



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

**Instituto Nacional de Perinatología  
“Isidro Espinosa de los Reyes”  
Subdirección de Ginecología y Obstetricia**

**Higroma Quístico en el Feto y el Recién Nacido  
Experiencia Institucional de 11 años**

**Tesis**

**Que para obtener el título de:**

**Especialista en Ginecología y Obstetricia**

**PRESENTA:**

**DRA. MARÍA DE LOURDES TÉLLEZ SERNA**

**DR. VALENTÍN IBARRA CHAVARRÍA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN**

**DR. RICARDO GARCÍA CAVAZOS  
DR. MARIO ESTANISLAO GUZMÁN HUERTA  
DIRECTORES DE TESIS**

**DRA. BERENICE VELÁZQUEZ TORRES  
ASESORA DE TESIS**

**MÉXICO, D.F.**

**2007**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## AUTORIZACIÓN DE TESIS

---

DR. VALENTÍN IBARRA CHAVARRÍA

Profesor Titular del Curso de Especialización de Ginecología y Obstetricia  
Director Médico del Instituto Nacional de Perinatología  
“Isidro Espinosa de los Reyes”

---

DR. RICARDO GARCÍA CAVAZOS

Tutor y Director de Enseñanza del Instituto Nacional de Perinatología  
“Isidro Espinosa de los Reyes”

---

DR MARIO ESTANISLAO GUZMÁN HUERTA

Tutor y Jefe del Servicio del curso de Medicina Materno-Fetal del Instituto Nacional de  
Perinatología  
“Isidro Espinosa de los Reyes”

---

DRA. BERENICE VELÁZQUEZ TORRES

Asesora. Médico Adscrito del Servicio de Medicina Materno-Fetal del Instituto Nacional de  
Perinatología  
“Isidro Espinosa de los Reyes”

## AGRADECIMIENTOS

A **Dios** por estar a mi lado cada segundo de mi vida, y por dejarme ser su instrumento para el bienestar de mis pacientes.

A mi **esposo Dany**, el amor de mi vida; mi compañero y amigo, a quien amo con toda el alma y quien representa la fuerza y amor que me impulsan a salir adelante ante los diferentes obstáculos de la vida.

A mis **papás y hermanas** por su amor incondicional y por haber representado un gran apoyo en todos los sentidos en cada paso de esta especialidad; son mi inspiración.

A mis **pacientes** que representan la parte más valiosa de mi formación ya que gracias a ellas pude engrandecer mis conocimientos teóricos y prácticos aprendiendo día a día lo valioso de una relación médico-paciente cordial.

A mis **tutores y asesores de tesis** por su apoyo y orientación para un adecuado proyecto de tesis y su exitosa culminación.

A **Pepe Flores** por su valiosa orientación, paciencia y ayuda para realizar esta tesis.

A mis **maestros** que fueron piedra angular en el proceso de mi formación y que con sus experiencias y enseñanzas forjaron el médico especialista que ahora soy.

A mis **amigos y hermanos** Rita, Marta, Christian, Lalo, Espe, Jerry y Valde con los que compartí momentos inolvidables que hicieron mi estancia intra y extra hospitalaria más fácil y agradable; gracias por que no es fácil encontrar en esta vida personas tan especiales como ustedes.

Al **Instituto Nacional de Perinatología** por ser mi segundo hogar durante estos cuatro años y por tener la satisfacción de pertenecer al grupo de médicos que egresaron de él.

## **INDICE DE CONTENIDOS**

**Portada**

**Agradecimientos**

**Índice**

**Resumen**

**Introducción**

**Material y métodos**

**Resultados**

**Discusión**

**Conclusiones**

**Apéndices**

**Referencias Bibliográficas**

**Resumen de Currículum Vitae**

## RESUMEN

Las anomalías congénitas son una importante causa de morbilidad y mortalidad perinatal y un gran problema de salud pública. El higroma quístico (HQ) es una de estas anomalías. Durante el segundo y tercer trimestres del embarazo, esta acumulación anormal de líquido también se asocia a síndrome de Turner, trisomías, defectos cardiovasculares y pulmonares, displasias esqueléticas, infección congénita y desórdenes hematológicos y metabólicos. Para el médico, esta información es fundamental para el plan de manejo.

El objetivo fue definir las características y desenlaces de los casos con Higroma Quístico (HQ) diagnosticados en la población obstétrica del Instituto Nacional de Perinatología del 01 de enero de 1995 al 31 de diciembre del 2005.

Se realizó un estudio de serie de casos y descriptivo utilizando como fuente de información los expedientes clínicos de las madres y recién nacidos con diagnóstico prenatal de HQ analizando los datos con el programa SPSS.

Se encontró un total de 51 casos de HQ. A 36/51 (70.6%) se les diagnosticó óbito. El sexo predominante fue el femenino en 37/51(72.5%) casos. Se presentó regresión del HQ en 4/51 (7.8%). El estudio citogenético prenatal reveló 18/51(35.3%) casos 45X, 7/51(13.7%) 46XX, 7/51(13.7%) 46 XY, 2/51(3.9%) T21, 2/51(3.9%) T18 y 1/51(2%) T15. En 11 (21.6%) casos se encontraron anomalías asociadas, principalmente esqueléticas 4/(7.8%).

Este estudio le da soporte al diagnóstico prenatal invasivo cuando se encuentran por ultrasonido datos de HQ. El pronóstico del embarazo se modifica con la resolución del HQ y con sus características por ultrasonido así como por la presencia de aneuploidía.

## ABSTRACT

The congenital anomalies are an important cause of morbidity and perinatal mortality and a great problem of public health. Cystic Hygroma (CH) is one of these anomalies. During the second and third trimesters of the pregnancy, this abnormal accumulation of liquid also to associated to syndrome of Turner, cardiovascular and pulmonary trisomías, skeletal defects, displasias, congenital infection and hematológicos and metabolic disorders. For the doctor, this information is fundamental for the handling plan.

The objective was to define the characteristics and outcomes of the cases with CH diagnosed in the obstetrical population of the National Institute of Perinatología of the 01 of January from 1995 to the 31 of December of the 2005.

A study of descriptive series of cases was made and using like source of intelligence the clinical files of the mothers and new born with prenatal diagnosis of HQ analyzing the data with program SPSS.

Was a total of 51 cases of HQ. To 36/51 (70,6%) death was diagnosed to them. Predominant sex was the feminine one in 37/51 (72,5%) cases. Regression of the HQ in 4/51 appeared (7,8%). The prenatal citogenético study revealed 18/51 (35,3%) cases 45X, 7/51 (13,7%) 46XX, 7/51 (13,7%) 46 XY, 2/51 (3,9%) T21, 2/51 (3,9%) T18 and 1/51 (2%) T15. In 11 (21,6%) cases were anomalies associated, of which 4 (7,8%) were skeletal.

The characteristics of this study support the invasive prenatal diagnosis when is CH by ultrasound. The prognosis of the pregnancy is modified with the resolution of the CH and its characteristics by ultrasound and aneuploidía.

## **CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN**

El higroma quístico (HQ) es un defecto congénito relacionado con el sistema linfático y vascular del feto, generalmente ubicado en la región cervical, en la cual hay espacios distendidos por fluido linfático. Durante el segundo y tercer trimestres del embarazo, esta acumulación anormal de líquido es un marcador que se asocia a síndrome de Turner, trisomías autosómicas, defectos cardiovasculares y pulmonares, displasias esqueléticas, infección congénita y desórdenes hematológicos y metabólicos. Sin embargo aquellos que se diagnostican en el embarazo tardío son generalmente linfangiomas aislados, mientras que los que se diagnostican en el embarazo temprano se pueden asociar con desenlaces obstétricos adversos asociados a las alteraciones estructurales o cromosómicas ya mencionadas. (1)

Las anomalías congénitas son una importante causa de morbilidad y mortalidad perinatal y un gran problema de salud pública y para la pareja. El vigilar el embarazo por medio de herramientas de diagnóstico prenatal por medio de métodos no invasivos, como lo es el ultrasonido, se obtiene información que permite individualizar decisiones en relación al embarazo, evaluando la estructura fetal y la identificación de marcadores ultrasonográficos específicos en el primero y segundo trimestres lo que permite calcular riesgos para una cromosomopatía, alteración estructural y/o bienestar fetal, para el médico obstetra, esta información es fundamental para el plan de manejo del embarazo. (2)

El ultrasonido para detectar las anomalías estructurales fetales se realiza durante los dos primeros trimestres del embarazo. En manos expertas, es posible detectar hasta el 70 % de todas las anomalías, como defectos del sistema nervioso central, cardíacos, gastrointestinales, renales y esqueléticos. En el primer trimestre la sensibilidad es hasta del 65% de acuerdo a algunos estudios, y combinado con el ultrasonido del segundo trimestre esta sensibilidad se incrementa hasta un 82 %. (3)

En el estudio de imagen de 11 a 13.6 semanas, entre las anomalías estructurales evaluadas en éstas etapas, se encuentran la translucencia nucal (TN) aumentada y el higroma quístico. Alrededor del 75% de los fetos con higroma quístico presentan una anomalía cromosómica, y 95% de los casos se trata del síndrome de Turner. El edema nucal tiene una etiología diversa; un tercio de los fetos presentan anomalías cromosómicas, tratándose de trisomías 21 ó 18 en el 75% de los casos. El edema nucal también se asocia a defectos cardiovasculares o pulmonares, displasias esqueléticas, infecciones congénitas y trastornos metabólicos y hematológicos. En consecuencia, el pronóstico de los

fetos cromosómicamente normales con edema nucal es pobre, de ahí la importancia del estudio.

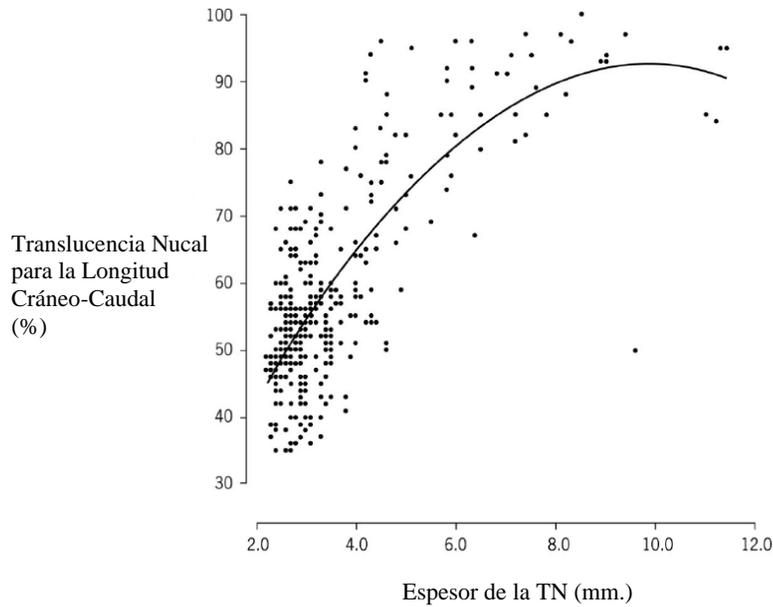
Una translucencia nucal (TN) aumentada,  $\geq 2.5$  mm., se refiere a una medición que es mayor al percentil 95 para la edad gestacional. Esta alteración, es una expresión fenotípica común en la mayoría de las trisomías, en el Síndrome de Turner y en las triploidías, lo que hace importante su búsqueda desde etapas tempranas del embarazo. Para determinar la TN se debe realizar una exploración ecográfica transabdominal, obteniendo una sección sagital media del feto para lograr la longitud cráneo-caudal. Se mide el máximo espesor entre la piel que recubre la columna cervical y el tejido celular subcutáneo. Es importante identificar la membrana amniótica, la cual a esta edad gestacional no se ha fusionado con el corion y se encuentra libre en el celoma extraembrionario. Para esto, se debe esperar a que el feto realice movimientos en forma espontánea o se hace un leve movimiento de rebote con el transductor sobre el abdomen de la madre. Todo valor igual o superior a 3 mm. se considera anormal (Fig.1). (4)



**Figura I.** Translucencia nucal normal en un feto cromosómicamente normal (izquierda) y en un feto con translucencia nucal aumentada con trisomía 21(derecha).<sup>5</sup>

*Pandya y cols.* reportaron en 1994 y 1995 el resultado del estudio efectuado en 565 fetos cromosómicamente normales con TN aumentada asociada a pronóstico fetal. (5)

En la Fetal Medicine Foundation, en Londres, *Molina y cols.* estimaron la incidencia de septos en fetos con incremento del espesor de la TN, entre Enero del 2003 a Junio del 2005 y para investigar la relación entre la longitud craneo-caudal y el espesor de la translucencia con el cariotipo fetal en adición a lo reportado por el espesor de la TN únicamente (Fig.II).



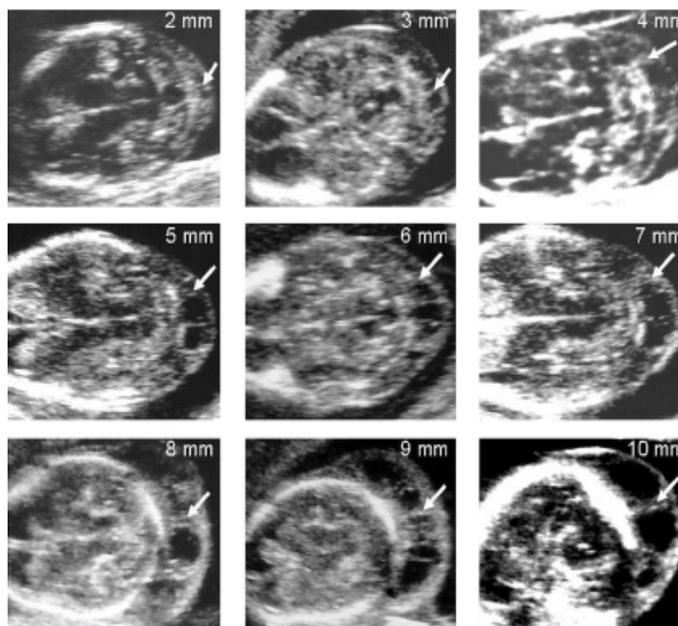
**Figura II.** Relación entre el porcentaje de la longitud de la translucencia nucal para la longitud cráneo-caudal y el espesor de la translucencia nucal.

Se examinaron 386 fetos con un espesor de la TN igual o por arriba del percentil 95 para la longitud cráneo-caudal (LCC) de madres con una edad media de 36 años (rango de 22-46 años) y una LCC media de 65 mm. (rango de 45-84 mm.) y para determinar si la zona de ecolucidez tenía septos se tomó un corte suboccipitobregmático para la cabeza fetal, y un corte medio sagital longitudinal para medir el espesor de la TN encontrando septos en la translucencia de todos los fetos (Fig. III y IV).



**Figura III.** Imagen ecográfica de feto de 12 semanas. Medición de la Translucencia nucal.

*\*Molina.* Nuchal Translucency and Cystic Hygromas. Obstet Gynecol 2006.



**Figura IV.** Corte transverso suboccipitobregmático de la cabeza fetal demostró la presencia de septos en la zona ecoica de la translucencia nuchal entre los 2 mm. y los 10 mm. de espesor entre las 11 y 13.6 semanas de gestación.

*\*Molina. Nuchal Translucency and Cystic Hygromas. Obstet Gynecol 2006.*

El cariotipo fetal anormal en 83 (21.5%) embarazos, y el análisis de regresión múltiple mostró que el único predictor significativo independiente de cariotipo anormal fue el espesor de la TN por lo que concluyeron que los septos pueden ser observados en la TN de todos los fetos, y que por tanto esta característica no puede ser empleada para distinguir entre un incremento de la TN y un higroma quístico y que la longitud de la TN no provee más información respecto al cariotipo fetal respecto a la que se obtiene por el espesor de la TN únicamente (Fig. III). (6,7)

En un reciente estudio basado en los hallazgos del *FASTER* (Evaluación del Riesgo en el Primero y Segundo Trimestre) se describen desenlaces perinatales asociados con la identificación de higroma quístico en el primer trimestre. El propósito era definir de forma específica al engrosamiento de la TN y al higroma quístico. Todos los casos presentaron un espacio hipoecoico en la parte posterior de la nuca fetal con septos claramente visibles. De tal forma se identificaron 134 casos de higroma quístico septado en el primer trimestre (1 en 285 embarazos). Estas pacientes eran de edad avanzada y asiáticas, en comparación con el *FASTER* en población general. Las mujeres diagnosticadas con higroma quístico fetal se manejaron de forma expectante y tuvieron una valoración anatómica del segundo trimestre así como ecocardiografía fetal. Estas fueron seguidas hasta observar sus desenlaces obstétricos y fetales.

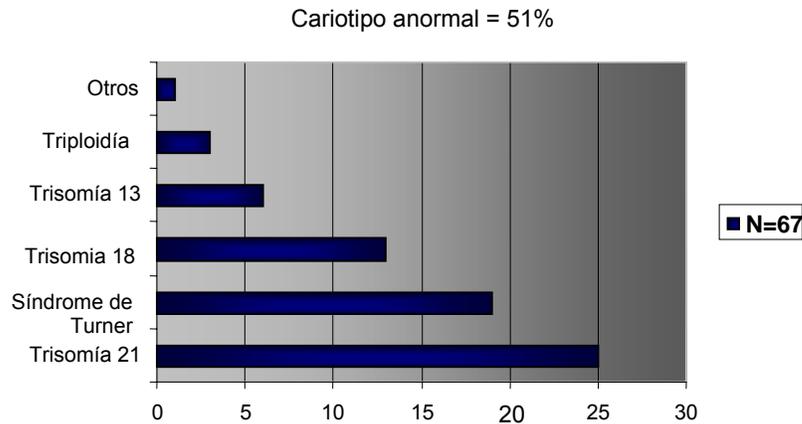
La alteración cromosómica fue diagnosticada en 67 casos (51%) (Tabla 1). La mediciones de la TN fueron significativamente más altas en los casos de aneuploidía comparados con los casos sin aneuploidía ( $p= 0.001$ ). En los 65 casos restantes, 22 (34%) fueron diagnosticadas anomalías estructurales mayores.

Resultado	Porcentaje	N
Anormalidad cromosómica	51	67/132
Trisomía 21	37	25/67
Síndrome de Turner	28	19/67
Trisomía 18	19	13/67
Trisomía 13	9	6/67
Triploidía	5	3/67
Otras	2	1/67
Malformaciones estructurales	34	22/65
Anormalidades cardíacas	73	16/22
Anormalidades esqueléticas	27	6/22

**Tabla 1.** La Prueba FASTER: Anormalidades Cromosómicas y Estructurales en Pacientes con Higromas Quísticos.\*

\*Adaptado por *Malone et al.*

El 67.4% (89/132) de todas las pacientes diagnosticadas con higroma quístico septado presentaron asociación con alguna anomalía cromosómica o alguna anomalía estructural mayor. (Fig. V). Setenta y nueve pacientes (60%) decidieron interrupción electiva el embarazo. En los 23 casos de higroma quístico septado sin malformación estructural mayor recibieron un manejo expectante, el higroma se resolvió en 18 casos (78%) a una edad gestacional media de 18.2 semanas. Uno de los 23 sobrevivientes sin alteración estructural o cromosómica (4%) fue diagnosticado posteriormente con parálisis cerebral y retraso en el desarrollo. Los resultados pediátricos normales a largo plazo fueron observados en 17% de todos los casos (22/132) y 96% (22/23) de los sobrevivientes normales.



