16, Tabla 3). Aunque el espectro de cardiopatías detectadas fue muy amplio, tres fueron los tipos más frecuentemente observados: ventrículo izquierdo hipoplásico (cinco

casos), canal atrio-ventricular (cuatro casos) y atresia tricúspide (tres casos). En relación con la severidad de los defectos y la precocidad diagnóstica, la tasa de pérdidas fetales y/o muertes neonatales fue muy elevada (15/19, 79%) debido básicamente al alto porcentaje de IVE (12/19, 63%). En la mayoría (17/19, 89%) se confirmó plenamente el diagnóstico prenatal mientras que en dos casos no se realizó necropsia: en uno por tratarse de una muerte intrauterina precoz de uno de los fetos de un embarazo gemelar que siguió su curso normal tras aquella y en el otro por realizarse la IVE en un centro sin disponibilidades para hacer un examen adecuado.

En orden de frecuencia, el segundo grupo de anomalías asociadas a la TN aumentada lo constituyen malformaciones que cursan con compromiso torácico o mediastínico: estaban presentes en ocho casos (5%) y representaron el 21% de todas las anomalías diagnosticadas (casos 20-27, Tabla 3). Aquí se incluyen los fetos con hernia diafragmática congénita (cuatro casos), malformación adenomatosa quística con derrame pleural (un caso) y las displasias esqueléticas con afectación torácica (tres casos). La detección del defecto se hizo en todos prenatalmente pero el diagnóstico final del tipo de displasia esquelética se hizo postnatalmente. La edad gestacional media en el diagnóstico fue 17 semanas (rango, 13-21 semanas). En la mayoría (6/8, 75%) los padres solicitaron la IVE. Existe estudio postnatal de todos salvo de uno en el que la IVE se realizó en un centro sin recursos para hacer un adecuado examen necrópsico.

El tercer grupo de anomalías asociadas al aumento de la TN lo forman entidades en las que existe una alteración del drenaje linfático bien por un desarrollo anormal del sistema linfático o bien por una alteración de la motilidad fetal: estaban presentes en seis casos (4%) y representaron el 15% de todas las anomalías diagnosticadas (casos 28-33, Tabla 3). Aquí se incluyen los fetos con síndrome de pterigium múltiple que cursa con aquinesia (un caso), HNI con linfangiectasia pulmonar (un caso) y los afectados de síndrome de Noonan (cuatro casos). En el primero de ellos, el diagnóstico prenatal fue confirmado íntegramente en la necropsia. Del segundo existía tam-

*Tabla 4.
Relación entre la evolución de la gestación y la tasa de malformaciones congénitas y/o síndromes genéticos en fetos euploides con translucencia nucal aumentada*

bién diagnóstico prenatal si bien la etiología linfática del hidrops se estableció en el examen post-mortem. Por último, aunque en todos los casos de síndrome de Noonan se habían identificado prenatalmente diferentes anomalías comunes en dicha entidad, el diagnóstico de certeza se hizo postnatalmente en base a los hallazgos clínicos y anatómicos presentes. El diagnóstico se vió facilitado en dos casos al existir sendas anomalías cardíacas frecuentes en este síndrome, una de ellas expresiva ya intraútero (miocardiopatía dilatada) mientras que la otra se detectó en el tercer mes de vida (estenosis pulmonar). La edad gestacional media en el diagnóstico en este grupo fue 20 semanas (rango, 14-33 semanas), si bien en los fetos con síndrome de Noonan algunos hallazgos prenatales se hicieron evidentes en exploraciones sucesivas. En la mayoría de los casos (4/6, 67%) los padres solicitaron la IVE.

Finalmente, hubo un grupo formado por una miscelánea de defectos estructurales, síndromes malformativos y anomalías metabólicas: estaban presentes en 6 casos (4%) y representaron el 15% de todas las anomalías diagnosticadas (casos 34-39, Tabla 3). En la mayoría (5/6, 83%) la detección del defecto se hizo prenatalmente pero en el caso de los síndromes el diagnóstico final se hizo postnatalmente: en el caso del síndrome de Shprintzen-Goldberg, prenatalmente se había detectado el onfalocelo y tras el nacimiento se identificaron las otras anomalías características de esta entidad (faciales y de la vía aérea superior) mientras que en el caso del síndrome de Smith-Lemli-Opitz el diagnóstico fue íntegramente postnatal, existiendo una única ecografía morfológica en la semana 19 en la que no se observaron anomalías. La edad gestacional media en el diagnóstico de los casos detectados prenatalmente fue 20 semanas (rango, 14-28 semanas). En este subgrupo sobrevivieron la mayoría (4/6, 67%). Existe estudio postnatal de todos salvo de uno en el que los padres rechazaron la necropsia aunque la simple inspección externa permitía confirmar algunas de las anomalías diagnosticadas.

