

## Reproducibilidad de la medición del hueso nasal fetal mediante ecografía bidimensional y tridimensional durante el segundo trimestre del embarazo

Virginia Engels Calvo,\* Ignacio Zapardiel Gutiérrez,\* Javier Valero de Bernabé,\* Luís San Frutos Llorente,\* José Manuel Bajo Arenas\*

Nivel de evidencia: II-3

### RESUMEN

**Antecedentes:** se ha demostrado la utilidad de la valoración-medición del hueso nasal en el pronóstico de cromosomopatías durante el segundo trimestre del embarazo.

**Objetivo:** evaluar la reproducibilidad de la medición del hueso nasal durante el segundo trimestre de la gestación por ecografía bidimensional y tridimensional.

**Pacientes y método:** se midió el hueso nasal de 50 fetos. El primer observador efectuó dos mediciones no consecutivas del hueso nasal por ecografía bidimensional, seguidas de otra ecografía tridimensional, mientras que el segundo observador sólo midió el hueso por ecografía bidimensional y tridimensional. Se evaluó la variabilidad intraobservador de la medición por ecografía bidimensional y la variabilidad interobservador con ecografía bi y tridimensional.

**Resultados:** *ecografía bidimensional:* la medición del hueso nasal mostró un acuerdo-coincidencia intraobservador excelente por ecografía bidimensional, con coeficiente de correlación intraclass de 0.87 (IC 95%: 0.78-0.93) y diferencia media entre las medidas de sólo 0.18 (DE: 0.74). El grado de acuerdo-coincidencia interobservador fue muy elevado, con diferencia media entre las medidas de 0.14 (DE: 0.56) y coeficiente de correlación intraclass de 0.70 (IC 95%: 0.52-0.82).

**Conclusión:** la medición del hueso nasal es altamente reproducible mediante ecografía bidimensional, mientras que otros resultados se encuentran en el límite de lo aceptable para la ecografía tridimensional.

**Palabras clave:** hueso nasal, ecografía bidimensional, ecografía tridimensional, reproducibilidad interobservador, reproducibilidad intraobservador.

### ABSTRACT

**Aims:** The utility of the valuation-measurement of the nasal bone in the prognosis of chromosomopathies during the second trimester of the pregnancy is demonstrated.

**Objective:** To evaluate the repeatability of nasal bone measurement during second trimester with bidimensional and three-dimensional sonography.

**Material and method:** Nasal bone was measured in 50 single pregnancies. First observer carried out two measures of nasal bone with bidimensional sonography, and 1 measure with three-dimensional sonography. Second observer carried out just one measure with bidimensional sonography (2D) and just another one with three-dimensional sonography (3D). We studied the intraobserver variability with 2D sonography, and the interobserver variability with 2D and 3D sonography.

**Results:** 2D-sonography: nasal bone measurement showed excellent intraobserver correlation with a correlation coefficient of 0,87 (CI 95%: 0,78-0,93) and a little means difference of 0,18 (SD: 0,74). Indeed, there was a good interobserver correlation with a correlation coefficient of 0,92 (CI 95%: 0,85-0,95), and a means difference of 0,14 (SD: 0,56). 3D-sonography: there was a acceptable interobserver correlation with correlation coefficient of 0,70 (CI 95%: 0,52-0,82).

**Conclusion:** Nasal bone measurement is highly reproducible by means of bidimensional sonography while using three-dimensional sonography, the results are just acceptable.

**Key words:** nasal bone, bidimensional sonography, three-dimensional sonography, inter-operator repeatability, intra-operator repeatability.

### RÉSUMÉ

**Antécédents:** il a été démontré l'utilité de l'évaluation-mesure l'os nasale sur la prévision cromosomopathies pendant le deuxième trimestre de la grossesse.

**Objectif:** évaluer la reproductibilité de la mesure du os nasale pendant le deuxième trimestre de la gestation par échographie bidimensionnelle et tridimensionnelle.

**Patients et méthode:** on a mesuré l'os nasale de 50 fœtus. Le premier observateur a effectué deux mesures consécutives ne l'os nasale par échographie bidimensionnelle, suivie d'une autre échographie tridimensionnelle, tandis que le deuxième observateur ne mesuré l'os

par échographie bidimensionnelle et tridimensionnelle. On a évalué la variabilité intraobservador de la mesure par échographie bidimensionnelle et la variabilité interobservador avec échographie bi et tridimensionnelle.

