

## ARTÍCULO ORIGINAL

1. Instituto Latinoamericano de Salud Reproductiva (ILSAR), Lima, Perú
2. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú
3. Universidad de Cincinnati, Ohio, EE. UU.
4. Instituto de Medicina Genética, Lima, Perú

**Conflicto de interés:** Los autores señalan no tener conflicto de interés con el presente artículo

**Financiación:** Los autores declaran que la financiación es propia

**Recibido:** 20 junio 2022

**Aceptado:** 27 junio 2022

**Publicación en línea:** 8 julio 2022

**Correspondencia:**

Dr. Moisés Huamán Guerrero  
✉ moiseshuamang@hotmail.es

**Citar como:** Huamán Guerrero M, Pacheco Romero J, Espinoza Llanos L, Huamán Joo M, Díaz Kuan A. Hígroma quístico retroucal como marcador de anomalías cromosómicas en el primer trimestre de la gestación - Actualización. Rev Peru Ginecol Obstet. 2022;68(2). DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v68i2423>

# Hígroma quístico retroucal como marcador de anomalías cromosómicas en el primer trimestre de la gestación - Actualización

## Retronucal cystic hygroma as a marker of chromosomal abnormalities in the first trimester of gestation - Update

Moisés Huamán Guerrero<sup>1</sup>, José Pacheco Romero<sup>2</sup>, Lourdes Espinoza Llanos<sup>1</sup>, Moisés Huamán Joo<sup>3</sup>, Alicia Díaz Kuan<sup>4</sup>.

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v68i2423>

### RESUMEN

**Objetivo.** Evaluar la asociación del hígroma quístico retroucal (HQR) y anomalías cromosómicas fetales. **Métodos.** Estudio observacional retrospectivo de 323 fetos del primer trimestre con riesgo para anomalías cromosómicas diagnosticados por ecografía entre las 11 y 13,6 semanas. **Resultados.** De 323 fetos con riesgo para anomalías cromosómicas, se encontró 132 casos de anomalías cromosómicas (40,9%). Se identificaron 145 casos de HQR; en 64 (56,6%) se realizó biopsia de vellosidades coriales y en 81 (43,5%) amniocentesis, hallándose cariotipo anómalo en 82 (56,6%). De 88 fetos con HQR aislado, 33 casos (37,5%) tuvieron alguna anomalía cromosómica; en 58 fetos con HQR asociado a otros hallazgos anormales, se encontró que en 43 fetos (74,1%) hubo anomalías cromosómicas, y de ellos 24 (41,4%) tenían onda de flujo (OVF) anormal del ductus venoso, 17 (29,3%) tenían edema generalizado, 8 casos (13,8%) con cardiopatía, 7 (12,1%) ausencia del hueso nasal. Los valores predictivos del HQR fueron: sensibilidad (S) 62,1%, especificidad (E) 67%, valor predictivo positivo (VPP) 56,6%, valor predictivo negativo (VPN) 71,9%,  $p < 0,001$ , OR: 3,3. El HQR asociado a otros hallazgos anormales, tuvo los siguientes valores predictivos: S 52,4%, E 76,2%, VPP 76,2%, OR: 3,5, LR+: 2,2,  $p < 0,000$ . El edema generalizado y el ductus venoso anormal tuvieron los valores predictivos más altos: VPP 88,2% y 83,3%, respectivamente. Las anomalías cromosómicas encontradas con mayor frecuencia fueron: T21 (53,7%), monosomía X (18,3%), T18 (15,9%), T13 (6,1%). **Conclusiones.** El hígroma quístico retroucal es un marcador de riesgo con alto valor predictivo para anomalías cromosómicas, siendo mayor cuando está asociado a otros hallazgos ecográficos anormales. La identificación ecográfica del HQR en el tamizaje prenatal del primer trimestre debería ser indicación para recomendar una prueba diagnóstica para anomalías cromosómicas. **Palabras clave.** Hígroma quístico retroucal, Translucencia nuchal tabicada, Biopsia de vellosidades coriales, Amniocentesis, Aberraciones cromosómicas.

