



ARTÍCULO ORIGINAL

Rol del hueso nasal fetal en el segundo trimestre del embarazo

Jeanette Maldonado-Sánchez, Gabriel Edgar Villagómez-Martínez, Gerardo Sepúlveda-González, José Luis Iglesias-Benavides, Donato Saldívar-Rodríguez.

Departamento de Ginecología y Obstetricia, Servicio de Perinatología, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L., México.

Recibido: Enero 2012. Aceptado: Octubre 2012

PALABRAS CLAVE

Hipoplasia de hueso nasal,
aneuploidía, cariotipo,
México.

Resumen

Objetivo: Determinar la asociación entre ausencia e hipoplasia de hueso nasal (HN) fetal y alteraciones estructurales y/o cromosómicas en el neonato, en la población general en el ultrasonido del segundo trimestre.

Material y métodos: En un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo y comparativo, se incluyeron 1 480 pacientes embarazadas que se realizaron un ultrasonido obstétrico entre las 18 y 24 semanas de enero 2007 a enero 2011. Se dividieron a las pacientes en dos grupos: productos sin alteración del HN y aquellos con ausencia o hipoplasia (longitud igual o menor a 2.5 mm). Se les dio seguimiento hasta el nacimiento y se les realizó cariotipo aquellos con alteraciones en el HN.

Resultados: La prevalencia de alteración en el HN fue de 7.3% (n=108); 26% (n=31) presentaba ausencia y 74% (n=77) hipoplasia. El 77.8% (n=84) tenía además otras alteraciones estructurales. El 5.5% (n=6) resultó con cariotipo normal y sólo el 2.8% (n=3) estaba sano. Se obtuvieron 96 productos (88.9%) con T21, tres (2.8%) con T18, dos (1.9%) con T13 y uno (0.9%) con 45XO. Se obtuvo una asociación estadísticamente significativa entre la ausencia ($p=0.049$, IC95%) e hipoplasia del HN ($p=0.005$, IC95%) y aneuploidías.

Conclusión: El estudio del HN en el segundo trimestre puede ser utilizado para mejorar la detección de la trisomía 21 (T21), y potencialmente minimizar falsos positivos en el tamizaje del primer trimestre; además ofrece una opción de tamizaje en pacientes que llegan a CPN de manera tardía.

Correspondencia: Av. Francisco I. Madero Pte., y Av. Gonzalitos s/n, Colonia Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L., México. Teléfono: (81) 838 91173. Correo electrónico: janmalsan@hotmail.com

KEYWORDS

Nasal bone hypoplasia, aneuploidy, karyotype, Mexico.

Role of second trimester fetal nasal bone***Abstract***

Objective: To determine the association between nasal bone (NB) absence/hypoplasia in a second trimester ultrasound, and structural and/or chromosomal abnormalities in newborns in low and high risk population.

Material and methods: A retrospective cohort study of women undergoing an anatomic survey between 18 and 24 weeks' gestation was performed between January 2007 and January 2011. They were divided in two groups: fetuses without NB abnormalities and those with NB absence or hypoplasia (defined as length ≤ 2.5 mm). Karyotype was performed in the latter and both groups were compared.

Results: Of 1 480 women evaluated, NB abnormalities were found in 7.3% (n=108) of the fetuses, 26% (n=31) had absence and 74% (n=77) had hypoplasia. Other structural abnormalities were found in 77.8% (n=84). A 5.5% (n=6) of infants had a normal karyotype and 2.8% (n=3) were healthy. Down syndrome was found in 88.9% (n=96) of newborns, 2.8% (n=3) had Edwards syndrome, 1.9% (n=2) had Patau syndrome and 0.9% (n=1) had Turner syndrome. There was a statistically significant association between NB absence ($p=0.049$) and hypoplasia ($p=0.005$) and fetal aneuploidy.

Conclusions: Nasal bone study in the second trimester may be used to improve Down syndrome's detection and potentially minimize false positives in the first trimester screening. It also offers a screening option for women who start prenatal counseling later in pregnancy.