**Résultats:** échographie bidimensionnelle: la mesure du os nasal a montré un accord coïncidence intraobservateur excellent par échographie bidimensionnelle, avec coefficient de corrélation intra classe de 0.87 (IC 95% : 0,78-taux) et différence moyenne entre les mesures de seulement 0.18 (de:0.74). Le degré d'accord coïncidence inter observateur a été très élevé, avec écart moyen entre les mesures de 0.14 (de: 0.56) et le coefficient de corrélation intraclass de (IC 95% 0.52-0.82).

**Conclusion:** la mesure du os nasal est hautement reproductible par échographie bidimensionnelle, tandis que d'autres résultats se trouvent dans la limite de ce qui est acceptable pour l'échographie tridimensionnelle.

**Mots clés:** os nasal, échographie bidimensionnelle, échographie tridimensionnelle, reproductibilité interobservateur, reproductibilité intraobservateur.

## RESUMO

**Antecedentes:** demonstrou-se a utilidade da valoração-medición do osso nasal no prognóstico de cromosomopatias durante o segundo trimestre da gravidez. Objectivo: avaliar a reprodutibilidade da medição do osso nasal durante o segundo trimestre da gestação por ecografia bidimensional e tridimensional.

**Objetivo:** avaliar a reprodutibilidade da medição do osso nasal durante o segundo trimestre da gestação por ecografia bidimensional e tridimensional.

**Pacientes e método:** mediu-se o osso nasal de 50 fetos. O primeiro observador efectuou dois medições não consecutivas do osso nasal por ecografia bidimensional, seguida de outra ecografia tridimensional, enquanto o segundo observador só mediu o osso por ecografia bidimensional e tridimensional. Avaliou-se a variabilidade intraobservador da medição por ecografia bidimensional e a variabilidade interobservador com ecografia bi e tridimensional.

**Resultados:** *ecografia bidimensional:* a medição do osso nasal mostrou um acordo-coincidência intraobservador excelente por ecografia bidimensional, com coeficiente de correlacione intraclass de 0.87 (IC 95%:0.78-0.93) e diferença média entre as medidas de só 0.18 (DE:0.74). O grau de acordo-coincidência interobservador foi muito elevado, com diferença média entre as medidas de 0.14 (DE: 0.56) e coeficiente de correlacione intraclass de 0.70 (IC 95%: 0.52-0.82).

**Conclusão:** a medição do osso nasal é altamente reprodutível mediante ecografia bidimensional, enquanto outros resultados encontram-se no limite do aceitável para a ecografia tridimensional.

**Palavras-chave:** osso nasal, ecografia bidimensional, ecografia tridimensional, reprodutibilidade interobservador, reprodutibilidade intraobservador.

**E**n los últimos años se ha observado la asociación entre la ausencia o hipoplasia del hueso nasal fetal con el síndrome de Down.<sup>1</sup> Diferentes estudios lo reportan como marcador independiente,<sup>2</sup> que asociado con otros métodos (translucencia nucal, tamizaje bioquímico, etc.) puede aumentar la sensibilidad en la detección sistemática del síndrome de Down y disminuir la necesidad de pruebas invasivas.

En condiciones normales, la visualización ecográfica del hueso nasal comienza entre la semana 10 y 11, y aumenta linealmente con la edad gestacional.<sup>3</sup> En los fetos con trisomía 21 se encuentra aumentada la hialuronidasa. Esto puede provocar retraso o defecto en la osificación de los huesos nasales, que se comprueba en la ecografía desde este periodo.<sup>3</sup>

Durante el segundo trimestre del embarazo, diferentes autores han demostrado la utilidad de la valoración-medición del hueso nasal en el pronóstico de las cromosomopatías. Cicero y colaboradores realizaron un estudio entre las semanas 15 a 22 de la gestación, y detectaron hipoplasia del hueso nasal en 61.8% de los casos con trisomía 21.<sup>4</sup>

La medición y visualización del hueso nasal es una técnica sencilla de realizar, pero requiere una fase de aprendizaje<sup>5</sup> y otra de sistematización para evitar errores en la valoración. La aplicación de cualquier técnica de medición clínica requiere previamente de su validación, por lo que es imprescindible valorar la reproductibilidad del método por uno y diferentes observadores en las mismas condiciones.<sup>6</sup>

\* Departamento de Obstetricia y Ginecología.  
Hospital Universitario Santa Cristina. Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Ignacio Zapardiel Gutiérrez. Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Santa Cristina. Maestro Vives 2, CP 28009, Madrid. España. Correo electrónico: ignaciozapardiel@hotmail.com

Recibido: Octubre, 2008. Aceptado: marzo, 2009.

