

ARTÍCULO DE REVISION

MANEJO DEL FETO CON TRANSLUCENCIA NUCAL AUMENTADA

MANAGEMENT OF THE FETUS WITH INCREASED AT NAPE TRANSLUCENCY

Ruoti Cosp M.

Profesor Adjunto. Cátedra de Ginecología y Obstetricia. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción (UNA). Magister en Medicina Perinatal. UNA. Paraguay.

RESUMEN

La medida de la Translucencia Nucal (TN) es un método ampliamente aceptado en el cribado de anomalías cromosómicas. Su técnica está bien descrita y estandarizada, refiriéndose como aumentada cuando la medida está por encima del percentil 95.

Su combinación con la edad materna, hueso nasal y marcadores bioquímicos, pueden detectar aproximadamente el 90% de los fetos con Trisomía 21 y en forma aislada el 70% con una tasa de falsos positivos del 5%.

Se han atribuido como causa de su aumento a la falla cardíaca, alteración en la composición de la matriz extracelular, hipoproteinemia fetal, congestión venosa en cabeza y cuello, fallo del drenaje linfático, infecciones congénitas o anemia fetal.

Su aumento se ha asociado a abortos o muertes fetales, anomalías fetales mayores y entre ellas las cardíacas o bien Síndromes genéticos, asociado a infecciones, macrosomía e incluso retraso en el desarrollo, por lo que no solamente se circunscribe a las alteraciones cromosómicas. De ahí radica su importancia de conocer el manejo de estas pacientes, en especial si el cariotipo es normal.

Palabras Clave: translucencia nucal, cromosomopatías, ecografía semana 11 – 13+6, cribado.

Autor correspondiente: Prof. Dr. Miguel Ruoti Cosp. Cátedra de Ginecología y Obstetricia. Facultad de Ciencias Médicas UNA. E-mail: mruotocosp@hotmail.com.

Fecha de recepción el 22 de agosto del 2016; aceptado el 31 de octubre del 2016.

ABSTRACT

The extent of the Nuchal Translucency (NT) is a widely accepted method in screening for chromosomal abnormalities. His technique is well described and standardized, referring as increased when the measure is above the 95th percentile.

Its combination with maternal age, nasal bone and biochemical markers, can detect approximately 90% of fetuses with trisomy 21 and in isolated form 70% with a false positive rate of 5%.

Have been attributed as the cause of his increase to the heart failure, alteration in the composition of the extracellular matrix, hypoproteinaemia fetal, venous congestion in the head and neck, failure of lymphatic drainage, congenital infections or fetal anemia.

Its growth has been associated with abortion or fetal deaths, fetal abnormalities elderly and among them those of heart or genetic syndromes, associated to infections, macrosomia and even delay in development, so that not only is confined to the chromosomal alterations. Hence lies its importance of knowing the management of these patients, in particular if the karyotype is normal.

Key Words: nuchal translucency, aneuploidies, ultrasound week 11 – 13+6, screening.

INTRODUCCION

La exploración ecográfica entre las semanas 11 y 13+6 tiene un papel fundamental en el cribado de anomalías cromosómicas y la medida de la Translucencia Nucal (TN) es un método bien establecido y ampliamente aceptado para este fin.

La técnica para su evaluación está bien descrita y estandarizada (1). Se refiere como aumentada cuando la medida está por encima del percentil 95 y se emplea independientemente de que la colección de líquido este septada (higroma) o no y de que esté confinada al cuello o envuelva al feto.

La determinación de la TN en combinación con la edad materna, hueso nasal y marcadores bioquímicos (PAPP – A y β hCG), pueden detectar aproximadamente el 90% de los fetos con Trisomía 21 y otras anomalías cromosómicas mayores (2). Utilizándolo en forma aislada para la detección del síndrome de Down puede alcanzar el 70% con una tasa de falsos positivos del 5% (3).

Una vez descartada la existencia de cromosopatías mediante la realización de una prueba invasiva, hay hasta un 4,4% (4) de fetos con cariotipo normal que presentan una TN aumentada.

Numerosos trabajos coinciden en la utilidad de este marcador no solo para el diagnóstico de aneuploidías, sino también de malformaciones estructurales, síndromes genéticos, displasias, disrupciones, o sea, aporta información pronóstica de carácter general a la gestación, de manera que el grosor se asocia, de forma directamente proporcional, con un pronóstico perinatal adverso.

Múltiples y diferentes mecanismos se han relacionado con el incremento de la TN entre las semanas 11 y 13+6, por lo que su conocimiento será de gran utilidad al momento de realizar una exploración dirigida, fundamentalmente en aquellas gestaciones euploides evolutivas tras el resultado normal del cariotipo fetal.

FISIOPATOLOGÍA DEL AUMENTO DE LA TRANSLUCENCIA NUCAL

El conocimiento de la fisiopatología del aumento del líquido a nivel cervical fetal es motivo de controversia, debido a la gran variedad de anomalías relacionadas con una TN aumentada, lo que sugiere un mecanismo multifactorial.

Fallo cardiaco

Se basa en la asociación existente con malformaciones cardíacas (5) e incluso, el aumento de anomalías en el flujo del ductus venoso en fetos con dichas anomalías. Pero es difícil de explicar el mecanismo exacto de esta posible relación, ya que se encuentran diferentes tipos de defectos congénitos cardíacos y consecuentemente diferentes alteraciones hemodinámicas (6).

Una alternativa podría ser insuficiencia cardíaca (7) aunque en la actualidad la relación entre la función cardíaca deteriorada aún no ha sido establecida por todos los grupos de investigación.

Alteración en la composición de la matriz extracelular

Numerosas proteínas que componen la matriz extracelular se codifican en los cromosomas 21, 13 y 18, por lo que este mecanismo podría estar implicado en dichas cromosomopatías (8,9).

Los cambios en la matriz extracelular debido a una mayor concentración de ac. hialurónico da como resultado una hidratación excesiva de ella, alterando tanto la función como la migración de las células de la cresta neural, lo que facilita la aparición de defectos craneofaciales y anomalías cardíacas, presentes por ejemplo, en el síndrome de Noonan y otros síndromes asociados TN aumentada (10).

Por otro lado, también podría ser el mecanismo subyacente en anomalías genéticas asociadas a alteraciones del metabolismo del colágeno (acondrogénesis tipo II), alteraciones en el metabolismo de los peroxisomas (síndrome de Zellweger) o bien en anomalías en los receptores de los factores de crecimiento de fibroblastos (acondroplasia o displasia tanatofórica) (11).

Hipoproteinemia fetal

En primer trimestre podría ser el mecanismo responsable en fetos con síndrome nefrótico congénito (12).