Introducción

La gran mayoría de las malformaciones congénitas no son prevenibles, ya que constituyen accidentes en la organogénesis embrionaria, y por lo tanto, su prevalencia se mantendrá sin cambios significativos. Una proporción relevante de estas malformaciones se asocia a alteraciones cromosómicas fetales. Cambios sociológicos han aumentado la incidencia de estas alteraciones, ya que existe una tendencia, en sociedades con mayores niveles de desarrollo, a reducir sus tasas de natalidad y postergar el inicio de la maternidad, hacia etapas más tardías de la vida de la mujer.¹

La medicina fetal tiene labores de prevención, diagnóstico y tratamiento. El campo de la ultrasonografía obstétrica ha abierto una disciplina por completo nueva de la medicina fetal, en la que ahora puede considerarse al feto como un paciente. Los marcadores ecográficos y bioquímicos del primer y segundo trimestres, han revolucionado la estimación del riesgo prenatal para cromosomopatías, y constituyen en la actualidad, las causas que aportan mayor porcentaje de indicación de estudios cromosómicos prenatales en los países desarrollados.²

La trisomía 21 (T21) es la anomalía cromosómica más frecuente en recién nacidos (incidencia de 1/800 embarazos), y es la causa del síndrome de Down, una particular combinación de anomalías fenotípicas que incluyen retraso mental y malformaciones congénitas, con un amplio rango de variabilidad en sus manifestaciones. Debido a

que la hipoplasia de las estructuras de la línea media facial y una nariz aplanaada son características del síndrome, investigadores han tratado de utilizar la apariencia prenatal del hueso nasal (HN), o más específicamente, su ausencia, para mejorar la detección de esta trisomía.³⁻⁸

Los estudios radiográficos e histológicos *post-mortem* informan la ausencia de HN en un 23% a 47% de fetos afectos de T21, y de ausencia-hipoplasia del 61%. Se ha postulado que este hecho podría ser debido a un retraso en la maduración ósea, que podría manifestarse en otras regiones esqueléticas en forma de acortamiento de huesos largos, braquicefalia o hipoplasia de la falange media del quinto dedo, características todas de la T21.⁴

En fechas recientes, la atención se ha tornado hacia el estudio del HN fetal en el segundo trimestre de la gestación, para minimizar potencialmente los falsos positivos en las pruebas de tamizaje del primer trimestre, posiblemente debidos a la variación étnica en la ausencia del HN y la osificación tardía del mismo en ciertas poblaciones, y para ofrecer opciones de tamizaje para pacientes que se presentan de manera tardía al control prenatal.⁹⁻¹³

Utilizando de manera aislada, la hipoplasia del HN tuvo una sensibilidad del 23% al 64%, y una especificidad del 57% al 99% para la detección del síndrome de Down, dependiendo de la definición de hipoplasia de HN. Combinando el HN con otros marcadores aprobados para aneuploidía (pliegue nucal, longitud femoral y humeral, quistes de plexos coroideos, intestino ecogénico),

aumentó la sensibilidad de 59% a 82% y la especificidad de 74% a 87%.^{10,14-16}

En el presente artículo, el estudio del HN fetal en el segundo trimestre del embarazo es analizado en forma retrospectiva, en una población de pacientes del noreste mexicano.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo y comparativo, en donde se incluyeron pacientes embarazadas que acudieron al Servicio de Perinatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, de la Universidad Autónoma de Nuevo León, para realización de ultrasonido obstétrico entre las 18 y 24 semanas de gestación como parte del control prenatal normal, en el periodo comprendido entre enero de 2007 a enero de 2011. Se seleccionaron por conveniencia a todos los fetos con ausencia o hipoplasia del HN (definido como una longitud del HN igual o menor a 2.5 mm).¹⁷⁻¹⁹ Se evaluaron los productos posteriores al nacimiento en conjunto con los Servicios de Pediatría y Genética, y en aquellos en los que se había detectado hipoplasia o ausencia de HN se les realizó cariotipo. Se eliminaron a las pacientes cuya atención del nacimiento fue en otra institución, en quienes no se realizó cariotipo al producto, y a las pacientes cuyo expediente se encontraba incompleto o extraviado. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Autónoma de Nuevo León, con la clave GI11-004 el 05 de mayo del 2011.

Se revisaron los expedientes de las pacientes que acudieron a realizarse un ultrasonido obstétrico de control, cursando entre 18 y 24 semanas de gestación en el Servicio de Perinatología, en el periodo comprendido de enero de 2007 a enero de 2011. Se incluyeron pacientes tanto de alto como de bajo riesgo obstétrico. Se dividió a las pacientes en dos grupos, aquellas en quienes se encontró ausencia del HN fetal, y aquellas cuyos productos tenían hipoplasia de HN, aislado o en conjunto con otras malformaciones. Se revisaron los expedientes de los recién nacidos y su seguimiento por parte de los Servicios de Pediatría y Genética.