Este artículo debe citarse como: Engels CV, Zapardiel GI, Valero BJ, San Frutos LL, Bajo AJM. Reproducibilidad de la medición del hueso nasal mediante ecografía bidimensional y tridimensional durante el segundo trimestre del embarazo. Ginecol Obstet Mex 2009;77(8):355-61

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

Algunos estudios recientes demuestran las ventajas de la ecografía tridimensional contra la bidimensional en el diagnóstico prenatal (estudio de la superficie fetal, medición de la translucencia nucal, etc.). Su aplicación en la medición del hueso nasal durante el segundo trimestre del embarazo permitiría una valoración más precisa, mejor reconstrucción y diferenciación ante su ausencia unilateral o bilateral.<sup>7</sup>

El objetivo de este estudio es evaluar la reproducibilidad intra e interobservador de la medición del hueso nasal por ecografía bidimensional y tridimensional en fetos de 14 a 22 semanas de gestación.

## PACIENTES Y MÉTODO

Se evaluaron 50 pacientes consecutivas, de raza blanca, con embarazo único, remitidas a la Unidad de Ecografía y Diagnóstico Prenatal del Hospital Universitario Santa Cristina (Madrid, España) desde los centros de especialidades del área. No se hicieron distinciones entre la población de alto o bajo riesgo para cromosomopatías. El estudio recibió la aprobación del Comité de Ética del hospital. La investigación se realizó durante enero y febrero de 2005. Todos los embarazos considerados fueron gestaciones con feto único, y sólo en pacientes de raza blanca.

### Equipo y obtención de las medidas

Todas las pacientes fueron exploradas en posición de decúbito supina con el ecógrafo Voluson 730 PRO® (General Electrics-Kretztechnik Ibérica, Madrid), equipado con una sonda abdominal multifrecuencia entre 3 y 9 MHz, y ángulo de visión de 146°. Para evitar sesgos y diferencias en las mediciones, todas las exploraciones se realizaron siguiendo un mismo procedimiento.

El estudio de imagen lo realizaron dos ecografistas independientes y experimentados, ambos cegados con respecto a sus resultados obtenidos. El primero de ellos realizó un estudio biométrico y morfológico fetal, incluida la ecografía bidimensional del hueso nasal. El segundo sólo midió el hueso nasal por ecografía bidimensional y, después, el primero, midió nuevamente el hueso con ecografía bidimensional. El estudio ecográfico tridimensional fue realizado por ambos operadores en un segundo tiempo de modo consecutivo, obteniendo el volumen de la cabeza fetal para estudiarse *offline*, de modo independiente y ciego por ambos.

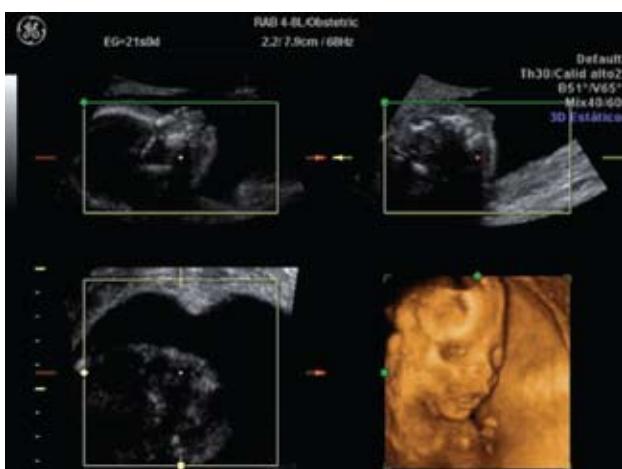
El estudio biométrico y morfológico se realizó siguiendo el protocolo del centro hospitalario para esta investigación. En primer lugar, se efectuó la biometría fetal de rutina considerando los siguientes parámetros: diámetro biparietal, circunferencia abdominal y longitud del fémur; y la valoración de la estética fetal, cantidad de líquido amniótico y localización placentaria (variables que pueden influir en la correcta visualización del hueso nasal). En un segundo paso se efectuó la ecografía morfológica bidimensional, en la que se incluyó la medición del hueso nasal.