Congestión venosa en cabeza y cuello

Podría explicar la TN aumentada en el síndrome de banda amniótica (13), hernia diafragmática por la compresión/desplazamiento del mediastino (14) o el tórax estrecho en las displasias esqueléticas (11).

Fallo del drenaje linfático

Se debería a una dilatación de los sacos linfáticos yugulares, a una dilatación primaria anormal de los vasos linfáticos o bien a un retraso en el desarrollo del sistema linfático, lo que interfiere, con cualquiera de esas hipótesis, con el flujo normal entre los sistemas linfático y venoso (15).

Un estudio realizado por Mooij et al (16) demostró que hay una alteración en la diferenciación endotelial linfática en fetos euploides con TN aumentadas, teniendo un fenotipo similar al de los fetos aneuploides con agrandamiento de sacos linfáticos yugulares. Sin embargo, se necesita de mayores investigaciones para asegurar de que ésta teoría es plausible para todos los casos de aumento de la TN.

Además, el drenaje linfático deficiente causado por hipoplasia o aplasia de los vasos linfáticos se encuentra en asociación con el síndrome de Noonan y linfedema congénito.

En los trastornos neuromusculares congénitos, como distrofia miotónica o la atrofia muscular espinal, puede ser la consecuencia del drenaje linfático lento resultante de los movimientos fetales reducidos (11).

Infecciones congénitas

No parece existir una mayor incidencia de infecciones en los fetos con TN aumentada; la única infección asociada a dicho hallazgo es el Parvovirus B19 (17) aunque en estos casos el aumento de la TN se debe a disfunción miocárdica o a anemia fetal secundaria a la supresión de la hematopoyesis.

Anemia fetal

La anemia fetal de origen genético (α talasemia, anemia de Blackfan-Diamond, porfiria eritropoyética congénita, anemia diseritropoyética, anemia de Fanconi) o asociada a infecciones congénitas puede presentarse con una TN aumentada (11).

ABORTO O MUERTE FETAL

En los fetos euploides la prevalencia de aborto o muerte fetal aumenta de forma exponencial con el grosor de la TN como puede observarse en la **Tabla 1** (18,19), datos que fueron confirmados por otros autores (20,21).

Para Souka et al (22) la prevalencia de aborto o muerte fetal fue estimada en 1,4% con la TN en el percentil 95 (3,4 mm), 2,0% entre 3,5 a 4,4 mm, 2,9% entre 4,5 a 5,4 mm, 8,3% entre 5,5 a 6,4 mm y a 16,9% de los fetos con TN de 6,5 mm o mas.

En los resultados recogidos por Bilardo et al (23), la prevalencia de aborto o muerte fetal aumentó desde un 1,6% en fetos con TN entre los percentiles 95-99, a aproximadamente un 20% con una TN \geq 6,5 mm. La mayoría de las muertes fetales se produjeron antes de la semana 20 de gestación.

Por su parte, recientemente Pitkanen et al (24) analizaron 27,144 fetos únicos, de los cuales 16 (0,06%) presentaron TN \geq 6.5 mm. De estos, 2 fetos abortaron espontáneamente en la semanas 13 y 14 respectivamente, un feto normal llegó al término de la gestación y no informaron alteraciones estructurales o la presencia de algún síndrome, 11 de ellos fueron aneuploides (5 de ellos T21, otros 5 fueron 45X0 y 1 T18), reportaron 1 defecto cardíaco mayor y 1 feto con el diagnóstico de Incontinencia pigmenti.

Por los datos expuestos, se debe asesorar a los padres de esta posibilidad antes de cualquier técnica invasiva y también después de ellas sobre todo si el resultado del cariotipo es normal.

Translucencia nucal (mm)	Perdida fetal (%) [*] (18)	Nacido vivo sin malformaciones (%) ^{**} (19)
< 3,4	1,5	-
3,5 – 4,4	3,4	76
4,5 – 5,4	7,5	56
5,5 – 6,4	15	25
6,5 – 8,4	19,0	19
> 8,5	64,0	-

^{*} Perdida fetal (aborto o muerte) en ausencia de alteraciones cromosómicas
^{**} Se excluyeron las muertes fetales, malformaciones mayores y cromosomopatías

Tabla N° 1. Riesgo de pérdida fetal y nacido vivo sin malformaciones de acuerdo al grosor de la translucencia nucal

ANOMALÍAS FETALES MAYORES

La presencia de TN aumentada en un feto con cariotipo normal significa un riesgo mayor de anomalías estructurales fetales, si bien el pronóstico perinatal no empeora de forma estadísticamente significativa hasta que el grosor de la medida alcance 3,5 mm o más (>p99). La probabilidad de que el feto no este afectado es del 70% para valores de TN entre 3,5 – 4,4 mm y disminuye a medida que la TN aumenta de grosor como lo demuestra la Tabla N° 1 (18,19).

Hay una amplia variedad de anomalías estructurales y de alteraciones del desarrollo descritas en el contexto de una TN aumentada. Una revisión realizada por Souka et al (11) mostró grandes diferencias entre los estudios de prevalencia de anomalías mayores, que van del 3% al 50%, principalmente a causa de las diferencias en la población estudiada y en la definición de aumento de la TN.

Un estudio realizado por Westin et al (25) demostró que una TN de 3 mm o más aumentó la probabilidad de malformaciones letales o graves en 15 veces, de 3,5 mm o más a 40 veces, y TN de 4,5 mm o más a 80 veces.

Defectos cardíacos

Hay suficiente evidencia para afirmar que el aumento de la TN en un feto euploide se asocia con un mayor riesgo de anomalías estructurales, especialmente defectos cardíacos congénitos. Los estudios anatomopatológicos del corazón y grandes vasos en fetos euploides con aumento de la TN, han demostrado una alta prevalencia de este tipo de anomalías (26).

Hyett et al (27) evaluaron la relación entre el grosor de la TN y defectos cardíacos en más de 29.000 fetos euploides, reportando que la incidencia de defectos cardíacos aumentó junto con el tamaño de la TN. La prevalencia fue de sólo el 0,8 por 1.000 en fetos con TN normal y aumentó a 28,9 por 1000 con TN de 3,5 a 4,4 mm; 90,9 por 1000 con TN de 4,5 a 5,4 mm, y 195,1 por 1 000 mm con TN de 5,5 mm.

Goetzl (28) analizó 7 estudios en los que la TN aumentada se relacionó con defectos cardíacos como se observa en la **Tabla 2**, determinando que para una TN $\geq 3,5$ mm la incidencia global fue del 6,0%. Al estratificar la medida, halló que de 3,5 a 4,4 mm fue del 3,2%, mientras que para TN más de 4,5 mm de la incidencia de anomalías cardíacas subió hasta el 11,8%, sin que predomine un tipo en particular de ellos.