De cada paciente se recabó la edad materna, las características del HN (ausencia o hipoplasia), la presencia o ausencia de otras alteraciones estructurales en el producto y su descripción, el resultado del cariotipo, el género del producto y el diagnóstico posnatal del mismo, en una base de datos desarrollada en el programa Excel 2007. Posteriormente, dicha base de datos se analizó mediante el programa IBM Statistic (SPSS 19).

De las variables cuantitativas evaluadas se obtuvieron las estadísticas descriptivas tradicionales, tales como las medidas de tendencia central (media, mediana y moda), medidas de dispersión (varianza, desviación estándar DE y coeficiente de variación) y medidas de posición (cuartiles, quintiles y deciles); en el caso de las variables cualitativas se obtuvieron las frecuencias observadas.

Los valores de estudio se segmentaron según el tipo de alteración del HN fetal, y se analizaron las mismas

estadísticas antes mencionadas, además de comparar y evaluar los resultados de cada una de las variables según el grupo, mediante pruebas de hipótesis para medias y proporciones, según fuera el caso para cada tipo de variable (cuantitativa y cualitativa respectivamente) a una confiabilidad del 95%. Se buscó la presencia de asociación estadística entre la hipoplasia o ausencia del HN fetal, y alteraciones cromosómicas y/o estructurales del producto mediante una prueba de *ji cuadrada*, a una confiabilidad del 95%.

Resultados

Se revisaron un total de 1 480 expedientes, de los cuales se analizó la información de 108 casos que cumplieron a conformidad los criterios de inclusión expuestos en el presente documento. La edad promedio de las pacientes fue de 31.2 años, con una desviación de los datos con respecto a la media de 7.5 años. Se encontró una prevalencia de alteración en el HN fetal de 7.3%; 26% (n= 31) presentaba ausencia y 74% (n=77) tenían un HN hipoplásico.

El 77.8% (n=84) de los fetos estudiados presentaban otras alteraciones estructurales, además de las alteraciones del HN, y no se encontraron otras alteraciones en el 22.2% (n=24) de ellos. Dentro de las alteraciones encontradas con mayor frecuencia (3% a 7%), se incluyen el pliegue nucal aumentado, la clinodactilia, el pie en sandalia bilateral y las cardiopatías congénitas, de las cuales la comunicación interventricular e interauricular fueron las más comunes. Las alteraciones que se encontraron en menor porcentaje (< 1%) incluyen alteraciones del sistema nervioso central, tales como ventriculomegalia, agenesia parcial del cuerpo calloso y del vérinx cerebeloso, megacisterna magna, holoprosencefalia; arteria umbilical única, huesos largos cortos, atresia esofágica, alteraciones renales, intestino hiperecogénico, foco ecogénico intracardíaco, higroma quístico y defectos faciales como labio y paladar hendido. Estas malformaciones en su mayoría se presentaban en combinación.

Posterior al nacimiento, se les realizó cariotipo a los productos con alteraciones en el HN. Se encontró que el 5.5% (n=6) de los productos presentaban un cariotipo normal; de los cariotipos anormales, el 0.9% correspondía a un producto con 45X, el 1.9% (n=2) correspondía a productos con trisomía 13, el 2.8% (n=3) con trisomía 18 y el 88.9% (n=96) con T21. De los productos con T21, se encontró que tres de ellos presentaban la variante 46XY,der(14;21)(q10;q10)+21, y uno de ellos 47XYqh+,der(21;21)(q10;q10)+21.

El 2.8% (n=3) de los productos estaban sanos. El 88.9% (n=96) tenían síndrome de Down, el 2.8% (n=3) tenían síndrome de Edwards, 1.9% (n=2) tenía síndrome de Patau, 0.9% (n=1) presentaba síndrome de Turner, 0.9% (n=1) tenía malformaciones secundarias a la ingesta materna de ciclofosfamida, 0.9% (n=1) presentaba una displasia esquelética tanatofórica y 0.9% (n=1) tenía síndrome de Dandy-Walker. Los diagnósticos posnatales fueron

realizados en conjunto con los Servicios de Pediatría y Genética.

Al segmentar al total de la población estudiada en aquellas que presentaban ausencia del HN (n=31) y aquéllas con hipoplasia del mismo (n=77), y buscar la asociación entre éstos y la presencia de alteraciones cromosómicas en los productos, se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p=0.049$) para la ausencia y ($p=0.005$) para la hipoplasia del HN mediante la prueba de *ji cuadrada* a una confiabilidad del 95%.