En resumen, la mayoría de las anomalías asociadas (38/39, 97%) se diagnosticaron o al menos se sos-

pecharon prenatalmente: el estudio postnatal confirmó plenamente el diagnóstico prenatal en la mayoría (23 casos, 61%) y en 11 casos (29%) aportó los datos necesarios para establecer una categoría diagnóstica concreta. Esto fue particularmente cierto en las displasias esqueléticas y para los síndromes genéticos. Por último, en cuatro casos no fue posible disponer de necropsia ni de seguimiento ecográfico. La edad gestacional media en la que se detectaron las anomalías fue 19 semanas (rango, 12-34 semanas) diagnosticándose la mayoría (34/38, 89%) en la primera mitad del embarazo. Solamente en un caso (caso 39, Tabla 3) el diagnóstico fue íntegramente postnatal. En este grupo, la tasa de pérdidas fetales y neonatales fue muy alta (28/39, 72%) debido básicamente al elevado número de IVE (23 casos) y de los 11 supervivientes la mayoría tienen discapacidades importantes (casos 26, 30, 33, 38 y 39, Tabla 3) y/o que incluso han precisado reparación quirúrgica (casos 10, 13, 16, 17 y 38, Tabla 3).

El seguimiento fue completo en los 113 fetos euploides con TN aumentada y sin anomalías asociadas. Por tanto, se dispone de seguimiento completo de la inmensa mayoría de los fetos con TN aumentada válidos para el estudio de anomalías asociadas (148/152, 97%).

Discusión

Este estudio confirma que los fetos con TN aumentada y cariotipo normal tienen un mayor riesgo de evolución gestacional adversa y de defectos estructurales, siendo tanto mayor este riesgo cuanto mayor sea la TN (Tablas 2 y 5). Dicha evolución gestacional adversa se relaciona habitualmente con la presencia de anomalías congénitas, detectables la mayoría prenatalmente mediante ecografía. La consecuencia clínica más importante es que en estas gestaciones debe realizarse un seguimiento ecográfico especial que comience con una exploración precoz (semanas 13-16), que incluya ecocardiografía, y que debe complementarse con un nuevo estudio morfológico fetal en el II trimestre (semanas 18-22). Si ambos son normales, puede considerarse bajo el riesgo de evolución adversa, aunque es recomendable realizar otra ecografía en el III trimestre (semanas 32-34) para la detección de eventuales anomalías de expresividad tardía.

El espectro de anomalías descritas en fetos con TN aumentada es muy amplio⁴⁻²⁹. Aunque algunas de las anomalías han sido observadas en sólo una oca-

Tabla 5.
Tasa de malformaciones congénitas y/o síndromes genéticos en fetos euploides con translucencia nucal (TN) aumentada en función del grosor de la translucencia nucal

Malformaciones congénitas y/o síndromes genéticos			
Grosor de la TN	Nº de fetos	N	(%)
≥ 3 - 3,9 mm	56	5	(9)
4,0 - 4,9 mm	42	6	(14)
5,0 - 5,9 mm	25	8	(32)
6,0 - 6,9 mm	13	7	(54)
≥ 7 mm	16	13	(81)
Total	152	39	(26)

sión y carecen de una relación lógica con el aumento de la TN, con lo que su asociación con ésta puede ser pura coincidencia, sí existe una relación estadísticamente probada entre algunas anomalías congénitas y el aumento de grosor de la TN. Diferentes mecanismos fisiopatológicos permiten explicar esta asociación:

- disfunción cardíaca secundaria a defectos estructurales del corazón y grandes vasos.
- anomalía del drenaje linfático secundaria a una alteración de los movimientos fetales o por un desarrollo anormal o retardado del sistema linfático.
- congestión venosa de la cabeza y cuello secundaria a la compresión del cuerpo en un síndrome de bandas amnióticas o al aumento de presión mediastínica que tiene lugar en los fetos con hernia diafragmática o con displasias esqueléticas con afectación torácica.
- alteración de la composición del tejido conectivo subcutáneo, anemia o hipoproteinemia.