Un meta-análisis de Makrydimas et al (29) mostró una TN en el percentil 99 se asoció a 30% de defectos congénitos cardíacos en lugar del 56%, sugerido inicialmente por Hyett et al (27).

Por su parte, Michailidis et al (20) reportaron que el 27% y el 36% de todas las anomalías cardíacas mayores ocurrieron en el grupo de los fetos cromosómicamente normales con TN por encima del percentil 95 y 99, respectivamente. En contraste, Mavrides et al (30) encontraron que sólo el 11% y el 15% de las cardiopatías congénitas mayores se produjeron en esos grupos similares.

Muller et al (31) encontraron resultados similares, con una prevalencia de cardiopatías congénitas mayores en fetos con TN por encima del percentil 99 de 9,5%.

Un reciente meta-análisis de Sotiriadis et al (32) mostró que cuando el análisis se restringió a los estudios con operadores certificados por la Fetal Medicine Foundation, la sensibilidad fue del 40,7% utilizando el percentil 95 de corte y el 14,5% con el percentil 99.

Hasta el momento, la heterogeneidad de los estudios impide la evaluación del valor predictivo verdadero de medición de la TN en la detección de defectos congénitos cardíacos.

El hallazgo de que el aumento de la TN no se limita a tipos específicos de defectos cardíacos tiene implicaciones potencialmente importantes en cuanto al desarrollo de estrategias de cribado de anomalías cardíacas mayores. Defectos como tetralogía de Fallot, transposición de las grandes vasos o coartación aórtica raramente se detectan mediante un examen de rutina en el segundo trimestre en la evaluación cardíaca de 4 cámaras. Sin embargo, una alta proporción de estas anomalías cursan con aumento de la TN.

Con base en estos hallazgos, el aumento de TN en fetos euploides debería constituirse en indicación más para la realización de una ecocardiografía fetal (33), lo que resultaría sin lugar a dudas, en una mejor detección prenatal de los defectos cardíacos congénitos.

Autor	≥ 3,5 mm (todos)	3,5 – 4,4 mm	> 4,5 mm
Hyett <i>et al</i> , 1997	18/287	5/188	13/99
Hyett <i>et al</i> , 1999	20/315	6/208	14/107
Zosmer <i>et al</i> , 1999	19/398		
Ghi <i>et al</i> , 2001	42/597	12/384	30/213
Aztei <i>et al</i> , 2005	64/1087	23/654	41/423
Simpson <i>et al</i> , 2007	12/310		
Clur <i>et al</i> , 2008	28/374	6/199	22/175
TOTAL	203/3368	52/1633	120/1017
Tasa (IC 95%)	6,0% (5,2-6,8)	3,2% (2,3-4,1)	11,8% (9,8-13,8)

Tabla N°2. Incidencia de defectos cardíacos de acuerdo al grosor de la Translucencia Nucal, según Goetzl L (28)

Otras anomalías

En la literatura (34) se han reportado diversas anomalías estructurales como hernia diafragmática, onfalocelo, displasias esqueléticas, síndrome de cordón corto, megavejiga, entre otros. En la **Tabla 3** se detalla un listado de anomalías que han sido reportadas con TN aumentada en fetos euploides, pero este listado no hace un análisis exhaustivo, sin embargo, sirve para orientar hacia una búsqueda detallada.

Un reciente artículo publicado (35), en la cual analizaron 75.899 fetos euploides sin cardiopatías, hallaron 1.379 (181,7/10.000) fetos con alguna malformación congénita mayor, entre los que cabe destacar defectos genitourinarios obstructivos (37,7/10.000), hipospadias, epispadias y otras anomalías del pene (45,6/10.000), anomalías del cráneo y de la cara (22,5/10.000), labio leporino (16,9/10.000), estenosis congénita hipertrófica del píloro (16,7/10.000), entre las principales.

Las anomalías que presentaron TN ≥ percentil 99 destacaron las pulmonares (RR 7,9; IC 95% 2,6-23,5); del sistema nervioso central (RR 4,9; IC 95% 1,6-14,8), musculoesqueléticas (RR 3,4 IC 95% 1,7-7,2) y genitourinarias (RR 1,9 IC 95% 1,0-3,7).

Por otra parte, cuando compararon cada uno de los defectos congénitos de acuerdo al valor de la TN, determinaron que habían diferencias estadísticamente significativas entre aquellos que tenían un valor ≥95 percentil que los valores de <95 percentil, resultando para la agenesia, hipoplasia o displasias pulmonares RR 4,7 (IC 95% 2,3-9,5); atresia y estenosis intestinal RR 4,3 (IC 95% 1,8-10,2), osteodistrofias RR 4,3 (IC 95% 1,3-14,7), anomalías del diafragma RR 3,8 (IC 95% 1,6-9,3), hidrocefalia RR 3,0 (IC 95% 1,2-7,3), fistulas traqueoesofágicas, atresias esofágicas y estenosis RR 2,7 (IC 95% 1,0-7,8), hipospadias, epispadias y otras anomalías del pene RR 1,7 (IC 95% 1,2-2,4), defectos obstructivos del tracto genitourinario RR 1,6 (IC 95% 1,1-2,4), entre las principales.

Por su parte, Timmerman et al (36) demostraron que hay 19 veces más probabilidades que el feto tenga una hendidura facial cuando la TN está aumentada en comparación con fetos de TN normal.

Scott et al (37) examinaron 120 casos de fetos con TN de más de 6,5 mm; hallando que el 74% tenían una anomalía cromosómica y el 26% restante cariotipo normal. En este último grupo, sólo 8 nacieron vivos, de los cuales 7 no mostraron anomalías en la ecografía detallada pero 4 de los 7 recién nacidos tenían una anomalía estructural o síndrome genético diagnosticada al nacimiento.

Por lo expuesto, no cabe dudas que un feto euploide con TN aumentada debe ser sometido a una ecografía que evalúe en detalle la anatomía fetal. Sin embargo, el momento ideal para su realización, no está establecido. Algunos han sugerido (11) primariamente hacerlo entre las 14 - 16 semanas, a manera de una evaluación preliminar de la anatomía fetal y para observar si la TN ha desaparecido o aumentado, considerando un pronóstico más favorable en el primer caso y desfavorable si progresa a hidrops fetal.

La evaluación posterior a las 20 - 22 semanas de gestación se puede realizar para completar el análisis anatómico según sea necesario y para evaluar la anatomía cardíaca fetal en especial.

Sin embargo, estas recomendaciones se basan en opinión de expertos y no reflejan ninguna comparación prospectiva sistemática de la utilidad de diversas estrategias. Por lo tanto, el momento ideal para su evaluación debe basarse en una combinación de factores, incluyendo la preferencia del médico, la preferencia del paciente y el índice de masa corporal materno.