**Figura V.** Higroma quístico y la asociación con anomalías cromosómicas\*  
\*Adaptado por *Malone et al.*

Los investigadores del *FASTER* concluyeron que el higroma quístico septado identificado en el primer trimestre por ultrasonido es un predictor extremadamente alto de aneuploidía fetal y anomalías anatómicas. Este estudio sugiere también que las pacientes que tienen un embarazo complicado por un higroma quístico septado en el primer trimestre con un cariotipo y anatomía normales pueden dar como resultado un feto con un desenlace pediátrico normal a largo plazo. (8)

## EMBRIOGÉNESIS DEL HIGROMA QUÍSTICO

### Desarrollo Normal:

Como los vasos sanguíneos, los linfáticos construyen canales originados por la vasculogénesis y angiogénesis de precursores esplacnopleuricos. El sistema linfático se desarrolla hacia el final de la quinta semana como un crecimiento endotelial del sistema venoso. Se forman seis pares de sacos linfáticos, inicialmente dos sacos yugulares localizados en la futura región cervical y que drenan a la cabeza, el cuello y las extremidades superiores. Hacia la sexta semana aparecen cuatro sacos adicionales que se desarrollan para coleccionar fluido linfático del tronco y extremidades inferiores: Sacos retroperitoneales, la cisterna quili y dos sacos posteriores asociados con la unión de las venas ilíacas. La cisterna quili drena a los conductos linfáticos torácicos que vacían la circulación venosa del triángulo de subclavia con yugular interna. Durante el desarrollo sin embargo, porciones de ambos conductos se obliteran y constituyen el Gran Conducto Torácico que deriva de la porción caudal del conducto izquierdo y una anastomosis medial. Los vasos linfáticos del cuello se desarrollan desde el saco linfático en un proceso de extensión centrifuga y ramificaciones. Las anomalías del desarrollo de los vasos linfáticos son

resultado del defecto en la conexión de los linfáticos con el sistema venoso o un desarrollo anormal de los vasos linfáticos.

### **Desarrollo anormal:**

El desarrollo del sistema linfático es sumamente complejo con variaciones propias que determinan la construcción de un continente vascular que se pierde cuando no existe contenido. La hipoplasia congénita con bloqueo de los conductos-vasos linfáticos determina la formación de quistes linfáticos, los cuales pueden desaparecer si el drenaje linfático se desbloquea o tiene vías alternas. El HQ se genera por múltiples etiologías, entre ellas alteraciones cromosómicas como es la monosomía del X, Trisomía 21 y 18 y por múltiples síndromes génicos.

La falla del saco yugular para conectarse y drenar dentro de la vena yugular ocasiona estasis del fluido linfático y a una serie de eventos que culminan en la obstrucción linfática yugular. El saco linfático yugular crece y acumula fluido en los vasos linfáticos y rodea el tejido conectivo desarrollando higroma quístico en la parte posterior de la nuca, piel bucal excesiva y alteraciones en el crecimiento del cabello.

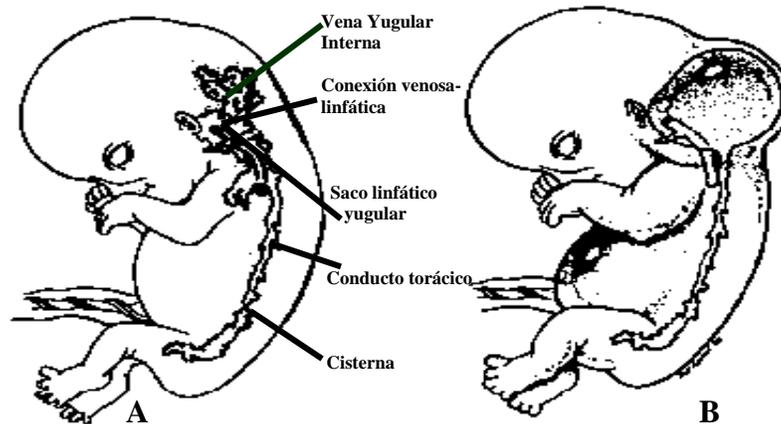
El linfedema periférico llena los tejidos subcutáneos produciendo un relativo sobrecrecimiento de la piel subyacente, la prominencia de las almohadillas de los dedos y la hiperconvexidad de las uñas. La pérdida del drenaje linfático lleva a un aumento del volumen de flujo en el sistema venoso resultando en incremento en el diámetro de las venas. Por lo que hay una alta incidencia de defectos cardiacos relacionados al flujo además de relacionarse con la distensión de los linfáticos a nivel de la aorta ascendente. (9, 12)

Si la conexión entre los linfáticos yugulares y el sistema venosos no se establece se presentan efusiones a la cavidad precordial, torácica y abdominal, si esta conexión es establecida o se establece un a ruta alterna de drenaje linfático, el saco linfático distendido se colapsa y el higroma se resuelve. El subsiguiente drenaje de los tejidos subcutáneos resulta en piel redundante, la cual es particularmente prominente en el cuello. Frecuentemente las manos y los pies no han sido completamente drenados y se encuentran edematizados al nacimiento. La descripción de fetos con higroma quístico del lado izquierdo y edema total del cuerpo a excepción del brazo derecho, sugiere que el saco yugular izquierdo y conducto torácico se involucran, pero no la obstrucción del saco yugular derecho lo cual soporta la teoría de la obstrucción linfática yugular. (10)

Las anomalías de la conexión de los drenajes linfáticos ilíacos y el sistema venoso son análogas a las anomalías del sistema yugular. Los sacos linfáticos ilíacos crecen y el fluido linfático se acumula en las extremidades inferiores y región genital. Si este crecimiento es marcado el abdomen también se distiende.

El establecimiento de la conexión linfática-venosa y la subsecuente descompresión de los sacos ilíacos corrigen esta situación ocasionando posteriormente piel redundante en abdomen denominado como *Prune Belly* (abdomen en ciruela pasa).

El desarrollo anómalo del sistema linfático resulta de un secuestro anormal de tejido linfático o de un desarrollo inicial anormal del endotelio linfático entre las 6 a 9 semanas de gestación. El resultado es una disminución, defecto o ausencia de vasos linfáticos. El establecimiento de rutas alternas de drenaje linfático, la adecuada conexión del sistema linfático y el venoso, puede contribuir a la disminución o resolución del higroma y linfedema. En el síndrome de Turner, los vasos linfáticos periféricos están ausentes o hipoplásicos, sugiriendo que en estos pacientes el drenaje linfático alternativo dentro del sistema venoso es establecido en los linfáticos de las extremidades (Figura VI). (11)



**Figura VI. A)** Desarrollo normal del sistema linfático en el feto. **B)** Desarrollo del Higroma Quístico por la obstrucción linfática.<sup>11</sup>

Como se mencionó con anterioridad, en el primer trimestre se utiliza el término translucencia nucal, independientemente de la presencia de septos o de si está limitado al cuello o envuelve a la totalidad del feto. Durante el segundo trimestre, la translucencia generalmente se resuelve y, en algunos casos, progresa a edema nucal o higroma quístico con o sin hidrops generalizado.

La persistencia o aumento inexplicado de la TN a las 14–16 semanas, o bien la evolución a edema nual y/o hidrops fetal a las 20–22 semanas, hace sospechar la posibilidad de una infección congénita o una anomalía genética. Debe indicarse en sangre materna el estudio de toxoplasmosis, citomegalovirus y parvovirus B19. Se recomienda realizar ecografías de seguimiento cada cuatro semanas para determinar la evolución del edema nual. Además, debe considerarse la posibilidad del estudio de ADN para ciertas anomalías genéticas, como la atrofia muscular espinal y otros, incluso en la ausencia de historia familiar.

En aquellos embarazos con HQ inexplicado a las 20–22 semanas, debe informarse a los padres que existe riesgo de 10% de evolución a hidrops fetal y muerte perinatal, o de nacimiento de un recién nacido con una anomalía genética como el síndrome de Noonan. El riesgo de retraso psicomotor es de un 3–5%. En vista de que la TN puede resolverse o aumentar hasta encontrar en el segundo trimestre datos de HQ es importante indicar los aspectos fisiopatológicos involucrados en el aumento de la TN.

## **FISIOPATOLOGIA DEL INCREMENTO DE LA TRANSLUCENCIA NUCAL.**

En base a la heterogenicidad de las condiciones que se asocian al aumento de la translucencia nual se han sugerido siete posibles mecanismos fisiopatológicos que se enumeran a continuación:

1. Falla cardíaca en asociación con anomalías del corazón y los grandes vasos.
2. Congestión venosa en cabeza y cuello por una constricción en el cuerpo fetal debido a una compresión en el mediastino secundaria a hernia diafragmática o tórax estrecho en una displasia esquelética.
3. Composición alterada de la matriz extracelular.
4. Desarrollo retardado o anormal del sistema linfático.
5. Alteración del drenaje linfático debido a movimientos fetales anormales en varios desordenes neuromusculares.
6. Anemia o hipoproteinemia fetal.
7. Infección congénita que curse con anemia o alteración en corazón. (12)

### **Disfunción cardíaca.**

Estudios patológicos de corazón y grandes vasos en fetos cromosómicamente anormales de las 10 a las 13.6 semanas con translucencia nual aumentada demostraron alteración en estas estructuras en la mayoría de los casos. Se identificaron como anomalías cromosómicas aquellas trisomías del cromosoma 21, 13, 18 y monosomía del X en las cuales el estrechamiento del

istmo aórtico fue significativamente mayor que en los fetos normales. Además el mayor grado de estrechamiento también se relacionó con el aumento en el espesor de la translucencia nucal. En la trisomía 18 y 21, el estrechamiento del istmo aórtico se asoció con un ensanchamiento en la aorta ascendente y puesto que el flujo sanguíneo se relaciona con el diámetro del vaso, estos cambios en los diámetros de la aorta pueden resultar en sobreperfusión de la cabeza y el cuello fetal y subsecuente edema. Cuando la gestación avanza, el diámetro del istmo aórtico aumenta más rápidamente que los diámetros de la válvula aórtica y el conducto distal, sin embargo las consecuencias del estrechamiento del istmo pueden superar estos cambios.

Una hipótesis empleada para explicar la resolución espontánea del incremento de la translucencia nucal en relación a la edad gestacional se explica por la ecuación de *Hagen-Poiseuille* en la cual se menciona que la resistencia vascular depende del radio del vaso por un factor de  $10^{-4}$ , por lo tanto un pequeño aumento en el diámetro del istmo aórtico puede resultar en una reducción de la resistencia vascular con una subsecuente resolución de la translucencia nucal. Por ejemplo, un fluido nucal anormal se puede encontrar hasta en un 70% de los fetos con trisomía 21 a las 11 semanas de gestación y sólo en un 30% en los fetos a las 20 semanas.

En los fetos con síndrome de Turner además de presentarse los cambios mencionados en el arco aórtico, también se presenta una sobredistensión en el saco linfático yugular, como una consecuencia de la falla de la comunicación con la vena yugular interna. Se ha sugerido también que la asociación con malformaciones cardiovasculares, como la coartación aórtica y otros defectos relacionados con la obstrucción del corazón izquierdo que conllevan a alteraciones en el flujo sanguíneo intracardiaco son debidos a una compresión de la aorta ascendente por los canales linfáticos intratorácicos distendidos. (13)

*Lopes y cols.* realizaron un estudio en 275 fetos con incremento en la TN entre las 12 y 16 semanas de gestación y clasificaron a las anomalías cardíacas encontradas en estructurales y funcionales, esta última en base al grado de regurgitación tricuspídea entre otras características ecocardiográficas.

A estos fetos con anomalías se les realizó posteriormente estudios complementarios como autopsia, cariotipo y ecocardiografía fetal tardía y neonatal. Encontraron anomalías cardíacas en 61 fetos (22.2%), 37 estructurales y 24 funcionales. Las anomalías en el cariotipo se asociaron en 24 fetos con defecto cardíaco estructural y en 4 de los fetos con disfunción cardíaca, por lo que concluyen que el incremento de la TN puede ser usada para definir a un grupo de alto riesgo que amerite una valoración ecocardiográfica secuencial, una vigilancia estrecha y estudios genéticos. (14)

### **Estudios actuales de biología molecular.**

La expansión del volumen extracelular con una sobrecarga de sodio causa un aumento adecuado de su excreción. La respuesta natriurética está mediada por varios factores humorales entre los que se encuentran el péptido natriurético auricular (PNA) y el cerebral (PNC). El PNA se libera por las células miocárdicas de la aurícula y en algunos casos por los ventrículos, circula fundamentalmente como un polipéptido de 28 aminoácidos. La mayor parte de las acciones fisiológicas mediadas por el PNA parecen estar mediadas por su efecto en receptores específicos de la membrana celular, con la consiguiente activación de la guanililciclase y la formación de GMP cíclico.

En vista de que el PNA y el PNC están involucrados en la homeostasis de líquidos y electrolitos por sus efectos vasodilatadores y diuréticos. Un estudio de fetos con trisomías que mostraban aumento en el espesor de la translucencia nuchal reportó un incremento en los niveles de RNAm para péptido natriurético en el corazón fetal. (15)

### **El ducto venoso (DV), aneuploidía fetal y TN.**

La disfunción cardíaca temprana ha sido sugerida como la causa de base del incremento de la TN, observada en fetos con aneuploidía. La alteración del flujo sanguíneo en el conducto venoso fue considerada reflejo de la presencia de un gradiente entre la vena umbilical y la aurícula derecha, lo que provee evidencia indirecta de un corazón fetal en riesgo. Los reportes de casos tempranos de varias trisomías muestran incremento de la TN junto con flujo anormal en el conducto venoso dando soporte a esta hipótesis. En las primeras series en las cuales el conducto venoso fue abordado, se observó una asociación entre aneuploidía y DV anormal: se realizó en 17 fetos con incremento de TN, de los cuales en 5 fetos con trisomía se presentó una velocidad diastólica final disminuida.

En una serie subsecuente de 486 fetos con alto riesgo de aneuploidía, definida por la edad y la TN, Matías et al., en 1998, encontraron velocidades diastólicas finales ausentes o reversas en 91% (57/63) de las trisomías y en 3% (13/423) de los fetos cromosómicamente normales. Estos mismos autores sugirieron la detección de la TN y el DV. (16)

## **Alteraciones que potencializan la congestión venosa en la cabeza y el cuello.**

### **Hernia diafragmática.**

El grosor de la TN está aumentado en aproximadamente el 40% de los fetos con hernia diafragmática, incluyendo a más del 80% de aquellos que resultan en muerte neonatal debido a hipoplasia pulmonar, y a aproximadamente el 20% de los supervivientes (*Sebire et al 1997*).

El aumento de la TN en estos casos se puede asociar al aumento de la congestión venosa en la cabeza y cuello por compresión del mediastino por la herniación intratorácica de las vísceras abdominales. En la atresia esofágica, se especula que la compresión del esófago en los grandes vasos del cuello y cabeza fetal también ocasiona esta congestión venosa condicionante de aumento en la TN. (17)

### **Displasias esqueléticas.**

La compresión del mediastino también puede ser el mecanismo para el incremento de la translucencia nual, en éste grupo de patologías. Sin embargo en algunos casos de osteogénesis imperfecta un mecanismo adicional se relaciona con alteración en la composición de la matriz extracelular.

La osteogénesis imperfecta (OI) es un grupo heterogéneo de desordenes en los que se presenta fragilidad en los huesos, pérdida de las articulaciones y déficit del crecimiento. El defecto subyacente es una mutación dominante negativa que afecta los alelos de la colágena 1 A1 y 1 A2, los cuales codifican las cadenas proa1(I) y proa2(I) de colágeno tipo I, una proteína de máxima importancia para el desarrollo normal de la piel y los huesos. Estas mutaciones resultan en una producción anormal cuantitativa (OI tipo I) y cualitativa de (OI tipos II, III y IV) de colágena. El diagnóstico prenatal por ultrasonido ha descrito anomalías óseas y en varios reportes se han asociado estos defectos con incremento en la translucencia nual entre las 11 a las 14 semanas como se muestra en la Tabla 2. (18)

Displasia Esquelética	Autor	Diagnóstico	Características
Acondrogénesis II	<i>Fisk et al., 1991</i>	11 SDG	Extremidades cortas, aumento de la TN.
Disrafismo tanatofórico	<i>Soothill et al., 1993</i>	12 SDG	Extremidades cortas, aumento de la TN.
Distrofia torácica asfixiante	<i>Benacerraf et al., 1988</i>	13 SDG	Extremidades inferiores cortas, tórax estrecho.
Síndrome de Roberts	<i>Ben Ami et al., 1997</i>	14 SDG	Fémur corto y aumento de la TN.
Artrogriposis	<i>Otano et al., 1993</i>	13 SDG	Tetrafocomelia. Contracturas en articulaciones y aumento de TN
Osteocondrodisplasia Síndrome	<i>Hyett et al., 1997</i>	13 SDG	Extremidades cortas y aumento de la TN
Polidactilia-Costilla corta tipo I	<i>Hollander., 1997</i>  <i>Hill and Learly., 1998</i>	12 SDG  12 SDG	Extremidades cortas, tórax estrecho, polidactilia y aumento de la TN.

**Tabla 2.** Reportes de anomalías óseas asociadas a un aumento de la translucencia nucal diagnosticadas por ultrasonido.<sup>18.</sup>

#### **Alteración en la matriz extracelular.**

La matriz extracelular consiste en un grupo de sustancias y fibras de colágeno. Muchos de los componentes proteicos de la matriz extracelular son codificados en los cromosomas 21, 18 y 13. Estudios inmunohistoquímicos para estudiar la colágena de la piel de los fetos cromosómicamente anormales han demostrado alteraciones específicas de la matriz extracelular la cual puede ser atribuida al efecto de la dosis genética.

La molécula de colágeno tipo VI, la cual forma las microfibrillas en los tejidos, está compuesta de tres cadenas polipeptídicas  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  y  $\alpha 3$ . En la piel nucal de

los fetos con trisomía 21 la expresión de COL6A1 (localizado en el cromosoma 21) o la COL6A3 (localizadas en el cromosoma 2) se encuentra al doble que en los fetos normales.

Los estudios inmunohistoquímicos de la piel de la nuca fetal han demostrado que, en fetos con trisomía 21, se encuentra aumentado el ácido hialurónico, sin embargo en los fetos con trisomías 18 y 13 y en el síndrome de Turner este es similar a la de los fetos normales. Por otro lado la súper óxido dismutasa, que protege la degradación de ácido hialurónico mediada por radicales libres, se codifica en el cromosoma 21. Esta súper óxido dismutasa se encuentra sobre-expresada en el cromosoma 21, lo cual puede disminuir la degradación de ácido hialurónico. El incremento del ácido hialurónico no se restringe a la piel de la nuca.

