



Cinquième table ronde

Nuques épaisses

Physiopathologie de la nuque épaisse

A. L'Herminé-Coulomb

Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Antoine Béchère, 157, rue de la Porte-de-Trivaux, 92141 Clamart Cedex.

RÉSUMÉ

But. Une augmentation de l'épaisseur de la clarté nucale physiologique entre 10 et 14 semaines d'aménorrhée correspond à une nuque épaisse. Elle est observée dans des anomalies chromosomiques, surtout la trisomie 21, des anomalies variées du développement ou chez des fœtus avec un développement normal. Le but de cette étude est de comprendre les mécanismes cellulaires à l'origine de la nuque épaisse.

Matériels et méthodes. Chez cinq patientes, un examen histologique de la nuque a été réalisé et les résultats ont été confrontés avec les données de la littérature. Une nuque normale provenant d'une fausse couche tardive, une nuque épaisse en rapport avec une trisomie 21, deux nuques épaisses à caryotype normal, une nuque épaisse à caryotype normal avec une cardiopathie isolée ont été examinées.

Résultats. La nuque épaisse correspond sur le plan morphologique à un œdème postérieur médian du mésenchyme de la nuque fœtale. Dans tous les cas de nuque épaisse, il existait une distension d'intensité variable des sacs lymphatiques jugulaires latéraux.

Conclusion. Les mécanismes de la nuque épaisse seraient en rapport avec une anomalie primitive de la lymphangiogenèse embryonnaire qui serait le dénominateur commun à une altération de la composition de la matrice extracellulaire et à une anomalie cardio-vasculaire et hémodynamique. Une étude morphologique systématique de la nuque fœtale permettrait de mieux comprendre ces différents mécanismes.

Mots-clés : *Nuque épaisse • Développement lymphatique • Acide hyaluronique.*

SUMMARY: Increased nuchal translucency pathophysiology.

Objectives. Increased physiological nuchal translucency (NT) between 10 and 14 weeks of gestation is associated with chromosomal anomalies, mainly trisomy 21, developmental malformations and with normal fetus outcome. The aim of this study is to understand the cellular mechanisms leading to increased NT.

Materials and methods. We examined five nuchal samples, a normal fetus from a fetal loss with a normal NT, a trisomy 21 fetus with an increased NT, two karyotypically normal fetuses with increased NT and a fetus with increased NT associated with an isolated cardiopathy. These morphological data were correlated with data from the literature.

Results. The pathological mechanism of increased NT is a posterior median mesenchymal edema of the fetal neck. It is associated with bilateral distension of jugular lymphatic vessels.

Conclusion. Increased NT mechanisms are mainly related to a disturbance of embryonic lymphangiogenesis which might be a common denominator of the alteration of the composition of the extracellular matrix and of the cardiovascular and hemodynamic disorder. Nuchal morphological studies should be systematically performed to understand the mechanisms of increased NT.

Key words: *Nuchal translucency • Lymphatic development • Hyaluronan acid.*

La nuque épaisse est une notion échographique et correspond à une zone transonore de la région occipitale médiane. À l'état normal, l'épaisseur de la clarté nucale est présente dès 7 semaines d'aménorrhée (SA) et augmente avec le terme entre 10 et 14 SA en passant de 1,2 mm à 11 SA à 1,9 mm à 13 SA + 6 jours [1, 2]. Schématiquement, si l'épaisseur de la nuque est comprise entre 3 et 6 mm, il s'agit d'une nuque épaisse ou hyperclarté nucale. Elle peut être

transitoire ou persistante sur les échographies successives. Si cette mesure est située au-delà de 6 mm et comporte des logettes liquidiennes paracervicales bilatérales se rejoignant sur la ligne médiane postérieure avec parfois une cloison médiane, il s'agit d'un hygroma kystique. Le diagnostic différentiel de la nuque épaisse est l'encéphalocèle occipitale, le non-accolement de l'amnios, le cordon autour de la nuque et une hyperextension ou une flexion de la tête [3, 4].

La mesure échographique de la nuque entre 10 et 14 SA est une méthode sensible pour dépister des anomalies chromosomiques variées, en particulier la trisomie 21. Il a été montré que 76,8 % des aneuploïdies ont une clarté nucale augmentée et cette mesure est maintenant réalisée dans le cadre du dépistage de la trisomie 21 [5]. Cette mesure systématique de la nuque a montré que 5 % des fœtus avec une nuque épaisse ont un caryotype normal. Dans ce cas, le fœtus peut présenter des anomalies du développement variées comme des cardiopathies, des ostéochondrodysplasies, des maladies métaboliques, des maladies neuromusculaires ou bien avoir un développement normal.

Devant la difficulté de la prise en charge des patientes chez qui a été dépistée une nuque épaisse avec un caryotype normal, de nombreux travaux se sont intéressés à l'évolution de ces grossesses [6-16] et à ses mécanismes physiopathologiques [17-20].

