

# CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



## **Seminario N°7**

# **AUMENTO DE TRASLUCIDEZ NUCAL CON CARIOTIPO NORMAL**

Autor: Isidora Valenzuela  
Dr. Martin.

Octubre 2025

# HOJA DE RUTA

INTRODUCCION

DATOS CLASICOS:

- Aneuploidia
- Malformaciones
- Cardiopatías
- ANOMALIAS /sd ASOCIADAS

¿QUE HAY DE NUEVO?

¿QUÉ HACER EN ESTOS CASOS?

MENSAJES FINALES.

# TN aumentada y cariotipo normal

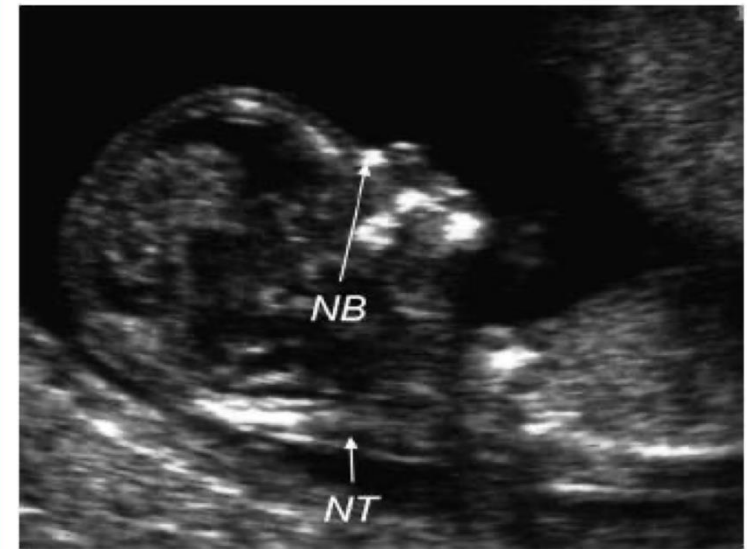
Medición US 11-13+6 sem (LCN 45-84mm).

LCN 45mm p95=2,1 mm

LCN 84mm p95=2,7 mm.

P99 promedio independiente LCN 3,5 mm. (1% de los emb) – FMF

SMMF y ACOG definen TN aumentada  $\geq 3$  mm o  $>p99$  para LCN.



**Figure 1** Ultrasound picture of a 12-week chromosomal fetus with normal NT thickness and a present nasal bone.

# TN aumentada y cariotipo normal



American Journal of Obstetrics and Gynecology (2005) 192, 1005-21



REVIEW ARTICLE

## Increased nuchal translucency with normal karyotype

Athena P. Souka, MD,<sup>a,b</sup> Constantin S. von Kaisenberg, MD,<sup>a,b</sup> Jonathan A. Hyett, MD,<sup>a</sup>  
Jiri D. Sonek, MD,<sup>c</sup> Kypros H. Nicolaides, MD<sup>a,\*</sup>

Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College, London University, London, UK,<sup>a</sup>  
Department of Obstetrics and Gynecology, Alexandra Maternity Hospital, Athens University, Athens, Greece,<sup>b</sup> and  
Department of Obstetrics and Gynecology, University of Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Germany<sup>c</sup>

Received for publication May 6, 2004; revised December 1, 2004; accepted December 6, 2004



*Datos combinados de 28 estudios.*

*67.256 embarazos*

*6.153 fetos euploides con aumento de la TN*

- *prevalencia de anomalías mayores 7,3%*
- *de retraso psicomotor es de un 2–4%*

**Table I** Relation between nuchal translucency thickness and prevalence of chromosomal defects, miscarriage, or fetal death and major fetal abnormalities

Nuchal translucency	Chromosomal defects <sup>2</sup>	Fetal death <sup>8-10</sup>	Major fetal abnormalities <sup>8-10</sup>	Alive and well
<95th centile	0.2%	1.3%	1.6%	97%
95th-99th centiles	3.7%	1.3%	2.5%	93%
3.5-4.4 mm	21.1%	2.7%	10.0%	70%
4.5-5.4 mm	33.3%	3.4%	18.5%	50%
5.5-6.4 mm	50.5%	10.1%	24.2%	30%
>6.5 mm	64.5%	19.0%	46.2%	15%

In the last column is the estimated prevalence of delivery of a healthy baby with no major abnormalities.

Souka et al. AJOG 2005

(Souka et al 2004).



## Ultrasonographic Fetal Nuchal Translucency Measurements and Cytogenetic Outcomes

Kara Bellai-Dussault<sup>1 2 3</sup>, Shelley D Dougan<sup>2 3</sup>, Deshayne B Fell<sup>1 3</sup>, Julian Little<sup>1</sup>, Lynn Meng<sup>2</sup>, Nan Okun<sup>2 4</sup>, Mark C Walker<sup>1 2 3 5 6</sup>, Christine M Armour<sup>2 3 7</sup>, Beth K Potter<sup>1</sup>

Affiliations + expand

PMID: 38530313 PMCID: PMC10966411 DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.3689

# Límite TN

Table 2. Chromosomal and Pregnancy Outcomes by Nuchal Translucency Measurement\*

Outcome	All pregnancies	Nuchal translucency measurement, mm						
		<2.0	2.0 to <2.5	2.5 to <3.0	3.0 to <3.5	3.5 to <5.0	5.0 to <6.5	≥6.5
No. of cytogenetic testing results	15 755	11 552	1875	653	421	602	287	365
Unknown result	217 (1.4)	180 (1.6)	22 (1.2)	<6 (NA)	<6 (NA)	<6 (NA)	<6 (NA)	<6 (NA)
No chromosomal anomaly identified	12 106 (76.8)	9459 (81.9)	1397 (74.5)	450 (68.9)	241 (57.2)	341 (56.6)	112 (39.0)	106 (29.0)
Chromosomal anomaly	3432 (21.8)	1913 (16.6)	456 (24.3)	198 (30.3)	179 (42.5)	256 (42.5)	174 (60.6)	256 (70.1)
Identifiable on cfDNA screening <sup>b,c</sup>	1690 (49.2)	543 (28.4)	241 (52.9)	154 (77.8)	149 (83.2)	215 (84.0)	153 (87.9)	235 (91.8)
Not identifiable on cfDNA screening <sup>b,d</sup>	1742 (50.8)	1370 (71.6)	215 (47.1)	44 (22.2)	30 (16.8)	41 (16.0)	21 (12.1)	21 (8.2)
No. of cfDNA screening results for pregnancies without cytogenetic testing results	38 754	30 551	5310	1701	667	398	69	58
Unknown or uninformative result	495 (1.3)	404 (1.3)	58 (1.1)	14 (0.8)	<6 (NA)	8 (2.0)	<6 (NA)	<6 (NA)
Low-risk result	38 041 (98.2)	30 071 (98.4)	5234 (98.6)	1674 (98.4)	645 (96.7)	354 (88.9)	44 (63.8)	19 (32.8)
High-risk result	218 (0.6)	76 (0.2)	18 (0.3)	13 (0.8)	18 (2.7)	36 (9.0)	21 (30.4)	36 (62.1)
No. of pregnancy outcomes with neither cytogenetic testing nor cfDNA screening results	359 759	317 704	36 034	5120	701	88	48	64
Lost to follow-up	10 761 (3.0)	9281 (2.9)	1132 (3.1)	181 (3.5)	42 (6.0)	38 (43.2)	39 (81.3)	48 (75.0)
Live birth	347 190 (96.5)	306 838 (96.6)	34 727 (96.4)	4901 (95.7)	655 (93.4)	49 (55.7)	7 (14.6)	13 (20.3)
Clinical findings at birth <sup>e</sup>	15 552 (4.5)	13 919 (4.5)	1391 (4.0)	203 (4.1)	33 (5.0)	<6 (NA)	<6 (NA)	<6 (NA)
Pregnancy loss, termination, or stillbirth	1808 (0.5)	1585 (0.5)	175 (0.5)	38 (0.7)	<6 (NA)	<6 (NA)	<6 (NA)	<6 (NA)
No. of pregnancies with chromosomal anomalies	414 268	359 807	43 219	7474	1789	1088	404	487
No chromosomal anomaly identified <sup>f</sup>	382 478 (92.3)	332 945 (92.5)	40 046 (92.7)	6846 (91.6)	1522 (85.1)	771 (70.9)	179 (44.3)	169 (34.7)
Chromosomal anomaly <sup>g</sup>	3432 (0.8)	1913 (0.5)	456 (1.1)	198 (2.6)	179 (10.0)	256 (23.5)	174 (43.1)	256 (52.6)
Excluded	28 358 (6.8)	24 949 (6.9)	2717 (6.3)	430 (5.8)	88 (4.9)	61 (5.6)	51 (12.6)	62 (12.7)
Lost to follow-up	10 761 (2.6)	9281 (2.6)	1132 (2.6)	181 (2.4)	42 (2.3)	38 (3.5)	39 (9.7)	48 (9.9)
Excluded for other reason <sup>h</sup>	17 597 (4.2)	15 668 (4.4)	1585 (3.7)	249 (3.3)	46 (2.6)	23 (2.1)	12 (3.0)	14 (2.9)

Abbreviations: cfDNA, cell-free DNA; NA, not applicable.

<sup>a</sup> Unless otherwise indicated, data are expressed as No. (%) of patients.

<sup>b</sup> Includes those with chromosomal anomaly identified.

<sup>c</sup> Includes trisomies 21, 18, and 13 and sex chromosome aneuploidies.

<sup>d</sup> Includes all other chromosomal anomalies, including other autosomal aneuploidies, mosaic aneuploidies, copy number variants. A detailed list of all chromosomal anomalies is available in eTable 2 in Supplement 1.

<sup>e</sup> Includes any congenital structural anomaly identified among live births.

<sup>f</sup> Indicates normal cytogenetic results or no cytogenetic results but low risk cfDNA results or no follow-up testing results but documented live birth with no clinical findings on examination.

<sup>g</sup> Based on cytogenetic testing results.