Si cariotipo fetal es normal y la evaluación anatómica detallada en la semana 20 también lo es, para Bilardo et al (23) la posibilidad de un resultado normal es similar a la de la población general, alrededor de 4%.

Sistema Nervioso Central	Agenesia del cuerpo calloso (38)
	Craneosinostosis (39)
	Encefalocele (39)
	Espina bífida (39)
	Holoprosencefalia (40,41)
	Inencefalia (42)
	Macrocefalia (43)
	Microcefalia (22)
	Ventriculomegalia (39,41)
	Dandy Walker (39,44,45)
Cara	Agnatia / micrognatia (41,45)
	Labio leporino / paladar hendido (36,39,46,47)
	Microftalmia (22)
Pulmones	Hernia diafragmática (14,41,48-50)
	Malformación adenomatoidea quística (39)
Pared abdominal	Extrofia cloacal (39)
	Gastrosquisis (39)
	Onfalocele (39,41,47,50,51)
Gastrointestinal	Atresia duodenal (39,49)
	Atresia esofágica (43,52)
Genito - urinario	Agenesia renal (39,41)
	Genitales ambiguos (39)
	Hiperplasia suprarrenal congénita (53,54)
	Hipospadia (39)
	Megavejiga (39,41,49,50,55)
	Riñones mulquísticos (39,41,47,49)
Osteo - muscular	Acondroplasia (56,57)
	Displasia campomiélica (58)
	Displasia tanatofórica (39,50)
	Distrofia miotónica (43)
	Distrofia torácica asfixiante (59)
	Osteogénesis imperfecta (60,61)
	Síndrome de Jarcho – Levin (39,62)
	Sirenomelia (39,63)
Otros	Linfedema congénito (64)
	Síndrome de cordón corto (39,41,65,66)
	Síndromes no específicos (39,47,67)

Tabla N°3 Anomalías estructurales en fetos euploides con translucencia nucal aumentada.

SINDROMES GENETICOS

Los síndromes genéticos asociados con el aumento de la TN se resumen en la Tabla 4, listado que cada día aumenta por lo que exponemos los más significativos.

El síndrome de Noonan y afines (68), el síndrome de Smith-Lemli-Opitz (69), atrofia muscular espinal (70) y otros trastornos músculo-esqueléticos tienen una alta asociación con una TN aumentada y cariotipo normal.

Prenatalmente, el síndrome de Noonan es el notificado con mayor frecuencia en asociación con aumento de la TN, con una incidencia promedio del 25% (33). Es un trastorno autosómico dominante, causado en aproximadamente 50% de los casos por una mutación en el gen PTPN 11 en el cromosoma 12 (71).

Houweling et al (72) proponen dada la alta incidencia de síndrome de Noonan en fetos con aumento de la TN y cariotipo normal, asesoramiento genético y detección de las mutaciones en todos los casos, independientemente de anomalías adicionales.

Otros síndromes son relativamente raros, por lo tanto, una indiscutible asociación entre su presencia y TN aumentada es en difícil de probar.

Síndrome	Herencia	Pronóstico y hallazgos ecográficos
Atrofia espinal muscular tipo I	AR	Debilidad muscular progresiva que lleva a la muerte antes de los 2 años de edad a causa de una insuficiencia respiratoria. Disminución de los movimientos fetales son comúnmente reportados y los síntomas por lo general comienzan en el nacimiento o hasta 6 meses de edad
Beckwith - Wiedemann	Esporádico	En algunos casos, hay deficiencia mental, que se cree es secundaria a la hipoglucemia inadecuadamente tratada. Alrededor del 5% desarrollan tumores en la infancia, más comúnmente nefroblastoma y hepatoblastoma
Brachmann - Cornelia de Lange	AD	Discapacidad mental. Restricción del crecimiento fetal, extremidades cortas, defectos cardíacos, hernia diafragmática
Di George	Esporádico	Delección 22q11 de novo en 90% de los casos. Hipocalcemia neonatal, debido a la hipoplasia de las glándulas paratiroides, y la susceptibilidad a la infección debido a la hipoplasia o aplasia del timo. Malformaciones cardíacas (tetralogía de Fallot, interrupción del arco aórtico, tronco arterioso, arco aórtico derecho y arteria subclavia derecha aberrante). Talla baja y leve a moderada dificultad de aprendizaje
Fryn	AR	Por lo general letal. Hernia diafragmática, defectos digitales, cuello corto
Joubert	AR	Retraso mental profundo y retraso en el desarrollo. La muerte ocurre generalmente en los primeros 5 años de vida. Ausencia parcial o completa del vermis cerebeloso
Meckel - Gruber	AR	Letal. Encefalocele, riñones poliquísticos bilaterales, polidactilia
Noonan	AD	La esperanza de vida es probablemente lo normal en aquellos sin enfermedad cardíaca grave. Retraso mental leve en aproximadamente 1/3 de casos. Edema de piel, hidrotórax, polihidramnios y defectos cardíacos (estenosis pulmonar y miocardiopatía hipertrófica pero éstos pueden ser evidentes sólo en el tercer trimestre)
Smith – Lemli - Opitz	AR	Alta mortalidad perinatal e infantil. Retraso mental severo. Polidactilia, defectos cardíacos, genitales externos ambiguos o femeninos en el varón
Treacher Collins	AD	Esperanza de vida normal. Micrognatia, deformidades de las orejas
Zellweger	AR	La muerte se produce en los primeros 2 años de vida, con mayor frecuencia debido a infecciones e insuficiencia hepática. Hipertelorismo, defectos cerebrales y cardíacos, hepatomegalia, restricción del crecimiento

Tabla Nº4. Síndromes genéticos asociados a translucencia nucal aumentada en fetos euploides. Modificado de Souka et al (11).

INFECCIONES

Un aumento de la TN en un feto euploide se asoció a infección por Parvovirus B19 (73). Este hallazgo en el primer trimestre se asocia con un resultado adverso en el 20% de los casos (28). Sin embargo, la exactitud de esta afirmación es poco aceptada debido al bajo número de reportes en tal sentido y a la falta de estudios que evalúen la presencia del Parvovirus en todas las gestantes con TN aumentada. Sin embargo, si hay una historia de contacto previo con un individuo afectado o síntomas maternos, sería razonable pensar en ello y realizar las serologías maternas específicas.

Si el aumento de TN conduce a signos de hidropesía fetal en las semanas 20 - 22, se recomienda el cribado de Parvovirus B19, además de evaluar las infecciones típicas asociadas con hidropesía fetal, como la Toxoplasmosis y Citomegalovirus (34).