Les mécanismes physiopathologiques de la nuque épaisse ne sont pas bien connus et probablement multiples du fait de la grande variété des pathologies associées. Peu de travaux se sont intéressés aux corrélatifs anatomo-cliniques pour comprendre l'origine de la nuque épaisse observée en échographie. Nous avons étudié de façon rétrospective les dossiers pour lesquels un examen histologique de la nuque a été réalisé et confronté ces résultats avec les données cliniques et les données de la littérature.

■ MATÉRIEL ET MÉTHODES

Patients

De janvier 2000 à septembre 2004, un examen histologique de la nuque fœtale a été réalisé dans cinq cas. Le cas n° 1 provenait d'une fausse couche tardive à 19 SA avec une nuque normale et un examen fœtopathologique normal, le cas n° 2 correspondait à une interruption médicale de grossesse à 18 SA pour trisomie 21 avec comme point d'appel une nuque épaisse, les cas n° 3 et 4 correspondaient à deux interruptions médicales de grossesse à 19 SA pour nuque épaisse à caryotype normal. Dans le cas 3, l'examen fœtopathologique a montré des anomalies évoquant un syndrome de Smith-Lemli-Opitz (retard de croissance intra-utérin, dysmorphie crânio-faciale, hexadactylie, hypoplasie rénale avec une petite vessie, une hypoplasie pulmonaire avec absence de la lobulation pulmonaire), pour lequel une étude biochimique du cholestérol sur biopsie hépatique fœtale est en cours.

Dans le cas n° 4, l'examen fœtopathologique a montré une dysmorphie crânio-faciale isolée non étiquetée. Dans le cas n° 5, il s'agissait d'une interruption médicale de grossesse à 18 SA pour une nuque épaisse à caryotype normal pour lequel l'examen fœtopathologique a montré une cardiopathie isolée à type d'atrésie pulmonaire à septum ouvert (APSO). Les données cliniques et fœtopathologiques concernant ces grossesses sont résumées dans le *tableau I*.

Histochimie et immunohistochimie

Dans tous ces cas, un prélèvement de la nuque a été réalisé, fixé dans le formol et inclus en paraffine. Des coupes de 5 µm ont été réalisées puis colorées par l'hématéine-éosine-safran (HES), l'acide périodique de Schiff (PAS) et le bleu Alcian (BA) pour une étude morphologique. Dans tous les cas, une étude immunohistochimique a été réalisée avec les anticorps suivants : CD34, CD31, facteur VIII et actine muscle lisse pour mettre en évidence les structures vasculaires de la nuque fœtale.

Les coupes ont été déparaffinées puis réhydratées dans des bains successifs d'alcool. Un pré-traitement par la chaleur pour démasquer les sites antigéniques puis un traitement à l'eau oxygénée pour inhiber les peroxydases endogènes ont été réalisées. Les coupes ont été incubées pendant 30 minutes à température ambiante avec l'anticorps primaire puis rincées dans le PBS. L'anticorps secondaire biotinylé était incubé pendant 30 minutes à température ambiante. Les coupes ont été rincées dans le PBS puis incubées avec la streptavidine-biotine-peroxydase pendant 15 minutes à température ambiante. Les coupes ont été rincées et incubées avec la diamino-benzidine (DAB) pendant 5 minutes à l'obscurité. Les coupes ont ensuite été rincées à l'eau puis contre-colorées avec l'hématoxyline de Harris et examinées au microscope.

Tableau I Données cliniques et fœtopathologiques.
Clinical findings and fetal pathologies.

Cas	Nuque (mm)	Terme (SA)	Pathologie fœtale
1	2	19	Fausse couche tardive
2	8	14	Trisomie 21
3	7	19	Dysmorphie faciale isolée
4	4,3	19	Syndrome de Smith-Lemli-Opitz
5	8	19	Atrésie pulmonaire à septum ouvert

■ RÉSULTATS

Sur le plan morphologique, la nuque normale est constituée sous l'épiderme et le derme d'un tissu conjonctif lâche (*fig. 1A*), comportant des cellules mésenchymateuses peu nombreuses dans une matrice extracellulaire abondante riche en substance fondamentale (*fig. 1B*). La nuque épaisse correspond sur le plan morphologique à un œdème postérieur médian plus abondant de l'hypoderme (*fig. 1C*) comportant des cellules mésenchymateuses plus nombreuses dans une matrice extracellulaire abondante (*fig. 1D*). Dans tous les cas de nuque épaisse, il existait une distension d'intensité variable des lymphatiques jugulaires latéraux (*fig. 1E*). Dans la trisomie 21, il existait de nombreuses ectasies lymphatiques du tissu mésenchymateux sous-cutané (*fig. 1F*). Les résultats de l'étude immunohistochimique ne montrent pas de structure lymphatique au niveau de l'œdème postérieur médian sauf dans le cas de trisomie 21. Il existe un marquage des cellules endothéliales au niveau des vaisseaux lymphatiques jugulaires distendus.

■ DISCUSSION

Devant la difficulté de la prise en charge des patientes chez qui a été dépistée une nuque épaisse avec un caryotype normal, de nombreux travaux se sont intéressés à l'évolution de ces grossesses [2-12]. Le pronostic fœtal, toutes pathologies confondues, est lié à l'épaisseur de la nuque avec un mauvais pronostic dans 5 % des cas pour une nuque entre le 95^e percentile et 3,4 mm, dans 30 % des cas pour une nuque entre 3,5 et 4,4 mm, dans 50 % des cas entre 4,5 et 5,4 mm et dans 80 % des cas pour une nuque supérieure à 5,5 mm [5].