<sup>h</sup> Includes pregnancy loss, stillbirth, termination, live birth with clinical findings, or a high-risk cfDNA screening result.

Estudio Canadiense 414.268 embarazos.  
359.807 (86,9 %) presentaron TN < 2,0 mm,  
con una prevalencia de anomalías  
cromosómicas del 0,5 %

Prevalencia de anomalías cromosómicas en  
fetos con TN

< 2,0 mm fue del 0,5 %,

2.5- 3 mm : del 2,7 %

TN 3-3,5mm del 10,3 %

TN 3,5 – 5 : 24%

NT ≥ 6,5 mm: 54%

El riesgo aumentó con el aumento de las  
medidas, incluidas medidas menores a 3,5 mm  
y anomalías que no se detectan de forma  
rutinaria en muchos programas de detección  
genética prenatal.

# Anomalías cardíacas mayores



Pronóstico lo da el tipo de cardiopatía congénita y no por el grosor de la TN.  
 TN aumentada : R anomalía cardíaca 2-6%  
 Punto de corte TN en discusión

- P95. Dg 1/48 casos sospechosos de CC
- P99. Dg 1/19 casos sospechosos de CC.

Osea el R es 20 veces mayor.

**Table II** Nuchal translucency measurement and frequency of major CHD

Nuchal translucency (mm)	Major CHD	
	Frequency (n/N)	Frequency per 1000 pregnancies (95% CI)*
< 2.0	13/6757	1.9 (1.0-3.3)
2.0-2.4	5/1032	4.8 (1.6-11.3)
2.5-3.4	2/335	6.0 (0.7-21.4)
> 3.5	1/43	23.3 (0.6-122.9)
Overall	21/8167	2.6 (1.6-3.9)

\* Binomial distribution used.

**Table 2.**

Comparison of the results obtained for the variables: Pooled sensitivity and pooled specificity for different NT cutoffs, namely, the 95<sup>th</sup> percentile and the 99<sup>th</sup> percentile.

Variable	NT value > 95 <sup>th</sup> Percentile	NT value > 99 <sup>th</sup> Percentile
Number of studies	17 [ <a href="#">17</a> , <a href="#">19</a> , <a href="#">20</a> , <a href="#">62</a> , <a href="#">17</a> , <a href="#">86-98</a> ]	13 [ <a href="#">17</a> , <a href="#">19-21</a> , <a href="#">69</a> , <a href="#">86</a> , <a href="#">88-90</a> , <a href="#">94</a> , <a href="#">97-99</a> ]
Total number of fetuses	151369	180619
Fetuses with CHDs	427	441
Pooled sensitivity	44.4% (95% CI, 39.5–49.5)	19.5 (95% CI, 15.9–23.5)
Pooled specificity	94.5% (95% CI, 94.4–94.6)	99.1% (95% CI, 99.1–99.2)

# Anomalías cardíacas mayores

**Table 1** Timing of diagnosis of major heart defects and their association with increased nuchal translucency thickness (NT), tricuspid regurgitation (TR) and abnormal flow in ductus venosus (DV) at 11–13-week scan

Group	Cases (n)	Timing of diagnosis				Increased NT		TR	Abnormal DV flow	Any marker
		First trimester	Second trimester	Third trimester	Postnatal	≥ 95 <sup>th</sup> percentile	≥ 99 <sup>th</sup> percentile			
Major heart defect 0.23%	211	113 (53.6)	82 (38.9)	10 (4.7)	6 (2.8)	77 (36.5)	45 (21.3)	61 (28.9)	58 (27.5)	117 (55.5)
Tricuspid atresia	7	7 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (42.9)	1 (14.3)	0 (0)	4 (57.1)	4 (57.1)
Pulmonary atresia	11	11 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (36.4)	4 (36.4)	6 (54.5)	3 (27.3)	7 (63.6)
Polyvalvular dysplasia	1	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
HLHS	40	37 (92.5)	3 (7.5)	0 (0)	0 (0)	17 (42.5)	9 (22.5)	16 (40.0)	15 (37.5)	25 (62.5)
AVSD	11	10 (90.9)	1 (9.1)	0 (0)	0 (0)	8 (72.7)	7 (63.6)	9 (81.8)	5 (45.5)	10 (90.9)
Complex heart defect	26	16 (61.5)	10 (38.5)	0 (0)	0 (0)	11 (42.3)	6 (23.1)	10 (38.5)	13 (50.0)	18 (69.2)
Left atrial isomerism	7	4 (57.1)	3 (42.9)	0 (0)	0 (0)	3 (42.9)	2 (28.6)	1 (14.3)	2 (28.6)	4 (57.1)
Tetralogy of Fallot	29	11 (37.9)	16 (55.2)	1 (3.4)	1 (3.4)	5 (17.2)	4 (13.8)	7 (24.1)	4 (13.8)	12 (41.4)
Arch abnormality	38	12 (31.6)	21 (55.3)	4 (10.5)	1 (2.6)	18 (47.4)	9 (23.7)	5 (13.2)	8 (21.1)	22 (57.9)
Tricuspid valve abnormality	8	2 (25.0)	3 (37.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	4 (50.0)	1 (12.5)	5 (62.5)
TGA	15	2 (13.3)	12 (80.0)	0 (0)	1 (6.7)	2 (13.3)	0 (0)	1 (6.7)	0 (0)	3 (20.0)
Aortic stenosis	6	0 (0)	4 (66.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	4 (66.7)
Pulmonary stenosis	11	0 (0)	8 (72.7)	2 (18.2)	1 (9.1)	2 (18.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (18.2)
Common arterial trunk	1	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Normal live birth	92 998	—	—	—	—	5678 (6.1)	857 (0.9)	1136 (1.2)	1644 (1.8)	8166 (8.8)

Data are given as *n* (%), unless stated otherwise. AVSD, atrioventricular septal defect; HLHS, hypoplastic left heart syndrome; TGA, transposition of great arteries.

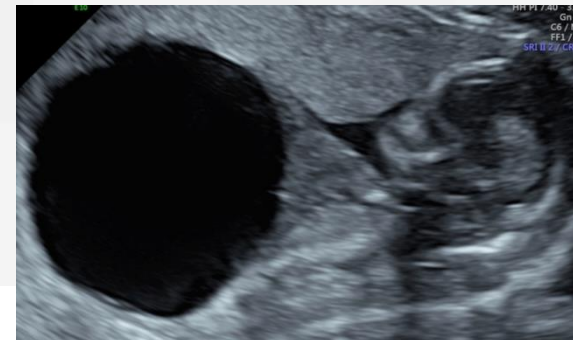


# Anomalías

Defectos del SNC	Defectos del TGI
Acrania / anencefalia	Enfermedad de Crohn
Agenesia del cuerpo calloso	Atresia duodenal
Craneosinóstosis	Atresia esofágica
Dandy Walker	Obstrucción intestinal
Diastematomyelia	
Encefalocele	Defectos del TGU
Síndrome de Fowler	Genitales ambiguos
Holoprosencefalia	Hiperplasia suprarrenal congénita
Síndrome hidroletal	Síndrome nefrótico congénito
Iniencefalia	Hidronefrosis
Síndrome de Joubert	Hipospadias
Macrocefalia	Poliquistosis renal infantil
Microcefalia	Síndrome de Meckel-Gruber
Espina bífida	Megavejiga
Trigonocefalia C	Displasia renal multiquística
Ventriculomegalia	Agnesia renal

## MEGAVEJIGA

- Diámetro longitudinal mayor a 7 mm en eco primer trimestre.
- Prevalencia 1 en 1500 embarazos
- Diámetros entre 7 y 15mm se asocian a T18 o T13 en 23,6%.
- En fetos cromosómicamente normales la resolución es espontánea en el 90%.
- >15 mm asociada a aneuploidia en 11,4% y en euploides se asocia a uropatía obstructiva.
- **TN aumentada 75% con aneuploidia y 30% euploides**





# Anomalias

Defectos faciales	Defectos esqueléticos
Agnatia / micrognatia	Acondrogénesis
Labio leporino / paladar hendido	Acondroplasia
Microftalmia	Distrofia torácica asfixiante
Síndrome de Treacher-Collins	Osteocondrodistrofia de Blomstrand
	Displasia campomélica
Defectos nucleares	Displasia cleidocraneal
Higroma quístico	Hipocondroplasia
Lipoma nucal	Hipofosfatosis
	Síndrome de Jarcho-Levin
Defectos cardíacos	Cifoescoliosis
Síndrome de Di George	Reducción de miembros
	Síndrome de Nance-Sweeney
Defectos pulmonares	Osteogénesis imperfecta
Malformación adenomatoide quística	Síndrome de Roberts
Hernia diafragmática	Síndrome de Robinow
Síndrome de Fryn	Síndrome de costilla corta y polidactilia
	Sirenomelia
Defectos de la pared abdominal	Talipes equinovaro
Exstrofia cloacal	Displasia tanatofórica
Onfalocele	Asociación VACTER
Gastrosquisis	

## Hernia Diafragmatica congénita

- Defecto esporádico 1 en 4000 RNV
- Asociado a anomalía cromosómica 30%
- Como defecto aislado la supervivencia post quirúrgica es cercana al 50%,
- **TN aumentada en 40% de hernias diafragmáticas.** 80% de ellas terminan en muerte neonatal por hipoplasia pulmonar.