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the association of retronucal cystic hygroma (RCH) and fetal chromosomal abnormalities. **Methods:** Retrospective observational study of 323 first trimester fetuses at risk for chromosomal abnormalities diagnosed by ultrasound between 11 and 13.6 weeks. **Results:** Of 323 fetuses at risk for chromosomal abnormalities, 132 cases of chromosomal abnormalities were found (40.9%). A total of 145 cases of RCH were identified; chorionic villus biopsy was performed in 64 (56.6%) and amniocentesis in 81 (43.5%); an abnormal karyotype was found in 82 (56.6%). Of 88 fetuses with isolated RCH, 33 (37.5%) had some chromosomal abnormality. In 58 fetuses with RCH associated with other abnormal findings, chromosomal abnormalities were found in 43 fetuses (74.1%) and of these 24 (41.4%) had abnormal ductus venosus flow wave (DVF), 17 (29.3%) had generalized edema, 8 cases (13.8%) with cardiopathy, 7 (12.1%) with absent nasal bone. The predictive values of RCH were sensitivity (S) 62.1%, specificity (Sp) 67%, positive predictive value (PPV) 56.6%, negative predictive value (NPV) 71.9%,  $p < 0.001$ , OR: 3.3. RCH associated with other abnormal findings were S 52.4%, Sp 76.2%, PPV 76.2%, OR: 3.5, LR+: 2.2,  $p < 0.000$ . Generalized edema and abnormal ductus venosus had the highest predictive values: PPV 88.2% and 83.3%, respectively. The most frequently found chromosomal abnormalities were T21 (53.7%), monosomy X (18.3%), T18 (15.9%), T13 (6.1%). **Conclusions:** Retronucal cystic hygroma is a risk marker with high predictive value for chromosomal abnormalities, being higher when associated with other abnormal ultrasound findings. Ultrasonographic identification of RCH in first trimester prenatal screening should be an indication to recommend diagnostic testing for chromosomal abnormalities.

**Keywords:** Cystic hygroma, retronucal, Nuchal translucency, septate, Chorionic villi Biopsy, Amniocentesis, Chromosomal aberrations.



## INTRODUCCIÓN

Las anomalías cromosómicas representan la primera causa de pérdidas embrionarias y fetales tempranas. En los abortos espontáneos se han encontrado múltiples anomalías, siendo las más frecuentes las trisomías, poliploidías y monosomías<sup>(1)</sup>, espectro que aumenta con el estudio de las microdeleciones y anomalías génicas<sup>(2)</sup>.

Está ampliamente sustentada la necesidad del tamizaje de riesgo desde el primer trimestre para estas anomalías, utilizando los marcadores ecográficos, los marcadores bioquímicos y el ADN fetal libre en sangre materna, con alto valor predictivo para las trisomías 21, 18 y 13<sup>(3-6)</sup>, aunque este último, por su costo, está alejado de la mayoría de las gestantes en nuestro medio. El objetivo de estas pruebas es identificar con la mayor precisión al grupo de gestantes a las que se recomendaría una prueba diagnóstica, en material obtenido hasta la actualidad por un procedimiento invasivo. Este no siempre es aceptado por la paciente debido a desinformación por parte del personal de salud y las pacientes, altos costos, temor al procedimiento, entre otras, a pesar de que estudios recientes muestran complicaciones por debajo del 0,4% para la biopsia de vellosidades coriales (BVC) o amniocentesis (AMC)<sup>(7,8)</sup>.

En el año 2012 se publicó un estudio en el que mostramos que el higroma quístico retronucal (HQR) es una entidad diferente a la translucencia nucal aumentada, afirmación sustentada en información bibliográfica, existiendo diferencias en la etiopatogenia, patrón histológico e inmunohistoquímico, patrón ecográfico, correlación con anomalías cromosómicas y anomalías estructurales, pronóstico fetal y perinatal<sup>(9-11)</sup>; y el HQR puede ser identificado por ecografía desde las 9 semanas de gestación<sup>(12)</sup>.