Les mécanismes physiopathologiques de la nuque épaisse ne sont pas bien connus et peu de travaux se sont intéressés aux corrélations anatomo-cliniques pour comprendre l'origine de la nuque épaisse observée en échographie [17-20]. Différentes hypothèses sont actuellement proposées en raison des associations cliniques observées, de son caractère transitoire et des données morphologiques.

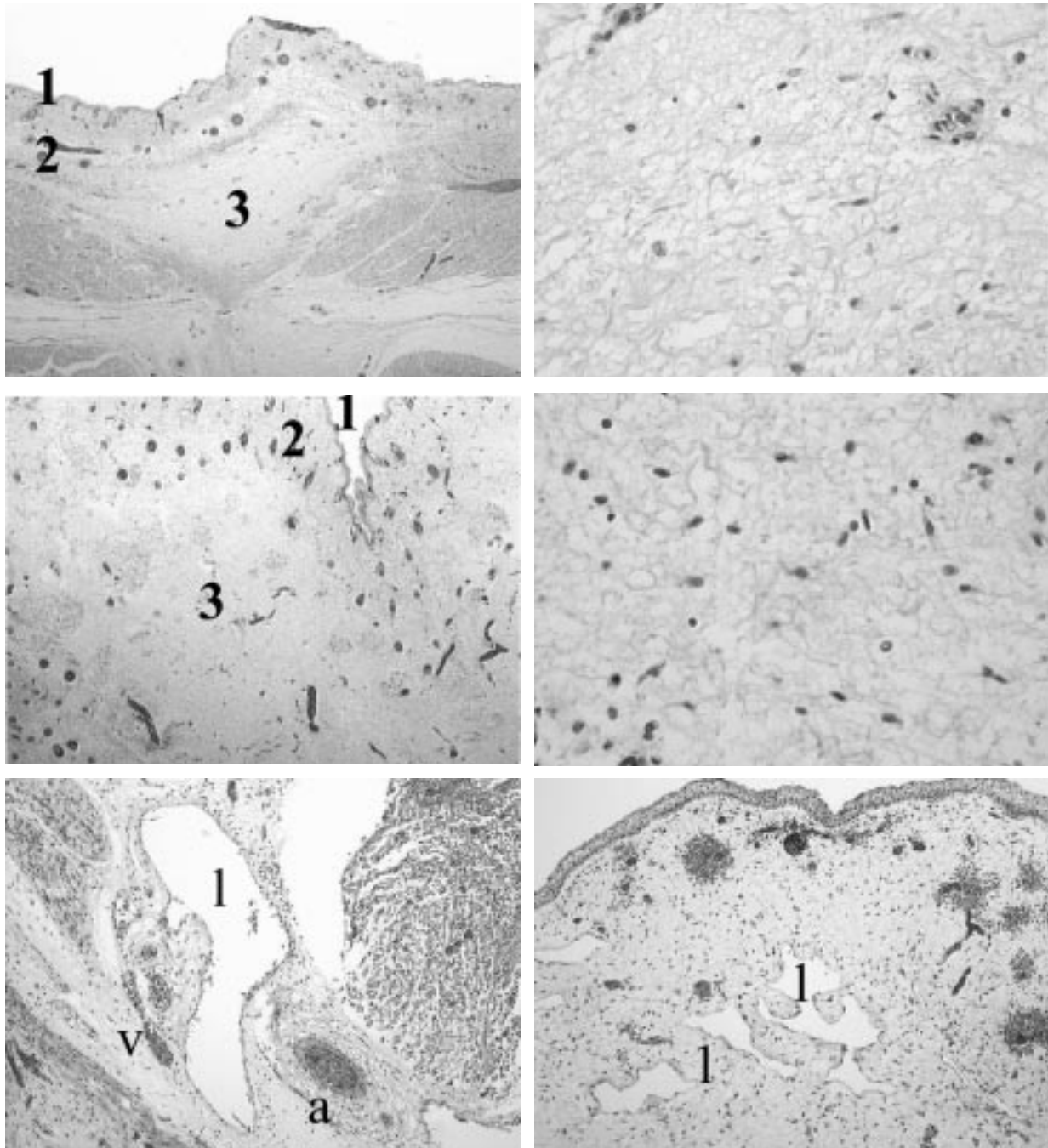
À l'état normal, jusqu'à 12 SA, le tissu sous-cutané fœtal est constitué d'un tissu conjonctif lâche contenant des cellules mésenchymateuses étoilées dans une matrice extracellulaire abondante riche en substance fondamentale contenant surtout de l'acide hyaluronique (glycosaminoglycane non sulfaté) et peu de fibres, fines et courtes, isolées les unes des autres puis