## Onfalocele

- Prevalencia de 1 en 4000 rnv.
- *1 de cada 1.000 embarazos 11-13+6 semanas*
- DG 60% asociado a trisomía 18 en primer trimestre, 30% en la mitad de la gestación, 15% en neonatos (por letalidad de T18)
- **TN aumentada en 85% de fetos con onfalocele y aneuploidia y 40% de fetos con TN aumentada y cariotipo normal.**



<b>Anemia fetal</b>
Anemia de Blackfan Diamond
Porfiria eritropoyética congénita
Anemia diseritropoyética
Anemia de Fanconi
Infección por Parvovirus B19
$\alpha$ -Talasemia
<b>Defectos neuromusculares</b>
Secuencia deformante de aquinesia fetal
Distrofia miotónica
Atrofia muscular espinal
<b>Defectos metabólicos</b>
Síndrome de Beckwith-Wiedemann
Gangliosidosis GM1
Déficit de la cadena larga de la 3-hidroxiacil-coenzima A dehidrogenasa
Mucopolisacaridosis tipo VII
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz
Raquitismo vitamina D resistente
Síndrome de Zellweger

<b>Otros defectos</b>
Anomalia <i>body stalk</i>
Síndrome de Brachmann-Cornelia de Lange
Asociación CHARGE
Inmunodeficiencia
Linfedema congénito
Síndrome de Ectrodactilia-Displasia Ectodérmica-Hendidura
Encefalopatía mioclónica neonatal
Síndrome de Noonan
Síndrome de Perlman
Síndrome de Stickler
Síndromes inespecíficos
Retraso psicomotor severo

## Anomalia body stalk

- Anomalia letal esporádica.
- Defectos mayores de la pared abdominal con Xifoesciosis severa y Cordón umbilical rudimentario (arteria única)
- Prevalencia 1 en 15000 RNV. *1 de cada 10.000 fetos a las 10–13+6 semanas*
- Mitad superior del cuerpo en cavidad amniótica y mitad inferior en cavidad celómica. (rotura de amnio precoz?)
- **TN aumentada en 84% de los casos y 100% de cariotipo normal.**

# SD GENETICOS



**Tabla 3.** Síndromes genéticos descritos en fetos con aumento del grosor de la translucencia nuchal.

Síndrome genético	Herencia	Prevalencia al nacimiento	Pronóstico y anomalías comunes detectables mediante ecografía
Acondrogénesis	AR	1 cada 40.000	Displasia esquelética letal. Acortamiento severo de los miembros, tórax estrecho, hipomineralización de los cuerpos vertebrales. Mineralización del cráneo normal en el tipo II y pobre en el tipo I.
Acondroplasia*	AD	1 cada 26.000	Inteligencia y esperanza de vida normales. Macrocefalia, hundimiento del puente nasal, lordosis lumbar y miembros cortos, habitualmente después de la semana 22.
Hiperplasia suprarrenal*	AR	1 cada 5.000	Déficit de una de las enzimas de la síntesis de cortisol, resulta en una excesiva producción de precursores del cortisol y andrógenos. TN aumentada, genitales ambiguos en niñas.
Distrofia torácica asfixiante	AR	1 cada 70.000	Pronóstico variable desde muerte neonatal hasta supervivencia normal. Tórax estrecho y acortamiento rizomélico de los miembros, que puede no ser aparente hasta después de la semana 22.
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	Esporádica	1 cada 14.000	Retraso mental ocasional, puede que secundario a hipoglucemias. Alrededor del 5% desarrollan tumores en la infancia, generalmente nefroblastomas o hepatoblastomas. Las características ecográficas incluyen macrosomía y onfalocele.
Anemia de Blackfan-Diamond	AD, AR	1 cada 200.000	Anemia hipoplástica congénita que requiere tratamiento con corticoides y transfusiones sanguíneas de repetición. El riesgo de neoplasias hematológicas malignas, principalmente leucemias agudas, está incrementado. Defectos del pulgar, hipertelorismo, anomalías cardíacas y urogenitales.
Osteocondrodisplasia de Blomstrand	AR	Rara	Displasia esquelética letal. Acortamiento severo de los miembros, tórax estrecho, densidad ósea aumentada.
Síndrome de Brachmann-Cornelia de Lange	AD	1 cada 160.000	Retraso mental. Retraso del crecimiento intrauterino, miembros cortos, anomalías cardíacas, hernia diafragmática.
Displasia campomélica	AR	1 cada 200.000	Displasia esquelética letal. Miembros inferiores cortos y curvos, tórax estrecho.
Asociación CHARGE	Esporádica	Rara	Coloboma del ojo, anomalía cardíaca, Atresia coanal, Retraso mental y de crecimiento, hipoplasia Gonadal y anomalías de las orejas y/o sordera. Puede que no se encuentren anomalías ecográficas prenatalmente.

\* Genetic syndromes which are amenable to prenatal diagnosis by DNA analysis.

Tabla 3. Continuada

Síndrome genético	Herencia	Prevalencia al nacimiento	Pronóstico y anomalías comunes detectables mediante ecografía
Displasia cleidocraneal	AD	Rara	Esperanza de vida normal. Hipoplasia clavicular y del hueso nasal.
Síndrome de Di George	Esporádica	1 cada 4.000	Resulta de la delección 22q11 en el 90% de los casos. Hipocalcemia neonatal por hipoplasia de las glándulas paratiroides, aumento en la susceptibilidad a las infecciones por aplasia o hipoplasia del timo. Anomalías cardíacas, incluyendo tetralogía de Fallot, interrupción del arco aórtico, truncus o arco aórtico derecho. Estatura corta y dificultad de aprendizaje leve-moderada.
Anemia diseritropoyética	AD, AR	Rara	Anemia congénita, generalmente leve. Ocasionalmente, anemia severa con hidrops fetal.
Síndrome de Ectrodactilia-Displasia Ectodérmica-Hendidura	AD	Rara	Expresión fenotípica muy amplia. Manos y pies divididos, labio leporino y/o paladar hendido
Porfiria eritropoyética (Enfermedad de Gunther)	AR	Rara	Se presenta en la infancia con anemia hemolítica crónica, fotosensibilidad cutánea severa y lesiones bullosas que conducen a infección, absorción ósea y deformidades cutáneas. Los casos severos se presentan con hidrops fetal.
Anemia de Fanconi	AR	1 cada 22.000	Anemia aplásica congénita caracterizada por pancitopenia e inestabilidad cromosómica espontánea. El fenotipo y la edad de comienzo son variables. Puede que no se encuentren anomalías ecográficas prenatalmente.
Secuencia deformante de aquinesia fetal	AR, esporádica	Rara	Grupo heterogéneo de anomalías que resultan en contracturas múltiples. Con frecuencia se asocia a miopatía fetal, neuropatía o anomalías del tejido conectivo. Los casos severos se presentan con artrogriposis y aumento de la TN en el primer trimestre.
Síndrome de Fowler	AR	Rara	Vasculopatía progresiva del sistema nervioso central que produce disrupción y necrosis hemorrágica del cerebro en desarrollo. Las características prenatales incluyen hidranencefalia y artrogriposis.
Síndrome de Fryn	AR	1 cada 15.000	Generalmente letal. Hernia diafragmática, defectos digitales, cuello corto.

Tabla 3. Continuada

Síndrome genético	Herencia	Prevalencia al nacimiento	Pronóstico y anomalías comunes detectables mediante ecografía
Gangliosidosis-GM1*	AR	Rara	Deterioro neurológico progresivo, retraso severo y precoz del desarrollo psicomotor. Muerte en los 10 primeros años de vida debido a infecciones respiratorias. Los hallazgos ecográficos prenatales incluyen visceromegalia y edema generalizado.
Síndrome hidroletal	AR	1 cada 20.000	Hidrocefalia, ausencia del cuerpo calloso, hendidura facial, micrognatia, polidactilia, talipes y anomalías cardíacas.
Hipocondroplasia	AD	1 cada 26.000	Se asemeja a la acondroplasia. Enanismo con acortamiento de los miembros que se manifiesta en la infancia. Prenatalmente puede que se detecte macrocefalia y acortamiento de los miembros.
Hipofosfatasia	AR	1 cada 100.000	Se subdivide en las formas perinatal, infantil y del adulto, según la edad de comienzo de los síntomas. La de tipo perinatal se presenta con hipomineralización del cráneo y la columna, acortamiento de los miembros y tórax estrecho.
Poliquistosis renal infantil	AR	1 cada 10.000	Se subdivide en las formas perinatal, neonatal, infantil y juvenil, según la severidad y la edad de presentación. Las características ecográficas prenatales incluyen riñones grandes e hiperecogénicos con oligohidramnios.
Síndrome de Jarcho-Levin	AR	1 cada 500.000	Trastorno heterogéneo caracterizado por escoliosis y desorganización de la columna. Existen dos tipos. La displasia espondilotorácica se presenta con un tórax estrecho e insuficiencia respiratoria letal en la infancia. La displasia espondilocostal se asocia a una supervivencia hasta la edad adulta pero con un cierto grado de minusvalía física.
Síndrome de Joubert	AR	Raro	Profundo retraso mental y del desarrollo. La muerte ocurre generalmente en los 5 primeros años de vida. Ausencia parcial o completa del vermis cerebeloso.
Déficit de la cadena larga de la 3-hidroxiacil-coenzima A dehidrogenasa*	AR	Rara	Letal. Hipotonía muscular, miocardiopatía, hidrops.



Tabla 3. Continuo

Síndrome genético	Herencia	Prevalencia al nacimiento	Pronóstico y anomalías comunes detectables mediante ecografía
Linfedema	AD	Rara	Aplasia/hipoplasia de vasos linfáticos, generalmente afectando a los miembros inferiores. Existen tres subtipos clínicos: congénito (enfermedad de Milroy, presente al nacimiento), precoz (en la pubertad) y tardía (en la edad media de la vida), siendo el linfedema congénito el menos frecuente y más severo de los tres. Puede que no se encuentren anomalías ecográficas prenatalmente.
Síndrome de Meckel-Gruber	AR	1 cada 10.000	Letal. Encefalocele, riñones poliquísticos bilaterales y polidactilia.
Mucopolisacaridosis tipo VII*	AR	Rara	Retraso mental, estatura corta, macrocefalia, sordera, opacidad corneal e infecciones de repetición del tracto respiratorio inferior.
Distrofia miotónica*	AD	1 cada 25.000	El defecto se debe a una repetición amplificada de un trinucleótido de una proteína quinasa del cromosoma 19. La edad de presentación y la severidad de los síntomas dependen del número de repeticiones. La mutación puede empeorar progresivamente en generaciones sucesivas. La forma congénita severa se da casi exclusivamente en la descendencia de mujeres afectadas. Los hallazgos ecográficos podrían incluir una disminución de los movimientos fetales y polihidramnios en el tercer trimestre.
Síndrome de Nance-Sweeney	AR	Rara	Inteligencia y esperanza de vida normales. Acortamiento de miembros y anomalías vertebrales.
Síndrome nefrítico*	AR	1 cada 8.000 en Finlandia	Fallo renal, requiriendo trasplante en los primeros 4 años de vida. Prenatalmente puede presentarse con hidrops transitorio.
Síndrome de Noonan	AD	1 cada 2.000	La esperanza de vida probablemente es normal en aquellos sin anomalías cardíacas severas. Retraso mental leve en un tercio de los casos. La mayoría de los casos se diagnostican en el periodo postnatal. Los hallazgos ecográficos prenatales incluyen edema de piel, hidrotórax, polihidramnios y anomalías cardíacas como estenosis pulmonar y miocardiopatía hipertrófica, aunque puede que solo sean aparentes en el tercer trimestre.
Osteogénesis imperfecta tipo II*	AR	1 cada 60.000	Displasia esquelética letal. Acortamiento de miembros y costillas con múltiples fracturas, hipomineralización del cráneo.

