



## ARTÍCULO ORIGINAL ORIGINAL PAPER

# HIGROMA QUÍSTICO Y TRANSLUCENCIA NUCAL AUMENTADA COMO MARCADORES DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

### Resumen

**Objetivos:** Determinar la importancia del espacio retronucal en fetos entre las 11 y 13+6 semanas, identificando sus características, la asociación con anomalías cromosómicas y las posibles diferencias entre higroma quístico y translucencia nucal aumentada. **Diseño:** Estudio transversal prospectivo. **Institución:** Instituto Latinoamericano de salud Reproductiva, Lima, Perú. **Participantes:** Gestantes y sus fetos con diagnóstico citogenético prenatal. **Intervenciones:** Entre el año 2007 y junio 2012, se revisó 266 casos con diagnóstico citogenético prenatal, que correspondieron a 230 amniocentesis realizadas después de las 14 semanas y 36 biopsias de vellosidades coriales (BVC), entre las 11 a 13 semanas. **Principales medidas de resultados:** Marcadores ecográficos prenatales. **Resultados:** Se detectó 106 casos de anomalías cromosómicas (39,9%). El higroma quístico (HQ) fue el marcador que con más frecuencia, en relación al aumento de la translucencia de la nuca (TN) (30,8% versus 11,3%), se asoció a anomalías cromosómicas (68,3% versus 31%), correspondiendo al HQ una sensibilidad (S) de 45%, valor predictivo positivo (VPP) de 62%, ratio de probabilidad+ (LR+) de 2,4, y para la TN aumentada S 11%, VPP 40%, LR+ 1. El HQ se asoció en 35,7% a monosomía X, la TN aumentada a trisomías. **Conclusiones:** El HQ fue el marcador de anomalías cromosómicas más frecuente encontrado entre las 11 y 13+6 semanas y tuvo mayor valor predictivo que la TN aumentada. Ambas serían dos entidades distintas, siendo necesaria su diferenciación.

**Palabras clave:** Higroma quístico, translucencia nucal, anomalía cromosómica.

MOISÉS HUAMÁN G<sup>1</sup>, ALBERTO SOSA O<sup>2</sup>, MERCEDES CAMPANERO<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ILSAR (Instituto Latinoamericano de Salud Reproductiva, Lima, Perú

<sup>2</sup> CEUSP, Valencia, Venezuela

Tema Libre presentado al XIX Congreso Peruano de Obstetricia y Ginecología, Lima, Perú, 27 al 30 de noviembre de 2012.

Correspondencia:

Dr. Moisés Huamán:

ilsar@terra.com

Dr. Alberto Sosa:

asosaolavarria@gmail.com

*Rev peru ginecol obstet. 2012; 58: 267-271*

### Cystic hygroma and increased nuchal translucence, markers of chromosomal anomalies

### ABSTRACT

**Objectives:** To determine the importance of nuchal translucence in fetuses 11 to 13 +6 weeks, identifying characteristics, association with chromosomal anomalies and differences between cystic hygroma and increased nuchal translucency. **Design:** Prospective cross-sectional study. **Setting:** Instituto Latinoamericano de Salud Reproductiva, Lima, Peru. **Participants:** Pregnant women and their fetuses with prenatal cytogenetic diagnosis. **Interventions:** Between 2007 and June 2012, 266 cases with prenatal cytogenetic diagnosis had 230 amniocentesis after 14 gestational weeks and 36 chorionic villi biopsy (CVS) between 11-13 gestational weeks. **Main outcome measures:** Prenatal ultrasound markers. **Results:** One hundred and six cases of chromosomal abnormalities (39.9%) were

found. Cystic hygroma (CH) was more often found than nuchal translucency (NT) (30.8% versus 11.3%) associated with chromosomal abnormalities (68.3% versus 31%), corresponding to HQ sensitivity (S) 45%, positive predictive value (PPV) 62%, likelihood ratio+ (LR+) 2.4, and for increased TN S 11%, PPV 40%, LR+ 1. CH was associated in 35.7% to monosomy X, and NT to trisomy. **Conclusions:** CH was the most common chromosomal abnormalities' marker found between 11 and 13 +6 weeks and had greater predictive value than increased NT. Each would represent separate entities requiring differentiation.