MACROSOMÍA

Poon et al (74) determinaron que los fetos con TN aumentada tienden a presentar al nacimiento mayor peso, relacionando las características maternas como raza, peso, talla, tabaquismo y antecedentes de feto macrosómico, hipertensión crónica y diabetes, así como las características fetales.

Estos resultados fueron confirmados por otros autores cuando se compararon fetos con TN aumentada con aquellos con TN normal (33).

Por su parte, Weissmann - Brenner et al (75) también mostraron la relación entre la TN y peso al nacer en gestaciones únicas de madres no diabéticas. Esta correlación fue independiente del sexo, y el efecto predictivo de la TN se limitó a fetos grandes para la edad gestacional.

RETRASO EN EL DESARROLLO

No existen aún resultados consistentes sobre la relación entre la TN aumentada en fetos euploides y la probabilidad de retraso psicomotor dentro del diagnóstico de un cuadro sindrómico o no.

Bakker et al (33) analizaron 14 estudios que realizaron seguimiento de esos niños a largo plazo, determinando que la proporción de retraso del desarrollo en la primera infancia oscila entre 0 y 8,7%.

Sin embargo, hay diversos inconvenientes por la ausencia de estandarización en los valores de corte de la TN, la edad de los niños en seguimiento, diferentes métodos de determinación de retraso en el desarrollo y el bajo número de estudios que incluyeron controles (solo 3 de los 14 analizados); por lo que la heterogeneidad en los estudios prenatales y postnatales hace que la información sobre la prevalencia de retraso del desarrollo neurológico en fetos euploides con aumento de la TN sea de difícil interpretación para llegar a una conclusión final.

En los estudios en los que se utilizó un grupo de control, y después de haber excluido anomalías cromosómicas, defectos estructurales y síndromes genéticos, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los fetos con un aumento de la TN en comparación con la población general, donde el retraso del desarrollo fue de aproximadamente 4 - 5% (76-78).

En una revisión sistemática de Sotiriadis et al (79) llegaron a la misma conclusión. Sin embargo, se necesitan más estudios de seguimiento y a largo plazo.

MANEJO DE LA GESTACIÓN

Se considera que el punto de corte del aumento de la TN en el que alcanza una relación costo beneficio adecuada para llevar a cabo algún protocolo de estudio incluyendo una ecocardiografía, es el percentil 99 (3,5 mm). No hay consenso en el grupo con TN entre el percentil 95 y 99, en vista de que el valor predictivo positivo es más bien bajo (2%) (31,68). Sin embargo, si los recursos técnicos y humanos están disponibles, se sugiere su realización con un punto de corte en el percentil 95 (33).

En la **Figura 1** se presenta un posible algoritmo de manejo diagnóstico de estas gestantes.

Es recomendable llevar a cabo una valoración morfológica precoz a finales del primer trimestre o principios del segundo incluyendo la evaluación de posibles anomalías morfológicas y una ecocardiografía fetal. De esta manera si existiera una anomalía fetal por un lado, permite la realización de otras pruebas diagnósticas y el asesoramiento de los padres por un lado y por otro, si es subsidiaria de una interrupción voluntaria del embarazo (IVE) puede hacerse de manera más precoz con lo que el impacto emocional puede ser menor.

Los resultados de varios estudios (80-82) muestran que con la mejoría tecnológica en equipamientos de ultrasonografía y una mayor experiencia del operador, es posible detectar entre 40 - 70% de las anomalías congénitas graves, incluso podría llegar a 84%.

Se deben utilizar otros marcadores ecográficos como el Doppler del ductus venoso (DV) y el del flujo de la válvula tricúspide, ya que la presencia de uno o ambos, se asocian a un peor resultado perinatal (anomalías cardíacas o de otros orígenes y aumento de muerte fetal) (83,84). Además, el uso de estos dos marcadores en el cribado del primer trimestre reduce la tasa de falsos positivos.

Posteriormente habrá que completar este estudio con la ecografía morfológica de semana 20 que incluye una ecocardiografía para la exclusión o diagnóstico de anomalías mayores y defectos más sutiles que puedan hacernos sospechar una anomalía genética.

Si no hay hallazgos patológicos podemos informar a los padres de que el riesgo de tener un recién nacido con una anomalía o retraso psicomotor grave no es mayor del de la población general.

En aquellos casos en los que se identifiquen anomalías o defectos sutiles que nos hagan sospechar un cuadro sindrómico, es de gran utilidad contar con el asesoramiento de un genetista que realice una valoración del caso con atención a sus posibles antecedentes familiares, los posibles diagnósticos y la existencias de técnicas diagnósticas específicas.

La detección de síndrome de Noonan se debe discutir con los padres si el edema nucal o hidrops persiste en el segundo trimestre o ante algunas características ecográficas sutiles.

