



ARTÍCULO ORIGINAL ORIGINAL PAPER

HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA: MARCADORES SONOGRÁFICOS PRENATALES Y PRONÓSTICO PERINATAL

Resumen

Antecedentes: La hernia diafrágica congénita es una malformación congénita que afecta a 1 de cada 2 000 recién nacidos. Está asociada a elevada morbimortalidad, principalmente por hipoplasia pulmonar e hipertensión. En la última década la medicina perinatal ha concentrado su interés en la investigación de marcadores prenatales para evaluar la gravedad de la hipoplasia pulmonar, principalmente la relación pulmón cabeza (RPC; LHR, por sus siglas en inglés).

Objetivos: Evaluar la RPC y la presencia de hígado en saco herniario en el tórax como predictores de resultados perinatales adversos en fetos con hernia diafrágica aislada. **Diseño:** Estudio retrospectivo, observacional, analítico, correlacional. **Institución:** Unidad de Vigilancia Fetal, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú. **Participantes:** Gestantes y sus fetos. **Intervenciones:** Se evaluó todos los casos de pacientes con diagnóstico de hernia diafrágica congénita de sus fetos, entre enero 2005 y diciembre 2011, y que contaran con medición ecográfica del índice pulmón-cabeza (RPC). En caso la paciente tuviera más de una medición del RPC, se consideró la medida tomada con menor edad gestacional. Se precisó la posición del hígado respecto al tórax fetal y si existía o no herniación del hígado en el tórax. En todos los casos, y con consentimiento, se realizó un estudio anatómico detallado y cariotipo fetal. Se consideró la variable supervivencia neonatal a los tres meses de edad y la relación entre la RPC y la presencia del hígado en el tórax fetal con respecto a la supervivencia neonatal. Basado en estudios previos, las pacientes fueron estratificadas en dos grupos, en función del valor de la RPC: menor de 1,2 y más de 1,2. Se evaluó las diferencias entre los dos grupos mediante las pruebas chi-cuadrado y t de Student. **Principales medidas de resultados:** Supervivencia a los tres meses con relación a los marcadores ecográficos. **Resultados:** Durante el periodo de estudio se encontró 23 casos de hernia diafrágica congénita. Se excluyó 8 casos por presentar otras anomalías. Solo 15 casos cumplieron los criterios de inclusión. La edad media materna fue 30,2 años. El promedio de edad gestacional en el último estudio ecográfico previo al término de embarazo fue 35 +/- 1,2 semanas. Todos los casos tuvieron más de 32 semanas al nacer. La media de edad gestacional al término de embarazo fue 35,7 semanas. Todos los casos terminaron vía cesárea, de acuerdo al protocolo institucional; nueve casos fueron cesárea de urgencia por causas fetales. En cinco casos (33,3%) se detectó herniación intratorácica del hígado y fueron informados como 'hígado arriba', de acuerdo al protocolo de la unidad. De ellos, ningún caso sobrevivió al nacer. Ocho casos presentaron RPC >1,2: de ellos sobrevivieron siete (87,5%). Siete otros casos presentaron RPC <1,2, de los cuales solo dos casos sobrevivieron (28,5%). La tasa de mortalidad en el grupo de estudio fue 40%. Ningún caso murió intraútero. Tres casos (50%) murieron inmediatamente después de nacer por hipoplasia pulmonar e hipertensión pulmonar; una muerte fue por sepsis en la etapa posquirúrgica. El 83,3 % de los casos de muerte neonatal ocurrió en el grupo que presentó 'hígado arriba' durante las evaluaciones sonográficas prenatales. Un RPC >1,2 fue mejor indicador de supervivencia neonatal que el 'hígado abajo'. **Conclusiones:** La hernia diafrágica congénita con RPC <1,2 en la evaluación ecográfica prenatal asociada a la presencia del hígado en saco herniario en el tórax es predictora de alta mortalidad posnatal.

Palabras clave: Hernia diafrágica, índice pulmón cabeza, diagnóstico prenatal, hipoplasia pulmonar.

IGOR HERMANN HUERTA-SÁENZ ^{1,A}

¹ Médico Ginecólogo Obstetra, Asistente, Unidad de Vigilancia Fetal, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud

^a Becario de la Fundación Santiago Dexeus Font, Barcelona, España.