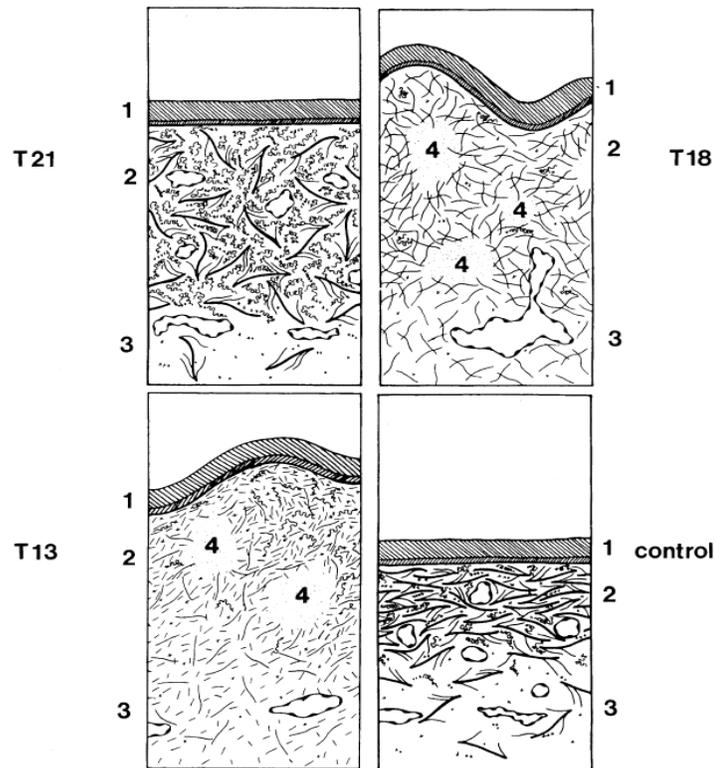
Otro posible mecanismo de conexión entre las alteraciones en la composición de colágeno tipo IV y el incremento de la translucencia nugal, con alteración en la función o estructura cardíaca. Los defectos atrioventriculares septales comúnmente observados en trisomía 21 pueden ser la consecuencia o falla de fusión endocárdica debido a un incremento en la adhesividad celular.

La composición alterada de la matriz extracelular puede ser también el mecanismo de base que incrementa la translucencia nugal fetal en un gran número de síndromes genéticos, los cuales están asociados con la alteración del metabolismo de la colágena, ( acondrogénesis tipo II, síndrome de *Nance-Sweeney*, osteogénesis imperfecta tipo II), anomalías de los receptores de crecimiento de los fibroblastos (acondroplasia y displasia tanatofórica) o alteraciones en el metabolismo del factor de biogénesis del peroxisoma (*Síndrome de Zellweger*).

Otros estudios realizados en fetos de 11 a 14 semanas por universidades de Alemania e Inglaterra (*Kaisenberg y cols.*, 2003) demostraron un incremento en los proteoglicanos condroitín-6-sulfato y en el condroitín -4- sulfato en los fetos con síndrome de Turner y sobre-expresión de biglicano (BGN) en comparación con fetos controles normales. No encontrando diferencia en las concentraciones de dermatan, heparan y queratan sulfato cuando se compararon fetos con y sin trisomía. (19)

Aunque en los fetos con trisomías 21, 13 y 18 se ha demostrado un incremento en la TN, en la mayoría de los casos, la matriz extracelular ha mostrado una composición característica en cada aneuploidia. En la trisomía 21 hay un alto número de colágena agrupada en varias formas, irregulares y

conglomeradas, la dermis está engrosada, la colágena tipo IV y los glucosaminoglucanos son abundantes en la dermis; y las fibras de colágeno tipo I están muy espaciados en comparación con los controles normales. En la trisomía 18, la dermis contiene cavidades llenas de fluido y vasos dilatados que cruzan desde el tejido celular subcutáneo a la dermis; las fibras de colágeno son delgadas y cortas, predominantemente colágeno tipo III. En la trisomía 13, las fibras de colágeno alternan entre áreas pobremente ordenadas con pequeña precipitación y parches de áreas más densas con ramificaciones intensas y exceso de colágena tipo III y VI como puede observarse en la Figura VII. (20)



**Figura VII.** Representación esquemática de las características morfológicas de la piel nocal de fetos con trisomía 21, 13 y 18 y la piel nocal de un feto normal control. 1 epidermis, 2 dermis, 3 tejido celular subcutáneo, 4 cavidades con fluido.\*

Fibras de colágeno tipo I , Fibras de colágeno tipo III , Colágeno tipo VI , Acido hialurónico , Vasos sanguíneos y linfáticos , Líquido intersticial libre .

\*Adaptado por *Kaisenberget al.* (21)

### **Hipoplasia de los vasos linfáticos.**

Estudios inmunohistoquímicos han investigado la distribución de los vasos linfáticos en la piel de la nuca de los fetos con síndrome de Turner, comparados con fetos con Trisomía 21, 18 y 13 y en fetos cromosómicamente normales. La distribución de los vasos fue examinado empleando PTN63 (un anticuerpo contra la 5'nucleotidasa que está presente de forma primaria en los vasos linfáticos), la laminina (la cual es el mayor componente de la membrana basal) y la FLT-4 (un anticuerpo contra el receptor-3 del factor de crecimiento endotelial vascular, cuya expresión es esencialmente se limita al endotelio linfático durante el desarrollo). Los factores de crecimiento del endotelio vascular (FCEV) juegan un papel importante en la angiogénesis y desarrollo vascular durante la embriogénesis. En la piel nugal de los fetos normales y en aquellos con trisomías tienen PTN 63- positivo, laminina- positivo y FLT-4 positivos en los vasos distribuidos en el espesor de la dermis. En el síndrome de Turner se encontró una cadena de vasos largos en el borde de la dermis y la hipodermis; sin embargo, la dermis superior, aunque tuvo gran cantidad de laminina en los vasos de pequeño y mediano calibre, no tuvo positividad en la FLT-4 o en la PTN-63. Estas características indican, que en el síndrome de Turner, los vasos linfáticos de la dermis superior son hipoplásicos. En contraste, el incremento de la translucencia nugal de los fetos con trisomía no se puede atribuir a la hipoplasia de los vasos linfáticos. Un posible mecanismo para esta hipoplasia es la deficiencia de la tirosina cinasa BMX, cuyo gen se encuentra en el cromosoma X. Esta tirosina cinasa se expresa en varias células del endotelio y es posible que juegue un papel importante como mediadora de los factores de crecimiento del endotelio vascular para el desarrollo temprano de los vasos sanguíneos y linfáticos. (22, 11)

### **Anemia e hipoproteinemia.**

La anemia fetal se asocia con circulación hiperdinámica, apareciendo hidrops fetal cuando el déficit de hemoglobina es superior a 7 g/dL (*Nicolaidis et al* 1988). Esto es valido tanto para el hidrops inmune como para el no inmune. Sin embargo, en la isoimmunización eritrocitaria la anemia fetal severa no aparece antes de la semana 16 de gestación, probablemente porque el sistema reticuloendotelial fetal es demasiado inmaduro como para destruir los eritrocitos envueltos en anticuerpos. Por lo tanto, la isoimmunización eritrocitaria no se presenta con un aumento de la TN, en cambio, la anemia fetal de origen genético (a-talasemia, anemia de Blackfan-Diamond, porfiria eritropoyética congénita, anemia diseritropoyética, anemia de Fanconi), y posiblemente la anemia asociada a las infecciones congénitas, pueden presentarse con un aumento de la TN fetal.

La anemia y la hipoproteinemia están implicados en la fisiopatología del hidrops fetal inmune y no inmune. La trisomía 21 se asocia a una reducción de las concentraciones séricas de  $\alpha$  feto proteína, posiblemente por una hipoproteinemia fetal. Sin embargo, la expresión del RNAm del gen de la  $\alpha$ -fetoproteína en el hígado fetal de fetos con trisomía 21 es similar a la de los fetos normales. (21, 22)

### **Infección congénita.**

En 10% de los casos de hidrops fetal inexplicable en el segundo y el tercer trimestre, se presenta evidencia de infección materna con infección fetal. En un estudio de 426 embarazos con incremento de la translucencia nucal y cariotipo normal, solo 1.5% de las madres tuvieron evidencia de infección reciente y ninguno de los fetos resultó infectado. Estos hallazgos sugieren que, en embarazos con incremento de la translucencia nucal fetal, la prevalencia de infección materna del grupo TORCH (Toxoplasmosis, Rubéola, Citomegalovirus y Herpes) no es mayor que en la población general. En casos de infección materna, la presencia de incremento de la translucencia nucal fetal no implica necesariamente la infección fetal por estos microorganismos. (23)

En un reporte de 3 casos de infección materna por *parvovirus B19*, se desarrolló hidrops fetal a las 12 semanas de gestación; en los tres casos, el hidrops se resolvió a las 22 semanas y se obtuvieron recién nacidos sanos. El posible mecanismo del hidrops transitorio es la falla cardíaca por infección miocárdica. Otra alternativa es la supresión de la médula ósea que condiciona anemia fetal y falla cardíaca de alto gasto, pero es improbable por que a las 12 semanas el principal órgano hematopoyético en el feto es el hígado. (24)

No existe una completa explicación fisiopatológica para el incremento de la translucencia nucal, pues esta se puede encontrar en fetos que al nacimiento son normales y en otros con una amplia variedad de malformaciones.

Basados en estudios ultrasonográficos y morfológicos post-mortem en fetos humanos así como también en embriones de ratones con trisomía 16 se puede concluir que los hallazgos en los fetos con translucencia nucal aumentada pueden ser clasificados en tres categorías. Primero, existe una asociación entre anomalías cardíacas, velocidad anormal del conducto venoso e incremento de la translucencia nucal. Segundo, varios tipos de anomalías son encontradas en la matriz extracelular de la piel nucal de los fetos con incremento de la translucencia nucal. Tercero, un desarrollo linfático anormal está demostrado en los embriones humanos con trisomía 16.

Una explicación fisiopatológica para el incremento de la translucencia nucal podría considerarse y preferentemente relacionarse con todos los hallazgos y asociaciones descritas. (25)

### INCIDENCIA DEL HIGROMA QUÍSTICO

La incidencia del higroma quístico, no es bien conocida pues existen pocos reportes al respecto (Tabla 3). En pérdidas fetales con longitud cráneo caudal de más de 3 cm., la incidencia de higroma quístico es de 1 en 200 (0.5%).

**Tabla 3.** Incidencia de higroma quístico fetal. (26)

Grupo	Incidencia
Embarazos no seleccionados. 10-16 semanas	1: 132 (0.76%)
Embarazos son seleccionados. 9-15 semanas	1: 100 (1%)
Fetos estudiados por anomalías estructurales	1: 18 (5.5%)
Abortos	1: 875 (0.11%)
Abortos en fetos de más de 3 cm. por LCC	1: 200 (0.5%)
Diagnóstico prenatal únicamente	1: 667 (0.14%)
Autopsias neonatales o fetales	1: 43 (2.3%)

### GENETICA

El higroma quístico frecuentemente es solo un marcador para la integración de síndromes genéticos y es comúnmente asociado con otras anomalías coexistentes. La anomalía más comúnmente asociada con el síndrome de Turner es el higroma quístico, el cual está presente en el 50 a 70% de los casos. El síndrome de Turner, con cariotipo 45 X, ocurre en 1 de 5,000 a 10,000 nacimientos y usualmente resulta de la no disyunción cromosómica con pérdida del cromosoma "Y". Muchos fetos con higroma quístico y síndrome de Turner tienen alteraciones coexistentes como cardiopatías, entre ellas defectos de la valva aórtica, hipoplasia del arco aórtico, anomalías de origen de los troncos del arco aórtico y defectos septales. El clásico fenotipo fetal para 45, X incluye higroma quístico amplio en la región del cuello posterior y tórax, linfedema subcutáneo generalizado, particularmente en el dorso, en las manos y en los pies, y coartación preductal aórtica. Sin embargo, este fenotipo no siempre se encuentra en todos los fetos con síndrome de Turner, y ese fenotipo se ha asociado a otras anomalías de cariotipo diferentes al 45, X. (26)

*Bronshtein y cols.* realizaron exámenes ultrasonográficos en 40, 123 fetos entre la semana 14 a la semana 16 de gestación en una población de Israel. De

tales estudios de imagen se encontraron 13 casos de fetos con síndrome de Turner que sin excepción presentaron edema severo generalizado, hidrops e higroma quístico. Cabe señalar que solo sobreviven los fetos con mosaicismo del X ya que la monosomía del X regular es letal, reportado en >95% de los casos. (27)

Sin embargo, los neonatos con síndrome de Turner, aproximadamente el 40% son mosaico o tienen una variante cromosómica de los padres; su sobrevivencia se relaciona con mosaicismo con pérdida de la línea celular normal que rescata los procesos vitales y permite la sobrevivencia.

Otras anomalías cromosómicas también han sido asociadas con higroma quístico incluyendo trisomías autosómicas, particularmente trisomía 21. En una serie de 187 fetos con síndrome de Down, una característica frecuentemente detectada por ultrasonido fue el higroma quístico e incremento del espesor nucal. Otras anomalías cariotípicas asociadas a higroma quístico incluyen síndrome de Klinefelter, trisomías parciales, monosomías parciales, translocaciones, y mosaicismo. Cuando los fetos con higroma quístico son clasificados por edad gestacional, las trisomías autosómicas son las más frecuentes en el primer trimestre, y el síndrome de Turner en el segundo trimestre (Tabla 4). (28)

*Ganapathy et al*, realizaron un estudio retrospectivo entre diciembre de 1997 y mayo del 2003 en población obstétrica seleccionada de 42 casos de higroma quístico detectado entre las 11 y las 23 semanas de gestación, categorizando al higroma de acuerdo a posición, severidad, presencia de defectos cardiacos y de hidrops fetal. Se encontró que 20 (7.6%) casos con aneuploidía (9 trisomías y 11 síndromes de Turner). Los defectos cardiacos mayores se identificaron en 12 casos (28.6%). La regresión del higroma fue notada en 2/20 (10%) de los embarazos con aneuploidía y 3/17(17.6%) de los embarazos con euploidía. La mayoría (90%) de los fetos aneuploides fueron del sexo femenino. En contraste, 70.58% de los fetos en el grupo euploide fueron masculinos y todos los recién nacidos sobrevivientes normales fueron también masculinos (n=3). En los embarazos euploides con higroma quístico se presentó una alta mortalidad cuando se asoció a otras anomalías. (29)

Anormalidad cromosómica	Todos Los Fetos (%)	Primer Trimestre (%)	Segundo Trimestre (%)
45, X	282 (31.3)	41(12.1)	241 (42.7)
Trisomía 21	136 (15)	72(21.4)	64(11.3)
Trisomía 18	66(7.3)	46(13.7)	20(3.5)
Trisomía 13	23(2.5)	10(3)	13(2.3)
Otro cariotipo anormal	35(3.9)	16(4.8)	19(3.4)
Normal	358(40)	151(45)	207(36.8)
Total	900(100)	336(100)	564(100)

**Tabla 4.** Constitución cromosómica de 900 cariotipos de fetos con Higroma Quístico. (30)

Los higromas quísticos también se asocian a un número de desordenes con patrón hereditario y síndromes asociados a malformaciones y con cariotipo normal (Tabla 5).

#### **Septación del HQ y su importancia clínica.**

Los higromas quísticos no septados en el segundo trimestre del embarazo se asocian con alteraciones cromosómicas y malformaciones estructurales. *Rotmensch et al*, describieron 18 familias en cuyos embarazos se presentó higroma quístico no septado y transitorio in útero.

Durante un período de siete años se presentaron en 18 familias diagnóstico recurrente de higroma quístico en dos embarazos subsecuentes. Los detalles anatómicos se realizaron por ultrasonido abdominal y vaginal entre las 14 y las 16 semanas, además se les realizó amniocentesis, ecocardiografía fetal y seguimiento por ultrasonido entre las 22 a 24 semanas de gestación.

Se identificaron 36 fetos con higroma aislado no septado (unilateral n=5); (bilateral n=31). La amniocentesis reveló cariotipo normal en los 36 fetos, 20 masculinos y 16 femeninos, la ecocardiografía fetal fue normal y el higroma se resolvió entre las 22 a las 24 semanas durante el seguimiento. La recurrencia familiar e historia natural in útero de las lesiones quísticas in útero sugiere que la presencia de un síndrome hereditario que afecta al sistema linfático in útero pero sin secuelas a largo plazo. (31)

Síndrome de Noonan
Síndrome de Roberts
Síndrome de Brachmann-de Lange
Síndrome de Fryns
Acondrogénesis tipo II
Síndrome Pterigio Múltiple
Síndrome de Cumming
Síndrome de Cowchock
Enfermedad de Cowden
Acondroplasia
Síndrome de Pena-Shokeir
Síndrome de Fraser
Síndrome Proteus
Síndrome de Poliesplenía
Síndrome de Zellweger
Síndrome de Williams
Síndrome digital Oculo-Dental
Síndrome Opitz-Frias
Síndrome de Beckwith-Wiedemann
Linfedema Hereditario

**Tabla 5.** Síndromes genéticos y de malformaciones con higroma quístico reportado como componente. (32, 33)

## DIAGNÓSTICO, PRESENTACIÓN Y EVOLUCIÓN

El HQ es la anomalía de la parte posterior del cuello que más frecuentemente se diagnostica de forma prenatal. La imagen típica por ultrasonido es de una masa con múltiples quistes ecolúcidos de varios tamaños en la parte posterior y/o lateral del cuello. Los higromas quísticos son frecuentemente bilaterales y pueden extenderse, son separados por el ligamento nucal exclusivamente, creando la apariencia de una masa única con uno o más septos. (34)

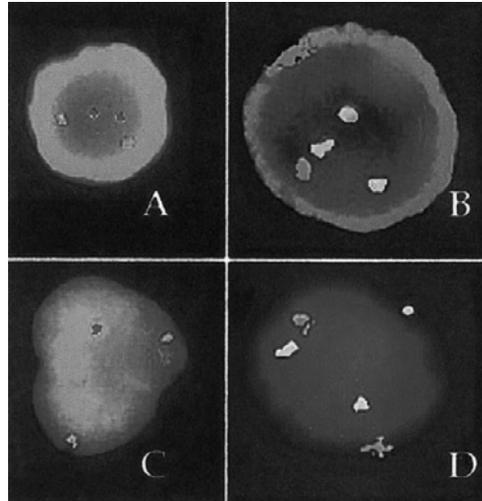
El linfedema continúa dirigiendo efusiones a cavidades serosas incluyendo pleura, pericardio y abdomen. Estas cavidades dilatadas pueden impedir el retorno venoso ocasionando falla cardíaca. El hidrops fetal progresivo se desarrolla en más del 75% de los casos y usualmente resulta en muerte fetal en las siguientes semanas. La alta concentración de proteína en el higroma sugiere que es condicionante de secuestro proteico con hipoproteinemia y edema generalizado subsecuente.

La obtención de líquido a partir del HQ para estudios de diagnóstico prenatal se ha sugerido como procedimiento para obtener líquido amniótico en los casos

en los que el HQ involucra en gran proporción al área dorsal del feto o cuando se asocia a oligohidramnios severo lo cual dificulta el acceso a la cavidad amniótica. El establecimiento de diagnóstico fetal es importante para proveer información como la causa de la malformación fetal, valorar el pronóstico en base a la presencia de alteración cromosómica y para evaluar el riesgo de recurrencia en futuros embarazos.