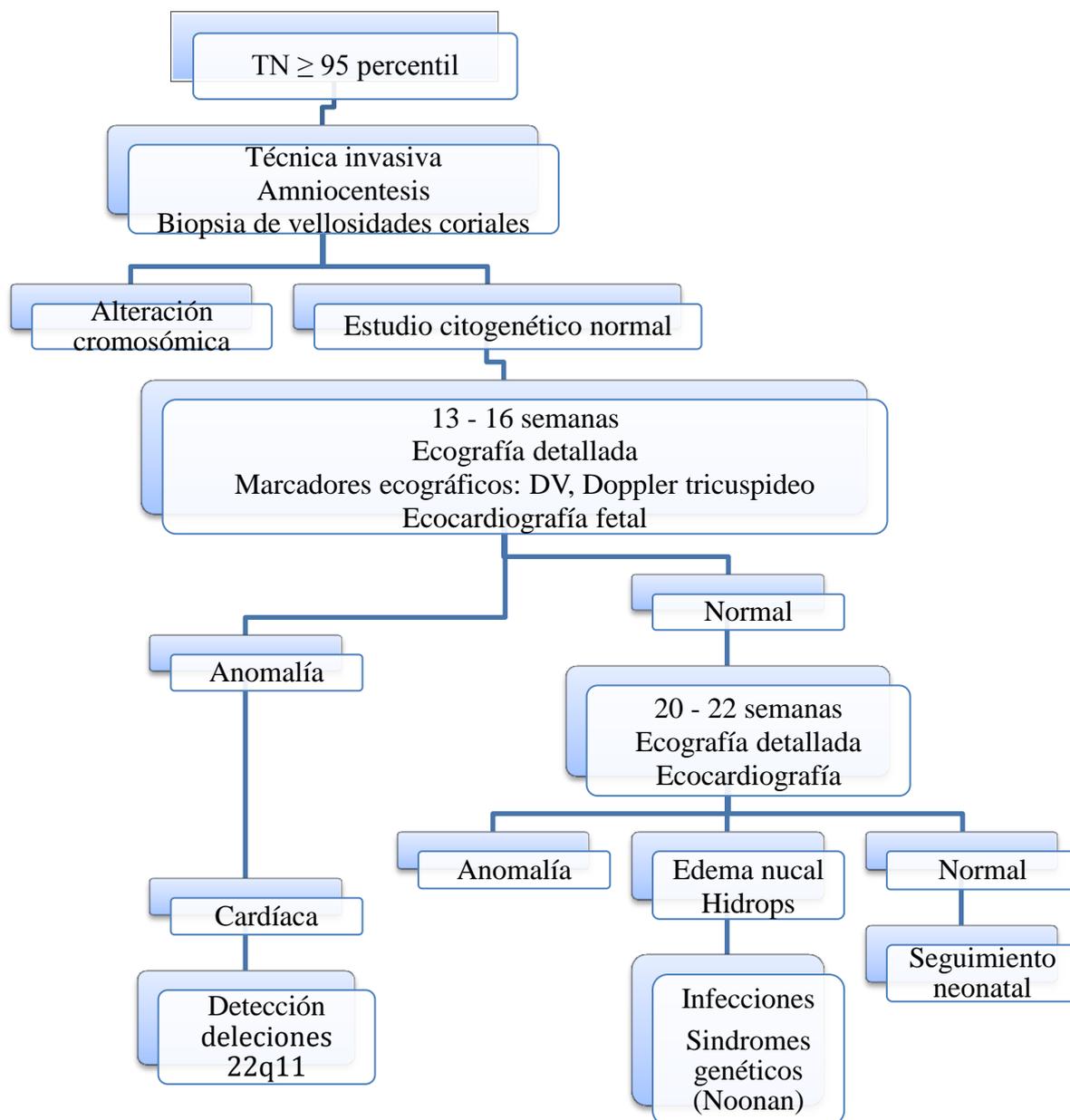


Figura N°1. Algoritmo de manejo de la gestación con trasnlucencia nucal aumentada y cariotipo normal.

El estudio de posibles infecciones no debe ser rutinario (14) pero si debe plantearse en aquellos casos en los que la TN continúa aumentada en el segundo trimestre o se produce una evolución a edema generalizado o hidrops o si existen datos de infección materna reciente (85). En estos casos, solicitar serologías de Toxoplasma, Citomegalovirus y Parvovirus B19.

El empleo de técnicas genéticas adicionales tales como el estudio molecular con CGH array (86) y la técnica MPLA (68,87) son técnicas muy prometedoras en la identificación de aberraciones genómicas microscópicas (microdelecciones, traslocaciones disbalanceadas) responsables de asociaciones sindrómicas incluyendo anomalías estructurales y retraso mental. No obstante, dado que no existen amplias series de resultados, se debe ser muy cauto en la interpretación de hallazgos aislados en fetos sin anomalías.

El screening de deleciones 22q11 sólo debe llevarse a cabo con una anomalía cardíaca confirmada (88).

CONCLUSIONES

El aumento de la TN está relacionado sin duda como un buen marcador para el síndrome de Down. Sin embargo, también se asocia con otras anomalías cromosómicas, anomalías estructurales, síndromes genéticos, un mayor riesgo de aborto involuntario y muerte intrauterina.

Cuando no hay anomalías estructurales o marcadores ecográficos presentes en las exploraciones ecográficas detalladas, la posibilidad de un resultado favorable es alta.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(1):45-67.
2. Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free beta-hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn* 2003;23(4):306-10.
3. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al, for the First - and Second - Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med* 2005;353(19):2001-11.
4. Souka A, Von Kaisenberg C, Nicolaides K. Aumento de la translucencia nucal con cariotipo normal. En: *La ecografía de las 11-13+6 semanas*. KH Nicolaides O Falcón editores. Londres; 2004: 75-98.
5. Von Kaisenberg CS, Huggon I, Hyett JA, Farzaneh F, Nicolaides KH. Cardiac expression of sarcoplasmic reticulum calcium ATPase in fetuses with trisomy 21 and trisomy 18 presenting with nuchal translucency. *Fetal Diagn Ther* 1997;12:270-3.
6. Clur SA, Oude Rengerink K, Mol BW, Ottenkamp J, Bilardo CM. Fetal cardiac function between 11 and 35 weeks' gestation and nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:48-56.
7. Bilardo CM, Muller MA, Zikulnig L, Schipper M, Hecher K. Ductus venosus studies in fetuses at high risk for chromosomal or heart abnormalities: relationship with nuchal translucency measurement and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:288-94.
8. Von Kaisenberg CS, Brand-Saberi B, Christ B, Vallian S, Farzaneh F, Nicolaides KH. Collagen type VI gene expression in the skin of trisomy 21 fetuses. *Obstet Gynecol* 1998;91: 319-23.
9. Von Kaisenberg CS, Krenn V, Ludwig M, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Morphological classification of nuchal skin in fetuses with trisomy 21, 18 and 13 at 12-18 weeks and in a trisomy 16 mouse. *Anat Embryol* 1998;197:105-24.