Conflicto de intereses: Ninguno

Trabajo presentado como Tema Libre al XIX Congreso Peruano de Obstetricia y Ginecología, Lima, noviembre 2012.

Correspondencia:

Dr. Igor Huerta Sáenz

Jr. Claude Debussy 11-Dpto 101, Monterrico, Surco

Correo electrónico:

igorhuerta@hotmail.com

Rev peru ginecol obstet. 2013;59: 125-131



Congenital diaphragmatic hernia: prenatal sonographic markers and perinatal prognosis

ABSTRACT

Background: Congenital diaphragmatic hernia is a congenital malformation that affects 1 in 2 200 newborns. It is associated to high morbidity and mortality mainly due to lung hypoplasia and hypertension. In the last decade perinatal medicine has emphasized research on prenatal markers to determine severity of lung hypoplasia, especially lung-head relation (LHR). **Objectives:** To determine LHR and presence of the liver in the thoracic hernia sac as predictors of adverse perinatal results in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. **Design:** Retrospective, observational, analytical correlational study. **Setting:** Fetal Surveillance Unit, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Peru. **Participants:** Pregnant women and their fetuses. **Interventions:** All patients with fetal congenital diaphragmatic hernia diagnosis were studied between January 2005 and December 2011, and ultrasound measurement of lung-head index was performed. In case the patient would have more than one LHR measurement, the one obtained with the least gestational age was considered. Liver position in relation to fetal thorax and possibility of herniation within the thorax were specified. Following informed consent detailed anatomical study and fetal karyotype were done. Neonatal survival at age three months and relation of LHR and presence of the liver within the fetal thorax with neonatal survival were considered. Based on previous studies patients were classified in two groups in relation to LHR: less than 1.2 and more than 1.2. Differences between the two groups by chi-square and Student-t were determined. **Main outcome measures:** Three months survival in relation to ultrasound markers. **Results:** During the study period 23 cases of congenital diaphragmatic hernia were found in the Registry of the Fetal Surveillance Unit. Eight cases were excluded because other anomalies. Only 15 cases fulfilled inclusion criteria. Mean maternal age was 30.2 years. Average gestational age at the last ultrasound study before ending the pregnancy was 35 +/- 1.2 weeks. All had over 32 weeks at birth. Mean gestational age at birth was 35.7 weeks. All were born by cesarean section following institutional protocol; nine cases were emergency cesarean sections by fetal reasons. Intra-thoracic liver herniation was found in five cases (33.3%) reported as 'liver up' according to protocol; none survived. Eight cases presented LHR >1.2, and seven survived (87.5%). Seven other cases presented LHR <1.2 and only two cases survived (28.5%). Mortality rate in the study group was 40%. No case died in utero. Three cases (50%) died immediately after birth due to lung hypoplasia and lung hypertension; one died from post surgical sepsis; 83.3% neonatal deaths occurred in the group 'liver up' by prenatal ultrasound. LHR >1.2 was better predictor of neonatal survival than 'liver down'. **Conclusions:** Congenital diaphragmatic hernia with LHR <1.2 in prenatal ultrasound evaluation associated to liver in the thoracic hernia sac was predictor of high post natal mortality.

Key words: Diaphragmatic hernia, lung-head index, prenatal diagnosis, lung hypoplasia.

INTRODUCCIÓN

La hernia diafragmática congénita es una malformación que afecta a 1 de cada 2 200 recién nacidos⁽¹⁾. Puede presentarse de forma aislada o como parte de un síndrome de alteración cromosómica. La mortalidad de los niños con hernia diafragmática congénita aislada (CDH) es alta, situándose entre 50% y 60%⁽²⁾.

La elevada mortalidad y morbilidad se relaciona en gran parte a la hipoplasia pulmonar e hipertensión asociada a esta patología

A pesar del desarrollo de nuevas técnicas de asistencia respiratoria neonatal, incluyendo la ECMO (oxigenación por membrana extracorpórea), la tasa de supervivencia no ha aumentado significativamente en muchos centros hospitalarios⁽³⁾. En la última década, la medicina perinatal ha concentrado su interés en el estudio prenatal de la hernia diafragmática congénita⁽⁴⁾, específicamente sobre la investigación de marcadores prenatales, para una evaluación fiable con fines pronósticos de la gravedad de la hipoplasia pulmonar; así mismo, para evaluar predictores indirectos de desarrollo pulmonar, como ubicación de la hernia, presencia del hígado en el tórax, polihidramnios y la edad gestacional en la detección de la hernia⁽⁵⁾.