En nuestra serie, se acumulan efectivamente anomalías congénitas que en la mayoría de los casos se pueden encuadrar dentro de estos mecanismos y cuya prevalencia en este grupo de fetos es muy superior a la de la población general. Es, por tanto, altamente probable que exista una relación entre estas anomalías y la TN aumentada⁷, si bien el número de casos descritos hasta la fecha es todavía escaso como para poder extraer conclusiones firmes.

La asociación entre una TN aumentada y defectos estructurales más sólidamente probada es con las cardiopatías congénitas. Inicialmente fueron los estudios anatomopatológicos los que pusieron de manifiesto que en los fetos con TN aumentada, con o sin cromosomopatía, la prevalencia de las malformaciones cardíacas mayores estaba incrementada³⁰⁻³². Posteriormente, en un estudio en el que se incluían 1389 fetos euploides con TN aumentada se observó que la prevalencia de dichas cardiopatías graves aumentaba de forma exponencial con el espesor de la TN³². En los últimos años, nuevas series han confirmado esta asociación en fetos euploides pudiéndose diagnosticar la mayoría de los defectos cardíacos prenatalmente mediante ecocardiografía^{11,12,30,33,34}. Nuestros resultados confirman esta asociación y son similares a los publicados por otros grupos^{8-10,32-34}. En este grupo de fetos la prevalencia de cardiopatías graves es aproximadamente diez veces superior a la de la población general³⁵ y también es superior a la de las gestantes diabéticas o con antecedentes de cardiopatía, indicaciones ambas clásicas de ecocardiografía³⁶. Por ello, el au-

mento de la TN constituye una nueva indicación para realizar ecocardiografía y los fetos euploides con TN aumentada deben ser considerados un grupo con alto riesgo de cardiopatías^{3,5,7,8,33}. Incluso se ha apuntado el valor de la TN como test de cribado de las anomalías cardíacas: en un amplio estudio retrospectivo con casi 30000 fetos euploides, el 55% de los fetos con cardiopatías graves tuvieron una TN aumentada entre las semanas 10 y 14³⁴. Estos resultados no han sido confirmados en otros estudios prospectivos más recientes que, aunque de nuevo han confirmado la relación entre la TN aumentada y las cardiopatías, han observado que la TN está aumentada en un porcentaje mucho menor de los fetos con cardiopatías, siendo todavía la exploración cardíaca básica del II trimestre (imagen de “4-cámaras” y tractos de salida) el mejor método de cribado de las cardiopatías^{9,10}.

A pesar de la información acumulada hasta la fecha, no está bien esclarecido el mecanismo por el que la TN puede estar aumentada en los fetos con cardiopatías³⁰. Se han postulado varias hipótesis para explicarlo: unos lo atribuyen a las propias anomalías anatómicas³⁷, otros defienden diferentes bases genéticas y moleculares³⁸ y, por último, otros creen que puede deberse a un fallo cardíaco precoz, dada la frecuente presencia de flujo anómalo en el ductus venoso³⁹.

Todas las cardiopatías existentes en nuestra serie fueron detectadas prenatalmente, siendo además correcto el diagnóstico en la inmensa mayoría de los casos, lo cual refleja la elevada capacidad de la ecocardiografía al ser utilizada en centros con experiencia en diagnóstico prenatal y que acumulan clásicamente gestantes de riesgo^{7,10,33,34,40}. Además, se confirma la capacidad de la ecocardiografía precoz para diagnosticar la mayoría de las cardiopatías graves y, aunque no se aplicó a todos los fetos con TN aumentada, es destacable que cuando se utilizó permitió diagnosticar la mayoría de las cardiopatías precozmente, sustentando la validez y eficacia de esta técnica. Diferentes grupos con amplia experiencia en diagnóstico prenatal han podido comprobar que, combinando la exploración transabdominal y transvaginal, la mayoría de las cardiopatías pueden detectarse entre las semanas 12 y 16 haciendo innecesario esperar hasta la semana 20 para realizar la ecocardiografía^{5,6,9,33,39,41-45}. Esto es particularmente importante en las gestaciones con mayor riesgo de cardiopatía (diabetes pregestacional, antecedentes de cardiopatía) y también ha contribuido de manera decisiva en el desarrollo de la ecocardiografía precoz la asociación antes mencionada de la TN aumentada y las cardiopatías que ha sugerido la realización