organisées en trousseaux à partir de 12 SA pour former le derme et l'hypoderme. Ce tissu conjonctif lâche est visible à l'échographie sous forme d'une clarté nucale dès 7 SA. Sur le plan biochimique et immunohistochimique, il s'agit de collagène de type I, III, V et VI. Ces cellules mésenchymateuses sont à l'origine des fibrocytes, des fibroblastes, des adipocytes, des parois vasculaires. Les vaisseaux se forment à partir de 6 SA au dessous du derme, à la jonction entre le derme et l'hypoderme puis des collatérales pénètrent le derme sur toute sa hauteur. Les vaisseaux lymphatiques dérivent du système veineux préexistant par un mécanisme de vasculogénèse puis perdent leurs connections avec le système veineux. Ils n'apparaissent pas avant la cinquième semaine. À la fin de la cinquième semaine, se mettent en place les sacs lymphatiques jugulaires qui drainent les fluides des espaces tissulaires des membres supérieurs, de la partie supérieure du tronc, de la tête et du cou [21]. Ces sacs lymphatiques vont ensuite s'organiser en ganglions lymphatiques et système collecteur qui vont se connecter à la veine jugulaire interne après 10 SA.

Trois grands mécanismes physiopathologiques à l'origine d'une augmentation de l'épaisseur du tissu sous-cutané entre 10 et 14 SA de la région de la nuque sont actuellement discutés.

La premier mécanisme est une anomalie du développement des vaisseaux lymphatiques de la région cervicale. Nos résultats et différents travaux morphologiques ont montré que l'hyperclarté nucale correspond à une cavité postérieure médiane sous l'épiderme, dans le mésenchyme, formée par la coalescence d'espaces œdémateux mésenchymateux. Les immunomarquages avec des anticorps anti-CD34, anti-CD31, anti-facteur VIII montrent que cette cavité postérieure est dépourvue de paroi vasculaire propre et ne correspond donc pas à une structure vasculaire distendue mais bien à un œdème. Ces données morphologiques montrent que la mesure de la nuque correspond à la mesure de l'œdème du mésenchyme sous-cutané de la région médiane du cou fœtal.

Dans tous les cas de nuque épaisse, il existe latéralement des lymphatiques distendus qui correspondent aux culs de sac lymphatiques jugulaires. Dans le modèle de la souris avec trisomie 16 et chez les fœtus avec une nuque épaisse, il a été montré la présence de deux cavités dans les régions postéro-latérales du cou correspondant sur le plan morphologique à la persistance des sacs lymphatiques jugulaires qui seraient à l'origine de l'épanchement liquidien postérieur médian et de la nuque épaisse



A/B
C/D
E/F

Figure 1 La nuque normale est caractérisée par un œdème postérieur médian (3) situé sous l'épiderme (1) et le derme (2) (X25). B : L'œdème de la nuque normale est constitué de rares cellules et d'une matrice extracellulaire abondante contenant des fibres de collagène fines et dispersées (X200). C : La nuque épaisse est constituée d'un œdème plus important de la région médianes postérieure (3) situé sous le derme (2) et l'épiderme (1) (X25). D : L'œdème de la nuque épaisse est constitué de cellules plus nombreuses et d'une matrice extracellulaire abondante (X200). E : Dans les cas de nuque épaisse, il existe une distension des lymphatiques jugulaires latéralement (l), à côté de l'artère (a) et de la veine (v) (X100). F : Dans la nuque épaisse de la trisomie 21, il existe de nombreuses ectasies lymphatiques du tissu mésenchymateux sous cutané médian et paramédian (X100).

A: The normal nuchal translucency is characterised by a median posterior edema (3) localised under the epidermis (1) and the dermis (2) (X25). B: The normal nuchal edema is constituted of rare cells and an abundant extracellular matrix containing dispersed and thin collagen fibers (X200). C: Increased nuchal translucency is constituted of an increased nuchal edema of the median posterior region (3) under the dermis (2) and the epidermis (1) (X25). D: Edema of thickened nuchal translucency is constituted of more numerous cells in an abundant extracellular matrix (X200). E: Distension of the jugular lymphatics laterally (l), next to the artery (a) and the vein (v) (X100). F: In increased nuchal translucency of trisomy 21, there are numerous areas of lymphatic ectasia involving the median and paramedian subcutaneous mesenchymal tissue (X100).

observée en échographique. Dans le modèle des souris avec trisomie 16, la distension lymphatique apparaît au 13^e jour de développement avant l'œdème de la nuque qui apparaît lui au 14^e jour de développement, ce qui suggère bien que l'œdème de la nuque est secondaire à l'anomalie lymphatique [17]. Il existerait une anomalie initiale de la lymphangiogenèse avec un défaut du remodelage des sacs lymphatiques jugulaires primitifs aboutissant à une distension de ces sacs. Cette anomalie initiale de la lymphangiogenèse n'est pas comprise et serait à l'origine d'un retard de reconnection au système veineux. Avec la mise en place du remodelage des sacs jugulaires lymphatiques, l'excès de liquide intramésenchymateux est drainé dans les collecteurs lymphatiques puis dans la circulation générale, expliquant le caractère transitoire de la nuque épaisse. En cas de non reconnection au système veineux, la distension des sacs lymphatiques s'accroît et serait à l'origine d'un hygroma kystique, qui sur le plan morphologique correspond à des cavités kystiques bordées de cellules endothéliales de type lymphatique. Le mécanisme de l'hygroma kystique dans le syndrome de Turner serait différent de celui des autres hygromas kystiques et serait dû à une hypoplasie des lymphatiques dans le derme superficiel [22].