**Key words:** Cystic hygroma, nuchal translucency, chromosome abnormality.



## INTRODUCCIÓN

Es claro el valor predictivo para anomalías cromosómicas de la translucencia nucal aumentada y del higroma quístico, en fetos entre las 11 y 13+6 semanas<sup>(1-3)</sup>. Sin embargo, existe confusión sobre el significado clínico de ambos marcadores, refiriéndolos como uno solo<sup>(2,4-6)</sup>. En la presente comunicación proponemos establecer algunas diferencias entre ambos.

El higroma quístico (HQ) fetal es una anomalía congénita del sistema linfático secundario a una obstrucción entre las conexiones linfáticas y venosas en el área nucal<sup>(7)</sup>. En el 75% de los casos se presenta en la región cervical y, en el resto, puede localizarse en la axila, región inguinal o el mediastino. En el higroma, el feto presenta el cráneo y la columna íntegra, y una posición constante frente a la cabeza fetal; de igual modo, la tumoración no es sólida y presenta cavidades y tabiques<sup>(7,8)</sup>.

Los posibles mecanismos fisiopatológicos tienen que ver con:

- Crecimiento o proliferación anormal de los canales linfáticos, interfiriendo con el normal fluido linfático al sistema venoso.
- Dilatación de los vasos y sacos linfáticos yugulares por un retraso en el desarrollo de las conexiones con el sistema venoso.

En embriones normales, los linfáticos nucleales se desarrollan principalmente de los segmentos yugulares de las venas cardinales.

El desarrollo de los vasos linfáticos involucra múltiples pasos moleculares: SRY, PROX 1, SOX 18, para gatillar la diferenciación celular linfática de las venas cardinales y la migración en respuesta al factor de crecimiento endotelial.

Hay evidencias de que el aumento anormal del espacio retronucal está relacionado a la dilatación de los vasos y sacos linfáticos yugulares por un retraso en el desarrollo de las conexiones con el sistema venoso, por desarrollo anormal de los vasos linfáticos y venosos del cuello fetal. En la monosomía X, se encuentran vasos dilatados en la unión de la dermis y el tejido subcutáneo, indicando su origen linfático, además de hipoplasia de capilares linfáticos<sup>(9,10)</sup>.

Con la ecografía abdominal o transvaginal (TV) se observa áreas anecoicas a nivel del tejido celular subcutáneo de la región posterior y lateral

del cuello, de diversas dimensiones, divididas por tabiques de diferente grosor, que configuran trabéculas anecoicas de pocos milímetros de diámetro hasta colecciones de más de un centímetro. La presencia de los tabiques y la ubicación lateral en el cuello la diferencian de la translucencia nucal (TN) aumentada (figura 1 C).

La translucencia nucal es el máximo espesor del área anecoica ubicada entre la línea interna de la piel fetal y la línea externa del tejido blando (tejido celular subcutáneo) que yace sobre la columna cervical o el hueso occipital (figura 1 A, B).

En cuanto a la fisiopatogenia, la heterogeneidad de condiciones asociadas con el incremento en la TN sugiere que puede no estar involucrado un solo mecanismo y que en ocasiones coexisten varios factores: la falla cardíaca temprana en relación a la estrechez del istmo aórtico y alteración de los grandes vasos; defectos septales y valvulares; congestión venosa por tumoraciones mediastinales; alta asociación entre las alteraciones de la matriz extracelular y las aneuploidías, especialmente las que se relacionan con el colágeno VI, cuyos genes se encuentran en el cromosoma 21; distribución anormal de hialuronidasa, aumento de laminina y acumulación excesiva de colágeno VI y dilatación de vasos linfáticos anormales en el caso de otras trisomías. Otras teorías hablan a favor del mal desarrollo, retardado o anormal, del sistema linfático, con hipoplasia y alteración en las conexiones linfáticas, anemia o hipoproteinemia temprana y, más raro, por infección temprana, solo asociado hasta ahora con la infección por parvovirus B 19<sup>(4,11)</sup>.

En la figura 1 B se observa una sola cavidad en el espacio retronucal (celular subcutáneo), en un feto de 12 semanas con TN aumentada.

La ecografía muestra un área anecoica sin tabiques en el tejido celular subcutáneo retronucal, con un diámetro por encima del percentil 95 para la edad gestacional, en fetos de 45 y 84 mm corona-nalga u 11 y 13+6 semanas (figura 1 C y D).

## MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal prospectivo, entre el año 2007 y junio de 2012, en 266 casos de fetos con diagnóstico citogenético prenatal en el primer trimestre del embarazo, ubicados en la base de datos del Instituto Latinoamericano de salud Reproductiva (ILSAR). El estudio citogenético se realizó mayoritariamente en



el Instituto de Medicina Genética. En todos los fetos se calculó el riesgo para anomalía cromosómica utilizando la base de datos del *Fetal test*; las gestantes firmaron la autorización del procedimiento en el documento de Consentimiento Informado.

Las biopsias de vellosidad corial (BVC) fueron realizadas entre las 11 y 13 semanas, por técnica habitual, utilizando aguja de 20G. Las amniocentesis fueron realizadas después de las 14 semanas, en gestaciones con riesgo fetal alto para anomalía cromosómica (mayor de 1/200), calculado entre 11 y 13+6 semanas; se utilizó aguja de 22G.

## RESULTADOS

En el lapso estudiado, se realizó 266 procedimientos invasivos para diagnóstico citogenético prenatal, 230 amniocentesis y 36 biopsias de vellosidades coriales. Hubo anomalía cromosómica en 106 casos (39,9%), resultando una capacidad de detección de 50% para los casos de BVC y 38,3% para los de amniocentesis (tabla 1). De las anomalías cromosómicas diagnosticadas,

47,2% correspondió a trisomía 21 (T21), 18,9% a trisomía 18 (T18), igual porcentaje a monosomía X; fueron menos frecuentes la trisomía 13 (T13), los mosaicismos, translocaciones, deleciones e inversiones, agrupados en la sección Otras (tabla 2).

Con relación al higroma quístico como predictor de anomalía cromosómica, de 82 casos, en 56 se encontró anomalía cromosómica (68,3%), de los cuales 22 fueron T21, 20 monosomía X, 12 casos T18 y dos T13; la capacidad diagnóstica de este marcador para anomalía cromosómica fueron: sensibilidad 45%, especificidad 81%, valor predictivo positivo (VPP) 62%, valor predictivo negativo (VPN) 69%, ratio de probabilidad (*likelihood ratio*) (LR)+ 2,42 y LR- 0,44.

Por otro lado, hubo 52,8% de resultado positivo con higroma versus 16,3% de resultado positivo sin higroma.

Hubo cuatro casos de sospecha de cardiopatía en el examen entre las 12 y 13 semanas, que fueron confirmadas en el segundo trimestre.

**Figura 1. A. Feto con incremento del espacio retronuclear. B. Feto con translucencia nucal aumentada. C. Higroma quístico (ecografía). D: Translucencia nucal aumentada (ecografía).**