Se ha demostrado que la posición de hígado por sí misma afecta en gran medida el resultado. Así, si el hígado está herniado en el hemitórax ('hígado arriba'), la supervivencia es de 43%, mientras que si el hígado no lo está ('hígado abajo'), la supervivencia es de 93%⁽⁶⁾.

En los últimos años, el parámetro biométrico de más relevancia para estimar el tamaño de los pulmones en la hernia diafragmática ha sido el llamado 'relación pulmón cabeza' (LHR, por sus siglas en inglés)⁽⁷⁾. El área pulmonar en el lado contralateral de la hernia se calcula midiendo dos diámetros ortogonales; el producto de estas dos mediciones se divide por la circunferencia de la cabeza⁽⁸⁾. Se han realizado varias modificaciones a esta fórmula. Sin embargo, la mayoría de investigaciones por los grupos de estudio fetal ha aplicado esta técnica.

El LHR ha resultado ser el predictor más fuerte de supervivencia hasta el momento, particularmente para aquellos fetos con hernia diafragmática en los que el hígado está herniado en el hemitórax⁽⁹⁾.



Aquellos con una LHR de más de 1,4 se han asociado en algunas series a una supervivencia de hasta 100%, aunque con morbilidad posnatal significativa. Aquellos con LHR de menos a 1,4 tienen una supervivencia de 38% y pueden beneficiarse de una intervención prenatal en los centros que lo disponen⁽¹⁰⁾.

Aunque es difícil de probar, se ha considerado que un LHR bajo indica una hernia con gran volumen de compresión mediastinal⁽¹¹⁾. Esto implicaría una compresión pulmonar significativa, tanto ipsilateral como contralateral. La ventaja de un diagnóstico prenatal temprano es que permite la posibilidad de planificar el término de la gestación en un hospital con instalaciones adecuadas para un cuidado intensivo neonatal y que además cuente con los recursos humanos y técnicos para la reparación quirúrgica del defecto.

El propósito del presente estudio fue determinar si la mortalidad perinatal asociada a la hernia puede ser predicha por un LHR bajo y por la presencia o no del hígado en el tórax. Lo cual contribuiría a mejorar la actual consejería prenatal así como las estrategias de tratamiento y posibles intervenciones prenatales.

MÉTODOS

El estudio fue de tipo retrospectivo, observacional, analítico, correlacional, en fetos que presentaban diagnóstico de hernia diafrágica congénita, en un periodo de siete años, desde enero 2005 a diciembre 2011.

Se evaluó todos los casos de pacientes con diagnóstico de hernia diafrágica congénita que contaran con controles ecográficos prenatales. Además, deberían ser fetos únicos, sin otras malformaciones asociadas, y la última medición ecográfica no menor de dos semanas previas al término del embarazo.

La edad gestacional fue determinada por el último periodo menstrual y/o una ecografía del primer trimestre. En la evaluación ecográfica, las mediciones fueron realizadas con equipos de color Siemens Acuson x 500 y Toshiba SSA 140/250, de 3,5 MHz.

Se definió a la hernia diafrágica congénita como un defecto en la pared que permite la herniación de vísceras abdominales en la cavidad torácica. Todos los casos debían tener la medición del LHR (índice pulmón cefálico). En los casos en que la paciente fuera referida tardíamente, se consideró el LHR que tuvo antes de las 30 semanas.

En caso las pacientes tuvieran más de una medición del LHR, se consideró la medida tomada a la menor edad gestacional.

Se debía precisar en todos los casos la posición del hígado respecto al tórax fetal, indicando si existía o no herniación del mismo en el tórax.

Si el hígado estaba herniado en el tórax, el resultado se definió como 'hígado arriba'; si no, se le definió como 'hígado hacia abajo'⁽¹²⁾.