Aunque varios autores han reportado el estudio de fluido del HQ para análisis citogenético prenatal, la mayoría de las series han sido pequeñas. *Donnenfeld y cols.* (2001) realizaron una evaluación retrospectiva para determinar el método de análisis cromosómico más óptimo en fetos con HQ, de tal forma que compararon el FISH (Fluorescente In Situ Hybridization) con el estudio citogenético tradicional. Realizaron una revisión sistemática de datos de resultados genéticos desde julio de 1995 a julio del 2000, con información a cerca de edad, volumen de muestra, características ultrasonográficas (incluyendo viabilidad fetal), resultados citogenéticas y FISH. Se incluyeron 83 especímenes en su investigación, con una media de volumen de muestra de 20.7 ml a una edad gestacional entre las 13 y 27 semanas. De 72 muestras con más de 5 ml de fluido de HQ se pudo realizar el diagnóstico acertado en todos los casos, mientras que en 11 especímenes menores a 5 ml el análisis citogenético fue obtenido en sólo un caso. El análisis citogenético tradicional y el FISH se realizaron en 21 muestras mayores a 5 ml. Concluyeron que el método óptimo de diagnóstico prenatal para anomalías cromosómicas en el HQ son el método tradicional y la evaluación por FISH, en células en interfase para evaluar las anomalías cromosómicas más comunes que involucran cromosomas 13, 18, 21, Y y X. Con los métodos combinados en embarazos viables y con una muestra de más de 5 ml se puede acceder al diagnóstico en un 90% de los casos. (35)

La detección ultrasonográfica del HQ indica riesgo incrementado de cromosomopatía. El análisis cromosómico de muestras de vellosidades coriales o amniocentesis usando cariotipo o la inmunofluorescencia de hibridación in situ (FISH), es comúnmente usado para la detección de aberraciones cromosómicas en fetos con HQ detectada por ultrasonido. *Zu y Freeman* (2002) reportaron un caso de trisomía 18 detectado de forma rápida por FISH de cultivos de fluido de HQ. (36)



**Figura VIII.** FISH sobre cultivo de células de HQ. A) Señales frecuentes de prueba 134/21 y B) Señales de prueba 18/X, C) Señales de prueba 13/21 y D) Señales de prueba 18/X<sup>36</sup>

*Chen et al.* (1996) en 35 fetos, efectuaron resultados comparando el papel de la amniocentesis, de la muestra de vellosidades coriales post-mortem y de la paracentesis del higroma quístico bajo circunstancias como muerte fetal, oligohidramnios e hidrops fetal. Diez y nueve de los 35 fetos presentaron muerte intrauterina y 10 oligohidramnios severo. Los estudios citogenéticos se realizaron vía amniocentesis, muestra de vellosidades coriales postmortem o paracentesis del HQ. El resultado de cariotipo se obtuvo en sólo 32 fetos, de los cuales 24 fueron 45, X. En los casos de muerte fetal intrauterina el cariotipo fue acertado en 89% de los que se hicieron por líquido amniótico (8/9), 69.2% de los que se obtuvieron por vellosidades coriales (9/13) y 20% (1/5) de los que extrajeron fluido de HQ. Por lo que concluyeron que la amniocentesis es el mejor método de evaluación citogenética para los fetos con HQ asociados a muerte fetal intrauterina. (37)

El diagnóstico diferencial de las masas posteriores juxtacraneales incluye encefalocele, meningocele, hemangioma y teratoma. La apariencia predominantemente quística, la falta de patrón giratorio o distorsión de la anatomía intracraneal, la ausencia de disrafismo espinal, y la posición de la masa relativa en la cabeza fetal ayudan al diagnóstico. El ultrasonido transvaginal ha sido usado para evaluar con más detalle y de forma más temprana al higroma quístico (Tabla 6).

Encefalocele
Meningocele
Hemangioma
Quiste braquial
Linfangioma lateral del cuello
Lipoma
Laringocele
Quiste del conducto tirogloso(en la línea media)
Quiste dermoide (en la línea media)
Teratoma

**Tabla 6.** Diagnósticos diferenciales de las masas con componente quístico localizadas en el cuello fetal. (38)

De acuerdo con el reporte de *Brumfield et al.*, en cuanto a pronóstico del higroma quístico detectado en el segundo trimestre, los fetos con higroma quístico septado tienen mayor probabilidad de ser portadores de una aneuploidía y de desarrollar hidrops y tienen menos capacidad de sobrevivir que los fetos con higroma quístico no septado. (39)

Varios estudios han analizado el significado pronóstico de la clasificación de los higromas en septados y no septados basados en hallazgos ultrasonográficos. Aunque algunos estudios han sugerido que la presencia de septos predice un incremento de presencia de aneuploidía y pobre pronóstico fetal, esto no ha sido sostenido de forma universal ya que las muestras en las que se han realizado éstos son insuficientes para soportar tal evidencia. Esto se sugirió por que las lesiones no septadas son colecciones temporales de fluido linfático con obstrucción linfática incompleta y que incrementa la presión en el sistema linfático lo cual puede acabar con la obstrucción y tener un alto porcentaje de resolución.

En la universidad de *Kyushu*, Japón *Fujita et al* publicaron en el 2000 un estudio donde evaluaron el pronóstico a largo plazo de higroma quístico, se estudiaron 27 casos retrospectivamente y se clasificaron en dos grupos basados en los desenlaces y se compararon los perfiles clínicos, 5 (18.5%) y 22 (81.5%) casos resultaron los primeros en nacidos vivos y en muerte fetal los segundos. En ambos grupos la frecuencia de hidrops fetal y de tamaño máximo del higroma se asoció significativamente a un pobre pronóstico (p 0.01). De los 5 nacidos vivos, tres estuvieron en desventaja por anomalías cromosómicas y estructurales. (40)

En varios estudios se ha demostrado que el pronóstico de los fetos con TN aumentada e higroma quístico y TN aumentada en mucho dependen de las anomalías estructurales asociadas. Dentro de los estudios más significativos a este respecto se encuentra el publicado por *Tanriverdi et al* en el 2005, en donde se reporta que a 32 fetos con higroma quístico identificado por ultrasonido, se les realizó estudio citogenético y en su caso necropsia. La edad gestacional media del diagnóstico fue a las 14.4 semanas, 18/32 higromas no septados y 14/32 higromas septados. Las anomalías asociadas detectables por ultrasonido se identificaron en 17 casos (53.1%). La mayor parte de las anomalías fueron hidrops (31.3%), edema de piel generalizado (6.3%) y pterigium colli (6.3%). El análisis citogenético reveló un cariotipo anormal en 13 de 26 casos (50%), el síndrome de Turner y la trisomía 18 (ambos del 15.4%) fueron las anomalías más frecuentes. La anomalía más frecuente detectada al momento de la autopsia fueron las alteraciones en extremidades y craneofaciales (ambas, con el 20%). Solo 3 (9.4%) madres tuvieron nacidos vivos sanos. (41)

Dentro de las complicaciones obstétricas encontradas en fetos con higroma quístico el oligohidramnios se presenta en cerca de dos tercios de los casos, esto secundario a hipovolemia e hipoperfusión fetal, con una perfusión secundaria deficiente del riñón. En otros casos el líquido es normal o, aumentado.

El polihidramnios, que se reporta en pocos casos, ha sido atribuido a manifestaciones de hidrops fetal; sin embargo, en la mayoría de los casos de higroma quístico e hidrops fetal ocurre en embarazo complicado con oligohidramnios. La cuantificación de alfa-fetoproteína sérica en la madre es muy variable, pudiéndose encontrar desde niveles normales hasta incrementos muy importantes.

Si el cariotipo y el ultrasonido son normales el pronóstico es incierto. Si el embarazo continúa el feto debe ser valorado por ultrasonidos seriados. Si el higroma quístico aislado no se asocia con aneuploidía o malformaciones éste puede resolverse alrededor de la semana 20 de gestación. Sin embargo, la resolución del higroma, *per se*, no siempre implica buen pronóstico, pues la resolución ha sido documentada en fetos con síndrome de Turner, síndrome de Down, Síndrome de Noonan y de Roberts.

La recurrencia del higroma quístico fetal en embarazos subsecuentes es extremadamente rara. Una revisión de la literatura reportó sólo dos casos de recurrencia de higroma quístico, documentado por al menos dos embarazos consecutivos afectados, en donde no se demostraron alteraciones estructurales

o cromosómicas. *Teague y cols.* encontraron un caso de recurrencia en una paciente de 19 años con un cariotipo fetal 46, XX similar a sus dos gestaciones previas que también cursaron con higroma quístico cervical e hidrops fetal por lo que sugieren que el higroma quístico asociado con un cariotipo normal y sin evidencia de algún síndrome reconocido o alteración estructural podría ser heredado como un trastorno autosómico recesivo. (42)

Existen reportes acerca de la prevención de polihidramnios, deformidad facial irreversible e hidrops fetal llevando a cabo aspiración del higroma in útero, observando así mismo en algunos casos regresión después de la aspiración seguida de la inyección de un agente esclerosante.

El OK-432 (*Picibanil*<sup>®</sup>), un liofilizado de incubación mixta del grupo de *Streptococcus pyogenes* de origen humano (avirulento), que fue inicialmente usado en el tratamiento de l derrame pleural maligno en pacientes con cáncer. En el feto el derrame pleural ocasiona hipoplasia pulmonar y tiene como principales causas el quilotórax congénito y la anemia fetal. En los fetos con higroma quístico este agente esclerosante puede incrementar la permeabilidad del endotelio vascular mediante citocinas. La reacción inflamatoria local puede incrementar la permeabilidad del endotelio y acelerar el drenaje linfático acumulado. Sin embargo el pronóstico obviamente es pobre si esta anomalía se asocia a defectos congénitos mayores o a anomalías cromosómicas. Se ha aplicado escleroterapia in útero con OK-432 con resultados relativamente buenos en aquellos fetos con higromas quísticos gigantes y cariotipo normal, según los reportes de *Kuwara et al.* y *Chen et al.*, que incluyen solo dos casos en los que también se realizaron toracocentesis y paracentesis seriadas, amnioreducción y tocólisis sin que se presentaran efectos adversos. (43, 44)

## **HIGROMA QUÍSTICO NEONATAL**

Los higromas quísticos gigantes en etapa fetal que sobreviven a término pueden, dar complicaciones obstétricas, por lo que se requiere valorar la interrupción vía abdominal, para disminuir los riesgos de distocia y daño cerebral, aunque se han reportado nacimientos por vía vaginal después de la descompresión in útero del quiste. El higroma quístico raramente tiene regresión espontánea después del nacimiento, ya que el crecimiento del higroma es proporcional al desarrollo del recién nacido.

La incidencia de infección espontánea ha sido reportada de un 7 a un 30%, pudiendo ocurrir una bacteriemia secundaria. La evaluación diagnóstica en la etapa neonatal incluye ultrasonido del corazón y sistema genitourinario, en

adición al de la imagen de la lesión, y un cariotipo ya que se ha reportado mosaicismo cromosómico en los tejidos de los fetos con higroma.

Se ha reportado la cirugía del higroma con reducción de la piel del cuello, con buen pronóstico, sin embargo se reporta un 30% de complicaciones posquirúrgicas como recurrencia, infección y daño nervioso.

La recurrencia del HQ complejo es del 10 al 27% de los casos; y los parcialmente resecaados, recurren en un 50 al 100%. En cuanto las terapias no quirúrgicas se mencionan aspiración seriada, incisión y drenaje, radioterapia y la inyección de una variedad de agentes esclerosantes. Ninguno de estos tratamientos ha probado ser particularmente efectivo. Los tratamientos no quirúrgicos son empleados como tratamiento en lesiones recurrentes o lesiones irresecables. La experiencia reciente sugiere que los dos agentes que pueden tener eficacia como un tratamiento primario de higroma, son la bleomicina, y el OK-432. (45)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El higroma quístico (HQ) es una alteración congénita que afecta a los fetos y se ha relacionado con un resultado perinatal adverso. Se puede asociar a diversos síndromes genéticos o a anomalías estructurales. El HQ se diagnostica de forma prenatal por ultrasonido, en el departamento de Medicina Materno-Fetal del Instituto Nacional de Perinatología. El estudio incluye el realizar análisis de los datos reportados en el INPer, permitiendo conocer las características de la población que es atendida en el Instituto, identificando la frecuencia de casos al año, característica anatómica, asociación con alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales que afectan el resultado perinatal. El Instituto Nacional de Perinatología es un centro de atención hospitalaria de cuarto nivel y por lo tanto uno de los hospitales de concentración importante para este tipo de pacientes, por lo que nuestros hallazgos se compararan con los obtenidos por la literatura para poder definir algunos métodos terapéuticos prenatales que modifiquen la evolución y el pronóstico en algunos fetos. Además, contar con la información para identificar factores de riesgo asociados y proporcionar una orientación adecuada ante la expectativa de nuevos casos o recurrencia en las pacientes que son atendidas en el Instituto.

## **JUSTIFICACIÓN**

En el Instituto Nacional de Perinatología del 01 de enero de 1995 al 31 de diciembre del 2005 se reportaron, por el departamento de estadística, 60, 777 nacimientos de los cuales 51 (0.08%) presentaron HQ al nacimiento, y en cuanto a los óbitos se reportan 1,620 casos, en este mismo periodo de tiempo, de los cuales 36 (2.2%) correspondieron a fetos con el diagnóstico prenatal de HQ.

El HQ es una alteración que puede ser detectada de forma prenatal y que se presenta con un alto índice de mortalidad fetal secundaria a su asociación con cromosopatías o alteraciones estructurales. Las mujeres que son atendidas en el INPer se ven beneficiadas por la detección prenatal temprana de alteraciones estructurales y cromosómicas ya que el hospital cuenta con el personal humano y técnico necesario para llevar a cabo los diferentes procedimientos de diagnóstico prenatal (invasivos y no invasivos).

## **OBJETIVO GENERAL**

Conocer el número de casos anuales de HQ cervical en la población que es atendida en el INPer, las características sociodemográfica, tiempo de evolución al diagnóstico, curso clínico y desenlace perinatal. El estudio incluye el periodo comprendido entre el 01 de enero de 1995 al 31 de diciembre del 2005.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Anotar el número de casos de Higroma Quístico diagnosticados en la población que se atendió en el Instituto Nacional de Perinatología durante los últimos 11 años, analizando sus características clínicas.
2. Identificar las causas que generan HQ cervical y su relación con otras alteraciones fetales.
3. Describir los casos de Higroma Quístico recurrente.
4. Conocer la edad gestacional al momento de realizar el diagnóstico de Higroma Quístico.
5. Conocer la morbi-mortalidad fetal del Higroma Quístico y su asociación con alteraciones cromosómicas y estructurales.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Serie de casos, retrospectivo - prospectivo y longitudinal.

## **UNIDADES DE OBSERVACIÓN**

Expedientes de las madres embarazadas con fetos y recién nacidos con diagnóstico de Higroma Quístico Cervical atendidos en el Instituto Nacional de Perinatología entre Enero del 1995 a Diciembre del 2005.

## **MUESTREO**

No probabilístico, de casos consecutivos.

## **CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA**

En vista de tratarse de una serie de casos, no se calcula tamaño de la muestra, ya que se tomará el total de los casos de Higroma Quístico diagnosticado de forma prenatal y neonatal en el Instituto durante un periodo de tiempo.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **Criterios de Inclusión**

- Fetos y/o recién nacidos con diagnóstico de Higroma Quístico que hayan sido vistos en el Instituto Nacional de Perinatología y presenten expediente clínico.

### **Criterios de Exclusión:**

- Casos registrados con expediente incompleto o en quienes la resolución del embarazo no se haya llevado a cabo en el INPer.

## **CAPÍTULO 2 MATERIAL Y MÉTODOS**

El estudio se realizó en los expedientes clínicos de las madres y/o recién nacidos con diagnóstico prenatal de higroma quístico realizado en el Instituto Nacional de Perinatología, en el periodo Enero de 1995 a Diciembre 2005, en el departamento de Medicina Materno-Fetal, con apoyo para la integración del expediente del archivo clínico y el departamento de Estadística. Se revisó cada uno de los expedientes recabando en la hoja de recolección de datos (Anexo I) las características demográficas maternas, como la edad, paridad, antecedentes heredofamiliares y gineco-obstétricos, ingesta de algún tóxico o agente potencialmente teratogénico, semanas de gestación al momento del diagnóstico, vía del nacimiento, sexo y peso del recién nacido, anomalías asociadas tanto estructurales como cromosómicas, y el número de recién nacidos sobrevivientes así como de muertes fetales y neonatales que ocurrieron en el grupo.

En una hoja electrónica de cálculo Excel se ingresaron los datos completos para ser analizados posteriormente en el programa SPSS, de acuerdo a las características demográficas, de diagnóstico, tratamiento y evolución.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó estadística descriptiva para cada una de las características de la población en estudio.

### **ASPECTOS ÉTICOS**

Por tratarse de un estudio donde se utilizó únicamente la revisión de expedientes clínicos, es un estudio sin riesgo.

### CAPÍTULO 3 RESULTADOS

En el Instituto Nacional de Perinatología, durante un periodo de 11 años, comprendido entre el 01 de Enero de 1995 al 31 de Diciembre del 2005, se diagnosticaron un total de 55 casos de Higroma Quístico de los cuales solo se incluyen 51 por contar con los criterios de inclusión (Tabla 7).

Año	Nacimientos	Casos con Higroma Quístico
1995	5,891	6
1996	5,745	4
1997	5,415	8
1998	4,741	6
1999	5,076	6
2000	5,165	4
2001	5,377	0
2002	6,098	4
2003	5,795	4
2004	5,765	4
2005	5,709	5
Total	60, 777	51

**Tabla 7.** Número de casos por año de Higroma Quístico en el Instituto Nacional de Perinatología.

*Fuente. Departamento de Estadística del Instituto Nacional de Perinatología.*

Durante el periodo de estudio, se reportan 60, 777 nacimientos, de los cuales 51 (0.08%) presentaron HQ cervical y en cuanto a los óbitos se encontraron 1,620 casos, de los cuales 36 (2.2%) correspondieron a fetos con el diagnóstico prenatal de HQ. De tal forma que en el periodo de estudio, se encontró que, promedio, se presentan 5 casos de Higroma Quístico por cada 5525 nacimientos (1:1105).

Año	Nacidos Vivos	RN con HQ	Óbitos	Óbitos con HQ
1995	5,782	3	109	3
1996	5,632	2	113	2
1997	5,303	3	112	5
1998	4,646	2	95	4
1999	4,919	1	157	5
2000	5,009	1	156	3
2001	5,187	0	190	0
2002	5,890	1	208	3
2003	5,650	0	145	4
2004	5,609	1	156	3
2005	5,530	1	179	4
Total	59,157	15	1,620	36

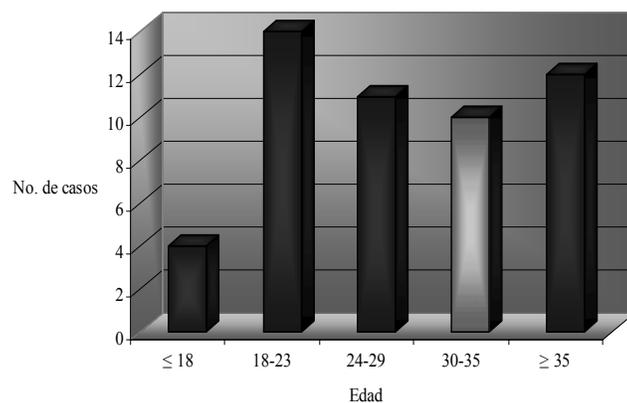
**Tabla 8.** Número de casos por año de Higroma Quístico en Recién Nacidos vivos y en Óbitos.

*Fuente. Departamento de Estadística del Instituto Nacional de Perinatología.*

En cuanto a las características maternas de los casos con el diagnóstico HQ se encontró una media y desviación estándar para la edad de  $28.7 \pm 8$  años, como se reporta en la tabla 9 y gráfica 1; con una frecuencia de 27.5% en las mujeres de 35 años o más y de 9.8% en mujeres menores de 17 años, englobadas en los grupos de edad materna avanzada y de adolescencia respectivamente y con ligero predominio en las pacientes primigestas en un 35.3%.