El drenaje anormal de los sacos linfáticos retronucleares causado por el desarrollo lento de los vasos linfáticos y su drenaje al sistema venoso, tiene que ver con múltiples factores genéticos; podría tener diferente etiopatogenia que el de los sacos linfáticos yugulares, lo que explicaría la aparente controversia<sup>(13-15)</sup>.

El valor predictivo para el tamizaje de anomalías cromosómicas del HQR, al que algunos autores lo refieren como translucencia nucal septada, es alto. El HQR del primer trimestre se asocia, además de altas tasas de anomalías del cariotipo, a anomalías congénitas mayores, pérdidas perinatales y resultados anormales. Además, se correlaciona con microdeleciones y otras anomalías genéticas, identificadas por pruebas de microarray y otras pruebas genéticas moleculares, causantes de importantes anomalías estructurales fetales. Puede estar asociado con anomalías cromosómicas sexuales y síndromes fetales, como el de Noonan, acondroplasia, pterigion múltiple letal, síndrome de Fryns, síndrome de Apert, síndrome de Pena-Shokeir, síndrome de Cornelia de Lange, síndrome de alcoholismo fetal, entre otros<sup>(2,16-19)</sup>.

En este artículo, en el que se comunica una mayor casuística, se evidencia que más de la mitad de los fetos con HQR tuvieron anomalías cromosómicas, siendo la correlación más fuerte cuando el HQR se asocia a otros marcadores.

## MÉTODOS

Se estudió 323 fetos del primer trimestre que tenían alto riesgo para anomalías cromosómicas (>1/100 aplicando la base del *Fetal Test* de España), obtenidos de la base de datos del Instituto Latinoamericano de Salud Reproductiva (ILSAR), Lima, Perú, del año 2007 al 2021, diagnosticados por ecografía entre las 11 y 13,6 semanas.

Se encontraron 145 casos de higroma quístico retronucal (HQR), definido por la presencia de contenido líquido tabicado en el corte axial retronucal, en fetos cuya translucencia nucal estaba por encima del percentil 95 del valor para la longitud corona-nalga, o mayor de 2,2 mm.

Se realizó la asesoría correspondiente y se obtuvo el consentimiento informado para efectuar el procedimiento invasivo: BVC entre las 11 y 14 semanas y AMC entre las 16 a 22 semanas.



Se hizo el análisis estadístico para determinar el valor predictivo del HQR, utilizando la tabla tetracórica. También se analizó, por separado, el valor predictivo del HQR aislado y del HQR asociado con otros hallazgos ecográficos anormales, como la onda de velocidad de flujo del ductus venoso anormal, edema generalizado, cardiopatías, ausencia del hueso nasal.

El análisis estadístico utilizó la versión 25 del software IBM SPSS® (*Statistical Package for Social Sciences*). Para el procesamiento descriptivo de los datos se usó frecuencias absolutas (n) y relativas (porcentajes). En el análisis bivariado se empleó la prueba chi-cuadrado con nivel de confianza al 95%; asimismo, se estimaron los odds ratios.

Se describen las anomalías cromosómicas encontradas en fetos portadores de HQR.

## RESULTADOS

En la tabla 1 se observa el HQR como marcador predictivo de la presentación de anomalía cromosómica; mostró una sensibilidad de 62,1% y especificidad de 67,0%. Existe una probabilidad de 56,6% de presentar alguna anomalía cromosómica al presentarse el higroma quístico retronucal (VP+); se observa una tasa de falsos positivos y negativos de 33,0% y 37,9%. El higroma quístico retronucal se asoció con la presencia de anomalía cro-

mosómica ( $p < 0,001$ ) e incrementó 3,3 veces la probabilidad de presentar tales anomalías.

Los hallazgos ecográficos anormales asociados al HQR fueron mayoritariamente el ductus venoso con onda de velocidad de flujo (OVF) anormal y el edema generalizado; con menor frecuencia, las cardiopatías y la ausencia de hueso nasal (tabla 2).