Los controles fueron realizados de acuerdo a un protocolo interno, cada tres semanas a partir de realizado el diagnóstico si la edad gestacional era menor a 30 semanas y semanalmente si era mayor de 34 semanas.

En todos los casos se hizo un estudio anatómico detallado y cariotipo fetal, previo consentimiento informado.

En cada control se especificó el lado de la hernia, posición del hígado y volumen del líquido amniótico. Se precisó en todos los casos la edad gestacional en la que fue diagnosticada la hernia.

La decisión del término del embarazo fue hecha por el equipo médico tratante, ya fuera por causa materna o fetal.

Con relación a los parámetros de predicción de pronóstico, se consideró la variable supervivencia neonatal a los tres meses de edad. La evaluación posnatal incluyó controles de seguimiento hasta los tres meses, contados desde el día de alta del neonato. Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas del consultorio de neonatología de alto riesgo y del servicio de cirugía pediátrica.

Se consideró además un resultado perinatal adverso si se producía muerte intrauterina, deterioro fetal por distrés que motivara cesárea de urgencia, y muerte en el periodo posparto.

La relación entre el LHR y la presencia del hígado en el tórax feta fue comparada respecto a la supervivencia neonatal.

Basado en estudios previos, los pacientes fueron estratificados en dos grupos en función del valor LHR (relación menor de 1,2 y más de 1,2)⁽¹³⁾. Las diferencias entre los dos grupos fueron evaluadas mediante la prueba de chi-cuadrado y t de Student, según correspondieron.



RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se encontró 23 casos de hernia diafragmática congénita, según el sistema de Registro de la Unidad de Vigilancia fetal. Se excluyó 8 casos por presentar otras anomalías. Solo 15 casos cumplieron los criterios de inclusión.

La edad media materna fue 30,2 años. El promedio de edad gestacional en el último estudio ecográfico previo al término de embarazo fue 35 +/- 1,2 semanas. El 60,2% de los casos presentaba líquido amniótico aumentado durante la exploración.

Todos los casos tuvieron más de 32 semanas al nacer. La media de edad gestacional de término de embarazo fue 35,7 semanas. Todos los casos terminaron vía cesárea, de acuerdo al protocolo institucional; 9 casos fueron cesáreas de urgencia por causas fetales.

El peso promedio al nacer fue 2 345 ± 104 g. Once casos tuvieron peso al nacer menor al percentil 8, siendo informados como peso bajo al nacer. En cinco casos (33,3%) se detectó herniación intratorácica del hígado y fueron informados como ‘hígado arriba’, de acuerdo al protocolo de la unidad.

En la tabla 1 se presenta los resultados perinatales medidos como supervivencia, de acuerdo a la presencia o no de hígado en el tórax.

Respecto al LHR, 8 casos presentaron LHR >1,2; de ellos sobrevivieron siete casos (87,5%). Siete

Tabla 1. Sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo de herniación intratorácica del hígado.

Resultado	Complicación presente (D)	Complicación ausente (D-)	Total
Hígado arriba (positivo) T	5	0	5
Hígado abajo (negativo) T-	1	9	10
Total	6	9	15

Tasa de incidencia de complicación=0,50
 Sensibilidad = sen = 5/6 =0,833; existe un 16,7% de falsos positivos
 Especificidad = esp = 9/9 = 1,000; existe un 11,1% de falsos negativos
 Valor predictivo del resultado positivo (VPP): 0,70
 Valor predictivo del resultado negativo (VPN): 0,60
 La proporción de no complicaciones que va a diagnosticar el hígado en tórax es 70%

casos presentaron LHR <1,2, de los cuales solo dos casos sobrevivieron (28,5%) (tabla 2). La tasa de supervivencia en el grupo de estudio fue 60%. Ningún caso murió intraútero. Tres casos murieron inmediatamente luego del nacimiento y dos casos fallecieron luego de cirugía. Las muertes neonatales fueron debidas a hipoplasia pulmonar e hipertensión pulmonar concomitante en cinco casos; uno de ellos falleció por sepsis.

El 83,3% de los casos de muerte neonatal presentó el ‘hígado arriba’ durante las evaluaciones sonográficas prenatales (tabla 3). El valor predictivo positivo del LHR <1,2 fue 0,75 para predecir muerte neonatal.