Edad (años)	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
15	2	3.9	3.9
16	1	2.0	5.9
17	1	2.0	7.8
18	2	3.9	11.8
19	1	2.0	13.7
20	3	5.9	19.6
21	3	5.9	25.5
22	1	2.0	27.5
23	4	7.8	35.3
25	3	5.9	41.2
26	1	2.0	43.1
27	1	2.0	45.1
28	3	5.9	51.0
29	3	5.9	56.9
30	1	2.0	58.8
31	1	2.0	60.8
32	1	2.0	62.7
33	3	5.9	68.6
34	1	2.0	70.6
35	3	5.9	76.5
37	4	7.8	84.3
38	1	2.0	86.3
40	4	7.8	94.1
41	1	2.0	96.1
43	1	2.0	98.0
44	1	2.0	100.0
Total	51	100.0	

**Tabla 9.** Edad de las madres de fetos diagnosticados con HQ.

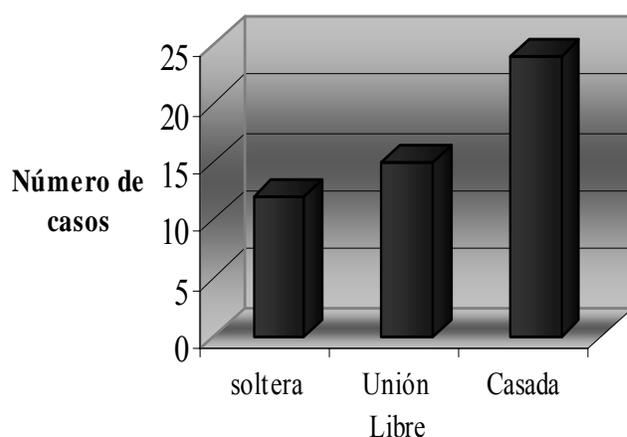


**Gráfica 1.** Distribución de la edad en las madres de fetos con HQ.

La escolaridad incluye secundaria en un 51% y el estado civil en su mayoría casada (48%), como se observa en la gráfica 2. Sólo una de las pacientes tenía el

antecedente de tabaquismo activo antes y durante el embarazo. Todos los embarazos fueron logrados de forma espontánea.

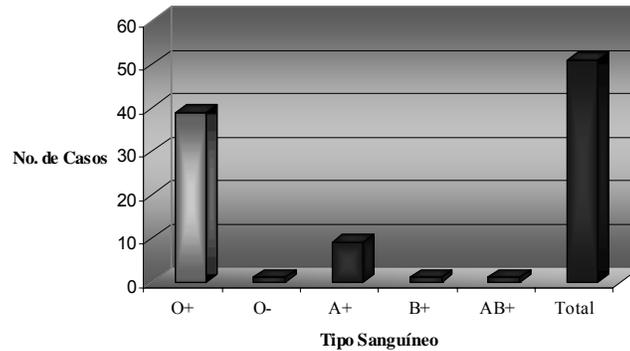
Ninguna de las pacientes ingirió ácido fólico pre-concepcional y únicamente se le indicó a un 19% de ellas en el primer trimestre en el INPer, ya que el resto de las pacientes ingresó al Instituto de forma tardía. Respecto al grupo sanguíneo y Rh la mayor parte de ellas correspondía al tipo O+ en un 76.5% de los casos, lo que descarta isoimmunización (Tabla 10 y Gráfica 3).



**Gráfica 2.** Estado Civil de las Madres de los Fetos con HQ.

Grupo Sanguíneo (Tipo)	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
O+	39	76.5	76.5
O-	1	2.0	78.4
A+	9	17.6	96.1
B+	1	2.0	98.0
AB+	1	2.0	100.0
Total	51	100.0	

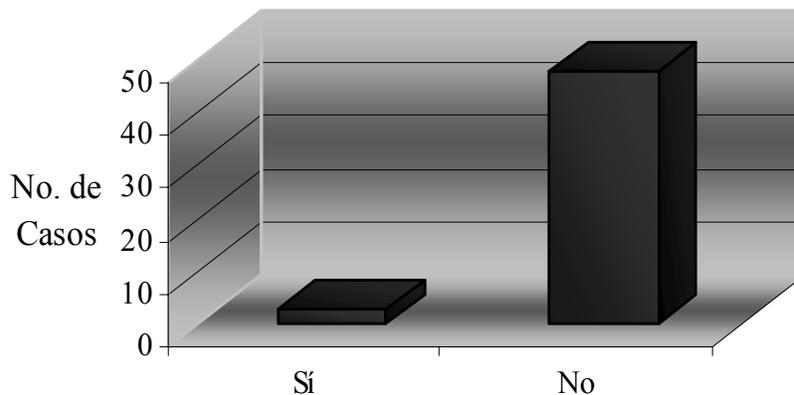
**Tabla 10.** Grupo Sanguíneo y Rh de las madres de fetos con Higroma Quístico.



**Gráfica 3.** Tipo Sanguíneo de las madres de fetos con HQ.

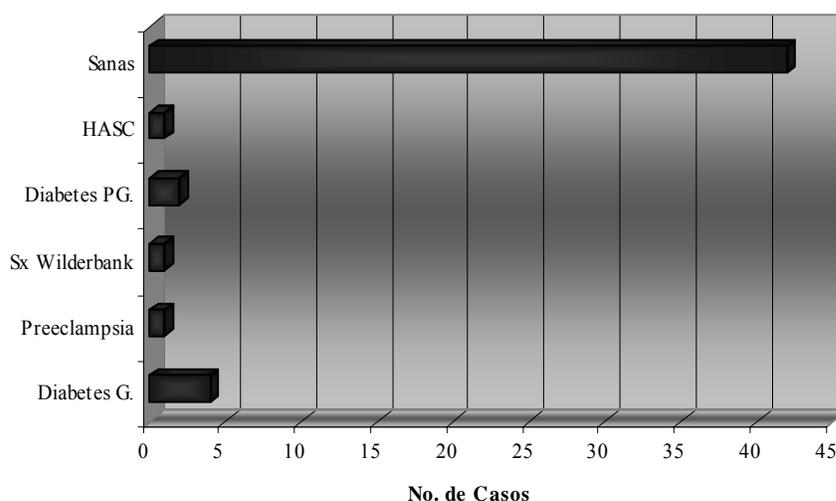
Dentro de las características paternas la edad media y la desviación estándar fue de  $30.9 \pm 8$  años con una edad máxima registrada de 50 años y únicamente se solicitó el grupo sanguíneo y Rh en 27 (56.9%) de ellos predominando nuevamente el grupo O+ en el 43.1% de los casos, en ningún caso del grupo en el que ambos padres contaban con grupo y Rh conocido, se presentó ningún caso de incompatibilidad a grupo o Rh.

La ocupación de los padres fue de obrero en 17/51 (33.3%). Nuevamente el grado de escolaridad que predominó fue el de secundaria 24/51 (47.1%). El cariotipo únicamente se solicitó en 9/51 (15.7%) mujeres con sus respectivas parejas, reportándose como normal en todos los casos. Cabe resaltar que en 3 (5.9%) de los padres se identificaron antecedentes de enfermedades cromosómicas en familiares de primer grado, siendo las tres trisomía 21 regular (Gráfica 4).



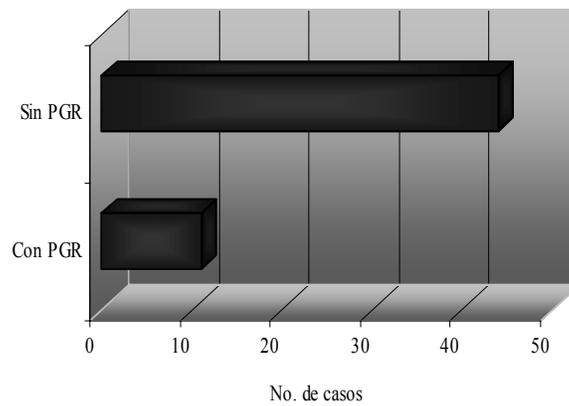
**Gráfica 4.** Antecedente de cromosopatía en los padres de los fetos con HQ.

Del total de las pacientes sólo 4/51(7.8%) pacientes presentaron Diabetes Gestacional tipo A1 en todos los casos y el 2%, 1 caso, se complicó con preeclampsia leve. Diabetes Mellitus Pregestacional se reportó en 2/51(3.9%) casos, una de tipo A y otra de tipo D de la clasificación de White, esta última coexistía con hipertensión arterial sistémica crónica. En uno de los casos se identificó un síndrome genético denominado Síndrome de Wilderbank (Síndrome Cervico-óculo-acústico), el cual está completamente limitado al sexo femenino ya que se encuentra ligado al X con letalidad en masculinos hemicigotos (Gráfica 5).



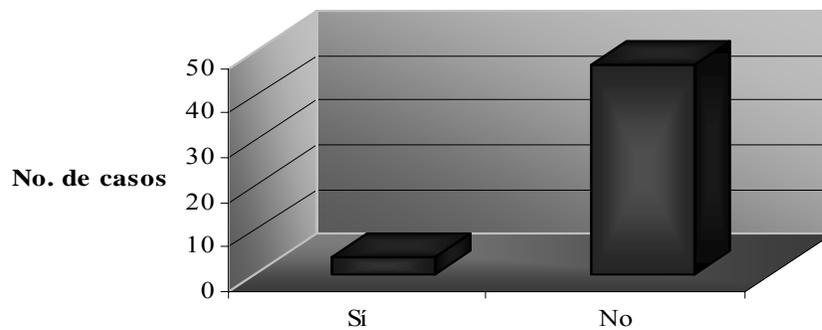
**Gráfica 5.** Condición de Salud de las madres de fetos con HQ.

Es importante recalcar que 11/51(21.6%) de las pacientes tenían antecedente de Pérdida Gestacional Recurrente (PGR) de los cuales 3/11(27.3%) tenían también el antecedente de HQ, en al menos un hijo previo; otras 4/11 hijos previos que presentaron alteraciones estructurales que representan el 27% y 36% del total de casos respectivamente (Gráfica 6).



**Gráfica 6.** Antecedente de PGR en las madres de fetos con HQ.

De las alteraciones estructurales presentadas como antecedente en hijos previos, 2/51 correspondían a Defectos de Tubo Neural (mielomeningocele); 1/51 a cardiopatía congénita compleja (Tetralogía de Fallot), presentando ambas muerte neonatal temprana; y, por último, 1/51 correspondió a malformaciones múltiples secundarias a bandas amnióticas (Gráfica 7). No se encontró ningún antecedente de aneuploidía en hijo previo. En la tabla 11 se agrupan las características clínicas de las mujeres con hijos afectados por HQ.



**Gráfica 7.** Antecedente de hijos con alteraciones estructurales en madres de fetos con HQ.

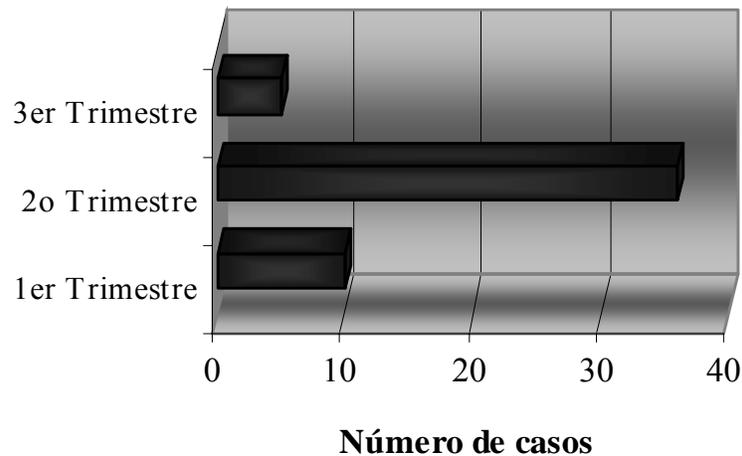
Características Maternas	N= 51
Edad Materna (Media-DE)	28.7± 8
Paridad	Primigestas 18/51 (35.3%) Multigestas 33/51 (64.7%)
Método de logro de embarazo actual	Espontáneo 51 (100%)
Toxicomanía pregestacional y gestacional	Tabaquismo 1/51 (2%)
Patología Materna Pregestacional	Síndrome de Wildernbank 1/51 (2%) HASC 1/51(2%) Diabetes Pregestacional 2/51 (3.9%)
Patología Materna Gestacional	DGA1 4/51 (7.8%) Preeclampsia leve 1/51 (2%)
Antecedente de Pérdida Gestacional Recurrente	Sí 11/51 (21.6%) No 40/51 (78.4%)
Antecedente de hijo previo con HQ	Sí 3/51 (5.9%) No 48/51 (94.1%)
Antecedente de hijo previo con alteración estructural	Sí 4/51 (7.8%) No 47/51 (92.2%)

DE Desviación Estándar

**Tabla 11.** Reporte integral de características clínicas de las madres con hijo afectado de HQ.

El perfil TORCH únicamente se solicitó en 13/51(25.5%) casos, y los niveles de anticuerpos para Parvovirus únicamente en 2/51 casos (3.9%). En todos los casos únicamente se reportaron, por el laboratorio del Instituto, niveles positivos en las IgG.

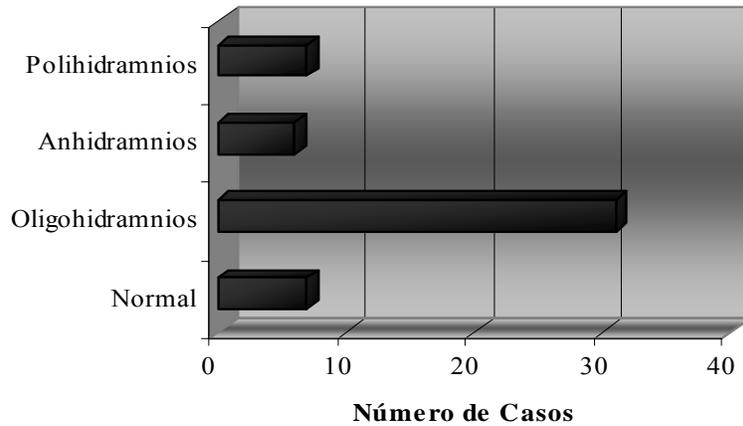
Como método diagnóstico para todos los casos con HQ, se empleó el ultrasonido. En 45/51 (88.2%) pacientes el diagnóstico de HQ se realizó por ultrasonido de II Nivel y sólo en 6/51(11.8%) por ultrasonido de Nivel I y que posteriormente se revaloró con el de Nivel II. Sólo 10/51(19.6%) pacientes iniciaron su control prenatal antes de la semana 14 y contaron con valoración ultrasonográfica del primer trimestre del embarazo, de las 41/51(80.4%) pacientes restantes 36/51(73.5%) contaron con la valoración ultrasonográfica inicial en el segundo trimestre y 5/51(6.9%) en el tercer trimestre por el inicio tardío de control prenatal al Instituto (Gráfica 8), con una edad gestacional media y desviación estándar (DE) al momento del diagnóstico prenatal de  $20 \pm 5.5$  semana.



**Gráfica 8.** Trimestre en el que se realizó valoración ultrasonográfica en los fetos con HQ.

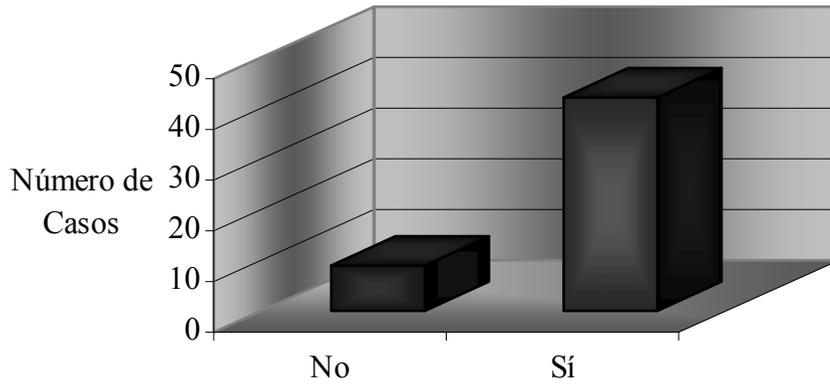
En cuanto a las características del HQ detectadas por ultrasonido, se reportó el tamaño del HQ en centímetros en 46/51(93.1%) casos y en 5/51(6.9%) no se midió. De los casos medidos se encontró una media y DE de  $8.9 \pm 7.3$  cm., con un mínimo de 1cm y un máximo de 36 cm. En los casos en los que la medición fue  $\geq 15$  cm. además se les caracterizó como de gigante, esto fue en 10/51(19.6%) casos. En la mayor parte de los HQ se reportaron septos, no relacionados con el tamaño del higroma, representando un 68.6% de la población en estudio, esto es 35 casos.

El líquido amniótico fue normal en sólo 7/51 (13.7%) casos y se reportó anormal en 44/51 (86.3%) casos de los cuales 31/51(60.8%) correspondió a oligohidramnios, 6/51 (11.8%) a anhidramnios y los 7/51 (13.7%) casos restantes a polihidramnios (Gráfica 9).



**Gráfica 9.** Características de Líquido Amniótico de los fetos con HQ.

Los datos de hidrops, caracterizados como derrame pleural bilateral, pericarditis, ascitis y edema generalizado de partes blandas; se identificaron en 42/51(82.4%) fetos y el sexo predominante fue el femenino en 37/51(72.5%) casos (Gráfica 10). Se realizó ecocardiograma fetal únicamente en 2/51(3.9%) casos y se caracterizó como normal.



**Gráfica 10.** Datos de Hidrops en los fetos con HQ.

Tamaño (cm.)	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
No medido	5	9.8	9.8
1	1	2.0	11.8
1.3	1	2.0	13.7
1.5	1	2.0	15.7
2	1	2.0	17.6
4	2	3.9	21.6
5	6	11.8	33.3
6	4	7.8	41.2
7	3	5.9	47.1
8	7	13.7	60.8
9	1	2.0	62.7
10	6	11.8	74.5
12	3	5.9	80.4
15	2	3.9	84.3
16	1	2.0	86.3
17	1	2.0	88.2
20	3	5.9	94.1
25	2	3.9	98.0
36	1	2.0	100.0
Total	51	100.0	

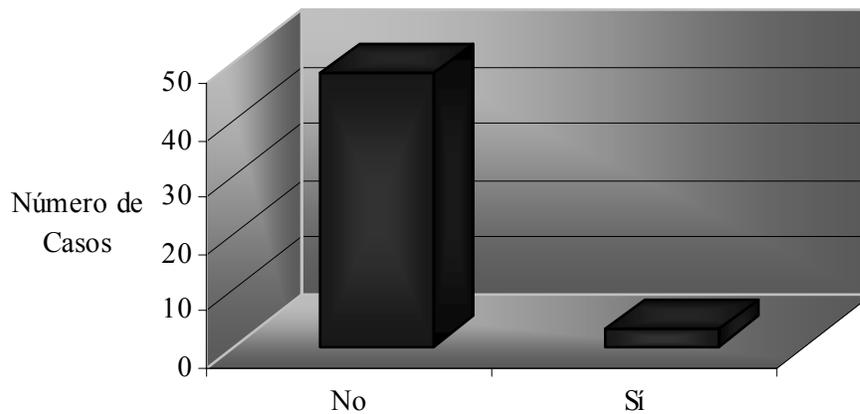
**Tabla 12.** Tamaño del Higroma Quístico por USG.