La medición del hueso nasal se realizó en estricto corte sagital de la cabeza fetal, con ángulo de isonación de 45° entre el transductor y una línea imaginaria trazada en el perfil del feto. Para considerarse válido, el corte de medición debe observarse en uno de los huesos nasales separados de la línea de la piel y diferenciado del hueso frontal del cráneo. Además, la imagen se amplió hasta incluir en la pantalla la cabeza fetal y el tercio superior del tórax (figura 1). La ganancia y otros sistemas de mejora de calidad de la imagen se manipularon lo menos posible para realizar las mediciones en las mismas condiciones. Para determinar la variabilidad intraobservador de la medición por ecografía bidimensional, el primer operador realizó dos mediciones no consecutivas del hueso nasal, mientras que el segundo sólo realizó una medición del hueso nasal, entre medias de las dos realizadas por el primero. La medida calculada por el segundo observador se comparó con la media de las dos obtenidas por el primero, para determinar la variabilidad interobservador de la medición del hueso nasal por ecografía bidimensional.



Figura 1. Medición del hueso nasal con ecografía bidimensional.

En un segundo tiempo y con la finalidad de estudiar la variabilidad interobservador de la medición del hueso nasal por ecografía tridimensional, ambos observadores realizaron consecutivamente la obtención de la imagen tridimensional de la cabeza fetal. El ángulo del sector volumétrico se preseleccionó a 90° y la obtención/adquisición de la imagen con selección de alta calidad. La duración de la adquisición del volumen osciló entre 15 y 20 segundos, durante los cuales se pidió a las pacientes que permanecieran sin moverse, a la vez que se evitaron posibles movimientos de la sonda durante el tiempo de adquisición. De cada paciente se obtuvieron dos cortes (uno por cada observador), que se almacenaron en el disco duro del ecógrafo. A diferencia de lo sucedido en la ecografía bidimensional, no se realizó la medición del hueso nasal durante la exploración ecográfica, sino posteriormente con los cortes sagitales de la cara fetal guardados en el disco duro del ecógrafo, denominado estudio *offline*. Dichos cortes se revisaron hasta mostrar aquel en el que se conseguía la óptima visualización del hueso nasal y que sirviera, por tanto, para hacer la medición (figura 2).



**Figura 2.** Visualización del hueso nasal en reconstrucción ecográfica tridimensional.

#### Análisis estadístico

Se utilizó el programa SPSS versión 11.5 (SPSS, Chicago, IL, USA). El grado de acuerdo-coincidencia intraobservador se examinó calculando la media de las diferencias entre ambas medidas y su desviación estándar.<sup>8</sup> Se realizó la representación gráfica según el método de Bland-Altman de la diferencia de medias entre diferentes observadores para la medición por ecografía bidimensional y tridimes-

nional, con la finalidad de obtener una mejor visualización de los resultados obtenidos. El índice de confiabilidad de las medidas se evaluó por el coeficiente de correlación intraclass (ICC), con intervalo de confianza (CI) de 95%. Sus valores pueden ser entre 0 y 1, en el que este último indica la máxima confiabilidad, son aceptables valores por encima de 0.70.

## RESULTADOS

Se identificaron 46 (92%) fetos en los que pudo realizarse la correcta medición del hueso nasal. Tres de 4 (8%) casos en los que no se visualizó el hueso nasal correspondieron a fetos en posición dorso anterior, con edades gestacionales de entre 19 y 21 semanas; por tanto, parece que la edad gestacional no influyó en estos casos. Las características demográficas se muestran en el cuadro 1. Se expresaron las medidas del hueso nasal, obtenidas por ambos observadores en ecografía bidimensional y tridimensional, en forma de media, desviación estándar y rango (cuadro 2).

**Cuadro 1.** Características demográficas (n=50).

Edad materna (años)	30.94 ± 6
Edad gestacional	19.28 ± 1.66
Hueso nasal visible por ecografía bidimensional	92% (46)
Hueso nasal visible por ecografía tridimensional	92% (46)
Posición fetal dorso-posterior	58% (29)
Posición fetal dorso-anterior	42% (21)
Placenta en cara anterior	56% (28)
Placenta en cara posterior	44% (22)
Líquido amniótico normal	98% (49)

\* Variables cuantitativas en media y desviación estándar; variables cualitativas en porcentaje.