Un LHR >1,2 fue mejor indicador de supervivencia neonatal que el ‘hígado abajo’.

Las muertes neonatales se presentaron tanto en el grupo con hígado arriba como con hígado abajo, siendo las diferencias significativas.

Solo once casos fueron intervenidos quirúrgicamente para la reparación de la hernia; tres de ellos no fueron intervenidos debido a que fallecieron al nacer. Dos casos murieron luego de cirugía, uno de ellos por sepsis neonatal.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se ha encontrado una relación significativa entre el LHR <1,2 en el control prenatal y una evolución posnatal adversa. Si bien es cierto que en muchas series se ha hallado que la hernia diafragmática tiene una

Tabla 2. Tasa de supervivencia de acuerdo a la relación pulmón cabeza (LHR) en fetos con y sin herniación intratorácica del hígado.

LHR	Herniación intratorácica del hígado					
	Sí (Grupo A)			No (Grupo B)		
n	sobrevivientes (n y %)		n	sobrevivientes (n y %)		
<1,2	5	0 0	2	2	100	
>1,2	0	0	8	7	87,5	
	5		10	9	90	

Tabla 3. Supervivencia neonatal de acuerdo a posición del hígado (15 casos).

	Número	Supervivencia neonatal
Hígado herniado en tórax	5	0
Hígado no herniado	10	9



tasa de supervivencia de hasta 70%⁽¹⁴⁾, nuestro trabajo halló una tasa de mortalidad de 40%, siendo alta respecto a la mayoría de series⁽¹⁵⁾. La mayor parte de los casos que fallecieron se dio en los neonatos que presentaron el hígado herniado en el tórax (100% versus 30%), los cuales en muchos casos no pudieron ser intervenidos quirúrgicamente, ya que fallecieron los primeros minutos luego de nacer debido a hipoplasia pulmonar severa.

La búsqueda durante la exploración ultrasonográfica del mejor predictor prenatal de morbilidad perinatal ha sido permanente motivo de controversia⁽¹⁶⁾. El objetivo ha sido siempre focalizar la atención en los grupos de control, para que los padres estuvieran más relacionados a las complicaciones potenciales que pudieran darse en el manejo pre y posnatal.

En ese esfuerzo, se ha descrito diferentes parámetros ecográficos de pronóstico prenatal. Entre ellos, la utilidad de definir la gravedad del polihidramnios en el tercer trimestre, el diagnóstico precoz de la hernia (gestación de menos de 25 semanas), presencia del estómago intratorácico, corazón izquierdo hipoplásico y la gravedad de la herniación visceral⁽¹⁷⁾. Sin embargo, ninguno de ellos ha sido ampliamente aceptado ni aplicado clínicamente.

Según los investigadores, la hipoplasia pulmonar sería la principal causa de muerte posnatal; es por ello que hacia ese parámetro de medición se han dirigido los esfuerzos⁽¹⁸⁾.

En ese contexto cobra protagonismo el LHR. Se ha planteado la hipótesis que el LHR estimaría de forma certera el volumen del pulmón contralateral a la hernia (el pulmón ipsilateral por lo general no puede ser identificado con una ecografía)⁽¹⁹⁾. Es una medida indirecta de hipoplasia pulmonar y del grado de desviación del mediastino.

El LHR tuvo mejor asociación a hipoplasia pulmonar cuando fue medido antes de las 26 semanas, disminuyendo considerablemente su valor predictivo cuando fue tomado después de las 30 semanas⁽²⁰⁾. En nuestra serie, el 80% tuvo mediciones de LHR después de las 28 semanas, ya que iniciaron su control prenatal en centros de menor complejidad.

Es por ello que algunos investigadores sugieren reajustar el LHR a la edad gestacional en la que se mide el índice pulmonar⁽²¹⁾.

En todos los casos, la presencia del hígado en el tórax se asoció a un mal pronóstico perinatal. Por ello, todos los protocolos de evaluación prenatal deberían consignar dicha información.

Albanese y col.⁽¹⁴⁾ y Deprest y col.⁽¹⁵⁾ fueron los primeros en describir que la combinación de un LHR bajo (<1,0) y el hígado en tórax no sobrevivían en casi 100% de los casos⁽²²⁾.