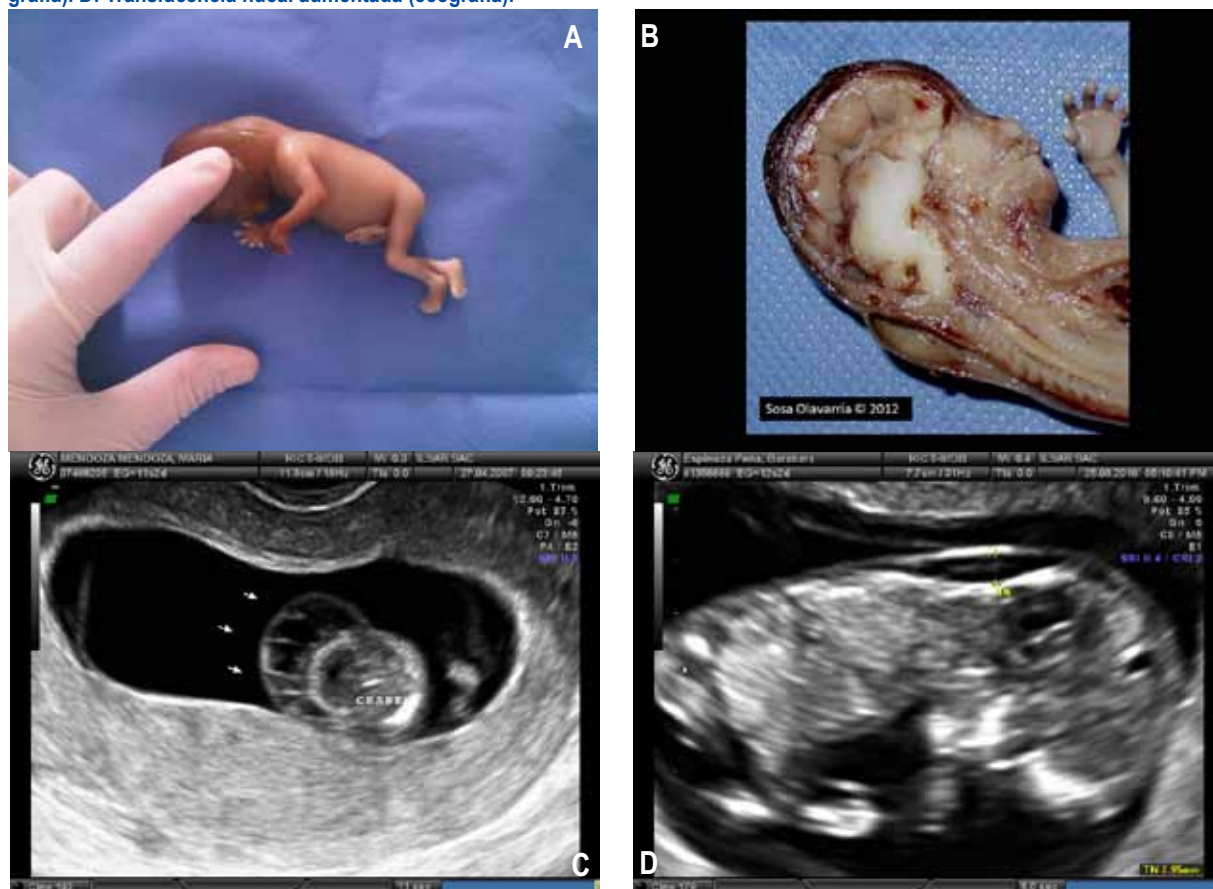




Tabla 1. Diagnóstico citogenético prenatal.

	N°	N° anomalías cromosómicas	Porcentaje detectadas
Amniocentesis	230	88	38,3
Biopsia de vellosidad corial	36	18	50,0
Total	266	106	39,9

Tabla 2. Anomalías cromosómicas.

Anomalia cromosómica	Número	Porcentaje
T21	50	47,2
T18	20	18,9
Monosomía X	20	18,9
T13	4	3,8
Mosaicismo	4	3,8
Otras	8	7,5
Total	106	100%

Respecto a la translucencia nucal aumentada como predictor de anomalía cromosómica, de 30 casos de TN aumentada que tuvieron estudio citogenético, en 12 hubo anomalía cromosómica (31%), de los cuales ocho fueron T21 y cuatro T18; los valores predictivos para anomalía cromosómica fueron: S 11%, E 89%, VPP 40%, VPN 60%, LR+ 1,01, LR- 0,87.

El resultado positivo fue similar entre TN aumentada (11,3%) y TN normal (11,3%).

En 46 casos, la indicación del estudio citogenético fue por edad materna mayor de 38 años, sin ningún marcador ecográfico de riesgo; de ellos, 17,4% tuvo anomalía cromosómica (seis T21 y dos T18); en este grupo, el valor predictivo para anomalía cromosómica de madres mayores de 38 años fue S 8%, E 76%, VPP 17%, VPN 55%, LR+ 0,3, LR- 0,9.

No hubo diferencia estadística de la edad materna en el grupo con y sin anomalías cromosómicas (36 versus 35 años).

## DISCUSIÓN

La evaluación del espacio retronucal debería ser de rutina en la ecografía del feto entre 11 y 13+6 semanas y, en los casos de anomalía, en el espesor de este (mayor de 2,5 mm o por encima del percentil 95 para la edad gestacional). Es neces-

rio diferenciar ecográficamente si se trata de TN aumentada o HQ, diferencia que en la mayor parte de casos es sencilla, al observar tabiques dentro del espacio anecoico que identifican al HQ. Es posible establecer la diferencia por vía abdominal, y la vía TV cuando hay duda.

Se ha encontrado mayor cantidad de ácido hialurónico en la matriz extracelular de fetos con TN aumentada en la T21, a diferencia de otras anomalías cromosómicas, relacionada con la posible etiopatogenia del aumento del grosor retronucal en la T21<sup>(12)</sup>.