Tabla 3. Continuado

Síndrome genético	Herencia	Prevalencia al nacimiento	Pronóstico y anomalías comunes detectables mediante ecografía
Síndrome de Perlman	AR	Rara	Similar al síndrome de Beckwith-Wiedemann. Mortalidad fetal y neonatal superior al 60%, con una alta incidencia de retraso psicomotor en los supervivientes. Las características ecográficas incluyen macrosomía progresiva y riñones aumentados de tamaño.
Síndrome de Roberts	AR	Rara	Asociado al hallazgo citogenético de la separación prematura de los centrómeros o "puffing". Se caracteriza por defectos simétricos de los miembros de severidad variable (tetrafocomelia), hendidura facial, microcefalia y retraso del crecimiento.
Síndrome de Robinow	AR	Rara	Defectos esqueléticos con acortamiento de los antebrazos, achatamiento frontal, hipertelorismo y anomalías vertebrales.
Síndrome de costilla corta-polidactilia	AR	Rara	Displasia esquelética letal. Existen cuatro tipos: Tipo I (Saldino-Noonan) con metáfisis estrechas, tipo II (Majewski) con hendidura facial y tibias desproporcionadamente cortas, tipo III (Naumoff) con metáfisis anchas y espolones, y tipo IV (Beemer-Langer) con labio leporino medial, costillas muy cortas y abdomen prominente con hernia umbilical. Los hallazgos ecográficos prenatales incluyen miembros cortos, tórax estrecho y polidactilia.
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz*	AR	1 cada 20.000	Alta mortalidad perinatal e infantil, retraso mental severo. Las características ecográficas prenatales incluyen polidactilia, anomalías cardíacas, genitales externos ambiguos o femeninos en el varón.
Atrofia muscular espinal tipo 1*	AR	1 cada 7.000	Debilidad muscular progresiva que lleva a la muerte en los primeros dos años de vida debido a fallo respiratorio. Los síntomas generalmente comienzan desde el nacimiento o en los seis primeros meses. Con frecuencia se describe una disminución en los movimientos fetales.
Síndrome de Stickler	AD	1 cada 10.000	Miopía progresiva desde la primera década de la vida que resulta en desprendimiento de retina y ceguera, sordera, hábito marfanoide con estatura normal, cambios degenerativos prematuros en las articulaciones. Puede que no se encuentren anomalías ecográficas prenatalmente aunque algunos casos presentan hendidura facial o micrognatia.



Tabla 3. Continuo

Síndrome genético	Herencia	Prevalencia al nacimiento	Pronóstico y anomalías comunes detectables mediante ecografía
Talasemia- $\alpha$ *	AR	Común en poblaciones de Asia y del Mediterráneo	El locus alfa determina una cadena polipeptídica, la cadena- $\alpha$ , que está presente en la hemoglobina adulta ( $\alpha_2/\beta_2$ ), en la hemoglobina fetal ( $\alpha_2/\gamma_2$ ), y en la hemoglobina embrionaria ( $\alpha_2/\delta_2$ ). Normalmente existen cuatro copias del gen alfa. La ausencia de los cuatro genes $\alpha$ resulta en la forma homocigótica de la talasemia- $\alpha$ , que se presenta con hidrops fetal generalmente en el segundo trimestre.
Displasia tanatofórica*	Esporádica	1 cada 10.000	Displasia esquelética letal. Acortamiento severo de los miembros, tórax estrecho, cabeza grande con frente prominente.
Síndrome de Treacher Collins	AD	1 cada 50.000	Esperanza de vida normal. Micrognatia, deformidades de las orejas.
Trigonocefalia 'C'	AR	1 cada 15.000	La mitad de los individuos afectados mueren en la infancia, los supervivientes sufren retraso mental severo con microcefalia progresiva. Trigonocefalia, nariz corta y maxilar prominente.
Asociación VACTER	Esporádica, AR	1 cada 6.000	Anomalías Vertebrales, atresia Anal, anomalías Cardíacas, fistula Traqueo-Esofágica con atresia esofágica, anomalías Renales y del Radio. El pronóstico depende de la combinación y la severidad de las anomalías. La capacidad intelectual es generalmente normal.
Raquitismo vitamina D resistente	AR	Rara	Ninguna.
Síndrome de Zellweger*	AR	1 cada 25.000	Muerte en los dos primeros años de vida, habitualmente debida a infecciones respiratorias y fallo hepático. Las características ecográficas prenatales incluyen hipertelorismo, anomalías cardíacas y cerebrales, hepatomegalia y retraso del crecimiento.

\*Anomalías genéticas susceptibles de diagnóstico prenatal mediante análisis de ADN

# Teorías / Fisiopatología TN aumentada



## MECANISMO MULTIFACTORIAL

### *fallo / disfunción cardíaco (alteración DV, asoc cardiopatías)*

- *congestión venosa en el cuello y la cabeza (sd banda amniótica, HDC, torax estrecho en displasias esqueléticas)*
- Alteración retorno venoso: Ej T18 por HDC
- T21 : Insuf cardíaca
- Fetos trisómicos: el aumento de la secreción de hormona natriurética cerebral y auricular.

### *Alteración en la composición de la matriz extracelular, metabolismo del colágeno*

- *osteogénesis imperfecta; crom 13,18,21*

### *Interrupción del drenaje linfático (desarrollo anormal o tardío del sistema linfático)*

- *dilatación de los sacos linfáticos yugulares debido a un defecto en la conexión con el sistema venoso, o a una dilatación primaria anormal de los vasos linfáticos que interfiere con el flujo normal entre los sistemas linfático y venoso.*
- *Turner: hipoplasia vasos linfáticos dermis superior. desarrollo anormal o tardío del sistema linfático.*
- *hipoplasia o aplasia de los vasos linfáticos en el síndrome de Noonan y en el linfedema congénito.*
- *Alteración de movimientos fetales.*

# Teorías / Fisiopatología TN aumentada



CERPO

## *trastornos neuromusculares congénitos*

- *reducción en el drenaje linfático secundario a la disminución de los movimientos fetales.*
- *la secuencia deformante de aquinesia fetal, la distrofia miotónica y la atrofia muscular espinal,*

## *infecciones congénitas*

- *PV B19 es la única que se ha asociado a un aumento de la TN. atribuido a disfunción miocárdica o a anemia fetal secundaria a la supresión de la hematopoyesis.*
- *NT aumentada con cariotipo normal solo 1.5% se confirmó TORCH y de esos ningún feto estaba infectado, por eso solo se estudia torch si TN persista 2T y 3T*

## *Anemia*

- *Circulación hiperdinámica e hidrops fetal cuando el déficit de hemoglobina es superior a 7 g/dL (Nicolaidis et al 1988)*
- *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.*
- *Anemia por isoinmunización >16 sem (madurez del sistema reticuloendotelial. Por tanto no aumenta TN en 1T.*

## *Hipoproteinemia fetal.*

- *hipoproteinemia secundaria a proteinuria puede ser el mecanismo responsable del aumento de la TN en fetos con síndrome nefrótico congénito.*

# Seguimiento del RN con antecedente TN aumentada y cariotipo normal



¿ Retraso desarrollo ?

TABLE 1

Review of the literature on postnatal follow-up in children who had increased NT with normal karyotype at 11-14 weeks of gestation

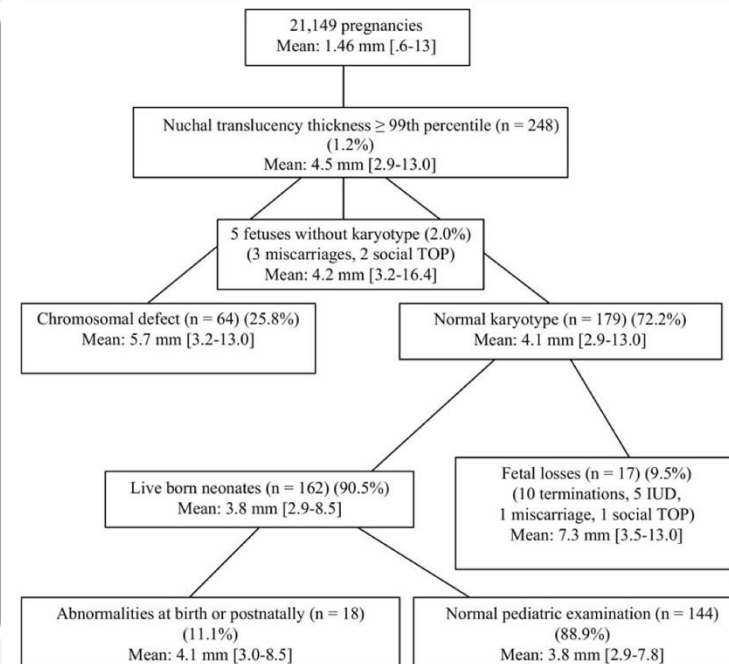
	Population	Cutoff value for NT	Prevalence of increased NT and normal karyotype	Liveborn neonates	Method of assessment of child development	Postnatal follow-up (mo)	Lost for follow-up	Developmental delay* n (%) and 95% CI
Van Vugt et al <sup>7</sup>	NA	3.0 mm	NA	50	Questionnaire	33.5 (7-75)	32%	1/34 (2.9%) [0-15%]
Adekunle et al <sup>8</sup>	Screening	4.0 mm	0.8%	31	Questionnaire	23.0 (13-38)	26%	2/23 (8.7%) [1-28%]
Maymon (9)	Referral	95th centile	NA	36	Telephone	24 (12-36)	0%	0/36 (0%) [0-10%]
Brady et al <sup>10</sup>	Referral	3.5 mm	NA	90	Clinical examination	NA 6-42	1.1%	1/89 (1.1%) [0-6%]
Hiippala et al <sup>11</sup>	Screening	3.0 mm	0.8%	59	Clinical examination	56 (24-84)	15%	1/50 (2.0%) [0-11%]
Senat et al <sup>12</sup>	Referral	4.0 mm	NA	58	Clinical examination	39 (12-72)	7%	3/54 (5.6%) [1-15%]
Cheng et al <sup>13</sup>	Screening	3.0 mm	0.74%	14	Clinical examination /Telephone	21 (8-30)	0	1/14 (7.1%) [0-34%]
Souka et al <sup>14</sup>	Referral	3.5 mm	NA	980	NA	NA	0	4/980 (0.4%) [0.1-1%

NA, not available.