10. Nakamura T, Gulick J, Pratt R, Robbins J. Noonan syndrome is associated with enhanced pERK activity, the repression of which can prevent craniofacial malformations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(36):15436-41.
11. Souka AP, Von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal traslucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:1005-21.
12. Souka AP, Skentou H, Geerts L, Bower S, Nicolaides KH. Congenital nephrotic syndrome presenting with increased nuchal translucency in the first trimester. *Prenat Diagn* 2002;22:93-5.
13. Smrcek JM, Germer U, Krokowski M, Berg C, Krapp M, Geipel A, et al. Prenatal ultrasound diagnosis and management of body stalk anomaly: analysis of nine singleton and two multiple pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:322-8.
14. 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;90:943-7.
15. Bekker MN, van den Akker NM, Bartelings MM, Arkesteijn JB, Fischer SG, Polman JA, et al. Nuchal edema and venous-lymphatic phenotype disturbance in human fetuses and mouse embryos with aneuploidy. *J Soc Gynecol Investig* 2006;13:209–16.
16. De Mooij YM, van den Akker NM, Bekker MN, Bartelings MM, van Vugt JM, Gittenberger-de Groot AC. Aberrant lymphatic development in euploid fetuses with increased nuchal translucency including Noonan syndrome. *Prenat Diagn* 2011;31:159–66.
17. Sohan K, Carroll S, Byrne D, Ashworth M, Soothill P. Parvovirus as a differential diagnosis of hydrops fetalis in the first trimester. *Fetal Diagn Ther* 2000;15:234-6.
18. Clur S, Ottenkamp J, Bilardo C. The nuchal translucency and the fetal heart: a literature review. *Prenatal diagnosis* 2009;29(8):739-48.
19. Mula R, Goncé A, Bennásar M, Arigita M, Meler E, Nadal A, et al. Increased nuchal translucency and normal karyotype: perinatal and pediatric outcomes at 2 years of age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 34–41.
20. Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:102-5.
21. Ayras O, Tikkanen M, Eronen M, Paavonen J, Stefanovic V. Increased nuchal translucency and pregnancy outcome: a retrospective study of 1063 consecutive singleton pregnancies in a single referral institution. *Prenat Diagn* 2013;33:856-62.
22. Souka AP, Snijders RJ, Novakov A, Soares W, Nicolaides KH. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:391–400.
23. Bilardo CM, Müller MA, Pajkrt E, Clur SA, Van Zalen MM, Bijlsma EK. Increased nuchal traslucency thickness and normal karyotype: time for parental reassurance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30:11-18.
24. Pitkanen S, Laitinen P, Yla-Outinen A, Heikkila M, Honkasalo T, et al. Extremely large nuchal translucency measurement predicts adverse pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol* 2015; 35: 22–4.
25. Westin M, Saltvedt S, Almström H, Grunewald C, Valentin L. By how much does increased nuchal translucency increase the risk of adverse pregnancy outcome in chromosomally normal fetuses? A study of 16.260 fetuses derived from an unselected pregnant population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:150–8.
26. Hyett J, Moscoso G, Papapanagiotou 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.
27. Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, 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;318:81-5.
28. Goetzl L. Adverse Pregnancy Outcomes after Abnormal First Trimester Screening for Aneuploidy. *Clin Lab Med* 2010; 30(3): 613–28.
29. Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JP. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1330–5.

30. Mavrides E, Cobian-Sanchez F, Tekay A, Moscoso G, Campbell S, 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.
31. Muller MA, Clur SA, Timmerman E, Bilardo CM. Nuchal translucency measurement and congenital heart defects: modest association in low-risk pregnancies. *Prenat Diagn* 2007;27:164–9.
32. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Eleftheriades M, Makrydimas G. Nuchal translucency and major congenital heart defects in fetuses with normal karyotype: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:383–9.
33. Bakker M, Pajkrt E, Bilardo CM. Increased nuchal translucency with normal karyotype and anomaly scan: What next?. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28:355–66.
34. Salman Guraya S. The associations of nuchal translucency and fetal abnormalities; significance and implications. *J Clin Diagn Res* 2013;7(5):936-41.
35. Baer RJ, Norton ME, Shaw GM, Flessel CM, Goldmanet S, et al. Risk of selected structural abnormalities in infants after increased nuchal translucency measurement. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:675.e1-19.
36. Timmerman E, Pajkrt E, Maas SM, Bilardo CM. Enlarged nuchal translucency in chromosomally normal fetuses: strong association with orofacial clefts. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:427–32.
37. Scott F, Evans J, McLennan A. Perinatal outcome in fetuses with extremely large nuchal translucency measurement. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009;49:254–7.
38. Mangione R, Guyon F, Taine L, Wen ZQ, Roux D, Vergnaud A, et al. Pregnancy outcome and prognosis in fetuses with increased first-trimester nuchal translucency. *Fetal Diagn Ther* 2001;16:360-3.
39. Souka AP, Krampfl E, Bakalis S, Heath V, Nicolaidis KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:9-17.
40. Salvesen DR, Goble O. Early amniocentesis and fetal nuchal translucency in women requesting karyotyping for advanced maternal age. *Prenat Diagn* 1995;15:971-4.
41. Pandya PP, Kondylis A, Hilbert L, Snijders RJM, Nicolaidis KH. Chromosomal defects and outcome in 1015 fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:15-9.
42. Cha'Ban FK, van Splunder P, Los FJ, Wladimiroff JW. Fetal outcome in nuchal translucency with emphasis on normal fetal karyotype. *Prenat Diagn* 1996;16:537-41.
43. Adekunle O, Gopee A, El-Sayed M, Thilaganathan B. Increased first-trimester nuchal translucency: pregnancy and infant out- comes after routine screening for Down's syndrome in an unselected antenatal population. *Br J Radiol* 1999;72:457-60.
44. Chen SH, Lin MY, Chang FM. Prenatal diagnosis of Dandy- Walker syndrome in early pregnancy presenting with increased nuchal translucency and generalized edema at 13 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2003;23:514-5.
45. 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;11:401–37.
46. Markov D, Jacquemyn Y, Leroy Y. Bilateral cleft lip and palate associated with increased nuchal translucency and maternal cocaine abuse at 14 weeks of gestation. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2003;30:109-10.
47. Ville Y, Lalondrelle C, Doumerc S, Daffos F, Frydman R, Oury JF, et al. First-trimester diagnosis of nuchal anomalies: significance and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992;2:314-6.
48. Varlet F, Bousquet F, Clemenson A, Chauleur C, Kopp-Dutour N, Tronchet M, et al. Congenital diaphragmatic hernia. Two cases with early prenatal diagnosis and increased nuchal translucency. *Fetal Diagn Ther* 2003;18:33-5.
49. Van Vugt JM, Tinnemans BW, Van Zalen-Sprock RM. Outcome and early childhood follow-up of chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency at 10-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:407-9.
50. Mangione R, Guyon F, Taine L, Wen ZQ, Roux D, Vergnaud A, et al. Pregnancy outcome and prognosis in fetuses with increased first-trimester nuchal translucency. *Fetal Diagn Ther* 2001;16:360-3.