Se presentó regresión del HQ en 4/51(7.8%) casos identificados por ultrasonido en el tercer trimestre y con una edad gestacional media y DE de 30.7 ±5.1 semanas para estos tres casos (Gráfica 11 y Tabla 13).

SDG al DX	SDG a la Regresión	Sexo	Tamaño del HQ	Septos	Cariotipo	Alteraciones Estructurales	Nació vivo
16	33	F	No medido	Sí	NT	No	Sí
25	36	F	2 cm.	Sí	46, XX	No	Sí
30	30	F	8 cm.	Sí	45, X	Huesos tubulares 4 semanas menores a FUM	Sí
21	24	F	6 cm.	No	45X	Riñones poliquísticos	Sí

**SDG** Semanas de Gestación **F** Femenino **NT** No tomado

**Tabla 13.** Características de los fetos que presentaron regresión del HQ.

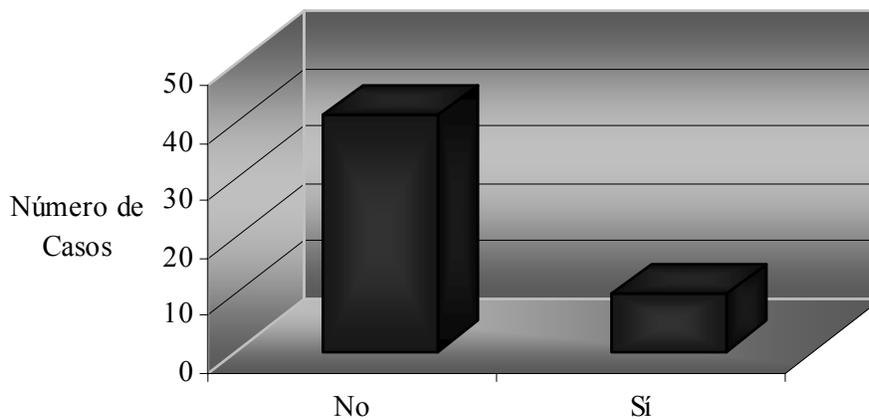


**Gráfica 11.** Casos en los que el HQ presentó regresión.

En 11/51(21.6%) casos se encontraron anomalías asociadas, de las cuales 4/51(7.8%) eran esqueléticas, 2/51(3.9%) labio y paladar hendido, 2/51(3.9%) cardíacas, 2/51(3.9%) genitourinarias y en 1/51(2%) caso se encontró malformaciones urinarias, cardíacas y esqueléticas concomitantes (Tabla 14 y Gráfica 12).

Anomalías Estructurales Asociadas Generales	Específicas
Esqueléticas 4/51(7.8%)	Escoliosis 1/51 (2%)
	Huesos tubulares medición de 5 semanas menores a edad gestacional 3/51 (5.8%)
Labio y Paladar Hendido 2/51(3.9%)	
Cardíacas 2/51(3.9%)	Hipoplasia de VI 1/51 (1.9%)
	CIV 1/51 (2%)
Genitourinarias 2/51(3.9%)	Riñones poliquísticos 1/51 (2%)
	Agenesia vesical 1/51 (1.9%)
Múltiples 1/51(2%)	Holoprosencefalia, acortamiento de huesos tubulares, Ventrículo único, onfalocele y labio y paladar hendido. 1/51 (2%)

**Tabla 14.** Anomalías estructurales asociadas a HQ.



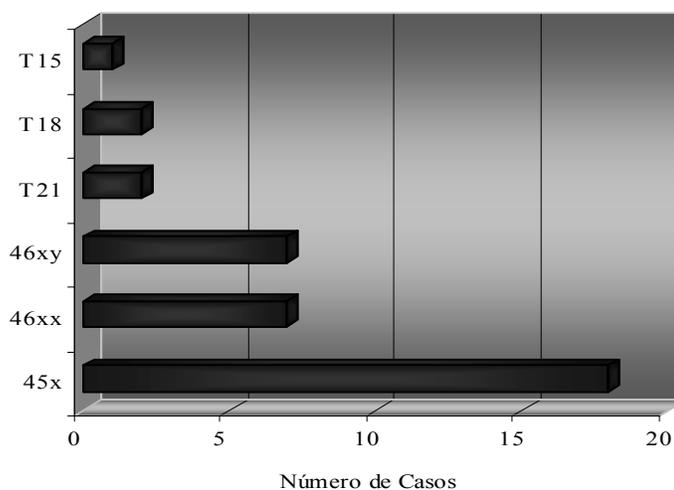
**Gráfica 12.** Alteraciones Estructurales Asociadas a Fetos con HQ.

Se realizó estudio citogenético prenatal en 37/51(72.5%) casos, 35/37(68.6%) por amniocentesis y 2/37(3.9%) por Biopsia de Vellosidades Coriales (BVC).

Sesenta y dos por ciento, esto es 23/37 casos se identificaron con cromosopatía, 18/37(48.6%) como 45, X; 2/37(5.4%) T21, 2/37(5.4%) T18 y mosaicismo de T 15 en1/37(2.7%) caso. En cuanto a los resultados de euploidía 7/37(18.9%) fueron 46, XX y 7/37(18.9%) 46 XY, (Tabla 15 y Gráfica 13). El estudio citogenético se realizó en 8 recién nacidos; dichos resultados se analizarán posteriormente.

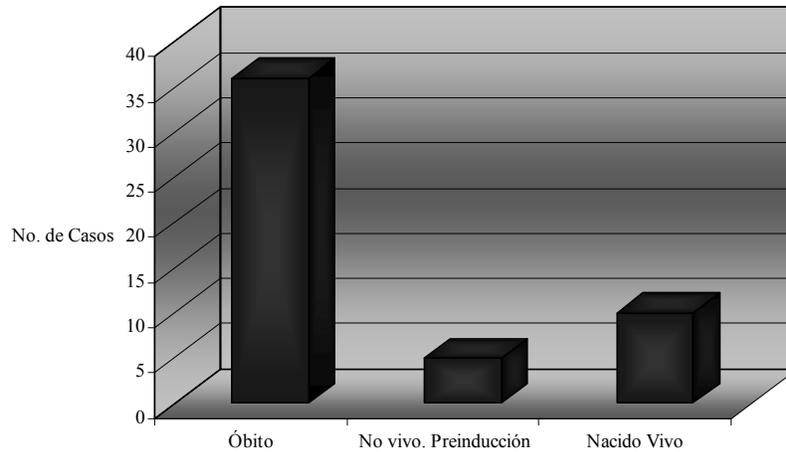
Cariotipo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido	Porcentaje Acumulado
45 X	18	35.3	48.6	48.6
46, XX	7	13.7	18.9	67.6
46, XY	7	13.7	18.9	86.5
47, XX +21	1	3.9	5.4	91.9
47, XY +21	1			
47, XX +18	1	3.9	5.4	97.3
47, XY +18	1			
46, XY(50)/ 47,XY T 15(50)	1	2.0	2.7	100.0
Total	37	72.5	100.0	
No realizado	14	27.5		
Total	51	100.0		

**Tabla 15.** Resultado de Estudio Citogenético.



**Gráfica 13.** Resultado del Estudio Citogenética de los fetos con HQ.

De los 51 casos de fetos con HQ, únicamente 10/51 (19.6%) nacieron vivos y de los 41/51 (80.3%) casos restantes a 36/51 (70.6%) fetos se les diagnosticó óbito por USG, lo que fue la causa de interrupción del embarazo, y en los otros 5/51(9.7%) casos el nacimiento fue por preinducción de trabajo de parto, indicado por el comité de bioética, naciendo sin vida por la corta edad gestacional y alteraciones asociadas. La edad gestacional media y DE en la que se presentó óbito en el número de casos mencionado previamente fue de  $23.2 \pm 3.8$  semanas.



**Gráfica 14.** Condición de los fetos on HQ al nacimiento.

No de Caso	SDG al DX	Tamaño (cm.)	Septos	Sexo	LA	Anomalías Asociadas	Hidrops	Cariotipo Prenatal	SDG al Nacer	Peso (gramos)	Talla (cm.)	Cariotipo Postnatal
1	26	8	N	F	O	N	S		26	300	14	
2	25	16	S	F	O	N	S		27	1150	28	45X
3	22	8	N	M	O	N	S	46, XY	24	550	18	
4	16	7	S	F	O	N	S	45, X	18	450	22	
5	21	8	N	M	P	S	N	46, XY	28	1100	26	
6	15	NM	S	F	A	N	S		18	150	14	
7	27	NM	S	F	A	S	N	46, XX	29	1400	32	
8	19	7	N	F	O	N	S	46, XX	23.5	850	34	
9	18	10	N	F	P	N	S	45, X	19.5	600	15	
10	21	17	N	M	O	N	S	46, XY	27	1300	27	
11	23	12	S	F	P	N	S	45, X	29	1565	38	
12	19	5	N	F	A	N	S		21	860	26	45x
13	13	4	S	F	O	N	S	47, XX +21	20	140	12	
14	16	6	S	M	O	N	S		20	330	14	
15	13	10	S	F	O	N	S	45, X	21	600	25	
16	19	5	S	F	O	N	S		23	960	28	
17	21	6	N	F	A	S	S	45, X	29	1520	39	
18	17	4	N	M	O	N	S	47, XY +21	18	330	20	
19	13	9	S	F	O	N	S	45, X	20	600	25	
20	18	36	N	F	O	N	S	45, X	27	1050	48	
21	13	5	S	M	O	N	S	46, XY	21	850	29	
22	16	12	N	F	O	N	S		20	610	25	45X
23	20	10	S	F	O	N	S	45, X	29	1450	33	
24	20	6	N	M	O	N	S		20	250	20	+21
25	21	8	S	F	O	N	S		21	340	21	SAC
26	25	20	S	M	O	N	S	46, XY	30	1000	28	
27	13	6	N	F	O	N	S	46, XX	21	100	15	
28	15	25	S	F	O	N	S	45, X	21	290	16	
29	18	15	S	F	O	N	S	45, X	20	580	21	
30	19	20	S	F	O	N	S	45, X	23	500	24	

**Tabla 16.** Características Prenatales de casos con Higroma Quístico que presentaron muerte intrauterina.

No de caso	SDG al DX	Tamaño (cm.)	Septos	Sexo	LA	Anomalías asociadas	Hidrops	Cariotipo prenatal	SDG al nacer	Peso (grs)	Talla (cm.)	Cariotipo postnatal
31	21	20	S	M	O	N	S	46, XY(50)/47XY T 15(50)	25	830	28	
32	19	25	S	M	O	N	S	45, X	24	990	30	
33	19	NM	S	F	P	N	S		20	1280	26	SAC
34	18	10	S	F	O	N	S	46, XX	26	1000	30	
35	14	5	S	F	O	N	S		18	265	22	
36	26	7	S	M	O	S	S		26	520	18	

**SDG** Semanas de Gestación  
**O** Oligohidramnios

**LA** Líquido Amniótico  
**A** Anhidramnios

**NM** No Medido  
**P** Polihidramnios

**F** Femenino  
**SAC** Sin Adhesión Celular

**M** Masculino

**Tabla 16.** Continuado.

No de caso	SDG al DX	Tamaño (cm.)	Septos	Sexo del feto	LA	Anomalías asociadas	Hidrops	Cariotipo prenatal	Vía de nacimiento	SDG al Nacer	Peso al nacer (gramos)	Talla (cm.)	Apgar
1	28.5	12	N	F	NL	N	N	45, X	PA	41	3235	45	8/9
2	16	8	S	F	NL	N	N	45, X	PA	37.1	2325	44	8/9
3	21	NM	S	M	P	S	N	46, XY	C	37	3250	50	2/9
4	29	10	S	F	O	N	S	46, XX	PA	29	1280	26	0/0/0/1
5	32	15	S	F	NL	N	N	46, XX	C	37	4560	48	8/9
6	33	NM	N	M	NL	N	N	NT	PA	39	3570	32	6/9
7	25	2	S	F	NL	N	N	46, XX	PA	37.2	2675	48	4/8
8	30	8	S	F	P	S	S	45, X	C	36	3000	44	7/9
9	27	5	N	F	P	S	S	45, X	PA	40	2600	47	1/8
10	29	10	S	F	O	N	S	NT	PA	37	2440	50	1/3

No de Caso	Cariotipo postnatal	Resultado de Ecocardiografía	Hallazgos de Genética	MNT	Egresó Vivo
1				N	S
2				N	S
3			Probable Síndrome de Maffucci	N	N
4				S	N
5				N	S
6				N	S
7	46, XX		Cubitus Valgus, edema de MI	N	S
8		CA, VI hipoplásico		N	S
9		CA, VI hipoplásico		N	N
10	SAC	CA, VI hipoplásico		S	N

**SDG** Semanas de Gestación

**F** Femenino

**P** Polihidramnios

**VI** Ventrículo Izquierdo

**M** Masculino

**NT** No Tomado

**CA** Coartación Aórtica

**LA** Líquido Amniótico

**NL** Normal

**PA** Parto

**NM** No Medido

**O** Oligohidramnios

**C** Cesárea

**MI** Miembros Inferiores

**N** No

**A** Anhidramnios

**SAC** Sin Adhesión Celular

**S** Sí

**Tabla 17.** Características Prenatales de casos con Higroma Quístico que nacieron vivos.

No de caso	SDG al DX	Tamaño (cm.)	Septos	Sexo	LA	Anomalías Asociadas	Cuales	Hidrops	Cariotipo prenatal	Vía de Nacimiento	SDG al nacer	Peso al nacer (grs.)	Talla (cm.)
1	12	1.3cm	S	M	NL	S	Probable CIV	S	47,XY +18	PA	18	230	21
2	13	1.5cm	S	F	NL	N		S	45, X	PA	20	750	27
3	13	5cm	S	F	O	S	Holoprosencefalia, acortamiento de huesos tubulares, Ventrículo único, onfalocele y labio y paladar hendido.	S	47,XX +18	PA	19	50	14
4	18	8cm	S	F	A	N		S	45, X	PAG	22	370	14
5	15	1cm	N	M	A	S	Escoliosis y huesos tubulares cortos	N	46, XY	C	20	320	16

No de caso	Revisión por genética	Estudios complementarios	Nació vivo	Necropsia
1	S	N	N	
2	S	N	N	Compatible con Síndrome Turner
3	S	N	N	
4	S	N	N	Compatible con cromosomopatía
5	S	N	N	Pb Síndrome Jacobs, Onfalocele, higroma, escoliosis, hemivertebras, miembros cortos

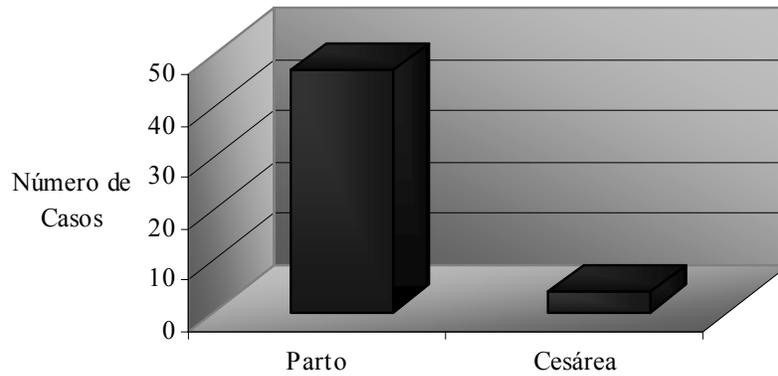
**SDG** Semanas de Gestación      **S** Sí      **N** No      **NM** No Medido      **F** Femenino      **M** Masculino  
**NL** Normal      **O** Oligohidramnios      **A** Anhidramnios      **P** Polihidramnios      **PA** Parto  
**C** Cesárea      **CIV** Comunicación Interventricular

**Tabla 18.** Características Prenatales de casos con Higroma Quístico a quienes se les indicó interrupción del embarazo por comité de Bioética.

La edad gestacional media y DE al nacer fue de 25.5±6.7 semanas, con una mínima de 18 semanas y máxima de 41 semanas (Tabla 19). La vía de nacimiento fue en su mayoría vaginal, 47/51(92.2%) casos, y por vía abdominal sólo en 4/51(7.8%) casos (Gráfica 15). Los casos de óbito se resolvieron en su totalidad por vía vaginal.

SDG al nacer	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Acumulado.
18	5	9.8	9.8
19	1	2.0	11.8
19.5	1	2.0	13.7
20	9	17.6	31.4
21	6	11.8	43.1
22	1	2.0	45.1
23	2	3.9	49.0
23	1	2.0	51.0
24	2	3.9	54.9
25	1	2.0	56.9
26	3	5.9	62.7
27	3	5.9	68.6
28	1	2.0	70.6
29	5	9.8	80.4
30	1	2.0	82.4
36	1	2.0	84.3
37	3	5.9	90.2
37.1	1	2.0	92.2
37.2	1	2.0	94.1
39	1	2.0	96.1
40	1	2.0	98.0
41	1	2.0	100.0
Total	51	100.0	

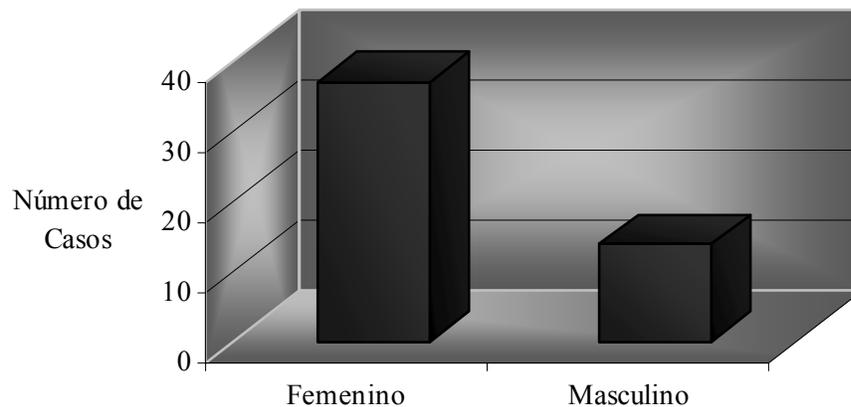
**Tabla 19.** Semanas de Gestación de los Recién Nacidos con HQ.



**Gráfica 15.** Vía de Nacimiento de los fetos con Higroma Quístico.

La media y DE del peso al nacer fue de  $1123 \pm 1029$  grs. con un mínima de 50 grs. y máximo de 4560 grs. Respecto a la talla la media y DE fue de  $27.7 \pm 11$  cm. con una mínima de 12 cm. y una máximo de 50 cm.

El sexo; identificado por ginecólogo, pediatra y/o genetista; fue femenino en 37/51(72.5%) casos y masculino en 14/51(27.5%) casos (Gráfica 16).



**Gráfica 16.** Sexo identificado en los recién Nacidos con HQ.

De los 10/51(19.6%) recién nacidos vivos 2/51 (3.9%) pasaron a UCIN y 6/51(11.8%) a UCIREN y 2/51(5.9%) presentaron muerte neonatal temprana (MNT) en el área de tococirugía con un mínimo de tiempo de vida de 1 hora y

una máxima de 21 horas. De los recién nacidos vivos, todos recibieron tratamiento con diuréticos y antibióticos y sólo 1/51(2%) caso con cariotipo 45, X recibió tratamiento quirúrgico con resección del HQ sin aparentes complicaciones posquirúrgicas, sin embargo no se observó la evolución posquirúrgica completa porque se traslado al Instituto Nacional de Pediatría.