de un despistaje más precoz de éstas^{9,12,32,33}. Este tipo de exploración permite en la mayoría de los casos tranquilizar a la gestante, informándola que no se observa ninguna cardiopatía severa. Por el contrario, cuando exista patología, la ecocardiografía precoz puede permitir su diagnóstico correcto o al menos su sospecha, pudiéndose llegar al diagnóstico correcto en exploraciones posteriores. Además, el diagnóstico precoz de la cardiopatía facilita la planificación correcta del lugar y momento del parto. Aunque efectivamente dentro de las cardiopatías detectables entre las semanas 12 y 16 se acumulan las formas más graves, en muchos casos en el contexto de fetos polimalformados destinados a morir intraútero, su diagnóstico precoz puede ofrecer una explicación a dicha pérdida fetal que, en caso contrario, quedaría sin explicación en muchos casos³⁴. Por último, este diagnóstico precoz puede permitir una IVE más precoz y segura, reduciendo quizá su impacto en los padres.

Pero la ecocardiografía precoz también tiene limitaciones: en primer lugar, el tamaño de las estructuras a esta edad gestacional hace muy difícil e incluso imposible detectar determinados defectos bien por su pequeño tamaño o bien por su carácter evolutivo, de manera que pueden hacerse expresivos solo en etapas posteriores⁴⁰. Esto sustenta el concepto de que la ecocardiografía precoz no sustituye a las exploraciones clásicamente realizadas en el II y III trimestre para el diagnóstico de las cardiopatías y que todas deben entenderse como complementarias. En segundo lugar, existen limitaciones técnicas dado que con la sonda transvaginal la movilidad es menor y la orientación espacial es más costosa, resultando más difícil conseguir una exploración satisfactoria⁴¹. Esto puede solventarse complementando esta exploración con la transabdominal. Por ello, con frecuencia son estudios prolongados, limitados a centros con tecnología adecuada y con personal entrenado en el diagnóstico prenatal de las cardiopatías y que se realizan sólo en aquellas con alto riesgo de cardiopatía. Nuestros resultados sustentan estas limitaciones: el 11% de las cardiopatías se diagnosticaron en el III trimestre, siendo las detectadas de común observación tardía. En ocasiones, la expresividad puede ser tan tardía que impida no sólo la detección prenatal sino también incluso en el período neonatal tal y como se demuestra en un caso de nuestra serie (caso 33, Tabla 3) en el que la estenosis valvular pulmonar típica del síndrome de Noonan se detectó en el 3^{er} mes de vida.

Estudios iniciales sugerían que las cardiopatías más comunes en los fetos con TN aumentada eran aquellas con compromiso del tracto de salida del ventrículo

izquierdo, básicamente estrechamiento del istmo aórtico³⁰. Nuestros resultados demuestran que la TN aumentada es un marcador de un amplio espectro de cardiopatías siendo las más comunes el síndrome del ventrículo izquierdo hipoplásico, el canal atrioventricular y la atresia tricúspide. Esta distribución es similar a la de otras series prenatales⁴⁶.

Pueden hacerse algunas consideraciones a nuestros resultados que limiten la firmeza de las conclusiones. En primer lugar, el seguimiento ha sido relativamente incompleto dado que no disponemos de confirmación ni necropsica ni mediante ecografías adicionales de algunos casos en que la gestación se interrumpió precozmente. Esto, en sentido estricto, podría cambiar los resultados. Y es que tras cualquier pérdida fetal en este grupo de fetos con TN aumentada debe recomendarse la necropsia, que será solicitada a laboratorios con experiencia en patología fetal. No obstante, el pequeño tamaño y el estado de conservación de las estructuras fetales tras una IVE precoz pueden dificultar enormemente dicho estudio: de hecho, algunos casos de nuestra serie no han sido válidos para el examen morfológico por la fragmentación del material. Por ello, es preferible inducir la expulsión fetal con prostaglandinas intentando evitar el legrado.

En segundo lugar, el hecho de ser centro de referencia puede favorecer la existencia de un sesgo en la recepción de casos de modo que pueden sernos remitidos preferentemente aquellos fetos con TN más aumentada, con más probabilidades de defectos asociados. Esto podría influir en la elevada tasa de anomalías congénitas observada en nuestra serie. No obstante, creemos que el impacto de este sesgo en nuestros resultados es poco relevante dado que la mayoría de las pacientes incluidas en la serie son de nuestra propia Área Sanitaria y las remitidas lo fueron desde centros que habitualmente nos refieren su patología fetal para estudio y seguimiento.