El HQR junto a otros hallazgos anormales fue marcador predictivo de anomalías cromosómicas con una sensibilidad de 52,4% y una especificidad que asciende a 76,2%. El valor predictivo positivo (VP+) y negativo (VP-) del HQR más otros hallazgos fueron 74,1% y 55,1%, respectivamente. Se encontró una tasa de falsos positivos (VP+) y negativos (VP-) de 23,8% y 47,6%, respectivamente; la razón de verosimilitud positiva (LR+) fue 2,20. La presencia de HQR junto con otros hallazgos patológicos se asoció a la presencia de anomalías cromo-

TABLA 2. HALLAZGOS ECOGRÁFICOS ANORMALES ASOCIADOS AL HIGROMA QUÍSTICO RETRONUCAL.

Hallazgos patológicos	n	%
Ductus venoso anormal	24	41,4
Edema generalizado	17	29,3
Cardiopatía	8	13,8
Hueso nasal ausente	7	12,1
Más de un hallazgo	2	3,4
Total	58	100,0

TABLA 1. HIGROMA QUÍSTICO RETRONUCAL COMO MARCADOR PREDICTIVO DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS EN EL PRIMER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN

Higroma quístico retronucal (HQR)	Anomalía cromosómica				p*	OR (IC95%)	S	E	VP+	VP-	LR+
	Sí		No								
	N	%	N	%							
Sí	82	62,1%	63	33,0%	<0,001	3,332(2,097-5,296)	62,1%	67,0%	56,6%	71,9%	1,88
No	50	37,9%	128	67,0%							
Total	132	100,0%	191	100,0%							

\*Prueba chi-cuadrado; OR: odds ratio; S: sensibilidad; E: especificidad; VP+: valor predictivo positivo; VP-: valor predictivo negativo; LR+: razón de verosimilitud+.

TABLA 3. HIGROMA QUÍSTICO RETRONUCAL Y OTROS HALLAZGOS ANORMALES COMO PREDICTOR DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS EN EL PRIMER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN.

Higroma quístico retronucal + otros hallazgos anormales	Anomalía cromosómica				p*	OR (IC95%)	S	E	VP+	VP-	LR+
	Sí		No								
	N	%	N	%							
Sí	43	52,4	15	23,8	0,000	3,528(1,711-7,276)	52,4%	76,2%	74,1%	55,1%	2,20
No	39	47,6	48	76,2							
Total	82	100,0%	63	100,0%							

\*Prueba chi-cuadrado; OR: odds ratio; S: sensibilidad; E: especificidad; VP+: valor predictivo positivo; VP-: valor predictivo negativo; LR+: razón de verosimilitud+.



sómicas ( $p=0,000$ ) e incrementó 3,5 veces las probabilidades de presentar tales anomalías (tabla 3).

El HQR junto al ductus venoso (DV) anormal fue un marcador predictivo de anomalías cromosómicas de alta probabilidad, con VPP+ 83,3%, razón de verosimilitud positiva (LR+) de 3,84. La presencia de higroma quístico retronal junto al DV anormal se asoció a la presencia de anomalías cromosómicas ( $p=0,004$ ) e incrementó 4,7 veces las probabilidades de presentar tales anomalías (tabla 4).

El HQR junto al edema generalizado fue un marcador predictivo de anomalías cromosómicas de alta probabilidad, con VPP+ 88,2%, razón de verosimilitud positiva (LR+) de 5,76. Se asoció a la presencia de anomalías cromosómicas ( $p=0,005$ ) e incrementó 6,8 veces las probabilidades de presentar tales anomalías (tabla 5).

En la tabla 6 se comparan los valores predictivos del HQR para anomalías cromosómicas, se muestran los resultados cuando el higroma se asocia a otros hallazgos anormales.

En la tabla 7 se muestra las anomalías cromosómicas encontradas en 82 casos de HQR.

TABLA 7. ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS EN FETOS CON HIGROMA QUÍSTICO RETRONUCAL EN EL PRIMER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN.