51. Schemm S, Gembruch U, Germer U, Janig U, Jonat W, von Kaisenberg CS. Omphalocele – exstrophy - imperforate anus - spinal defects (OEIS) complex associated with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:95-7.
52. Brown RN, Nicolaides KH. Increased fetal nuchal translucency: possible association with esophageal atresia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:531-2.
53. Fincham J, Pandya PP, Yuksel B, Loong YM, Shah J. Increased first-trimester nuchal translucency as a prenatal manifestation of salt-wasting congenital adrenal hyperplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:392-4.
54. Flores Anton B, Bonet Serra B, Adiego Burgos B, Martínez Orgado J, Martín Ancel A, Perez-Lescure Picarzo J. Congenital adrenal hyperplasia: an association with increased fetal nuchal translucency. *An Pediatr (Barc)* 2003;58:52-4.
55. Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10-14 weeks of gestation: chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:338-41.
56. Hernadi L, Torocsik M. Screening for fetal anomalies in the 12th week of pregnancy by transvaginal sonography in an unselected population. *Prenat Diagn* 1997;17:753-9.
57. Fukada Y, Yasumizu T, Takizawa M, Amemiya A, Hoshi K. The prognosis of fetuses with transient nuchal translucency in the first and early second trimester. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;76:913-6.
58. Hafner E, Schuchter K, Liebhart E, Philipp K. Results of routine fetal nuchal translucency measurement at weeks 10–13 in 4,233 unselected pregnant women. *Prenat Diagn* 1998;18:29-34.
59. 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.
60. Makrydimas G, Souka A, Skentou H, Lolis D, Nicolaides K. Osteogenesis imperfecta and other skeletal dysplasias presenting with increased nuchal translucency in the first trimester. *Am J Med Genet* 2001;98:117-20.
61. Viora E, Sciarone A, Bastonero S, Errante G, Botta G, Franceschini PG, et al. Osteogenesis imperfecta associated with increased nuchal translucency as a first ultrasound sign: report of another case. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:200-2.
62. Clementsitsch G, Hasenohrl G, Steiner H, Staudach A. Early diagnosis of a fetal skeletal dysplasia associated with increased nuchal translucency with 2D and 3D ultrasound. *Ultraschall Med* 2003;24:349-52.
63. Monteagudo A, Mayberry P, Rebarber A, Paidas M, Timor-Tritsch IE. Sirenomelia sequence: first-trimester diagnosis with both two- and three-dimensional sonography. *Ultrasound Med* 2002;21:915-20.
64. Souka AP, Krampfl E, Geerts L, Nicolaides KH. Congenital lymphedema presenting with increased nuchal translucency at 13 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2002;22:91-2.
65. Smrcek JM, Germer U, Krokowski M, Berg C, Krapp M, Geipel A, et al. Prenatal ultrasound diagnosis and management of body stalk anomaly: analysis of nine singleton and two multiple pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:322-8.
66. Cheng C, Bahado-Singh RO, Chen S, Tsai M. Pregnancy outcomes with increased nuchal translucency after routine Down syndrome screening. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;84:5–9.
67. Prefumo F, Homfray T, Jeffrey I, Moore I, Thilaganathan B. A newly recognized autosomal recessive syndrome with abnormal vertebral ossification, rib abnormalities, and nephrogenic rests. *Am J Med Genet* 2003;120A:386-8.
68. Bilardo CM, Timmerman E, Pajkrt E, van Maarle M. Increased nuchal translucency in euploid fetuses—what should we be telling the parents? *Prenat Diagn* 2010;30(2):93–102.
69. Sharp P, Haant E, Fletcher JM, Khong TY, Carey WF. First trimester diagnosis of Smith - Lemli - Opitz syndrome. *Prenat Diagn* 1997;17:355–61.
70. Parra J, Alias L, Also-Rallo E, Martínez-Hernández R, Senosiain R, Medina C, et al. Evaluation of fetal nuchal translucency in 98 pregnancies at risk for severe spinal muscular atrophy: possible relevance of the SMN2 copy number. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(8):1246-9.

71. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2001;29:465–8.
72. Houweling AC, de Mooij YM, van der Burgt I, Yntema HG, Lachmeijer AM, Go AT. Prenatal detection of Noonan syndrome by mutation analysis of the PTPN11 and the KRAS genes. *Prenat Diagn* 2010;30:284–6.
73. Petrikovsky BM, Baker D, Schneider E. Fetal hydrops secondary to human parvovirus infection in early pregnancy. *Prenatal Diagn* 1999;16(4):342–4.
74. Poon LC, Karagiannis G, Stratieva V, Syngelaki A, Nicolaides KH. First-trimester prediction of macrosomia. *Fetal Diagn Ther* 2011;29:139–47.
75. Weissmann-Brenner A, Weisz B, Lerner-Geva L, Gindes L, Achiron R. Increased nuchal translucency is associated with large for gestational age neonates in singleton pregnancies. *J Perinat Med* 2011;39:305–9.
76. Saldanha FA, Brizot Mde L, Moraes EA, Lopes LM, Zugaib M. [Increased fetal nuchal translucency thickness and normal karyotype: prenatal and postnatal follow-up]. *Rev Assoc Med Bras* 2009;55(5):575–80.
77. Westin M, Saltvedt S, Almstrom H, Grunewald C, Valentin L. By how much does increased nuchal translucency increase the risk of adverse pregnancy outcome in chromosomally normal fetuses? A study of 16,260 fetuses derived from an unselected pregnant population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:150–8.
78. Miltoft CB1, Ekelund CK, Hansen BM, Lando A, Petersen OB, Skovbo P, et al. Increased nuchal translucency, normal karyotype and infant development. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39(1):28–33.
79. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Makrydimas G. Neurodevelopmental outcome of fetuses with increased nuchal translucency and apparently normal prenatal and/or postnatal assessment: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39:10–9.
80. Timor-Tritsch IE, Fuchs KM, Monteagudo A, D'Alton ME. Performing a fetal anatomy scan at the time of first-trimester screening. *Obstet Gynecol* 2009;113(2): 402–7.
81. Syngelaki A, Chelemen T, Dagklis T, Allan L, Nicolaides KH. Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11–13 weeks. *Prenat Diagn* 2011;31:90–102.
82. Becker R, Schmitz L, Kilavuz S, Stumm M, et al. 'Normal' nuchal translucency: a justification to refrain from detailed scan? Analysis of 6858 cases with special reference to ethical aspects. *Prenat Diagn* 2012;32(6):550–6.
83. Martinez JM, Comas M, Borrell A, Bennasar M, Gómez O, et al. Abnormal first-trimester ductus venosus blood flow: a marker of cardiac defects in fetuses with normal karyotype and nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35(3):267–72.
84. Maiz N, Valencia C, Emmanuel EE, Staboulidou I, Nicolaides KH. Screening for adverse pregnancy outcome by ductus venosus Doppler at 11–13+6 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2008;112(3):598–605.
85. Kempe A, Rosing B, Berg C, Kamil D, Heep A, et al. First - trimester treatment of fetal anemia secondary to parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29(2):226–8.
86. Law LW, Lau TK, Fung TY, Leung TY, Wang CC, Choy KW. De novo 16p13.11 microdeletion identified by high-resolution array CGH in a fetus with increased nuchal translucency. *BJOG* 2008;116(2):339–43.
87. Cheng PJ, Chang SD, Shaw SW, Soong YK. Nuchal translucency thickness in fetuses with chromosomal translocation at 11–12 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2005;105(5):1058–62.
88. Lautrup CK, Kjaergaard S, Brondum-Nielsen K, et al. Testing for 22q11 microdeletion in 146 fetuses with nuchal translucency above the 99th percentile and a normal karyotype. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87(11):1252–55