Se realizó estudio citogenético al nacer en 8/51(15.6%) casos, 2/8(25%) en placenta, 2/8(25%) en piel y 2/8(25%) en sangre periférica, y 2/8(25%) de sangre intracardiaca. Los resultados del estudio citogenética fueron: 45, X en 3/8(3.75%) casos, T 21 en 1/8(1.25%) caso y 46, XX en otro caso (1.25%). En 3/8(3.75%) casos no se presentó adhesión celular.

Por lo tanto podemos agregar que la monosomía del X fue la cromosomopatía más frecuentemente encontrada en los fetos y recién nacidos con HQ con una frecuencia total de 21/51(41.2%) casos.

Nº de caso	Lugar de donde se obtuvo la muestra	Resultado
3	Piel	45 X
18	Piel	46 XX
22	Sangre Intracardiaca	SAC
34	Sangre periférica	45 X
35	Sangre Periférica	45 X
36	Placenta	47 XY +21
37	Placenta	SAC
47	Sangre Intracardiaca	SAC

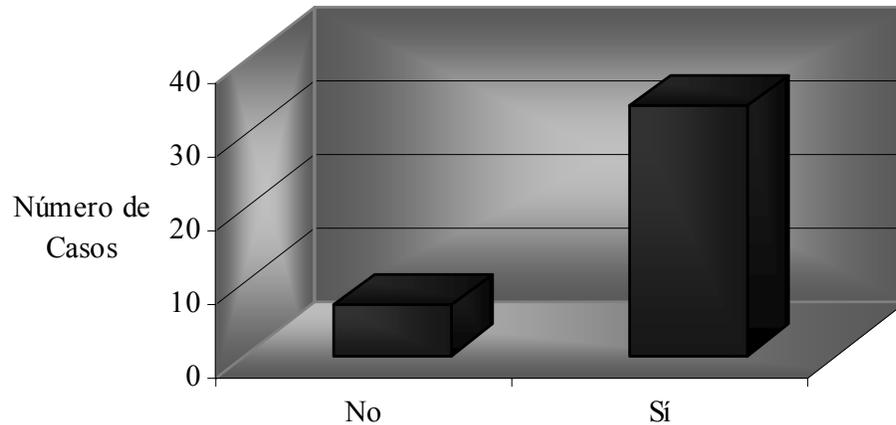
**Tabla 20.** Resultado citogenética de recién nacidos con Higroma Quístico. SAC: Sin Adhesión Celular.

Se corroboró el diagnóstico en 50/51(98%) casos pues en uno de los recién nacidos no había datos de higroma quístico o piel redundante nugal, y la mayoría de este diagnóstico se corroboró al nacer por el obstetra tratante en 34/51(66.7%) casos y el resto 17/51(33.3%) por el neonatólogo.

El servicio de genética valoró 35/51 (68.6%) casos aportando adicionalmente los siguientes datos: por ultrasonido, identificó un caso con hipoplasia pulmonar por rayos X de tórax y datos compatibles con Síndrome de Mafucci, en otro caso Pb Síndrome de Jacobs en otro, defectos esqueléticos intensos, hipoplasia pélvica y agenesia de tibia, cubito y peroné y displasia ectodérmica con impresión diagnóstica de Síndrome de Roberts y, por último, probable Síndrome de Wildernbank en el recién nacido de la madre con este mismo síndrome.

Se realizaron estudios complementarios en 14/51(27.5%) recién nacidos, entre los que se encontraron cariotipo (Tabla 15); ultrasonido renal y transfontanelar, que, en todos los casos se reportó como normal; y ecocardiografía que demostró en 3/51(5.9%) casos coartación aórtica.

Sólo se realizó necropsia en 17/51 (33.3%) recién nacidos, porque los padres no autorizaron la necropsia en el resto de los recién nacidos de más de 500 gramos.



**Gráfica 17.** Recién Nacidos a los que se les realizó Necropsia.

Egresaron vivos sólo 6/51(11.8%) recién nacidos ya que 1/51(2%) de los recién nacidos vivos falleció a los 15 días de vida por complicaciones secundarias a malformaciones cardiacas. De los pacientes que egresaron vivos sólo 1/51(2%) se egresó a su domicilio, 1/51(2%) con Síndrome de Turner se le citó a seguimiento pediátrico pero ya no acudió y 4/51(7.8%) se trasladaron a hospitales pediátricos para continuar su atención 2/51(3.9%) al Instituto Nacional de Pediatría y 2/51(3.9%) al Hospital Infantil de México.

## CAPÍTULO 4 DISCUSIÓN

El Higroma Quístico cervical es una patología fetal, que con el advenimiento de mejores técnicas de imagen. Se puede detectar esta alteración con facilidad, y en relación al trimestre del embarazo en el que se detecta. La importancia del diagnóstico temprano por imagen radica en realizar oportunamente el diagnóstico citogenético y la búsqueda minuciosa de alteraciones estructurales acompañantes. La mayoría de los estudios concuerdan que el pronóstico es uniformemente pobre, con sobrevivencia del 9% de estos fetos. Aunque los estudios previos han sido realizados en poblaciones pequeñas, el porcentaje de desenlaces hacia la normalidad en recién nacidos vivos en este estudio es muy similar.

Los centros de atención terciaria reportan una incidencia prenatal variable del HQ de 1 en 200 para los abortos espontáneos (*Azar et al.*, 1991) a 1 en 600 a 700 en embarazos de bajo riesgo (*Marchese et al.*, 1985). Recordando que el Instituto Nacional de Perinatología es un hospital de concentración de cuarto nivel de atención hospitalaria, y que cuenta con los recursos humanos y técnicos para el diagnóstico prenatal del HQ, se entenderá que los datos obtenidos del estudio de esta población arrojarán datos demográficos y de desenlace perinatal que podrán generalizarse en nuestra población mexicana.

El estudio *FASTER* demostró que el diagnóstico de higroma quístico septado (HQS) en el primer trimestre tiene una muy fuerte asociación tanto con aneuploidía fetal como con anomalías estructurales mayores, con un peor pronóstico que el simple incremento de la translucencia nuchal.

En el Instituto, desde el año 2003 se inició el programa de detección de marcadores ultrasonográficos del primer trimestre lo que contribuirá a una mejor detección y de forma temprana los fetos afectados.

En los resultados de ésta serie, observamos que en un periodo de 11 años, se han detectado en el INPer, un total de 51 casos con HQ, un promedio de 5 casos por año, con un número promedio de nacimientos de 5377, por lo que la incidencia en esta población es de 1:1105 nacidos vivos, menor a la reportada en la mayoría de la literatura, pero similar a la reportada por el *Trent Congenital Anomalies Register* (*Kurinezuk et al.*, 2003); el cual cubre aproximadamente 60,000 nacimientos anualmente, encontrando en esta población, 1 en 1775 nacimientos.

Cuando se analizaron los números de casos con HQ en los fetos con óbito en el INPer, esta es de 1:46 y es mucho mayor a la reportada en la literatura.

Sabemos que el riesgo de muchas de las anomalías cromosómicas aumenta con la edad materna y ya que en el HQ se asocia en gran porcentaje a fetos con aneuploidía es entendible que en nuestra población la edad materna de 35 años o más haya representado un porcentaje considerablemente mayor al resto de los grupos de edad.

Las aneuploidías cromosómicas más frecuentes elevan el riesgo de generar HQ cervical en el desarrollo. Si bien es cierto que la edad materna incrementa el riesgo de T 21, T 18 y T 13, el riesgo calculado para 45, X es igual en cualquier edad reproductiva de la mujer. Como es el caso de este estudio donde la edad materna y el resultado de monosomía del X concuerda con la incidencia por edad.

La recurrencia de HQ fetal en un embarazo subsecuente es extremadamente rara. En nuestra población de estudio se encontró en sólo 3 (5.9%) pacientes.

Recientes reportes han sugerido una fuerte asociación con herencia autosómica recesiva en fetos con cariotipo normal. En base a una extensa revisión de la literatura se encontró un estudio que reportó dos casos de HQ recurrente con cariotipo normal documentado en dos embarazos continuos con HQ e hidrops no inmune (*Teague et al., 2000*). *Morgan et al.*, reportaron la posibilidad de un HQ familiar sin cariotipo anormal o síndrome genético identificado con herencia autosómica recesiva y letal en la mayoría de los casos. En los casos en que se realizó necropsia la mayor parte de ellas no se relacionó con el diagnóstico prenatal citogenético ya que fetos con cariotipo normal se identificaron como sugerentes de cromosomopatía en los reportes de patología, por lo que se deberá prestar atención a este respecto para encontrar una mejor forma de evaluación que correlacione los resultados encontrados por patología en aquellos fetos en los que no fue posible realizar estudio citogenético.

Cuando el cariotipo es normal las pacientes muestran un riesgo de recurrencia del 25%. Por lo que es importante para genética en un nuevo embarazo (*Teague et al.*).

La recurrencia familiar es de origen heterogéneo, puede deberse a patrones hereditarios típicos, atípicos o multifactoriales.

*Rotmensch et al.*, reportaron en el 2004 los casos de 18 familias de Italia e Israel con fetos con higromas quísticos no septados que aparecían entre las semanas 14 a 16 y desaparecían entre las 22 a 24 semanas lo que sugirió la presencia de un síndrome que afecta a sistema linfático in útero pero sin secuelas a largo plazo.

La presencia de infección materna del grupo TORCH no es más alta en las madres de fetos diagnosticados con HQ que en la población general. En casos de infección materna, la presencia de incremento de la translucencia nucal fetal no implica necesariamente la infección fetal por estos organismos. Aun así en un reporte de 3 casos de infección materna por *parvovirus B19*, se desarrolló hidrops fetal a las 12 semanas de gestación; en los tres casos, el hidrops se resolvió a las 22 semanas y se obtuvieron recién nacidos sanos. Sin embargo en la población de estudio sólo se solicitó anticuerpos para parvovirus en 2 (3.9%) casos los que resultaron negativos, lo que debe de protocolizarse en nuestras pacientes ya que contamos con la infraestructura para ello.

El pronóstico del HQ es pobre, en especial cuando se diagnostica en el segundo trimestre. En nuestra serie 73.5% el diagnóstico se llevó a cabo en el segundo trimestre por ultrasonido bidimensional, ya que todas ellas iniciaron el control prenatal a esta edad gestacional o fueron enviadas tardíamente al Instituto.

En reportes previos se determinaron varios indicadores de severidad de HQ, como presencia de septos, niveles elevados o disminuidos de Alfa feto proteína, y volumen del quiste. Se ha encontrado que los HQ septados, son el tipo más comúnmente diagnosticado en el segundo trimestre y son más frecuentes en fetos con aneuploidía y que presentan hidrops y oligohidramnios desde una edad temprana por lo que esto va aunado al mal pronóstico fetal. Estos resultados son concordantes con los encontrados en la población de estudio puesto que la mayoría de los fetos que presentaron óbito en el segundo trimestre tenían HQ septado (63.8%) y por el contrario, de los recién nacidos vivos (10) sólo el 30% tenía septos. Otros reportes que concuerdan con los de la población estudiada, son los realizados por *Descamps et al. (1997)*, *Bronshtein et al (1993)* evaluaron 150 embarazos con higroma quístico (125 no septados y 25 septados) en el primer y segundo trimestres y demostraron que 94% de los nacidos vivos se encontraban en el grupo de los no septados y sólo 12 % en el grupo de los septados. Aunque la presencia de múltiples septos ha sido asociada previamente a mal pronóstico por otros autores, en este estudio se encontró una distribución similar en aneuploidía y euploidía en relación a presencia o ausencia de septos.

Otros investigadores indican que el higroma quístico detectado en embarazo temprano y que no está septado tiene un pronóstico favorable (*Brumfield et al.*, 1996). Esto no sucedió en nuestra serie ya que de aquellos fetos diagnosticados de forma temprana, 4 tenían alteración cromosómica y uno alteraciones estructurales múltiples por lo que todos fueron interrumpidos antes de las 20 semanas de gestación por vía vaginal previa preinducción de trabajo de parto indicada por el comité de bioética.

En este estudio, en los que se presentó óbito el 95% de presentaban datos de hidrops fetal además de tener alteraciones del líquido amniótico sobre todo de tipo oligohidramnios (78%) y el tamaño del HQ de mayores dimensiones ( $\geq 15$  cm.) se encontró con mayor frecuencia en los casos de muerte fetal.

Algunos recién nacidos vivos con y sin resolución del HQ pueden tener problemas adicionales después de nacer (anomalías cardíacas retraso del desarrollo e hidrops subsecuente) algunos de los cuales no son evidentes al nacimiento. Solo 10 de los 51 embarazos resultaron en nacimientos vivos y de estos tres compartieron la característica de tener coartación de la aorta y ventrículo hipoplásico, sobreviviendo uno de ellos con monosomía del X.

En algunos estudios como el de *Ganapathy et al* (2004), la resolución del HQ fue ligeramente mayor en los fetos con euploidía (17.6%) en comparación con los fetos con aneuploidía (10%). La resolución del higroma quístico se ha observado en fetos cromosómicamente normales (*Bronshtein et al.*, 1989) como anormales (*Rodis et al.*, 1988) presumiblemente por el establecimiento de rutas alternas de drenaje linfático lo que ha sugerido que los HQ no septados son colecciones temporales de fluido linfático por una incompleta obstrucción linfática y que al incrementar la presión en el sistema linfático esto puede ocasionar la resolución en algunos casos (*Bronshtein et al.*, 1993).

Aunque la resolución espontánea del HQ se ha relacionado en mayor proporción a un mejor pronóstico, en nuestro estudio y en otros se demostró que esta resolución no tiene relación con el cariotipo o con anomalías estructurales fetales puesto que en 2/4 casos que presentaron regresión el cariotipo fue 45, X, y por lo tanto no tiene gran significado en cuanto al desenlace perinatal.

Cuando el HQ se asocia a oligohidramnios e hidrops fetal, la amniocentesis o la cordocentesis es difícil, la paracentesis del HQ parece ser una alternativa práctica de evaluación citogenética. El líquido del HQ contiene linfocitos que se pueden analizar además de que contiene otras variantes celulares del epitelio del higroma.

En presencia de muerte fetal los cambios autolíticos de el tejido celular curren rápidamente y hacen el cultivo celular muy difícil, se pueden usar las células de las vellosidades coriales o amniocitos del líquido amniótico. *Chen y Llu* en 1996 demostraron que las células obtenidas del fluido amniótico son más específicas para el diagnóstico citogenético del HQ que las muestras de vellosidades coriales o de líquido del higroma tomadas en el post-mortem ya que tiene más riesgo de contaminación, sin embargo en los casos en los que existen dificultades técnicas por hidrops u oligohidramnios, la paracentesis del HQ puede ser de utilidad. Todo esto es importante saberlo ya que en nuestro estudio se obtuvieron 8 muestras para estudio citogenético post parto de las cuales únicamente se presentó adhesión celular en 5 casos, pero que de cualquier manera como es bien conocido esto aporta información vital para el estudio y seguimiento de las madres de estos fetos afectados.

La incidencia de cariotipo anormal fue similar a la reportada por otros autores. Los porcentajes de aneuploidía asociados a diagnóstico prenatal de HQ varían desde  $\leq 50\%$ . (*Cohen et al.*, 1989; *Trauffer et al.*, 1994; *Bernstein et al.*, 1991; *Descamps et al.*, 1997; *Boyd et al.*, 1996; *Cullen et al.*, 1990; *Podobnik et al.*, 1995). En adición a las aneuploidías un número considerable de otros síndromes se han asociado a la presencia temprana de Higroma Quístico, algunas de las cuales muestran patrón de herencia Mendeliana.

En este estudio se demostró un alto porcentaje de aneuploidías en los fetos con HQ y una clara desenlace en este desorden en embarazos euploide u aneuploide. El cariotipo normal en el higroma quístico se ha reportado como una prevalencia de 9-51% (*Descamps et al.*, 1997; *Podobnik et al.*, 1995; *Trauffer et al.*, 1994).

Aunque el HQ es considerado como una característica asociada al síndrome de Turner, algunos estudios han mostrado alta prevalencia en trisomías en los embarazos con aneuploidías (24.2% *Rosati and Guariglia*, 2000 and 39.7% *Jonson et al.*, 1993). En contraste, otros tienen confirmada una prevalencia relativamente alta de síndrome de Turner con HQ (68.67% *Chen et al.*, 1996 y 76.5% *Bronshtein et al.*, 2003) lo que concuerda con los resultados de nuestra serie pues en él se encontró al Síndrome de Turner en 40% de los recién nacidos vivos y en una tercera parte de los fetos con muerte intrauterina. Estos resultados discrepantes se pueden deber a la diferencia de la edad gestacional en el momento del diagnóstico de las diferentes poblaciones y al mosaicismo ausente o bajo de la monosomía del X. Los estudios realizados en gestaciones tempranas parecen mostrar una alta prevalencia del HQ en las trisomías, mientras que en pacientes reclutados de forma tardía tienen un relativo predominio de fetos con síndrome de Turner.

Las anomalías craneofaciales y de las extremidades son las malformaciones que más comúnmente se asociaron al HQ y se corroboraron por necropsia o por genética. La disrupción de la migración del tejido normal secundaria al edema puede ser la explicación en estos casos. En algunos animales, el edema generalizado ocasiona anomalías estructurales.

*Tolmie et al., y Lockwood et al.* Reportaron recurrencia familiar en el diagnóstico prenatal de HQ con características post-natales relativas a Síndrome Pterigium Letal Múltiple, muchos de los Síndromes mencionados previamente que cursan con cariotipo normal requieren de autopsia para un mejor diagnóstico fetal.

El diagnóstico de HQ se corroboró en todos los casos al nacimiento, sin embargo no se realizó una valoración de patología y de genética a todos los óbitos muy probablemente por aspectos institucionales relacionados sobre todo con los horarios de los nacimientos y falta de personal médico para esta actividad, además de la no autorización de la mayoría de los padres de fetos de más de 20 semanas para el estudio de necropsia limitando la valoración global de estas pacientes.

Una característica adicional en nuestro estudio fue que la mayoría de los fetos con aneuploidía fueron femeninos. En contraste, el mayor porcentaje de los fetos con euploidía fueron masculinos sin embargo la mayoría de los sobrevivientes fueron de sexo femenino (n=5). Aunque la distribución de sexos en el grupo de aneuploidía es la esperada, con prevalencia del síndrome de Turner, la característica del estudio es la diferencia en cuanto al sexo y resultado del estudio citogenético de los que egresaron vivos en comparación a otros estudios con resultados contrarios en cuanto a esto. La valoración neonatal tardía no se pudo evaluar en los 6 recién nacidos que se egresaron vivos, ni en la recién nacida con Síndrome de Turner que se intervino quirúrgicamente, ya que se trasladaron a Hospitales pediátricos y no regresaron a seguimiento pediátrico en ningún caso.

## CONCLUSIONES.

Las características de éste estudio soportan el diagnóstico prenatal invasivo en el HQ detectado por ultrasonido en el Instituto Nacional de Perinatología y por el personal altamente capacitado. Sin embargo, el diagnóstico de la gestación está muy influenciado por la anomalía cariotípica detectada, con las trisomías más comunes en el primer trimestre y el síndrome de Turner cuando el embarazo es tardío. Los datos también sugieren que el pronóstico gestacional esta reservado a las características del higroma quístico, a la presencia de hidrops y alteraciones en el líquido amniótico así como a las alteraciones estructurales asociadas. Su resolución no se asocia con el estado euploide o con el sexo del feto.