Anomalías cromosómicas	n
Trisomía 21	44 (53,7%)
Monosomía X	15 (18,3%)
Trisomía 18	13 (15,9%)
Trisomía 13	5 (6,1%)
Deleción: 46,XX+21,der (21,21)(Q10;Q10)	1 (1,2%)
Isomerismo T18: 46,XY,1 (18)(Q10)	1 (1,2%)
Traslocación: 46,XY,T(21,21)(Q10;Q10)+21	1 (1,2%)
Mosaicismo 45,X(35),46,XX(15)	1 (1,2%)
Mosaicismo 47,XXY(9),46,XY(41)	1 (1,2%)
Total	82(100,0%)

TABLA 4. HIGROMA QUÍSTICO RETRONUCAL Y DUCTUS VENOSO ANORMAL COMO PREDICTOR DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS.

Higroma quístico retronal + DV anormal	Anomalía cromosómica				$p^*$	OR (IC95%)	S	E	VP+	VP-	LR+
	Sí		No								
	N	%	N	%							
Sí	20	24,4	4	6,3	0,004	4,758(1,535-14,746)	24,4%	93,7%	83,3%	48,7%	3,84
No	62	75,6	59	93,7							
Total	82	100,0%	63	100,0%							

DV: ductus venoso; \* prueba chi-cuadrado; OR: odds ratio; S: sensibilidad; E: especificidad; VP+: valor predictivo positivo; VP-: valor predictivo negativo; LR+: razón de verosimilitud.

TABLA 5. HIGROMA QUÍSTICO RETRONUCAL Y EDEMA GENERALIZADO COMO PREDICTOR DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS.

Higroma quístico retronal + edema generalizado	Anomalía cromosómica				$p^*$	OR (IC95%)	S	E	VP+	VP-	LR+
	Sí		No								
	N	%	N	%							
Sí	15	18,3	2	3,2	0,005	6,828(1,500-31,085)	18,3%	96,8%	88,2%	96,8%	5,76
No	67	81,7	61	96,8							
Total	82	100,0%	63	100,0%							

\*Prueba chi-cuadrado; OR: odds ratio; S: sensibilidad; E: especificidad; VP+: valor predictivo positivo; VP-: valor predictivo negativo; LR+: razón de verosimilitud+.

TABLA 6. HIGROMA QUÍSTICO RETRONUCAL Y OTROS HALLAZGOS COMO PREDICTOR DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS.

Valores	Higroma quístico	Higroma quístico + otros hallazgos	Higroma quístico + DV anormal	Higroma quístico + edema generalizado
Sensibilidad	62,1%	52,4%	24,3%	18,3%
Especificidad	67,0%	76,1%	93,6%	96,8%
VP+	56,6%	74,1%	83,3%	88,2%
VP-	71,9%	55,1%	48,7%	96,8%
LR+	1,88	2,20	3,84	5,76
OR	3,33	3,52	4,75	6,82

DV: ductus venoso; VP+: valor predictivo positivo; VP-: valor predictivo negativo. LR+: razón de verosimilitud+, OR: odds ratio.



## DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

El 2012 se publicó un artículo sustentando las razones por las que se consideró que el higroma quístico retronucal (HQR) o translucencia nucal septada, identificada por ecografía en el primer trimestre de la gestación, es una entidad diferente a la translucencia nucal<sup>(9)</sup>. Se ha continuado investigando esta condición, y el 2018 se publicó el primer reporte sobre el valor predictivo del HQR en el tamizaje de anomalías cromosómicas en fetos del primer trimestre, encontrando un alto valor predictivo de dicho marcador ecográfico<sup>(20)</sup>. En esta comunicación, se estima su valor predictivo con una mayor casuística.