\* % and 95% CI are calculated from the original article.

FIGURE

Outcome of 248 fetuses with NT  $\geq$  99th percentile at 11-14 weeks of gestation



Mean NT thickness and ranges are given.

Long-term outcome of children born after a first-trimester measurement of nuchal translucency at the 99th percentile or greater with normal karyotype: a prospective study, Senat et al. 2007

# ¿ Retraso desarrollo ?

Del 72% de fetos con cariotipo normal, 90% fueron RNV

De ellos el 11% (n=18) presentaron anomalías en el periodo postnatal, 50% cardiopatías.

Se completó el seguimiento neonatal en 162 niños nacidos vivos.

142 (87,7%) niños no presentaron malformaciones y presentaron un desarrollo neurológico normal a los 2 años

mientras que 18 (11,1%) recibieron diagnósticos al nacer (10/18) o en los 18 meses (8/18) de 20 anomalías no detectadas prenatalmente (Tabla 2).

2/ 162 RNV (1,2%) presentaron retraso del desarrollo a los 2 años.

En un caso, esto fue aislado y en el segundo, asociado con el síndrome no identificado (CIV y polidactilia, asociado con retraso del crecimiento y del desarrollo)

TABLE 2

Fetuses with increased NT, normal karyotype and abnormalities diagnosed at birth or at 1 to 18 months of age (n = 18 fetuses with 20 abnormalities)

Abnormalities detected postnatally	NT (mm)
Cardiac defect	
Pulmonary stenosis and pulmonary valve dysplasia	3.2
Pulmonary valve dysplasia and atrial septal defect	3.8
Pulmonary valve stenosis	3.2
Coarctation of the aorta	4.0
VSD	3.4
VSD	3.0
VSD*	6.6
Wolf-Parkinson White	3.4
Malformations	
Hypospadias	3.2
Macrocephaly with hydrocephaly	3.6
Cervical fistula	4.2
Hip dysplasia	3.7
Torticollis	3.4
Neurologic impairment	
Epilepsy	3.8
Ataxia with ocular motricity dysfunction	3.2
Syndromes	
Osmed no. 163950 <sup>†</sup>	6.4
Noonan no. 163950 <sup>†</sup>	9.0
VSD, polydactyly, single umbilical artery, growth retardation, unidentified syndrome*	6.6
Developmental delay	
Isolated	3.2
Associated with the unidentified syndrome*	6.6

\* Abnormalities diagnosed in the same infant.

<sup>†</sup> OMIM number.



Estudios más recientes coinciden que en fetos con TN aumentada y cariotipo normal, el desarrollo neurológico no difiere de la población general (Miltoft et al, 2012 ; Mula et al , 2012)

# Cariograma negativo ¿qué más hacer?



Meta-análisis 2015 evaluó un rendimiento incremental del 5,0 % (hasta 12%) para la detección de CNV mediante microarrays al agrupar los resultados.

- El análisis estratificado de los resultados de microarrays demostró un rendimiento incremental del 4,0 % en casos de NT aislada y del 7,0 % cuando existían otras malformaciones. (aneuploidía, CNV, regiones homocigotas)
- Las CNV patógenas más comunes reportadas fueron la delección 22q11.2, la duplicación 22q11.2, la delección 10q26,12q26.3 y la delección 12q21q22.
- La prevalencia agrupada para las variantes de significado incierto fue del 1 %.
- TN  $\geq$  3.5mm 8,8% CNV, 2,7% patogénico; 1,8% críptica.

# Cariograma negativo ¿qué más hacer?



En fetos con cariotipo estándar negativo y análisis de CMA (array), el análisis de exoma completo (WES) arrojó un 44,70 % cuando el grosor de la NT estaba entre 3,0 y 5,5 mm, y un 55,3 % cuando el grosor de la NT era superior a 5,5 mm (Di Girolamo et al., 2023).

El rendimiento diagnóstico de la WES prenatal es bajo en fetos con aumento aislado de la TN (1,8 %), pero significativamente mayor cuando también existen anomalías estructurales (26 %) (Mellis et al., 2022).

- El rendimiento diagnóstico del análisis cromosómico y la WES/WGS aumentó con el grosor de la TN (Ji et al., 2023; Zhou et al., 2023).

La secuenciación del exoma completo proporcionó un rendimiento diagnóstico adicional del 10,42 % para trastornos monogénicos en fetos con translucencia nuchal de 3,5 mm. (zhou et al, 2023)



# Alteraciones genéticas no cromosómicas

## RASOPATIAS



### Sd Noonan

- (Inc 1:1000—2500 RNV )
- Causados al menos por 16 genes: BRAF , HRAS, KRAS, LZTR1, MAP2K1, MAP2K2, NRAS ,PPP1CB, PTPN11 , RAF1 , RIT1, SHOC2, SOS1 , SOS2 y SPRED1
- \*\* siendo el gen PTPN11 el gen más prevalente (50%)

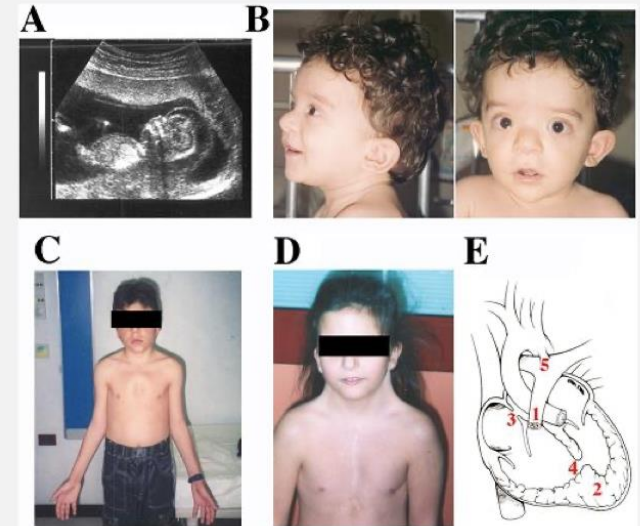
### Sd Costello (gen HRAS)

### Sd Cardiofaciocutáneo.

### síndromes neurocutáneos (NF1)

### síndromes de cohesina (NIPBL),

otros genes como DDX3X, ANKRD11, PIEZO2, ASXL1, CCDC22, TUBB3 y NUP107.



# TN aumentada en RASopatias

20% manifestación única.

Anomalia cardiaca fue el hallazgo asociado mas frecuente.

Tasa de detección 2,9 % de una variante patogénica con TN  $\geq 3.5$  mediante la prueba de rasopatía.

En fetos con aumento aislado de NT, el panel de genes de RASopatía identificó una variante diagnóstica en el 3,3 % (Powel, 2025)

En fetos con anomalías ecográficas adicionales, el panel de genes de RASopatía identificó una variante diagnóstica en el 15,1 % de los casos (Powel, 2025)

Higroma quístico: DR 18,4%

Se recomienda estudio Rasopatias si:

---

TN  $\geq 5.0$  mm (stuurman et al)

---

TN  $\geq 3.5$ mm + 1 de las siguientes anomalías ecográficas: distensión de sacos linfáticos yugulares, hidropesía fetal, polihidramnios, derrame pleural, ascitis, defectos cardíacos y anomalías renales

---

- Pto corte cribado 7.9mm (Sinajon 2019)

# Identificación de variante NUP107



- Reporte de caso de Mujer con fetos con TN aumentada recurrente 2do embarazo
- La secuenciación completa del genoma identificó dos variantes heterocigotas compuestas en el gen NUP107 en ambos fetos euploides. (TN 8.7)
- La interrupción del embarazo impidió evaluar si las variantes encontradas en NUP107 habrían resultado en un síndrome nefrótico resistente a esteroides aislado o sindrómico (sd de Galloway-Mowat).
- Sin embargo, la identificación del gen responsable mejoró la precisión del asesoramiento genético, y del beneficio añadido de introducir WES/WGS en protocolos estandarizados para el diagnóstico prenatal de fetos euploides en casos de translucencia nuchal aumentada “aislada”.

# WES en fetos con TN $\geq 3.5\text{mm}$



- Estudio Chino, retrospectivo.
- 96.127 emb → 11.774 emb con estudio AMCT
- 607 (5%) TN  $\geq 3$
- 17% Dg anom cromosomopatía por array.
- 240 casos TN  $\geq 3.5$
- 96 WES
- 10% variantes monogenicos asoc a fenotipo TN (10/96)

De las cuales, 80% asoc a outcome adverso (8/10): 4 aborto, 3 alteraciones del desarrollo, 1 muerte neonatal.