En conclusión, nuestra amplia serie de fetos euploides con TN aumentada en las semanas 10-15 y con una elevada tasa de defectos asociados confirma que este marcador constituye un factor de alto riesgo de evolución gestacional adversa y de la presencia de anomalías congénitas, fundamentalmente cardiopatías. Por tanto, estos fetos deben ser sometidos a una especial vigilancia prenatal, incluyendo ecocardiografía, siendo posible la detección precoz de la mayoría de las anomalías asociadas. No obstante, es preciso también concluir que en la mayoría de estas gestaciones la evolución será normal y resultarán recién nacidos absolutamente normales.

Bibliografía

- Pandya PP, Snijders RJM, Johnson SP, Brizot ML, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102:957-62.
- Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;351:343-6.
- Brady AF, Pandya PP, Yuksel B, Greenough A, Patton M, Nicolaides KH. Outcome of chromosomally normal livebirths with increased fetal nuchal translucency at 10-14 weeks' gestation. *J Med Genet* 1998;35:222-4.
- Adekunle O, Gopee A, El-Sayed M, Thilaganathan B. Increased first trimester nuchal translucency: pregnancy and infant outcomes after routine screening for Down's syndrome in an unselected antenatal population. *Br J Radiol* 1999;72:457-60.
- Maymon R, Jauniaux E, Cohen O, Dreazen E, Wienraub Z, Herman A. Pregnancy outcome and infant follow-up of fetuses with abnormally increased first trimester nuchal translucency. *Hum Reprod* 2000;15:2023-7.
- Carvalho JS. Early prenatal diagnosis of major congenital heart defects. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001;13:155-9.
- Souka AP, Krampel E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:9-17.
- Hiiippala A, Eronen M, Taipale P, Salonen R, Hiiellesmaa V. Fetal nuchal translucency and normal chromosomes: a long-term follow-up study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:18-22.
- Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17: 102-5.
- Mavrides E, Cobian-Sanchez F, Tekay A, Moscoso G, Campbell S, Thilaganathan B, et al. Limitations of using first-trimester nuchal translucency measurement in routine screening for major congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:106-10.
- Ghi T, Huggon IC, Zosmer N, Nicolaides KH. Incidence of major structural cardiac defects associated with increased nuchal translucency but normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18: 610-4.
- Galindo A, Comas C, Martínez JM, Gutiérrez-Larraya F, Carrera JM, Puerto B, et al. Congenital heart defects in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Neonat Med* 2002; Enviado para publicación.
- Fisk NM, Vaughan J, Smidt M, Wigglesworth J. Transvaginal ultrasound recognition of nuchal oedema in the first-trimester diagnosis of achondrogenesis. *J Clin Ultrasound* 1991; 19: 586-90.
- Bulas D, Saal H, Allen JF, Kapur S, Nies BM, Newman K. Cystic hygroma and congenital diaphragmatic hernia: early prenatal sonographic evaluation of Fryn's syndrome. *Prenat Diagn* 1992; 12: 867-75.
- Hyett JA, Noble P, Sebire NJ, Snijders RJM, Nicolaides KH. Lethal congenital arthrogryposis presents with increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 310-3.
- Ben Ami M, Perlitz Y, Haddad S, Matilsky M. Increased nuchal translucency is associated with asphyxiating thoracic dysplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10:297-8.
- Lazanakis MS, Rodgers K, Economides DL. Increased nuchal translucency and CATCH 22. *Prenat Diagn* 1998;18:507-10.
- Favre R, Kohler B, GasSeries B, Muller F, Nisand I. Early fetal megacystis between 11 and 15 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:402-6.
- Fukada Y, Yasumuzu T, Tsurugi Y, Ohta S, Hoshi K. Caudal regression syndrome detected in a fetus with increased nuchal translucency. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:655-6.
- Maymon R, Ogle RF, Chitty LS. Smith-Lemli-Opitz syndrome presenting with persisting nuchal oedema and non-immune hydrops. *Prenat Diagn* 1999;109: 105-7.
- Achiron R, Heggesh J, Grisaru D, Goldman B, Lipitz S, Yagel S, Frydman B. Noonan syndrome: a cryptic condition in early gestation. *Am J Med Genet* 2000; 92:159-165.
- Chaoui R, Machlitt A, Tennstedt C. Prenatal diagnosis of ventriculo-coronary fistula in a late first trimester fetus presenting with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15: 160-2.
- Makrydimas G, Souka A, Skentou H, Lolis D, Nicolaides KH. Osteogenesis imperfecta and other skeletal dysplasias presenting with increased nuchal translucency in the first trimester. *Am J Med Genet* 2001;98:117-20.
- Pandya PP, Kondylis A, Hilbert L, Snijders RJM, Nicolaides KH. Chromosomal defects and outcome in 1015 fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5:15-9.
- Cha'ban FK, Van Splunder P, Los FJ, Wladimiroff JW. Fetal outcome in nuchal translucency with emphasis on normal fetal karyotype. *Prenat Diagn* 1996;16: 537:541.