Discusión

El hueso de la pared nasal se desarrolla a partir de la osificación de la membrana, que cubre la cápsula del cartílago nasal. Diversos estudios sugieren la existencia de un HN con poca osificación, o su ausencia total en fetos con aneuploidías.²⁰⁻²² La apariencia sonográfica del HN fetal parece prometedora para mejorar la detección prenatal de dichas enfermedades, principalmente del síndrome de Down. Información reciente sugiere que la valoración del HN en el segundo trimestre puede mejorar potencialmente la efectividad del tamizaje, y pudiera evitar confundir la osificación tardía del HN en fetos normales, con un HN ausente o hipoplásico en fetos anormales; además, en pacientes que llegan a control prenatal de manera tardía, pudiera ser una herramienta útil en el tamizaje y diagnóstico de dichas anomalías.¹² El objetivo del presente trabajo, fue establecer la asociación entre la ausencia e hipoplasia del HN fetal en el ultrasonido obstétrico del segundo trimestre del embarazo, y alteraciones estructurales y/o cromosómicas en el neonato en la población general.

En nuestro estudio se encontró que la media de edad de las pacientes con productos con HN alterado en el segundo trimestre fue de 31.2 años. En la literatura médica está bien descrito, que mientras mayor es la edad de la madre, mayor es el riesgo de anomalías cromosómicas, principalmente las trisomías. Sin embargo, en el caso de monosomías (síndrome de Turner) y triploidías, la edad no juega un rol significativo. Estos resultados tienen relevancia dado que la edad materna de las mujeres embarazadas se ha incrementado en la mayoría de los países desarrollados, al postergar el inicio de la maternidad hacia etapas más tardías de la vida de la mujer, teniendo definido desde los años 70's que el grupo de "alto riesgo" incluye a mujeres con un mínimo de edad de 35 años.^{5,14,15,23}

El 7.3% de productos examinados prenatalmente presentó alteraciones en el HN, y de éstos, el 26% tenía ausencia mientras que el 74% presentaba hipoplasia. La mayoría de los autores mencionan que el porcentaje de hipoplasia del HN en estudios ecográficos a las 15-24 semanas, es de alrededor del 65% en fetos con T21.^{6,8,14,24}

Cicero, Nicolaides y otros autores han encontrado que el porcentaje de anomalías en el HN oscila entre el 60% y 65%.^{4,14,16} En nuestro trabajo se encontró que el porcentaje es mayor al reportado, lo que pudiera deberse a que el diagnóstico posnatal de los fetos incluidos,

no sólo fue de T21 sino de otras anomalías tanto cromosómicas como no cromosómicas. En fetos cromosómicamente normales, la prevalencia de hipoplasia del HN se relaciona con el origen étnico de la madre, siendo menor del 1% en caucásicos y hasta 10% en los afrocaribeños. En los trabajos publicados hasta la fecha se ha reportado un 1.2% de fetos euploides, con ausencia o hipoplasia de HN.^{4,6,8,13,24,25}

En nuestro estudio se encontró que el 5.5% de los productos con alteraciones del HN tenían un cariotipo normal, y el 2.8% estaban sanos. Con lo anterior, se puede concluir que posiblemente la prevalencia de hipoplasia de HN en la población mexicana pudiera oscilar entre la caucásica y la afro-caribeña, aunque no existen estudios al respecto en nuestra población. Esto resalta la importancia de ser muy cuidadosos al interpretar el hallazgo de un HN hipoplásico, dado que varía significativamente de una población a otra.

Además de un HN alterado, el 77.8% de los fetos estudiados presentaba otras alteraciones estructurales. En la ecografía del segundo trimestre, al igual que en el primer trimestre, cada anomalía cromosómica tiene su propio patrón sindrómico de anomalías detectables.²³ Tal y como el descrito por Snijders y Nicolaides desde 1992, se recomienda que una vez detectada una anomalía/marcador en un examen ecográfico de rutina, se realice una rigurosa revisión de aquellas características de la anomalía cromosómica relacionada con ese marcador.^{5,15} En nuestro estudio, se encontró que las alteraciones que se presentaron con mayor frecuencia en un rango del 3% al 7% junto con la anomalía del HN, correspondían en su mayoría con el patrón característico de la T21. Esto tiene sentido debido a que el 88.9% de los productos presentaron este diagnóstico al nacimiento. Ejemplos de estas alteraciones incluyen el aumento del grosor del pliegue nucal y las anomalías cardíacas, siendo las más frecuentes las comunicaciones auriculoventriculares, interauriculares e interventriculares. Aunque la clinodactilia y el pie en sandalia, se consideran marcadores menores de dicho síndrome; en nuestro estudio se encontró que estas alteraciones estaban presentes en la gran mayoría de los productos con T21.