- TN  $\geq 3.5\text{mm}$  y CMA negativo → WES
- Rendimiento CMA aneuploidías: TN  $\geq 3\text{mm}$  17,6% y 23.8% para TN  $\geq 3.5\text{mm}$
- WES dg adicional de 10.4% para desordenes monogenicos con TN  $\geq 3.5\text{mm}$
- Si array negativo WES agrega 10% de dg enfermedades monogénicas en fetos con TN  $\geq 3.5$  (Zhou 2025)
- Si CMA y WES negativo, pacientes con TN  $\geq 3\text{mm}$  90% tiene hijo sano (seguimiento 60m)

**TABLE 1**  
**Chromosomal abnormalities detected in fetuses with NT $\geq$ 3 mm**

CMA results	Total (N=607)	NT value 3–3.5 mm (n=263)	NT value $\geq$ 3.5 mm (n=344)	Statistic	P
Aneuploidy	80 (13.18%)	21 (7.98%)	59 (17.15%)	10.945	.001
Trisomy 21	43 (7.08%)	15 (5.70%)	28 (8.14%)	1.344	.246
Trisomy 18	21 (3.46%)	1 (0.38%)	20 (5.81%)	13.176	.000
Trisomy 13	3 (0.49%)	2 (0.76%)	1 (0.29%)	0.668	.582
45,X	7 (1.15%)	2 (0.76%)	5 (1.45%)	0.627	.705
47,XXX	2 (0.33%)	1 (0.38%)	1 (0.29%)	0.036	1.000
47,XXY	2 (0.33%)	—	2 (0.58%)	—	—
Mosaic <sup>a</sup>	2 (0.33%)	—	2 (0.58%)	—	—
Other chromosome abnormalities	63 <sup>b</sup> (10.38%)	18 (6.84%)	45 (13.08%)	6.234	.013
Chromosome deletion	32 (5.27%)	6 (2.28%)	26 (7.56%)	8.310	.004
P or LP	22 (3.62%)	3 (1.14%)	19 (5.52%)	8.196	.004
VUS	10 (1.65%)	3 (1.14%)	7 (2.03%)	0.734	.526
Chromosome duplication	28 (4.61%)	10 (3.80%)	18 (5.23%)	0.693	.405
P or LP	5 (0.82%)	1 (0.38%)	4 (1.16%)	1.115	.395
VUS	23 (3.79%)	9 (3.42%)	14 (4.07%)	0.172	0.679
ROH	3 (0.49%)	2 (0.76%)	1 (0.29%)	0.668	.582

CMA, chromosome microarray analysis; LP, likely pathogenic; NT, nuchal translucency; P, pathogenic; ROH, regions of homozygosity; VUS, variant of uncertain significance.

<sup>a</sup> One case had trisomy 22 mosaic abnormalities; the other case had X/XY mosaic abnormality; <sup>b</sup> One case had 8p duplication and 18q deletion was calculated as chromosome deletion.

**TABLE 3**  
**Additional ultrasound findings and genetic testing results in fetus with NT $\geq$ 3.5 mm**

Genetic disorders	With ultrasound findings <sup>a</sup>	Without ultrasound findings	Statistic	P
<b>CMA testing</b>	<b>N=65</b>	<b>N=279</b>		
Aneuploidy	22 (33.85%)	37 (13.26%)	15.720	.000
Trisomy 21	11 (16.92%)	17 (6.09%)	8.269	.004
Trisomy 18	7 (10.77%)	13 (4.66%)	3.583	.075
Trisomy 13	1 (1.54%)	—	—	—
45,X	1 (1.54%)	4 (1.43%)	0.004	1.000
47,XXX	—	1 (0.36%)	—	—
47,XXY	1 (1.54%)	1 (0.36%)	1.266	.343
Mosaic <sup>b</sup>	1 (1.54%)	1 (0.36%)	1.266	.343
Other chromosome abnormalities <sup>c</sup>	13 (20%)	32 (11.47%)	3.374	.066
Chromosome deletion	10 (15.38%)	16 (5.73%)	7.006	.016
P or LP	7 (10.77%)	12 (4.30%)	4.214	.063
VUS	3 (4.62%)	4 (1.43%)	2.669	.127
Chromosome duplication	3 (4.62%)	15 (5.38%)	0.061	1.000
P or LP	—	4 (1.43%)	—	—
VUS	3 (4.62%)	11 (3.94%)	0.061	.733
ROH	—	1 (0.36%)	—	—
Negative results	30 (46.15%)	210 (75.27%)	21.187	.000
<b>WES testing</b>	<b>n=17</b>	<b>n=79</b>		
Positive	4 (23.53%)	8 (10.13%)	2.274	.216
P or LP	4 (23.53%)	6 (7.59%)	3.767	.073
VUS	—	2 (2.53%)	—	—

CMA, chromosome microarray analysis; LP, likely pathogenic; NT, nuchal translucency; P, pathogenic; ROH, regions of homozygosity; VUS, variant of uncertain significance; WES, whole-exome sequencing.

<sup>a</sup> Soft ultrasound markers, including echogenic intracardiac focus, echogenic bowel, urinary tract dilation, or shortened humerus or femur are not included; <sup>b</sup> One case had trisomy 22 mosaic abnormalities; the other case had X/XY mosaic abnormality; <sup>c</sup> One case had 8p duplication and 18q deletion was calculated as chromosome deletion.

**TABLE 4**
**Incremental yields of CMA and WES in fetuses with increased NT**

Studies	Incremental yield reported in literature
<b>Chromosome microarray analysis (CMA)</b>	
Bornstein E 2017 <sup>20</sup>	4.30% (4/93) fetal NT $\geq$ 3.0 mm
Maya I 2017 <sup>21</sup>	1.86% (3/161) fetal NT 3–3.4 mm 4.00% (5/125) fetal NT $\geq$ 3.5 mm
Ji X 2023 <sup>22</sup>	1.99% (16/804) fetal NT 95th percentile–3.50 mm 3.37% (10/297) fetal NT 3–3.49 mm 1.21% (3/248) fetal NT $\geq$ 3.5 mm
Xue S 2020 <sup>23</sup>	3.09% (3/97) fetal NT 95th centile–3.4 mm 5.76% (11/191) fetal NT $\geq$ 3.5 mm
<b>Whole-exome sequencing (WES)</b>	
Ji X 2023 <sup>22</sup>	5.59% (8/143) fetal NT 3–3.49 mm 4.00% (13/325) fetal NT $\geq$ 3.5 mm
Xue S 2020 <sup>23</sup>	12.50% (3/24) fetal NT $\geq$ 3.4 mm
Millis R 2021 <sup>13</sup>	9.87% (15/152) fetal NT $\geq$ 3.5 mm
Petrovski S 2019 <sup>24</sup>	11.76% (6/51) fetal NT $\geq$ 3.5 mm
Yang X 2020 <sup>8</sup>	5.48% (4/73) fetal NT $\geq$ 3.5 mm
Sun Y 2023 <sup>25</sup>	11.76% (6/51) fetal NT 95th centile–3.4 mm 5.77% (3/52) fetal NT $\geq$ 3.5 mm
Fu F 2022 <sup>26</sup>	5.00% (6/121) fetal isolated NT $\geq$ 3.5 mm
Lord J 2019 <sup>27</sup>	3.23% (3/93) fetal NT $\geq$ 4.0 mm

CMA, chromosome microarray analysis; NT, nuchal translucency; WES, whole-exome sequencing.



# TN aumentada Embarazo gemelar.



- PREDICCIÓN STFF y muerte fetal.  
LR+2.63 : TN >p95  
LR+1.92 : Discordancia TN >20%

**Table 3.** Meta-analysis of performance of ultrasound parameters in predicting twin-to-twin transfusion syndrome reported in studies included in systematic review

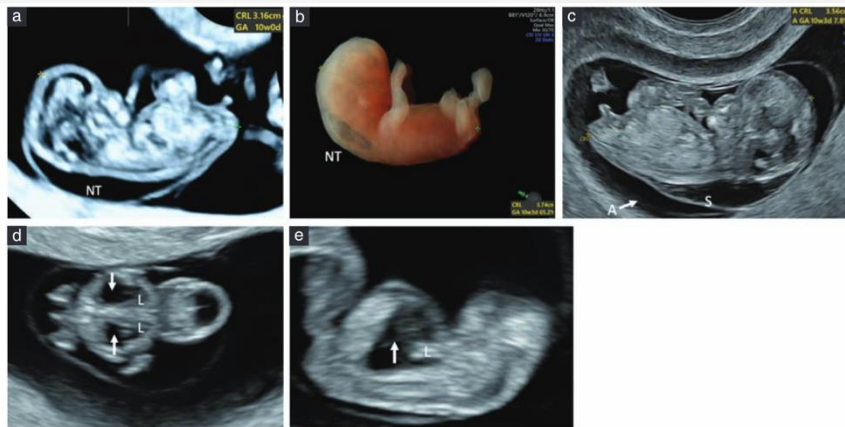
Diagnostic test	Sensitivity (%)	Specificity (%)	LR+	LR–	DOR
NT discrepancy	52.8 (43.8– 61.7)	72.5 (61.7– 82.0)	1.92 (1.25– 2.96)	0.65 (0.50– 0.84)	2.95 (1.49– 5.82)
NT > 95 <sup>th</sup> percentile	22.3 (14.0– 33.6)	91.5 (87.4– 94.4)	2.63 (1.51– 4.58)	0.85 (0.75– 0.96)	3.10 (1.59– 6.03)
CRL discrepancy >10%	15.9 (5.8– 36.9)	91.1 (83.8– 95.3)	1.80 (1.05– 3.07)	0.92 (0.81– 1.05)	1.95 (1.01– 3.76)
Reversed DV flow	50.0 (33.4– 66.6)	87.5 (82.6– 91.4)	4.77 (1.33– 17.04)	0.49 (0.17– 1.41)	10.11 (1.10– 93.17)

Values in parentheses are 95% CIs.