D'autres travaux suggèrent une anomalie primitive des cellules endothéliales lymphatiques avec une augmentation de l'expression du récepteur de l'acide hyaluronique. L'acide hyaluronique est un glycosaminoglycane non sulfaté abondant au niveau du tissu conjonctif avec un *turn over* rapide et une demi-vie de 24 heures. Il est transporté du tissu dans les ganglions par voie lymphatique pour y être dégradé. Le *lymphatic vessel endothelial receptor 1* (LYVE-1) est un récepteur transmembranaire pour l'acide hyaluronique appartenant à la famille du CD44. Il est utilisé comme marqueur spécifique des cellules endothéliales lymphatiques. L'augmentation de l'expression du récepteur de l'acide hyaluronique serait à l'origine d'une augmentation de la taille des sacs lymphatiques puis d'un lymphoedème dans la région cervicale à l'origine de l'hyperclarté nucale [25]. Le *vascular endothelial growth factor C* (VEGF-C) et son récepteur le *vascular endothelial growth factor receptor 3* (VEGF-R3) sont aussi des marqueurs spécifiques des vaisseaux lymphatiques et pourraient être impliqués dans le mécanisme de l'hyperclarté nucale. Il existe des formes familiales récidivantes d'hygroma isolé et de bon pronostic probablement d'origine génétique avec une probable mutation d'un gène codant pour

une molécule impliquée dans le développement lymphatique [23]. Le mécanisme actuellement discuté est résumé dans la *figure 2*.

Seulement dans le cas de trisomie 21, il existe de nombreuses ectasies lymphatiques du tissu mésenchymateux sous cutané, ce qui suggère que le mécanisme de la nuque épaisse serait différent dans cette situation. Dans la trisomie 21, il a été montré une augmentation de l'expression du collagène de type VI dans la peau de la nuque [24]. La surexpression du collagène de type VI serait à l'origine d'une accumulation d'acide hyaluronique qui serait responsable de la nuque épaisse [25].

Le gène codant pour le collagène de type VI est situé dans la région terminale du bras long du chromosome 21 et serait donc présent en triple exemplaire dans la trisomie 21. Cette hypothèse n'explique pas le caractère transitoire de l'hyperclarté nucale dans la trisomie 21. Cette surexpression du collagène de type VI n'est pas observée dans la trisomie 18, la trisomie 13 ni dans le syndrome de Turner. Dans la trisomie 21, il a été montré une augmentation de l'acide hyaluronique alors que la quantité d'acide hyaluronique est identique dans la trisomie 18, la trisomie 13, le syndrome de Turner et les fœtus ayant une nuque normale [25]. Ces auteurs ont suggéré le rôle possible de la superoxyde dismutase, dont le gène est présent sur le chromosome 21 en 21q22.1 dans la diminution de la dégradation de l'acide hyaluronique. Les glycosaminoglycans sont des molécules qui fixent des cytokines, réalisant ainsi un gradient permettant la migration cellulaire. Dans la trisomie 21, l'excès d'acide hyaluronique serait présent dans d'autres organes et aurait un rôle dans la diminution de la migration cellulaire en particulier des cellules des crêtes neurales et serait à l'origine des anomalies du développement observées dans la trisomie 21 [25].

Une anomalie de la matrice extracellulaire pourrait être aussi un des mécanismes de l'hyperclarté nucale observée dans certaines ostéochondrodysplasies où il existe une mutation de gènes codant pour des molécules de la matrice extracellulaire comme par exemple dans l'achondrogenèse de type II ou l'ostéogenèse imparfaite.

Il existe une association étroite entre nuque épaisse et cardiopathie. Il a été montré que 55 % des cardiopathies sont associées à une hyperclarté nucale [26]. Ceci suggère que des anomalies hémodynamiques au cours du développement cardiovasculaire seraient impliquées dans le mécanisme de la nuque épaisse. Une malformation cardiaque serait à l'origine d'un