El higroma quístico tardío claramente representa una condición que se debe tomar en cuenta para cirugía pediátrica (*Fisher et al.*, 1996). En adición y sabiendo el alto porcentaje de aneuploidía en estos casos (61%) debemos prestar atención anomalías adicionales o síndromes encontrados por ultrasonido, examen clínico y post-mortem. Algunos síndromes como el de Noonan, Fryn's o de Robert's tienen alto riesgo de recurrencia ( $\geq 25\%$  si concuerda con un patrón autosómico recesivo).

Entre las malformaciones adicionales identificadas en estos embarazos, las cardiacas incluyeron defectos del arco aórtico, y se identificaron en el periodo postnatal. Esto sugiere que cuando el HQ ha sido identificado se debe realizar un ecocardiografía fetal por personal capacitado.

El advenimiento del equipo de medicina fetal (incluyendo un cardiólogo fetal) es indispensable en un embarazo afectado con HQ. Cuando el diagnóstico de alguna cromosomopatía o Síndrome genético es confirmado, la inclusión al equipo del genetista clínico en el proceso de tratamiento es esencial para proporcionar una información y orientación completa a nuestras pacientes.

# CAPÍTULO 5 APÉNDICES ANEXO I

## INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES HIGROMA QUISTICO: EXPERIENCIA INSTITUCIONAL DE 11 AÑOS

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

No de caso \_\_\_\_\_ Año de DX \_\_\_\_\_  
 Nombre \_\_\_\_\_ Registro \_\_\_\_\_  
 Teléfono \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ Edo. civil \_\_\_\_\_  
 Escolaridad \_\_\_\_\_ Ocupación \_\_\_\_\_ Grupo \_\_\_\_\_  
 Rh \_\_\_\_\_  
 Procedencia \_\_\_\_\_ Antecedentes patológicos \_\_\_\_\_  
 Ingesta de Acido Fólico  
 Antes del embarazo No \_\_\_ Si \_\_\_ Cuanto tiempo antes \_\_\_\_\_  
 Durante el embarazo No \_\_\_ Si \_\_\_ Desde que edad gestacional \_\_\_\_\_ SDG \_\_\_\_\_  
 Toxicomanías No \_\_\_ Si \_\_\_ Cual: \_\_\_\_\_

#### **PAREJA**

Edad \_\_\_\_\_  
 Ocupación \_\_\_\_\_ Escolaridad \_\_\_\_\_  
 Antecedente de Cromosomopatía: Sí \_\_\_ No \_\_\_ Quien \_\_\_\_\_ Tipo \_\_\_\_\_  
 Antecedente de defectos estructurales Si \_\_\_ No \_\_\_ Quien \_\_\_\_\_ Tipo \_\_\_\_\_

#### **ANTECEDENTES**

Gesta \_\_\_\_\_ Para \_\_\_\_\_ Aborto \_\_\_\_\_ Cesarea \_\_\_\_\_ Ectópico \_\_\_\_\_ Mola \_\_\_\_\_  
 FUM \_\_\_\_\_ Segura y confiable Si \_\_\_ No \_\_\_  
 Antecedente de óbitos. No \_\_\_ Si \_\_\_ Antecedente de PGR No \_\_\_ Si \_\_\_  
 Primer USG: Fecha \_\_\_\_\_ SDG \_\_\_\_\_ DX \_\_\_\_\_

#### **ENFERMEDADES MATERNAS:**

Pregestacionales	Gestacionales
_____	_____
_____	_____

Antecedente de ingesta de exposición a teratógeno o medicamento tomado durante el embarazo.  
 No \_\_\_ Si \_\_\_\_\_. Cual \_\_\_\_\_  
 Antecedente familiar de higroma quístico: Si \_\_\_ No \_\_\_ No. De eventos previos \_\_\_\_\_  
 Quien: \_\_\_\_\_ Dx Prenatal: Si \_\_\_ No \_\_\_ Cariotipo: Si \_\_\_ No \_\_\_  
 Tipo \_\_\_\_\_  
 Antecedente de hijo con aneuploidía: Si \_\_\_ No \_\_\_  
 Cual: \_\_\_\_\_  
 Antecedente de enfermedades genéticas: Si \_\_\_ No \_\_\_ Cual: \_\_\_\_\_  
 Antecedente de alteración estructural: Si \_\_\_ No \_\_\_ Cual: \_\_\_\_\_  
 Antecedente de hidrops: Si \_\_\_ No: \_\_\_ SDG al DX: \_\_\_\_\_  
 Infecciones: Si \_\_\_ No: \_\_\_ SDG \_\_\_\_\_  
 Cual: \_\_\_\_\_  
 Toxoplasma: \_\_\_\_\_ IgG \_\_\_\_\_ IgM \_\_\_\_\_  
 Rubéola: \_\_\_\_\_ IgG \_\_\_\_\_ IgM \_\_\_\_\_  
 CMV: \_\_\_\_\_ IgG \_\_\_\_\_ IgM \_\_\_\_\_  
 Herpes: \_\_\_\_\_ IgG \_\_\_\_\_ IgM \_\_\_\_\_  
 Parvovirus: \_\_\_\_\_ IgG \_\_\_\_\_ IgM \_\_\_\_\_

#### **DIAGNOSTICO**

**ULTRASONIDO** : Si \_\_\_ No \_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_ SDG: \_\_\_\_\_  
 1er Trim. \_\_\_\_\_ Nivel \_\_\_\_\_ 2º Trim. \_\_\_\_\_ Nivel \_\_\_\_\_ 3er Trim. \_\_\_\_\_ Nivel \_\_\_\_\_

Hallazgos estructurales

Sexo del Feto: Masculino \_\_\_\_\_ Femenino \_\_\_\_\_  
Características de Higroma:  
Septado: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ SDG: \_\_\_\_\_  
Tamaño: \_\_\_\_\_ cm.  
Alteraciones estructurales agregadas: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_  
Cuales: \_\_\_\_\_

ESTUDIO CITOGENETICO: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Resultado \_\_\_\_\_  
LA \_\_\_\_\_ Sangre \_\_\_\_\_ BVC \_\_\_\_\_ Otros \_\_\_\_\_

**DATOS AL NACIMIENTO**

Interrupción por comité: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Parto \_\_\_\_\_ Cesárea \_\_\_\_\_  
Aborto: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ SDG al DX \_\_\_\_\_  
Óbito: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ SDG al DX \_\_\_\_\_  
Nació vivo: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_  
Muerte Neonatal temprana: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Horas de vida: \_\_\_\_\_  
Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_ SDG al Nacimiento: \_\_\_\_\_  
Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_ Apgar: \_\_\_\_\_ SA: \_\_\_\_\_ Capurro-Ballard \_\_\_\_\_  
Sexo: Masculino \_\_\_\_\_ Femenino \_\_\_\_\_  
Pasó a : UCIN \_\_\_\_\_ UCIREN \_\_\_\_\_ ALOJAMIENTO CONJUNTO \_\_\_\_\_  
Otros: \_\_\_\_\_  
Tratamiento: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_  
Cual: \_\_\_\_\_  
Complicaciones: \_\_\_\_\_  
Egresó vivo: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_  
Observaciones: \_\_\_\_\_

**REVISION AL NACIMIENTO**

Genética: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_  
Neonatología: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_  
Hallazgos: \_\_\_\_\_

**ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS**

Cariotipo: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Resultado: \_\_\_\_\_  
USG: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Hallazgos: \_\_\_\_\_  
TORCH: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Resultado: \_\_\_\_\_  
Necropsia: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_  
Resultado: \_\_\_\_\_  
Se corrobora DX: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Cual \_\_\_\_\_  
Porque: \_\_\_\_\_

## CAPÍTULO 8 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Nicolaides KH, Azar G, Snijders RJM, Gosden CM. Fetal nuchal edema: associated malformations and chromosomal defects. *Fetal Diag Ther* 1992;7:123-31.
2. D' Alton ME and Cleary-Goldman J. Additional benefits of first trimester screening. *Semin Perinatol* 2005;29:405-11.
3. Pandya PP, Brizot ML, Altman D, Nicolaides KH: Reproducibility of measurement of fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:334-7.
4. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992;304:867-9.
5. Pandya PP, Brizot M, Snijders RJM, Kuhn P, Nicolaides KH. First trimester fetal nuchal translucency thickness and risk for fetal trisomies. *Obstet Gynecol* 1994;84:420-3.
6. Molina FS, Avgidou K, Kagan O, Poggi S and Nicolaides KH. Cystic hygromas, nuchal edema, and translucency at 11-14 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2006;107:678-83.
7. Nicolaides KH and Falcón O. La ecografía de las 11 a las 13 semanas. Londres: Fetal Medicine Foundation;2004.21 y 96.
8. Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, et al. First trimester septated cystic hygroma prevalence, natural history, and pediatric outcome. *Obstet Gynecol* 2005;106:288-94.
9. von Kaisenberg CS, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Lymphatic vessel hypoplasia in fetuses with Turner syndrome. *Hum Reprod* 1999;14:823-6.
10. Gallar PG, Mahoney MJ and Gosche JR. Cystic hygroma in the fetus and newborn. *Sem Perinatol* 1999;23:341-56.
11. Phillips HE and Mc Gahan JP: Intrauterine fetal cystic hygromas . sonographic detection. *Am J Roentgenol* 1991;136:799-802
12. Souza AP, von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sones JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1005-21.
13. McAuliffe FM, Hornberger LK, Winsor S, Chitayat D, Chong K and Johnson JA. Fetal cardiac defects and increased nuchal translucency thickness: A prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1486-90.
14. Lopes LM, Brizot ML, Lopes MAB, Ayello VD, Schultz R and Zugaib M. Structural and functional cardiac abnormalities identified prior to 16 weeks' gestation in fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:470-8.
15. Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses.. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:102-5.
16. Borrell A. The ductus venosus in early pregnancy and congenital anomalies. *Prenat Diagn* 2004;24:688-92.
17. 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.
18. Makrydimas G, Souka A, Skentou H, Lolis D and Nicolaides KH. Osteogenesis Imperfecta and Other Skeletal Dysplasias Presenting With Increased Nuchal Translucency in the First Trimester. *Am J Med Genet* 2001; 98: 117-120.
19. von Kaisenberg CS, Prols F, Nicolaides KH, Maass N, Meinhold-Heerlein I and Saberi BB. Glycosaminoglycans and proteoglycans in the skin of aneuploid fetuses with increased nuchal translucency. *Hum Reprod* 2003;18:2544-61.
20. von Kaisenberg CS, Krenn CS, Ludwig V. Morphological classification of nuchal skin in human fetuses with trisomy 21, 18, and 13 at 12-18 weeks and in a trisomy 16 mouse. *Anat Embryol* 1998;197:105-24.
21. Brizot ML, McKie AT, von Kaisenberg CS, Farzaneh F and Nicolaides KH. Fetal hepatic AFP mRNA expression in fetuses with trisomy 21 and trisomy 18 at 12-15 weeks f gestation. *Early Hum Dev* 1996;44:155-9.

22. Lam YH, Tang MH, Lee CP. Nuchal translucency in fetuses affected by homozygous  $\alpha$ -thalassemia-1 at 12-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13: 238-40.
23. Sebire NJ, Bianco D, Snijders RJM, Zuckerman M and Nicolaides KH. Increased fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks: is screening for maternal-fetal infection necessary?. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:212-15.
24. Petrikovsky BM, Baker D and Schneider. Fetal hidrops secondary to human parvovirus infection in early pregnancy. *Prenat Diagn* 1996;16:342-4.
25. Romero R, Pilu G, Jeanty P. *Prenatal Diagnosis of Congenital Anomalies*. Estados Unidos de America. Appleton and Lange;1988:115-8.
26. Sanders, Roger C. *Structural Fetal Abnormalities*. Estados Unidos de America. Mosby;2002: 234.
27. Bronshtein M, Zimmer EZ and Blazer S. A characteristic cluster of fetal sonographic markers that are predictive of fetal Turner syndrome in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1016-20.
28. Kagan KO, Avgidou K, Molina FS. Relation Between Increased Fetal Nuchal Translucency Thickness and Chromosomal Defects. *Obstet Gynecol*. 2006;107:6-10.
29. Ganaphaty R. Natural history and outcome of prenatally diagnosed cystic hygroma. *Prenat Diagn* 2004;24:965-8.
30. Machin G. *Potter's Pathology of the Fetus and Infant*. St. Louis. Mosby;1997:163-81.
31. Rotmensch S. Familial occurrence of isolated non septated nuchal cystic hygromata in midtrimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2004;24:260-4.
32. Edwards MJ, Graham JM. Posterior nuchal cystic hygroma. *Clin Perinatol* 1990;17:611-40.
33. Berdahl LD, Wenstrorn KD, Hanson JW: Web neck anomaly and its association with congenital heart disease. *Am J Med Genet* 1995;56:304-6.
34. Hagen-Ansert SL. *Textbook of Diagnostic Ultrasonography*. Estados Unidos de America. Mosby;2001:244.
35. Donnenfeld AF, Lockwood DI and Lamb AN. Prenatal diagnosis from cystic hygroma fluid: The value fluorescence in situ hybridization. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1004-8.
36. Xu J, Freeman V, Smith PA and Huggins M. Fluorescence in situ hybridization of uncultured lymphocytes from cystic hygroma fluid: a potential approach for rapid prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 2002;22:82-3.
37. Chen CP, Liu FF, Jan SW, Lee CC, Town DD and Lan CC. Cytogenetic evaluation of cystic hygroma associated with hydrops fetalis, oligohidramnios or intrauterine fetal death: the roles of amniocentesis, postmortem chorionic villus sampling and cystic hygroma paracentesis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:454-8.
38. Mahony B, Hegge F. *Diagnostic Ultrasound of Fetal Anomalies: Test and Atlas*. Chicago, IL. Year Book Medical Publishers;1990:203-213.
39. Brumfield CG, Wenstrom KD, Davis RO. Second-Trimester Cystic Hygroma: Prognosis of Septated and Nonseptated Lesions. *Obstet Gynecol* 1996;88:979-82.
40. Fujita Y, Stoh S, Nakayama H. In utero Evaluation and the Long-Term Prognosis of Living Infants whit Cystic Hygroma. *Fetal Diagn Ther* 2004;19:191-4.
41. Tanriverdi HA, Ertan AK, Handrik HJ. Outcome of cystic hygroma in fetuses with normal karyotypes depends on associated findings. *Eur J Obstet Gyn Rep Biol* 2005;118:40-6.
42. Teague KE, Eggleston MK, Muffley PE. Recurrent Fetal Cystic Hygroma with Normal Chromosomes: Case report and Review of Literature. *J Matern Fetal Med* 2000;9:366-9.
43. Kuwabara Y, Sawa R, Otsubo Y. Intrauterine Therapy for the Acutely Enlarging Fetal Cystic Hygroma. *Fetal Diagn Ther* 2004;19:191-4.
44. Chen M, Chen CP, Shih JC. Antenatal Treatment of Chylothorax and Cystic Hygroma with OK-432 in hydrops fetalis. *Fetal Diagn Ther* 2005;20:309-15.
45. Nielsen LH, Charabi B, Jensen F. Cystic hygroma: OK-432 is superior to surgery. *International Congress Series* 2003;1254:519-22.

## **CAPÍTULO 9 CURRICULUM VITAE**

**DRA. MARÍA DE LOURDES TÉLLEZ SERNA**

### **INDICE**

**I.- DATOS GENERALES**

**II.- ESCOLARIDAD**

**III.- ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS**

**IV.- EXPERIENCIA LABORAL**

### **I.- DATOS GENERALES**

Nombre: Dra. María de Lourdes Téllez Serna

Ocupación: Médico Cirujano

Ced. Profesional: 3808990

Empleo Actual: Instituto Nacional de Perinatología  
"Isidro Espinosa de los Reyes"  
Residente de Cuarto año de Ginecología y  
Obstetricia.

Nacionalidad: Mexicana

Domicilio: Villa Mazatlán 8B  
Villas de Cuautitlán  
Cuautitlán, Estado de México

Tel -Fax: 58314463

E-mail: dralulutellez@hotmail.com

## **II.- ESCOLARIDAD**

### **PRIMARIA:**

Escuela Primaria Federal "Nueva Creación"  
Cuautitlán Izcalli, Estado de México  
Certificado Correspondiente  
1984-1990

### **SECUNDARIA:**

Escuela Secundaria "Idda Apendini Daggaso"  
Polanco Distrito Federal.  
Certificado Corespondiente  
1990-1993

### **PREPARATORIA:**

Colegio de Ciencias y Humanidades Plantel Azcapotzalco  
Bachillerato en Ciencias Físico Matemáticas.  
Certificado Correspondiente  
1994-1997

### **LICENCIATURA:**

Facultad de Estudios Superiores "Iztacala"  
Universidad Autónoma de México  
Titulo de MEDICO CIRUJANO  
1997- 2000

### **INTERNADO DE PREGRADO:**

Hospital IMSS No 72 Gustavo Baz  
2000- 2001  
Constancia Correspondiente

### **SERVICIO SOCIAL**

Centro de Salud "La Sandía". León Guanajuato.  
2001-2002  
Constancia Correspondiente

### **RESIDENCIA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes".  
Servicio de Ginecología y Obstetricia  
Profesor Titular: Dr. Valentín Ibarra Chavarría.  
2003-2007  
Titulación en 2007

### **CONSEJO MEXICANO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

En trámite, el examen escrito se presentará en enero del año 2007.

### III.- ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

1. Programa de alta exigencia académica de la Carrera de Médico-Cirujano.  
FESC Iztacala, Tlalnepantla Estado de México. 1997-2001.
2. Course of Advanced Trauma Life Support.  
Hospital 20 de noviembre, México D.F.  
Expiración 29 junio del 2009.  
Constancia Correspondiente.
3. Curso de Reanimación Neonatal.  
INPer. Mayo del 2006.  
Constancia Correspondiente.
4. XXVII Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia.  
México D.F., del 23 al 27 de septiembre del 2006.  
Constancia correspondiente como profesora y como asistente.
5. XXVI Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia.  
León, Guanajuato. 30 de octubre al 04 de noviembre del 2005.  
Constancia Correspondiente como asistente.
6. Curso Precongreso: Urología Ginecológica.  
León, Guanajuato. 30 de octubre al 04 de noviembre del 2005.  
Constancia Correspondiente como asistente.
7. Curso transcongreso: Conflicto Médico Legal en Ginecología y Obstetricia.  
León, Guanajuato. 30 de octubre al 04 de noviembre del 2005.  
Constancia correspondiente como asistente.
8. Diplomado en Farmacoterapia e inmunofarmacología.  
México, D.F. diciembre de 1999.  
Constancia correspondiente como asistente.
9. Taller de Terapéutica Anti-Infeciosa y Vacunación.  
México D.F., julio de 1999.  
Constancia correspondiente como asistente.
10. XV Curso Internacional de Infectología.  
México, D.F., 12 al 16 de julio de 1999.  
Constancia correspondiente como asistente.

### IV.- EXPERIENCIA LABORAL

#### SERVICIO SOCIAL:

En los programas de Salud Rural los que se llevaron a cabo en 6 comunidades rurales del Municipio de León Guanajuato, cumpliendo las metas preestablecidas.

Jefe Inmediato: Director del Sector. Dr. Efraín Flores Tafoya.

Fecha: Agosto del 2001 a Julio del 2002.