Las alteraciones anatómicas encontradas en menos del 1%, además del HN alterado, pueden presentarse en diversas patologías incluyendo otro tipo de trisomías además de la 21, en diversos síndromes genéticos y debido a la ingesta de medicamentos por la madre durante el primer trimestre del embarazo.

El porcentaje de productos sin otras anomalías además de la alteración del HN fue de 22.2%, y de ellos, sólo el 12.5% estaban sanos. Por lo tanto, el 87.5% de los productos con hipoplasia/ausencia de HN sin otras alteraciones estructurales, tenían alguna patología que en todos los casos correspondía al síndrome de Down, lo que sugiere que este hallazgo en el ultrasonido del segundo trimestre, pudiera ser un buen marcador independiente para esta patología y más aun asociándolo a otros métodos, pudiera aumentar la sensibilidad de detección sistemática y disminuir la necesidad de pruebas invasivas.

El 94.5% de los cariotipos realizados en los productos con alteración del HN fueron anormales, lo que nos obliga a pensar que la relación entre este marcador ecográfico y las aneuploidías es muy alto. En nuestro estudio el porcentaje de productos con T21 fue de 88.9%, muy superior a lo reportado por Cicero y colaboradores en el 2003, quienes realizaron un estudio entre las semanas 15 y 22 de gestación, detectando hipoplasia del HN en 61.8% de los casos con T21. Este mismo autor reportó un 1.2% de fetos cromosómicamente normales, y 3.3% con otras anomalías cromosómicas.¹⁴ En el presente estudio a diferencia del antes mencionado, 5.5% de los fetos tenían un cariotipo normal y 11.1% presentaban otras anomalías cromosómicas incluyendo 0.9% para 45XO, 1.9% para trisomía 13 y 2.8% para trisomía 18. Otro estudio realizado en el 2004 por Gámez y colaboradores, reportó que en embarazos de bajo riesgo, entre las 19 y 22 semanas de gestación, el HN era hipoplásico únicamente en 1.8% de los fetos sanos vs 100% de quienes tenían síndrome de Down.⁸ Así, en la población catalogada como de alto riesgo para cromosomopatías fetales, la exploración del HN aumenta la sensibilidad del diagnóstico ecográfico de 83% a 90%.

En general, existe una asociación estadísticamente significativa entre la ausencia ($p=0.049$, IC95%) y la hipoplasia ($p=0.005$, IC95%) del HN fetal y alteraciones cromosómicas en los productos, en quienes se realiza una exploración ecográfica entre las semanas 18 y 24 de la gestación. Estos resultados son ampliamente consistentes con estudios previos realizados por autores como Sonek, Nicolaides, Cicero, Bromley, Benacerraf, Odibo y Bunduki en diferentes países, que evalúan la apariencia del HN, sobretodo su longitud, en el segundo trimestre.

En conclusión, a pesar de que la anormalidad del HN encontrada en el ultrasonido del segundo trimestre del embarazo ha sido asociada con aneuploidía fetal, su rol como marcador independiente aún es incierto. Recientemente, se ha sugerido que la ausencia e hipoplasia del HN fetal es un signo diagnóstico para identificar fetos con alto riesgo de padecer síndrome de Down. En el presente estudio se obtuvo una asociación estadísticamente significativa entre la ausencia e hipoplasia del HN, y alteraciones cromosómicas en fetos estudiados entre las 18 y 24 semanas de la gestación. Se confirmó lo descrito por otras publicaciones en las que se menciona que la apariencia sonográfica del HN en el segundo trimestre, puede ser utilizado para mejorar la detección de la T21, tanto en la efectividad del tamizaje como en evitar la falta de identificación de la osificación tardía del HN en fetos normales. Además, nos ofrece una opción de tamizaje para pacientes que llegan de manera tardía al control prenatal.