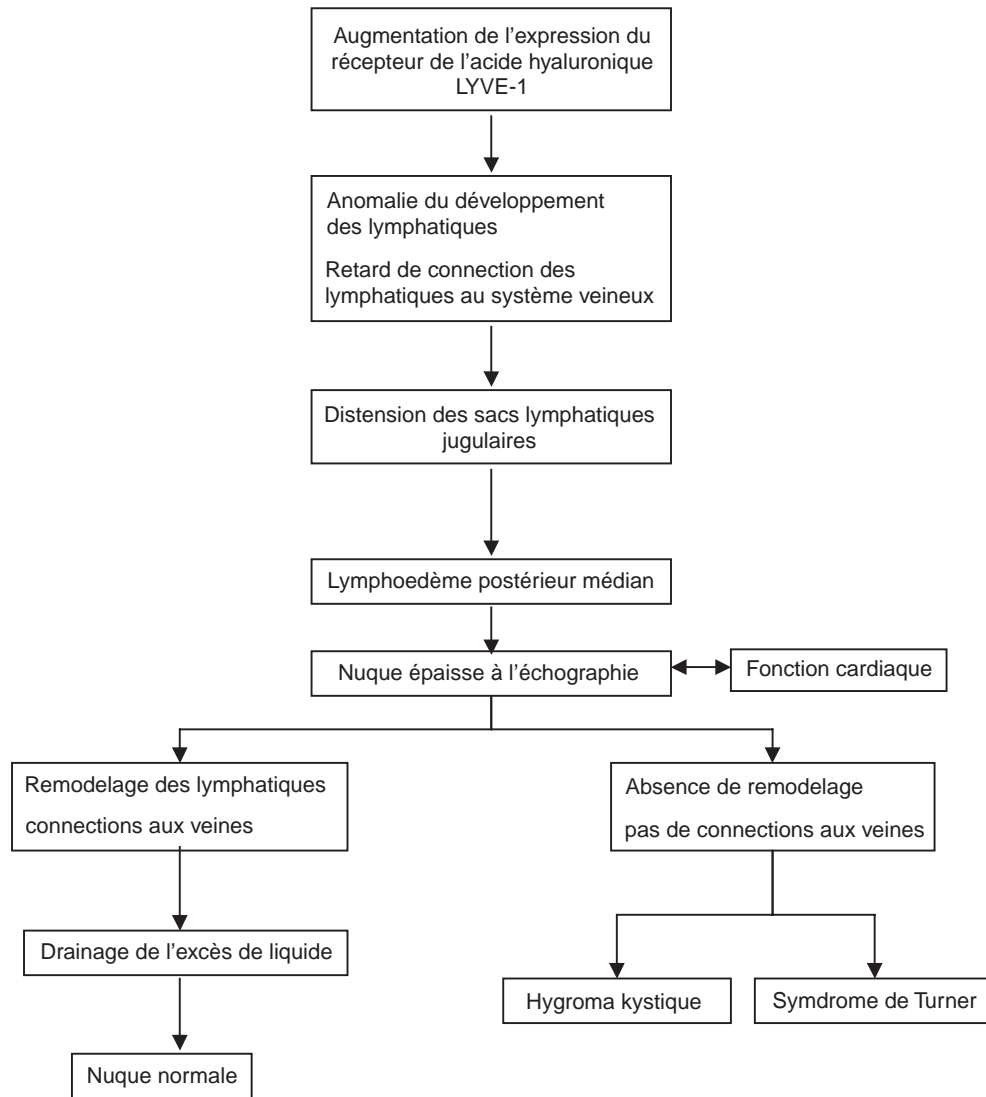


Figure 2 Les mécanismes proposés à l'origine d'une anomalie du développement des vaisseaux lymphatiques pouvant expliquer l'hyperclarté nucale et l'hygroma kystique.
Mechanisms related to a disturbance of the embryonic lymphangiogenesis which may explain the increased nuchal translucency and cystic hygroma.

dysfonctionnement cardiaque précoce. Cependant, plus de 70 % des fœtus ayant une trisomie 21 ont une nuque épaisse alors que seulement 40 % d'entre eux ont une cardiopathie, ce qui suggère que dans la trisomie 21, le mécanisme de l'hyperclarté nucale n'est pas dû à la cardiopathie mais bien à un mécanisme propre à la trisomie 21.

Trois mécanismes d'origine circulatoire pouvant expliquer la nuque épaisse sont actuellement discutés. L'hyperclarté nucale serait l'équivalent d'une défaillance cardiaque droite transitoire. L'étude des vitesses du ductus venosus en cas d'hyperclarté

nucale montre l'absence de flux ou un flux inversé lors de la contraction de l'oreillette droite dans 90 % des cas [27]. De plus, du fait des résistances encore élevées au niveau de la vascularisation placentaire et de l'absence de fonction rénale fœtale au premier trimestre, toute anomalie cardiaque au premier trimestre, même minime, pourrait entraîner une insuffisance cardiaque précoce et un œdème de la nuque. Cependant, il est rarement observé d'ascite ou d'épanchement pleural. Dans la littérature, les cardiopathies associées à une nuque épaisse avec un caryotype normal sont de types très variés et il ne semble pas y

avoir d'association particulière entre un type de cardiopathie et l'hyperclarté nucale [28]. Une étude plus récente suggère une association plus forte avec les cardiopathies du cœur gauche telles que l'hypoplasie du cœur gauche et la coarctation de l'aorte [26]. Dans notre expérience, nous avons observé une prédominance de cardiopathie droite associées à une nuque épaisse.

Dans les grossesses gémellaires monochoriales biamniotiques, la présence d'une nuque épaisse chez un des jumeaux est considérée comme un signe précoce d'apparition d'un syndrome transfuseur-transfusé. Le mécanisme de cette hyperclarté nucale chez le receveur serait une hypervolémie avec insuffisance cardiaque [29].