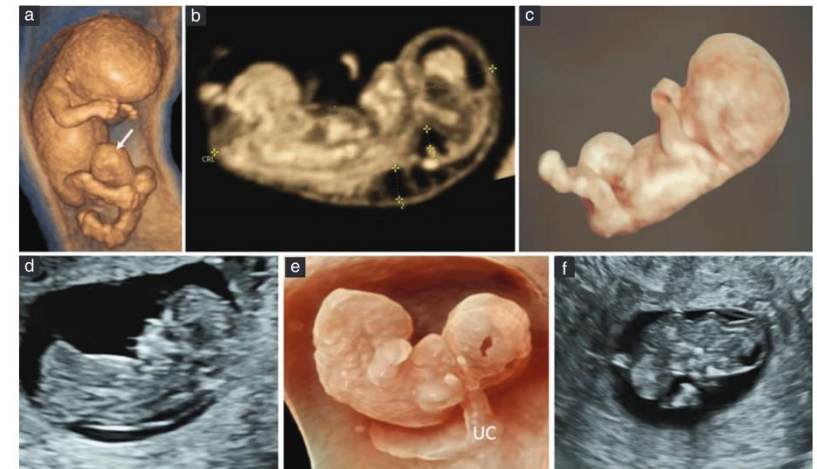
CRL, crown–rump length; DOR, diagnostic odds ratio; DV, ductus venosus; LR+, positive likelihood ratio;

LR–, negative likelihood ratio; NT, nuchal translucency thickness.

# TN aumentada precoz <11 sem/ <LCN 45mm



**Figure 5** 2D (a) and 3D transparency mode (b) ultrasound images of fetus with increased nuchal translucency (NT) at 10 weeks' gestation (95<sup>th</sup> percentile for NT at 10 weeks is 2.2 mm). (c) 2D image of fetus with subcutaneous edema at 10 weeks' gestation; amnion (A) and skin (S) should be differentiated to avoid incorrect diagnosis. (d,e) 2D ultrasound images showing coronal (d) and sagittal (e) views of 8-week embryo with bilateral pleural effusions (arrows) inferior to lungs (L).



**Figure 13** (a) 3D surface-rendered ultrasound image showing physiologic midgut herniation through base of umbilical cord (arrow) in 10-week fetus. (b,c) 2D (b) and 3D (c) ultrasound images of 10+4-week fetus with large bowel herniation (> 7 mm), which is likely to persist as omphalocele after 12 weeks. (d) 2D sonographic image (sagittal view) of fetus with cloacal exstrophy at 10+6 weeks. (e) 3D ultrasound image showing 8-week fetus with body-stalk anomaly with large abdominal-wall defect and short umbilical cord (UC). (f) 2D ultrasound image showing abnormal embryonic shape in case of omphalocele, cloacal exstrophy, imperforate anus and spinal defect (OEIS) complex at 8 weeks' gestation. CRL, crown-rump length.

Copyright © 2019 ISUOG. Published by John Wiley & Sons Ltd.

*Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 55: 565–574.

# TN aumentada precoz <11 sem/ <LCN 45mm



**Table 1** Characteristics of studies included in systematic review

Study	Country	Study design	Study period	GA at ultrasound (weeks) *	Ultrasound assessment	Definition of increased NT	Outcomes explored	Pregnancies (n)
Bet (2024) <sup>15</sup>	The Netherlands	Prospective	2021–2022	10.7 ± 0.4	Not reported	≥ 2.5 mm	Aneuploidies, other genetic disorders, structural anomalies, pregnancy loss	109
Lugthart (2021) <sup>23</sup>	The Netherlands	Retrospective	2007–2020	Not reported	Not reported	≥ 2.5 mm	Chromosomal and structural anomalies, single gene disorders, perinatal loss	120
Ramkrishna (2021) <sup>24</sup>	Australia	Retrospective	2013–2018	10.6 (10.4–10.9)	TA or TV	> 2.2 mm or generalized edema	Chromosomal, genetic and structural anomalies, pregnancy loss	104
Scholl (2016) <sup>25</sup>	USA	Retrospective	2005–2015	Not reported	Not reported	Cystic hygroma	Chromosomal, genetic and structural anomalies, pregnancy loss	48
Grande (2014) <sup>26</sup>	Spain	Prospective	2002–2012	10 + 5 [9 + 4 to 11 + 1]	TV or TA	> 95 <sup>th</sup> percentile (> 2.27 mm)	Chromosomal anomalies	20

Only first author is given for each study. \*Data are given as mean ± SD, median (interquartile range) or median [range]. GA, gestational age; NT, nuchal translucency; TA, transabdominal; TV, transvaginal.

- 5 estudios, 401 fetos con LCN <45 con TN aumentada (definición no estandarizada)
- Outcome 1º: puntuación compuesta de resultados adversos del emb, incluyendo anomalías cromosómicas, genéticas o estructurales o pérdida perinatal.
- 42% de los embarazos que presentaron aumento temprano TN.
- Resultados 2ºs: Resolución de aumento TN en eco 11-14 ; anomalía cromosómica, Variante del número de copias en microarray; trastorno monogénico, anomalía estructural, pérdida perinatal (aborto espontáneo), interrupción del embarazo.
- TN aumentada <11 sem se asocia con un mayor riesgo de resultados adversos del embarazo, anomalías cromosómicas, genéticas y estructurales, y pérdida perinatal, incluso si se resuelve en la ecografía de las semanas 11 a 14.

# TN aumentada precoz <11 sem/ <LCN 45mm



Table 3 Pooled proportions of outcomes observed in fetuses presenting with early increased nuchal translucency (NT) before 11 weeks' gestation

Outcome	Studies (n <sup>ref</sup> )	Cases (n/N)	Pooled proportion (% (95% CI))	I <sup>2</sup> (%)
<i>Composite adverse pregnancy outcome</i>				
Overall	3 <sup>15,23,24</sup>	128/269	41.95 (18.47–67.56)	95.4
Fetuses with persistently increased NT	2 <sup>15,23</sup>	81/166	64.19 (51.76–75.61)	25.9
Fetuses with resolution of increased NT	2 <sup>15,23</sup>	85/166	19.39 (8.75–33.00)	44.6
Fetuses with NT between 2.5 and 3.4 mm	2 <sup>15,23</sup>	23/74	31.90 (14.35–52.64)	71.1
Fetuses with NT between 3.5 and 4.4 mm	2 <sup>15,23</sup>	39/79	50.43 (30.06–70.73)	72.1
Fetuses with NT ≥ 4.5 mm	2 <sup>15,23</sup>	57/76	70.17 (32.03–94.86)	88.0
<i>Chromosomal and genetic anomalies</i>				
Overall chromosomal/genetic anomaly	3 <sup>15,23,24</sup>	90/187	40.19 (12.77–71.51)	94.7
Fetuses with persistently increased NT	1 <sup>15</sup>	22/27	81.48 (61.92–93.70)	—
Fetuses with resolution of the increased NT	1 <sup>15</sup>	5/27	18.52 (6.30–38.08)	—
Fetuses with NT between 2.5 and 3.4 mm	1 <sup>15</sup>	7/32	21.88 (9.28–39.97)	—
Fetuses with NT between 3.5 and 4.4 mm	1 <sup>15</sup>	17/32	53.13 (34.74–70.91)	—
Fetuses with NT ≥ 4.5 mm	1 <sup>15</sup>	8/32	25.00 (11.46–43.40)	—
Abnormal karyotype	3 <sup>15,23,24</sup>	75/187	33.28 (11.36–60.00)	92.5
Trisomy 21	3 <sup>15,23,24</sup>	13/187	7.40 (4.11–11.56)	0
Trisomy 18	3 <sup>15,23,24</sup>	35/187	15.18 (4.29–31.11)	85.0
Trisomy 13	3 <sup>15,23,24</sup>	6/187	3.38 (1.08–6.90)	19.2
Monosomy X	3 <sup>15,23,24</sup>	14/187	6.88 (2.49–13.25)	52.2
Klinefelter syndrome	3 <sup>15,23,24</sup>	1/187	0.79 (0.03–2.56)	0
Triploidy	3 <sup>15,23,24</sup>	5/187	1.92 (0.03–6.64)	62.6
Other	3 <sup>15,23,24</sup>	1/187	0.77 (0.02–2.70)	11.9
CNV on chromosomal microarray analysis	3 <sup>15,23,24</sup>	7/164	4.31 (0.61–11.12)	60.5
Single-gene disorder on NGS	2 <sup>15,23</sup>	8/105	17.64 (0.01–26.11)	88.3
<i>Structural anomalies and mortality</i>				
Structural anomaly	3 <sup>15,23,24</sup>	15/269	5.93 (3.43–9.05)	0
Fetuses with persistently increased NT	1 <sup>15</sup>	2/4	50.00 (6.76–93.24)	—
Fetuses with resolution of increased NT	1 <sup>15</sup>	2/4	50.00 (6.76–93.24)	—
Fetuses with NT between 2.5 and 3.4 mm	2 <sup>15,23</sup>	4/13	32.48 (11.41–58.26)	0
Fetuses with NT between 3.5 and 4.4 mm	2 <sup>15,23</sup>	0/13	0.00 (0.00–18.58)	0
Fetuses with NT ≥ 4.5 mm	2 <sup>15,23</sup>	9/13	67.52 (41.74–88.59)	0
Detected in first trimester	2 <sup>15,23</sup>	9/229	4.25 (2.03–7.23)	0
Detected in second trimester	2 <sup>15,23</sup>	4/229	2.07 (0.63–4.30)	0
Perinatal loss	3 <sup>15,23,24</sup>	25/269	9.67 (6.44–13.47)	0
Termination of pregnancy	3 <sup>15,23,24</sup>	32/269	10.83 (2.18–24.90)	88.9

CNV, copy-number variant; NGS, next-generation sequencing.