Sin embargo, la detección de un HN ausente es relativamente sencilla mientras que la definición de hipoplasia del HN nos presenta un problema. Estudios posteriores deberán realizarse para determinar la óptima definición de hipoplasia de HN en la población general, y específicamente en la población mexicana, y así realizar estudios para integrar al HN como un marcador

independiente en el ultrasonido anatómico antenatal del segundo trimestre.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

Los autores no recibieron ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Referencias

1. Dezerega V, Sepúlveda W, Schnapp C. Screening en el primer trimestre de la gestación. Rev Med Clin Condes 2008;19(3):165-175.
2. Nodarse A, Llanusa C, Castillo Y, et al. Marcadores ecográficos del segundo trimestre como indicadores de riesgo de cromosomopatías. Rev Cub Obstet Ginecol 2009;35(4):85-98.
3. De la Torre-Bines M. Marcadores ecográficos de cromosomopatías del segundo trimestre. Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Universitario Virgen de las Nieves Granada 2008;1-14.
4. Adiego B. Valoración del hueso nasal en el diagnóstico prenatal de trisomía 21. Arch Ginecol Obstet 2004;2.
5. Snijders R, Sebire N, Cuckle H, et al. Maternal age and gestational age-specific risks for chromosomal defects. Fetal Diag Ther 1995;10:356-367.
6. Gámez F, Ferreiro P. Fetal nasal bone as ultrasonographic marker for trisomy 21 in a low-risk population between 18 and 22 gestational weeks. Ultrasound Obstet Gynecol 2005;5(3):171-177.
7. Shanks A, Odibo A. Nasal bone in prenatal trisomy 21 screening. CME Review Article Ob Gyn Survey 2009;65(1):46-52.
8. Gamez F, Ferreiro P, Salmean J. Ultrasonographic measurement of fetal nasal bone in low-risk population at 19-22 gestational weeks. Ultrasound Obstet Gynecol 2004;23(2):152-153.
9. Cicero S, Curcio P, Papageorgiou A, et al. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks gestation: an observational study. Lancet 2001;358:1665-1667.
10. Shanks A, Odibo A. Nasal bone in prenatal trisomy 21 screening. CME Review Article Ob Gyn Survey 2009;65(1):46-52.
11. Benacerraf B. The role of the second trimester genetic sonogram in screening for fetal Down syndrome. Semin Perinatol 2005;29:386-394.
12. Lee W, Devore G, Comstock C, et al. Nasal bone evaluation in fetuses with Down syndrome during the second and third trimesters of pregnancy. J Ultrasound Med 2003;22(1):55-60.
13. Hung J, Fu C, Chen C, et al. Fetal nasal bone length and Down syndrome during the second trimester in Chinese population. J Obstet Gynaecol Res 2008;34(4):518-523.
14. Cicero S, Sonek J, McKenna D, et al. Nasal bone hypoplasia in fetuses with trisomy 21 at 15-22 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 2003;21:15-18.
15. Nicolaides K, Sebire N, Snijders R. The 11-14 week scan. The diagnosis of fetal abnormalities. London: Parthenon Publishing Group; 1999.

16. Odibo A, FRCOG, Sehdev H, et al. Evaluating the efficiency of using second-trimester nasal bone hypoplasia as a single or a combined marker for fetal aneuploidy. *J Ultrasound Med* 2006;25:437-441.
17. Odibo A, Sehdev H, Gerkowicz S, et al. Comparison of the efficiency of second-trimester nasal bone hypoplasia and increased nuchal fold in Down syndrome screening. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:281.e1-281.e5.
18. Sonek J. Nasal bone in screening for trisomy 21: defining hypoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2007;10:335-336.
19. Odibo A, Sehdev H, Stamilio D, et al. Defining nasal bone hypoplasia in second-trimester Down syndrome screening: Does the use of multiples of the median improve screening efficacy? *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:361.e1-4.
20. Odibo A, Sehdev H, Dunn L, et al. The association between fetal nasal bone hypoplasia and aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2004;104:1229-1233.
21. Sonek J, Cicero S, Neiger R, et al. Nasal bone assessment in prenatal screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1219-1230.
22. Vintzileos A, Walters C, Yeo L. Absent nasal bone in the prenatal detection of fetuses with trisomy 21 in high-risk population. *Obstet Gynecol* 2003;101(5, Part 1):905-908.
23. Tamsel S, Özbeş S, Demirpolat. Ultrasound evaluation of fetal chromosome disorders. *Diag Interv Radiol* 2007;13:97-100.
24. Naraphut B, Uerpairojkit B, Chaithongwatthana S, Tannirandom Y, et al. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15 to 24 weeks' gestation in a high risk thai population. *J Med Assoc Thai* 2006;89(7):911-917.
25. Bahado-Singh R, Choi S, Cheng C. First- and midtrimester Down syndrome screening and detection. *Clin Perinatol* 2004;31:677-694.