26. Reynders CS, Pauker SP, Benacerraf BR. First trimester isolated fetal nuchal lucency: significance and outcome. *J Ultrasound Med* 1997;16:101-5.
27. Sebire NJ, Snijders RJM, Davenport M, Greenough A, Nicolaides KH. Fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation and congenital diaphragmatic hernia. *Obstet Gynecol* 1997;90:943-47.
28. Bilardo CM, Pajkrt E, de Graaf IM, Mol BWJ, Bleker OP. Outcome of fetuses with enlarged nuchal translucency and normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:401-6.
29. Brown RN, Nicolaides KH. Increased fetal nuchal translucency: possible association with esophageal atresia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15: 531-2.
30. Hyett JA, Moscoso G, Papapanagioutou G, Perdu M, Nicolaides KH. Abnormalities of the heart and great arteries in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:245-50.
31. Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH. Abnormalities of the heart and great arteries in the first trimester chromosomally abnormal fetuses. *Am J Med Genet* 1997;69:207-16.
32. Hyett JA, Perdu M, Sharland GK, Snijders RJM, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation as a marker for major cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10: 242-6.
33. Zosmer N, Souter VL, Chan CSY, Huggon IC, Nicolaides KH. Early diagnosis of major cardiac defects in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:829-33.
34. Hyett J, Perdu M, Sharland GK, Snijders RJM, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ* 1999;318:81-85.
35. Hoffman JI, Christianson R. Congenital heart disease in a cohort of 19,502 births with long-term follow-up. *Am J Cardiol* 1978;42:641-47.
36. Lazebnik N. In: Hess DB, Hess LW, eds. Fetal echocardiography. Stamford, USA: *Appleton & Lange*, 1999:1-408.
37. Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency in trisomy 21 fetuses: relationship to narrowing of the aortic isthmus. *Hum Reprod* 1995; 10:3049-51.
38. Hyett JA, Brizot ML, von Kaisenberg CS, McKie AT, Farzaneh F, Nicolaides KH. Cardiac gene expression of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in trisomic fetuses. *Obstet Gynecol* 1996;87:506-10.
39. Matias A, Huggon I, Areias JC, Montenegro N, Nicolaides KH. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:307-10.
40. Yagel S, Weissmann A, Rotstein Z, Manor M, Hegesh J, Anteby E, *et al.* Congenital heart defects: natural course and in utero development. *Circulation* 1997;96:550-5.
41. Gembruch U, Knöpfle G, Bald R, Hansmann M. Early diagnosis of fetal congenital heart disease by transvaginal echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993;3:310-7.
42. Carvalho JS, Moscoso G, Ville Y. First trimester transabdominal fetal echocardiography. *Lancet* 1998;351:1023-27.
43. Rustico MA, Benettoni A, D' Ottavio G, Fischer-Tamaro L, Conoscenti GC, Meir Y, *et al.* Early screening for fetal cardiac anomalies by transvaginal echocardiography in an unselected population: the role of operator experience. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:614-19.
44. Simpson JM, Jones A, Callaghan N, Sharland GK. Accuracy and limitations of transabdominal fetal echocardiography at 12-15 weeks of gestation in a population at high risk for congenital heart disease. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:1492-97.
45. Comas C, Galindo A, Martínez JM, Carrera JM, Gutiérrez-Larraya F, De la Fuente P, *et al.* Early prenatal diagnosis of major cardiac anomalies in a high-risk population. *Prenat Diagn* 2002;22:586-93.
46. Allan LD, Sharland GK, Milburn A, Lockhart SM, Groves AMM, Anderson RH, *et al.* Prospective diagnosis of 1006 consecutive cases of congenital heart disease in the fetus. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1452-8.