El HQR presentó un alto valor predictivo para la detección de anomalías cromosómicas en el primer trimestre de la gestación, con sensibilidad de 62,1% y valor predictivo positivo de 56,6%; se asocia con la presencia de anomalía cromosómica ( $p < 0,001$ ) e incrementa 3,3 veces las probabilidades de asociarse con tales anomalías (tabla 1). Estos resultados son similares a los de otros autores<sup>(2,11,13,14,18,19)</sup>. La evidencia justificaría aconsejar la realización de una prueba diagnóstica que incluyera el cariotipo, microdeleciones y las anomalías moleculares asociadas a los hallazgos ecográficos. En nuestro medio es muy limitada la posibilidad de realizar el cariotipo, más aún las otras pruebas, además de las restricciones legales para el aborto terapéutico.

En la tabla 3 se observa que cuando el HQR se asocia a otro hallazgo anormal, aumentan la capacidad de detección con valor predictivo positivo de 74%, la asociación con anomalías cromosómicas con  $p < 0,000$ , así como la probabilidad de presentar alguna anomalía cromosómica (OR: 3,5). El edema generalizado y el ductus venoso anormal fueron los hallazgos anormales asociados con mayor frecuencia y tuvieron los valores predictivos más altos: VPP 88,2% y 83,3%, OD 6,82 y 4,75, respectivamente (tablas 2, 3, 4, 5 y 6).

Las anomalías cromosómicas detectadas fueron mayoritariamente las trisomías (75,7%), siendo T21 la más frecuente (53,7%). Adicionalmente hubo un caso de traslocación y otro de deleción del cromosoma 21, lo que muestra la alta incidencia de anomalías de dicho

cromosoma. Enseguida estuvo la T18 (15,9%). La monosomía X se relacionó con el 18,3% de las anomalías y correspondió al 37,5% de los fetos femeninos (tabla 7). El 61,9% de las anomalías cromosómicas ocurrió en fetos masculinos.

En conclusión, el higroma quístico retronucal es un marcador de riesgo con alto valor predictivo para anomalías cromosómicas, siendo mayor cuando está asociado a otros hallazgos ecográficos anormales. La identificación ecográfica del HQR en el tamizaje prenatal del primer trimestre, debería ser indicación para recomendar una prueba diagnóstica para anomalías cromosómicas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mora A, Paredes P, Rodríguez O, Quispe E, Chavesta F, Klein de Zigelboim E, Michelena M. Anomalías cromosómicas en abortos espontáneos. *Rev Peru Ginecol Obstet*. 2016;62:141-51. Doi: 10.31403/rpgo.v62i1897
2. Mack L, Wesley L, Mastrobattista J, Belfort M, van den Veyver I, Shamshirsaz A, Ruano R, Sanz CM, Espinoza A, Thiam Diouf A, Espinoza J. Are first-trimester nuchal septations independent risk factors for chromosomal anomalies? *J Ultrasound Med*. 2017;36:155-61. Doi:10.7863/ultra.16.01066
3. Verweij EJ, van den Oever JME, de Boer MA, Boon EMJ, Oepkes D. Diagnostic accuracy of noninvasive detection of fetal trisomy 21 in maternal blood: a systematic review. *Fetal Diagn Ther*. 2011;31:81-6. DOI: 10.1159/000333060
4. Norton M, Jacobsson B, Swamy G, Laurent L, Ranzini A, Brar H, Tomlinson MW, Pereira L, Spitz J, Hollemon D, Cuckle H, Phil D, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1589-97. DOI: 10.1056/NEJMoa1407349
5. Raimes RM, Dobson L, Hanmer K, Pilliod RA, Little SE, Reiff E, Wilkins-Haug L. Pregnancy outcomes for trisomy 21 following NIPT, CVS, and amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;598:214(1):S320. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.10.643>
6. Gil MM, Revello R, Poon LC, Akolekar R, Nicolaidis KH. Clinical implementation of routine screening for fetal trisomies in the UK NHS: cell-free DNA test contingent on results from first-trimester combined test. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47:45-52. <https://doi.org/10.1002/uog.15783>
7. Cowan L, Norton M, Goldman S, Flessel M, Jelliffe-Pawlowski L, Towner D, Currier R. Amniocentesis does not increase the risk of miscarriage in patients with positive prenatal screening. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;350:212(1):S184.
8. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, d'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(1):16-26. doi: 10.1002/uog.14636
9. Huamán Guerrero M, Sosa A, Campanero M. Higroma