# MANEJO/SEGUIMIENTO ¿QUÉ HAGO DESPUÉS?



Consejería

SEGUIMIENTO ECOGRAFICO + Ecocardio

Cariograma

Microarray

Exoma completo (WES) --> rendimiento adicional en fetos  
TN $\geq$ 3.5mm y microarray negativo de 10-34%

# Consejería



**Table I** Relation between nuchal translucency thickness and prevalence of chromosomal defects, miscarriage, or fetal death and major fetal abnormalities

Nuchal translucency	Chromosomal defects <sup>2</sup>	Fetal death <sup>8-10</sup>	Major fetal abnormalities <sup>8-10</sup>	Alive and well
< 95th centile	0.2%	1.3%	1.6%	97%
95th-99th centiles	3.7%	1.3%	2.5%	93%
3.5-4.4 mm	21.1%	2.7%	10.0%	70%
4.5-5.4 mm	33.3%	3.4%	18.5%	50%
5.5-6.4 mm	50.5%	10.1%	24.2%	30%
> 6.5 mm	64.5%	19.0%	46.2%	15%

In the last column is the estimated prevalence of delivery of a healthy baby with no major abnormalities.

*Souka et al. AJOG 2005*



# Seguimiento



---

Resolución TN y ausencia anomalías ecografías → RNV sin problemas >95%

---

Persistencia TN aumentada eco 16 sem o evoluciona edema nuchal o hidrops 20-22 sem → sospechar infección congénita (toxoplasmosis, CMV, PVB19) o SD genético.

---

Eco anatómica detallada buscando SD genéticos, si todo negativo informar riesgo RN con anomalía grave o un retraso en el desarrollo neurológico puede no ser mayor que en la población general.

---

Seguimiento c/4sem

---

Sin causa aparente 10% evoluciona a hidrops y muerte perinatal o RNV con SD genético (ej Noonan).

**PROTOCOLO: MANEJO GESTACIÓN CON TN AUMENTADA EN PRIMER TRIMESTRE**

**ALGORITMO DE CONDUCTA EN GESTACIONES CON TN AUMENTADA**

**Definida como TN > Percentil 99**



**TABLA PERCENTILES PN 16-19 SEMANAS**

SEMANAS	PERCENTIL (LEEDS)	
	50 (mediana)	99
16	2,72	4,03
17	2,97	4,87
18	3,15	5,42
19	3,65	6,27

**11-13.6 semanas TN > P 99**

**Biopsia de corion:**

QF-PCR

array-CGH

**Estudio anatómico precoz**

**Solicitar ecocardiografía precoz**

No anomalía cromosómica  
o malformaciones

Anomalía cromosómica  
Malformaciones

**Control Consulta Obstétrica especializada (UDP)**

Ecocardiografía precoz

No cardiopatía

Cardiopatía

**Control 16-17 s**

estudio anatómico precoz y medición PN. Si PN>p99:

solicitar serologías CMV y parvo B19

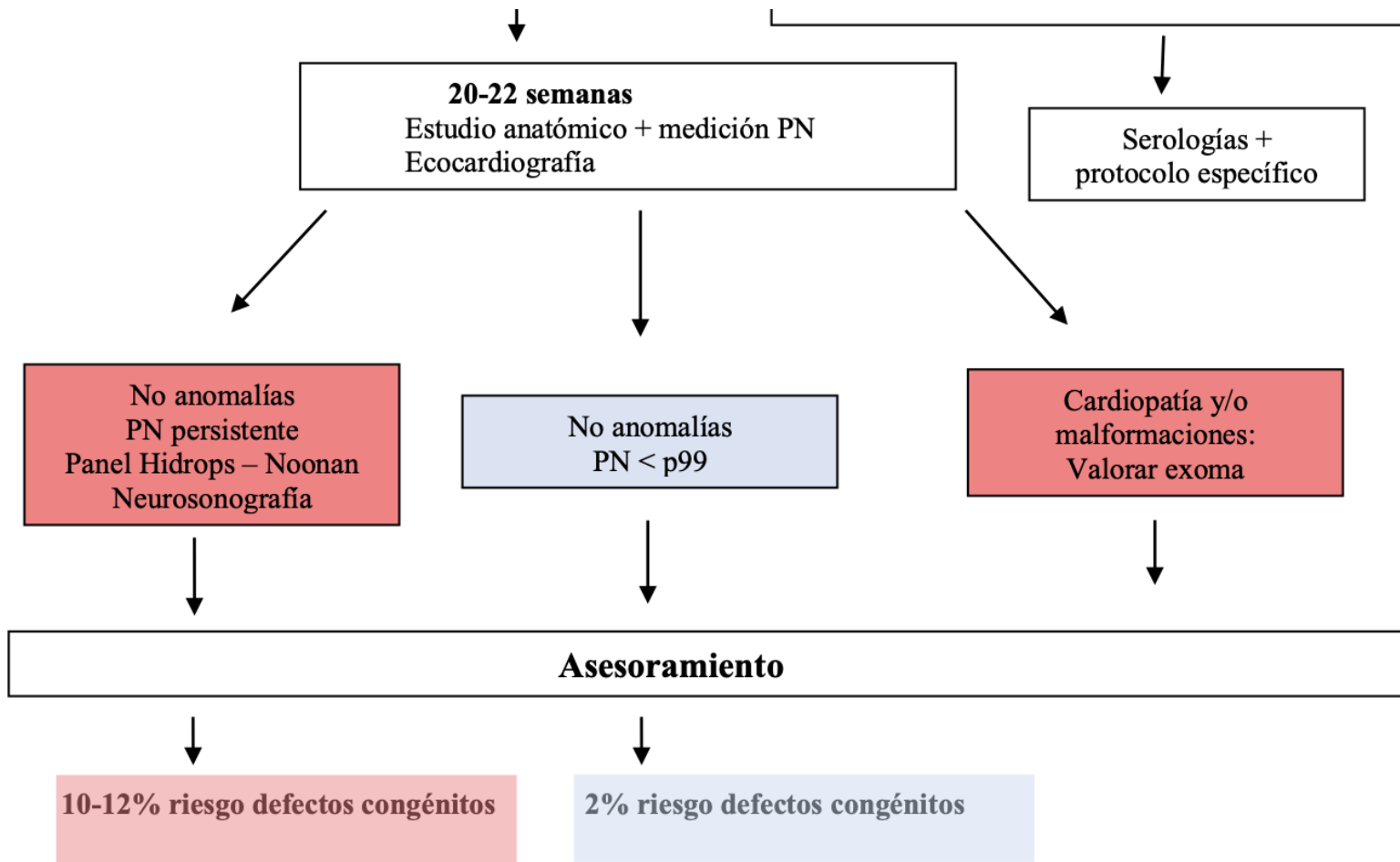
solicitar panel génico Hidrops-Noonan

**20-22 semanas**

Estudio anatómico + medición PN  
Ecocardiografía

Serologías +  
protocolo específico

PROTOCOLO: MANEJO GESTACIÓN CON TN AUMENTADA EN PRIMER TRIMESTRE



# ACOG 2020



**Table 4. Management of Ultrasonographic Markers for Aneuploidy**

Soft Marker	Imaging Criteria	Aneuploidy Association	Management
First trimester: enlarged nuchal translucency	Certified US measurement $\geq 3.0$ mm or above the 99th percentile for the CRL	Aneuploidy risk increases with size of NT Also associated with other structural anomalies and genetic disorders	Genetic counseling Offer diagnostic testing Comprehensive US evaluation including a detailed ultrasound at 18–22 weeks Fetal cardiac ultrasonography may be considered if the NT is 3.0–3.4 and is recommended if the NT is 3.5 or greater
First trimester: cystic hygroma	Large single or multilocular fluid-filled cavities, in the nuchal region and can extend the length of the fetus	About 50% are aneuploid	Genetic counseling Offer diagnostic testing Comprehensive US evaluation including a detailed ultrasound at 18–22 weeks and fetal cardiac US

Pruebas genéticas prenatales deben realizarse de forma rutinaria en casos de engrosamiento del NT.

- 1era línea: análisis de microarrays cromosómicos (CMA) → detectar anomalías cromosómicas en el 20-30% de los fetos con engrosamiento del NT, pero no identifica monogénicos. (WES)
- tasa de diagnóstico de enfermedades genéticas monogénicas en fetos con anomalías estructurales sugeridas por ecografía fue del 10,0 % y del 8,5 %, respectivamente, lo que sugiere que WES puede compensar las deficiencias del diagnóstico prenatal tradicional.

## Mensajes finales

- TN aumentada y cariotipo normal



Anomalías cromosómicas (aneuploidías)

Malformaciones estructurales (especialmente cardiopatías)

Sd monogénicos: rasopatías (ej Noonan)

- Alteración submicroscópicas cromosómicas: microdeleciones, microduplicaciones, variantes en el número de copias (CNVs) → Microarray o técnica MLPA (22q11.21; 1q21.2; 15q11.2)

si array negativo WES agrega 10% de dg enfermedades monogénicas en fetos con TN  $\geq 3.5$  (Zhou 2025)

Si CMA y WES negativo, pacientes con TN  $\geq 3$ mm 90% tiene hijo sano (Zhou 2025)

Desenlace perinatal adverso

- - Morbilidad 76% con TN  $> 6$ mm.

Malf renales, linfáticas y otras anomalías estructurales: nefropatía sindrómica – Variante NUP 107), malf orgánicas. (Reportes de caso)

Evolución normal con resolución espontánea. (solo TN aislada, Falso positivo)

En Emb gemelar- predicción STFF

# Si el TN > P99



- Riesgo de evolución a hidrops y muerte fetal intraútero o asociación a síndrome genético (10%).

Riesgo de defectos congénitos (10-12%) fundamentalmente cardiopatía, hernia diafragmática, onfalocele, fisuras palatinas, displasia esquelética, Sd. Smith-Lemli-Opitz, atrofia espinal y Sd.Noonan.

El síndrome de Noonan se presenta en el 5% de los TN persistentes >p99 y puede conllevar frecuentemente cardiopatía (estenosis pulmonar, cardiomiopatía hipertrófica), fémur corto, anomalías faciales, pectum excavatum, derrame pleural, hidrops y polihidramnios.

En ausencia de otros hallazgos, el riesgo absoluto descrito de retraso del neurodesarrollo no supera el 1% (Hellmuth et al. 2017)



# CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



## **Seminario N°7**

# **AUMENTO DE TRASLUCIDEZ NUCAL CON CARIOTIPO NORMAL**

Autor: Isidora Valenzuela  
Drs:

Octubre 2025