Un excès de perfusion de la région du cou due à un isthme aortique étroit avec un élargissement de l'aorte ascendante entraînant une augmentation de la perfusion de la région céphalique et la formation d'un œdème sous-cutané est un autre mécanisme discuté. Avec l'évolution de la grossesse et l'augmentation du diamètre de l'isthme aortique, les résistances vasculaires diminuent, entraînant la résolution de l'œdème

cervical, et expliqueraient le caractère transitoire de la nuque épaisse [30].

La dernière hypothèse est celle d'une compression veineuse. Il a été montré dans 37 % des hernies diaphragmatiques une hyperclarté nucale en début de grossesse, probablement secondaire à une compression veineuse et lymphatique médiastinale. Il est aussi observé une hyperclarté nucale dans les ostéochondrodysplasies à côtes courtes probablement aussi en rapport avec une compression veineuse et lymphatique secondaire au thorax étroit.

Un dernier mécanisme suggère une anomalie du drainage lymphatique à l'origine de l'hyperclarté nucale dans les séquences d'akinésie fœtale et les maladies neuromusculaires [31]. La *figure 3* résume les différents mécanismes physiopathologiques proposés dans les différentes situations cliniques.

■ CONCLUSION

Les mécanismes de la nuque épaisse sont multiples et intriqués. Les principaux mécanismes de la nuque épaisse seraient en rapport avec une anomalie

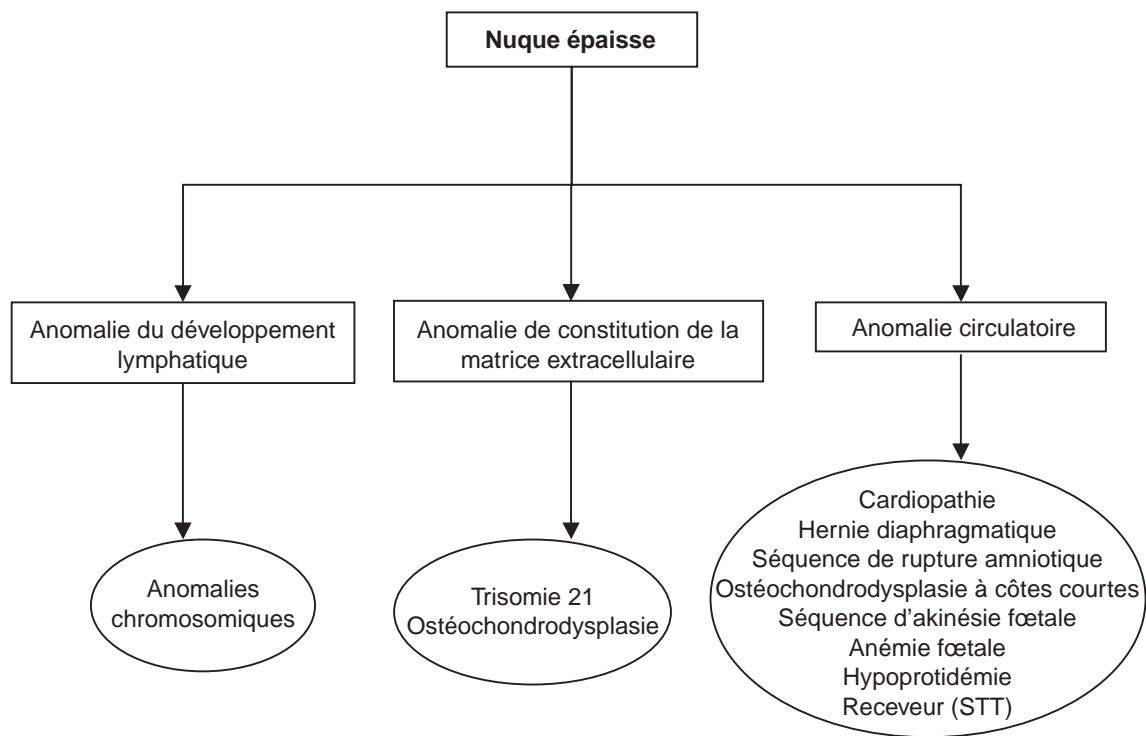


Figure 3 Les différents mécanismes physiopathologiques proposés dans les différentes situations cliniques.
The different pathophysiological mechanisms in the different clinical situations.

primitive du développement lymphatique embryonnaire, une altération de la composition de la matrice extracellulaire et une anomalie cardio-vasculaire et hémodynamique.

Le mécanisme de la nuque épaisse observé dans la trisomie 21 serait spécifique, lié à des gènes présents en triple dose. Les anomalies de développement des lymphatiques du syndrome de Turner seraient aussi spécifiques liées à une hypoplasie des lymphatiques du derme superficiel.

Une étude morphologique systématique de la nuque fœtale permettrait de mieux comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires du tissu sous-cutané fœtal et du développement lymphatique et d'aider à la prise en charge des patientes chez qui a été dépistée une nuque épaisse fœtale à caryotype normal.