Con marcadores inmunohistoquímicos, se ha hallado hipoplasia de los capilares linfáticos en la dermis de la nuca en fetos con monosomía X, a diferencia de otras trisomías y fetos normales<sup>(9,10)</sup>.

Hemos encontrado que el HQ es marcador más frecuente que la TN aumentada (30,8% versus 11,3%). Es posible que se esté informando como TN aumentada muchos casos de HQ, lo que podría deberse a la resolución de la imagen por la calidad del equipo o la vía del examen.

El HQ se asoció más que la TN aumentada a anomalías cromosómicas (68,3% versus 31%); los valores predictivos para anomalías cromosómicas fueron mayores para el HQ. El HQ se asoció con alta frecuencia a la monosomía X (35,7%), a diferencia de la TN, si bien se encontró otras anomalías en ambos casos. Es cada vez más evidente la asociación de HQ con cardiopatías, a diferencia de la TN aumentada (13).

Es posible afirmar que el HQ y la TN aumentada son dos entidades distintas y se puede establecer algunas diferencias:

- Diferente etiopatogenia
- Diferente patrón histológico e inmunohistoquímico
- Diferente patrón ecográfico
- Diferente correlación con anomalías cromosómicas y cardiopatías
- Diferente evolución en el feto.

Se concluye que el higroma quístico fue el marcador de anomalías cromosómicas más frecuente entre las 11 y 13+6 y tuvo mayor valor predictivo que la TN aumentada. Serían dos entidades distintas, siendo necesaria su diferenciación.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Snijders RJM, Nicolaides KH. Sequential screening: ultrasound markers for fetal chromosomal defects. Carnforth, UK: Patheron Publishing. 1996:109-13.
2. Pandya PP, Snijders RJM, Johnson SJ, Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *BJMO*. 1995;102:957-62.
3. Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one stop clinic: a review of three years prospective experience. *BJOG*. 2003b;110:281-6.
4. Kypros H, Nicolaides KH, Falcón O. La ecografía de las 11-13+6 semanas. Londres: Fetal Medicine Foundation, 2004.
5. Illescas T, Pérez J, Martínez P, Santacruz B, Adiego B, Barrón E. Translucencia nuchal aumentada y cariotipo normal. *Rev chil obstet ginecol*. 2010;75(1):3-8.
6. Taipale P, Hiilesmaa V, Salonen R, Ylöstalo P. Increased nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defects. *N Engl J Med*. 1997;337:1654-8.
7. Montilla L, Petrosino P, Sotolongo A, P. Rosati ML, Guariglia L. Prognostic value of ultrasound findings of fetal cystic hygroma detected in early pregnancy by transvaginal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;16:245-50.
8. Moreno UF, Castillo J. Higroma quístico fetal. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2003;63(3):153-6.
9. von Kaisenberg CS, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Lymphatic vessel hypoplasia in fetuses with Turner syndrome. *Human Reprod*. 1999;14(3):823-6.
10. von Kaisenberg CS, Wilting J, Dök T, Nicolaides KH, Meinhold-Heerlein I, Hillemanns P, Brand-Saberi B. Lymphatic capillary hypoplasia in the skin of fetuses with increased nuchal translucency and Turner's syndrome: comparison with trisomies and controls. *Molecular Hum Reprod*. 2010;16(10):778-89.
11. Zurita JA. Opinión y revisión: translucencia nuchal (TN) y otros marcadores ultrasonográficos y bioquímicos entre las 10 y 14 semanas de gestación. *Ultrasonografía Embrio-Fetal, Venezuela*. 2005;1:7-14.
12. Bohlandt S, von Kaisenberg CS, Wewtzer K, Christ B, Nicolaides KH, Brand-Saber B. Hyaluronan in the nuchal skin of chromosomally abnormal fetuses. *Human Reprod*. 2009;15(5):1155-8.
13. Sananes N, Guigue V, Kohler M, Bouffet N, Cancellier M, Hornecker F, Hunsinger MC, Kohler A, Mager C, Neumann M, Schmerber E, Tanghe M, Nisand I, Favre R. Nuchal translucency and cystic hygroma colli in screening for fetal major congenital heart defects in a series of 12 910 euploid pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;35:273-9.