En nuestra serie, los datos sugieren que la ausencia de herniación intratorácica del hígado resultó ser el factor predictivo más importante que el LHR para predecir un resultado favorable.

Estos factores pronósticos deben orientar al médico tratante, según algunos autores incluso a definir la vía del parto, para evitar la morbilidad asociada a una cesárea, al existir una probabilidad tan alta de muerte fetal no dependiente de la vía de parto. En nuestros casos, todos los embarazos terminaron vía cesárea, independientemente de las mediciones prenatales, ello debido a un protocolo institucional que no considera la vía vaginal como adecuada para los fetos con esta patología.

Los resultados de muchas series para predecir hipoplasia pulmonar y por ende morbilidad posnatal han sido muy contradictorios. Parece ser que el pulmón es un órgano muy complejo para que se pronostique su desarrollo y se le juzgue únicamente por la determinación de un parámetro biométrico simple⁽²³⁾. La investigación futura es necesaria para proporcionar una solución al problema de la predicción de los resultados de los fetos con hernia diafragmática congénita aislada. En opinión de algunos centros, el resultado sería una medida de resultado no solo de supervivencia, sino también de morbilidad a largo plazo⁽²⁴⁾. En nuestra serie se consideró solo la mortalidad neonatal hasta los tres meses como medida de resultado. Pero, se está diseñando un modelo de serie prospectiva con seguimiento de los casos que han sobrevivido, y que continúen con controles hasta los 6 años de edad.

Las pacientes con una medida de LHR <1 tomadas antes de las 24 semanas, en algunos países son seleccionados para realizarles una oclusión traqueal fetoscópica (FETO), por medio de un balón inflable que puede mejorar la supervivencia⁽²⁵⁾. En nuestro país aun no tenemos disponible dicho procedimiento prenatal.

No hubo algún caso de muerte fetal intraútero, a diferencia de lo informado por otras series, que señalan hasta 18% de mortalidad intrauterina⁽²⁶⁾.



La edad promedio de término del embarazo en todos los casos fue 35,7 (33 a 38) semanas, siendo el caso más prematuro el de un feto con 33 semanas, el cual presentó rotura espontánea de membranas e inicio de trabajo de parto, por lo que en junta médica interdisciplinaria con cirugía pediátrica se decidió la interrupción del embarazo.

A pesar de nuestros mejores esfuerzos, la HDC sigue siendo una patología fetal sin resolver en nuestro medio, ya que está asociada a tasa alta de mortalidad y morbilidad neonatal.

El objetivo de diagnosticar precozmente la hernia diafragmática e ingresarla a un protocolo especial es beneficiar a la paciente para estudios seriados que permitan evaluar los diferentes parámetros asociados a un probable deterioro fetal intrauterino, como polihidramnios, herniación intratorácica del hígado, LHR menor de 1,2, los cuales permitan establecer pautas para una edad gestacional óptima de terminación de la gestación y sobre todo hacer una valoración real de posibilidad de sobrevivida del producto, para aconsejar a los padres.