■ RÉFÉRENCES

- Pajkrt E, De Graaf IM, Mol BWJ, van Lith JMM, Bleker OP, Bilardo CM. Weekly nuchal translucency measurements in normal fetuses. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 208-11.
- Schuchter K, Wald N, Hackshaw AK, Hafner E, Liebhart E. The distribution of nuchal translucency at 10-13 weeks of pregnancy. *Prenat Diagn* 1998; 18: 281-6.
- Schaefer M, Lauriichesse-Delmas H, Ville Y. The effect of nuchal cord on nuchal translucency measurement at 10-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 271-3.
- Whitlow BJ, Chatzipapas IK, Economides DL. The effect of fetal neck position on nuchal translucency measurement. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 872-6.
- Nicolaidis KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 45-67.
- Souka AP, Snidjers RJ, Novakov A, Soares W, Nicolaidis KH. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 391-400.
- Souka AP, Krampf E, Bakalis S, Heath V, Nicolaidis KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 9-17.
- Pajkrt E, Mol BWJ, Bleker OP, Bilardo CM. Pregnancy outcome and nuchal translucency measurements in fetuses with normal karyotype. *Prenat Diagn* 1999; 19: 1104-8.
- Hiipala A, Eronen M, Taipale P, Salonen R, Hiilesmaa V. Fetal nuchal translucency and normal chromosomes : a long follow-up study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 18-22.
- Baumann C, Delagarde R, Vuillard E, Oury JF. Etude de l'issue des grossesses et du devenir des enfants nés après un diagnostic de pathologie de la nuque à l'échographie du 1^{er} ou 2^e trimestre. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001; 30: 68-74.
- Van Vugt JM, Tinnemans BW, Van Zalen-Sprock RM. Outcome and early childhood follow-up of chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 388-90.
- Maymon R, Jauniaux E, Cohen O, Dreazen E, Weinraub Z, Herman A. Pregnancy outcome and infant follow-up of fetuses with abnormally increased first trimester nuchal translucency. *Hum Reprod* 2000; 15: 2023-7.
- Bilardo CM, Pajkrt E, de Graaf I, Mol BW, Bleker OP. Outcome of fetuses with enlarged nuchal translucency and normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 401-6.
- Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Gynecol Obstet* 2001; 17: 99-101.
- Senat MV, De Keermaecker B, Audibert F, Montchamont G, Frydman R, Ville Y. Pregnancy outcome in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype. *Prenat Diagn* 2002; 22: 345-9.
- Brady AF, Pandya PP, Yuksel B, Greenough A, Patton MA, Nicolaidis KH. Outcome of chromosomally normal livebirths with increased nuchal translucency at 10-14 weeks' gestation. *J Med Genet* 1998; 35: 222-4.
- Haak MC, Bartelings MM, Jackson DG, Webb S, van Vugt JMG, Gittenberg-de Groot AC. Increased nuchal translucency is associated with jugular lymphatic distension. *Hum Reprod* 2002; 17: 1086-92.
- Greco P, Loverro G, Vimercati A, Marzullo A, Caruso G, Selvaggi D. Pathological significance of first-trimester fetal nuchal oedema. *Prenat Diagn* 1996; 16: 503-9.
- Chitayat D, Kalousek DK, Bamforth JS. Lymphatic abnormalities in fetuses with posterior cervical cystic hygroma. *Am J Med Genet* 1989; 33: 352-6.
- Brand-Saberi B, Floel H, Christ B, Schulte-Vallentin M, Schindler D. Alterations of the fetal extracellular matrix in the nuchal oedema in Down's syndrome. *Anat Anz* 1994; 176: 539-47.
- Sabin FR. The lymphatic system in human embryos, with a consideration of the morphology of the system as a whole. *Am J Anat* 1909; 9: 43-9.
- Von Kaisenberg CS, Nicolaidis KH, Brand-Saberi B. Lymphatic vessel hypoplasia in fetuses with Turner syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14: 823-6.
- Rotmensch S, Celentano C, Sadan O, Liberati M, Lev D, Glezerman C. Familial occurrence of isolated non septated nuchal cystic hygromata in midtrimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2004; 24: 260-4.
- Von Kaisenberg CS, Brand-Saberi B, Christ B. Collagen type VI gene expression in the skin of trisomy 21 fetuses. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 319-23.
- Böhlandt S, von Kaisenberg CS, Wewetzer K, Christ B, Nicolaidis KH, Brand-Saberi B. Hyaluronan in the nuchal skin of chromosomally abnormal fetuses. *Hum Reprod* 2000; 15: 1155-8.
- Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaidis KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ* 1999; 318: 81-5.
- Bilardo CM, Müller MA, Zikulnig L, Schipper M, Hecher K. Ductus venosus studies in fetuses at high risk for chromosomal or heart abnormalities : relationship with nuchal translucency measurement and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 288-94.
- Simpson JM, Sharland GK. Nuchal translucency and congenital heart defects: heart failure or not? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 30-6.
- Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaidis KH. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15: 2008-10.
- Hyett J, Moscoso G, Nicolaidis K. Increased nuchal translucency in trisomy 21 fetuses: relationship to narrowing of the aortic isthmus. *Hum Reprod* 1995; 10: 3049-51.
- Stiller RJ, Lieberman D, Herzlinger R, Siddiqui D, Laifer SA, Whetham CG. The association of increased fetal nuchal translucency and spinal muscular atrophy type I. *Prenat Diagn* 1999; 19: 587-9.