- quístico y translucencia nuchal aumentada como marcadores de anomalías cromosómicas. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2012;58:267-71. <http://51.222.106.123/index.php/RPGO/article/view/43>
10. Von Kaisenberg CS, Wilting J, Dök T, Nicolaides KH, Meinhold-Heerlein I, Hillemanns P, Brand-Saberi B. Lymphatic capillary hypoplasia in the skin of fetuses with increased nuchal translucency and Turner's syndrome: comparison with trisomies and controls. *Molecular Hum Reprod.* 2010;16(10):778-89. doi: 10.1093/molehr/gaq035
  11. Jiménez Hernández PE, Sánchez Martínez MC, Cajal Lostao R, Garbayo Sesma P, González Gea L, Fuentes Castro P. Higroma quístico cervical en el primer trimestre. Resultados perinatales *Prog Obstet Ginecol.* 2009;52:261-5. DOI: 10.1016/S0304-5013(09)71048-9
  12. Montilla L, Petrosino P, Sotolongo A, Rosati ML, Guariglia L. Prognostic value of ultrasound findings of fetal cystic hygroma detected in early pregnancy by transvaginal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16:245-50. doi: 10.1046/j.1469-0705.2000.00223.x
  13. Malone FD1, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Saade GR, Berkowitz RL, Gross SJ, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, Dukes K, Canick JA, Bianchi DW, D'Alton ME; FASTER Trial Research Consortium. First-trimester septated cystic hygroma: prevalence, natural history, and pediatric outcome. *Obstet Gynecol.* 2005;106:288-94. DOI: 10.1097/01.AOG.0000173318.54978.1f
  14. Kharrat R, Yamamoto M, Roume J, Couderc S, Vialard F, Hillion Y, Ville Yves, et al. Karyotype and outcome of fetuses diagnosed with cystic hygroma in the first trimester in relation to nuchal translucency thickness. *Prenat Diagn.* 2006;26:369-72. DOI: 10.1002/pd.1423
  15. Chervenak FA, Isaacson G, Blakemore KJ, et al. Fetal cystic hygroma. Cause and natural history. *N Engl J Med* 1983;309:822-5.
  16. Yakıştıran B, Altınboğa O, Canpolat E, Çakar EŞ, Çelen Ş, Çağlar AT, Engin Üstün Y. Analysis of cystic hygroma diagnosed in the first trimester: Single-center experience. *Journal of the Turkish German Gynecological Association.* 2020;21(2):107-10. <https://doi.org/10.4274/jtgga.galenos.2019.2019.0032>
  17. Aymelek HS, Oğur G, Tosun M, Abur Ü, Altundağ E, Çelik H, Kurtoğlu E, Malatyaloğlu E, Akar ÖS, Alper T. Genetic burden and outcome of cystic hygromas detected antenatally: results of 93 pregnancies from a single center in the northern region of Turkey. *Journal of medical ultrasound.* 2019;27(4):181-6. [https://doi.org/10.4103/JMUJMU\\_114\\_18](https://doi.org/10.4103/JMUJMU_114_18)
  18. Pashaj S, Merz E. First trimester screening: Increased nuchal translucency or cystic hygroma? *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound.* 2022;43(02):111-4.
  19. Scholl J, Durfee SM, Russell MA, Heard AJ, Iyer C, Alammari R, Coletta J, Craigo SD, Fuchs KM, D'Alton M, House M, Jennings RW, Ecker J, Panda B, Tanner CBA, Wolfberg A, Benson CB. First-trimester cystic hygroma. *Obstet Gynecol.* September 2012;120(3):551-9. doi: 10.1097/AOG.0b013e318264f829
  20. Huamán Guerrero M, Sosa Olavarría A, Huamán JM, Díaz KA. Higroma quístico retroucal como marcador de anomalías cromosómicas en el primer trimestre de la gestación. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2018;64(3):331-5. <https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2093>