El manejo del caso de forma interdisciplinaria y con un protocolo consensuado será necesario para prevenir o al menos disminuir la tasa de morbimortalidad perinatal alta asociada a la hernia diafragmática en nuestro centro.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rottier R, Tibboel D. Fetal lung and diaphragm development in congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol.* 2005;29(2):86-93.
2. Harting MT, Lally KP. Surgical management of neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg.* 2007;16(2):109-14.
3. Lally KP, Engle W. Postdischarge follow-up of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics.* 2008;121(3):627-32.
4. Waag KL, Loff S, Zahn K, Ali M, Hien S, Kratz M, et al. Congenital diaphragmatic hernia: a modern day approach. *Semin Pediatr Surg.* 2008;17(4):244-54.
5. Clugston RD, Klattig J, Englert C, Clagett-Dame M, Martinovic J, et al. Teratogen-induced, dietary and genetic models of congenital diaphragmatic hernia share a common mechanism of pathogenesis. *Am J Pathol.* 2006;169(5):1541-9.
6. Holder AM, Klaassens M, Tibboel D, de Klein A, Lee B, Scott DA. Genetic factors in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Hum Genet.* 2007;80(5):825-45.
7. Keijzer R, Liu J, Deimling J, Tibboel D, Post M. Dual-hit hypothesis explains pulmonary hypoplasia in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia. *Am J Pathol.* 2000;156(4):1299-306.
8. Montedonico S, Sugimoto K, Felle P, Bannigan J, Puri P. Prenatal treatment with retinoic acid promotes pulmonary alveologenesis in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2008;43(3):500-7.
9. Klaassens M, van Dooren M, Eussen HJ, Douben H, den Dekker AT, Lee C, et al. Congenital diaphragmatic hernia and chromosome 15q26: determination of a candidate region by use of fluorescent in situ hybridization and array-based comparative genomic hybridization. *Am J Hum Genet.* 2005;76(5):877-82.
10. Kantarci S, Casavant D, Prada C, Russell M, Byrne J, Haug LW, et al. Findings from aCGH in patients with congenital diaphragmatic hernia (CDH): a possible locus for Fryns syndrome. *Am J Med Genet A.* 2006;140(1):17-23.
11. Klaassens M, Galjaard RJ, Scott DA, Brüggewirth HT, van Opstal D, et al. Prenatal detection and outcome of congenital diaphragmatic hernia (CDH) associated with deletion of chromosome 15q26: two patients and review of the literature. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(18):2204-12.
12. Ackerman KG, Herron BJ, Vargas SO, Huang H, Tevosian SG, et al. Fog2 is required for normal diaphragm and lung development in mice and humans. *PLoS Genet.* 2005;1(1):58-65.
13. Gallot D, Boda C, Ughetto S, Perthus I, Robert-Gnansia E, et al. Prenatal detection and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a French registry-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(3):276-83.
14. Basath ME, Jesudason EC, Losty PD. How useful is the lung-to-head ratio in predicting outcome in the fetus with congenital diaphragmatic hernia? A systematic review and metaanalysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(6):897-906.
15. Deprest J, Jani J, Van Schoubroeck D, Cannie M, Gallot D, et al. Current consequences of prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2006;41(2):423-30.
16. Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, Harrison MR, Adzick NS. Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 1996;31(1):148-51.



17. Hedrick HL, Danzer E, Merchant A, Bebbington MW, Zhao H, et al. Liver position and lung-to-head ratio for prediction of extracorporeal membrane oxygenation and survival in isolated left congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(4):422 e1-4.
18. Jani J, Keller RL, Benachi A, Nicolaides KH, Favre R, et al. Prenatal prediction of survival in isolated left-sided diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(1):18-22.
19. Heling KS, Wauer RR, Hammer H, Bollmann R, Chaoui R. Reliability of the lung-to-head ratio in predicting outcome and neonatal ventilation parameters in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(2):112-8.
20. Arkovitz MS, Russo M, Devine P, Budhorick N, Stolar CJ. Fetal lung-head ratio is not related to outcome for antenatal diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2007;42(1):107-10.
21. Busing KA, Kilian AK, Schaible T, Endler C, Schaffelder R, Neff KW. MR relative fetal lung volume in congenital diaphragmatic hernia: survival and need for extracorporeal membrane oxygenation. *Radiology.* 2008;248(1):240-6.
22. Jani J, Cannie M, Sonigo P, Robert Y, Moreno O, et al. Value of prenatal magnetic resonance imaging in the prediction of postnatal outcome in fetuses with diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(6):793-9.
23. Jani J, Keller RL, Benachi A, Nicolaides KH, Favre R, Gratacos E, Laudy J, Eisenberg V, Eggink A, Vaast P, Deprest J. Prenatal prediction of survival in isolated left-sided diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27:18-22.
24. Peralta CFA, Cavoretto P, Csapo B, Vandecruys H, Nicolaides KH. Assessment of lung area in normal fetuses at 12-32 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26:718-24.
25. Laudy JAM, Van Gucht M, Van Dooren MF, Wladimiroff JW, Tibboel D. Congenital diaphragmatic hernia. An evaluation of the prognostic value of the lung-to-head ratio and other prenatal parameters. *Prenat Diagn.* 2003;23:634-9.
26. Deprest J, Gratacos E, Nicolaides KH. Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 121-126.