Hubo un feto con diagnóstico por amniocentesis genética de síndrome de Down, en una paciente de 45 años de edad. El hueso nasal era claramente hipoplásico, porque sus medidas fueron de 1.26 y 0 mm en la ecografía bidimensional para cada observador, y también estuvieron por debajo de los 2 mm en la ecografía tridimensional. En otro feto se observó atresia duodenal aislada, con dotación cromosómica normal. También se comprobaron otras alteraciones: quistes bilaterales de los plexos coroideos, quiste renal voluminoso y múltiples bridas amnióticas.

**Cuadro 2.** Medición del hueso nasal (mm)

Mediciones	Media y desviación estándar	Rango
Primera medición realizada por el observador 1	5.36±1,39	1,26 - 9.47
Segunda medición realizada por el observador 1	5.17±1,52	0 - 10.25
Media de las mediciones realizadas por el observador 1	5.29±1,41	0.63 - 9.86
Medición realizada por el observador 2	5.13±1,33	0 - 9.22
Medición por ecografía tridimensional del observador 1	5.41±1,28	2.27 - 10
Medición por ecografía tridimensional del observador 2	5.23±1,20	1.59 - 9.15

### Ecografía bidimensional

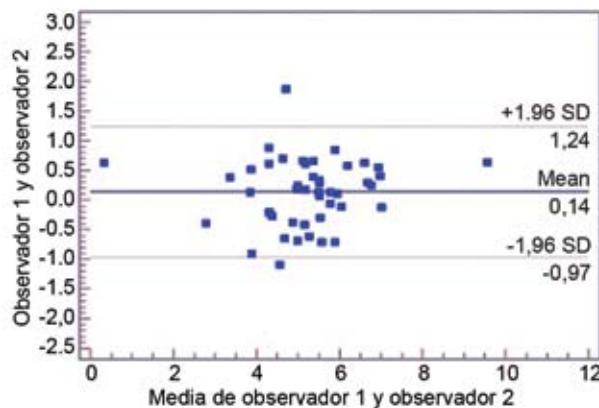
La medida del hueso nasal mostró un acuerdo-coincidencia intraobservador excelente por ecografía bidimensional (cuadro 3). El coeficiente de correlación intraclass fue de 0.87 (IC 95%: 0.78-0.93), con diferencia media entre las medidas de sólo 0.18 mm (DE: 0.74 mm).

**Cuadro 3.** Repetibilidad intra e interobservador de la medición del hueso nasal por ecografía bidimensional

	Medidas (n)	Diferencia media*	DE	ICC	95%-CI ICC
Intraob- servador	46	0.18	0.74	0.87	0.78 - 0.93
Interob- servador	46	0.14	0.56	0.92	0.85 - 0.95

\* Media de las diferencias entre dos medidas. ICC: coeficiente de correlación intraclass; 95%-IC: 95% intervalo de confianza del ICC; DE: desviación estándar.

El grado de acuerdo-coincidencia interobservador fue muy elevado, con diferencia media entre las medidas de 0.14 mm (DE: 0.56 mm) y coeficiente de correlación intraclass de 0.92 (IC 95%: 0.85-0.95). En la figura 3 se muestra la representación de la diferencia entre las medidas de cada observador y la media de las mismas según el método de Bland-Altman.<sup>8</sup>

**Figura 3.** Gráfica de Bland-Altman de las diferencias entre mediciones del hueso nasal por dos observadores, mediante ecografía bidimensional.

### Ecografía tridimensional

La ecografía en modo multiplanar tridimensional se efectuó en 45 fetos. La media del tamaño nasal obtenido en el corte sagital de la cara fetal del primer observador fue de 5.41 mm (DE: 1.28 mm; rango: 2.27 ± 10) y del segundo de 5.23 mm (DE: 1.20 mm; rango: 1.59 ± 9.15). El grado de acuerdo-coincidencia interobservador para la medición del hueso nasal por ecografía tridimensional fue suficiente, con lo que se obtuvo un coeficiente de correlación intraclass de 0.70 (IC 95%: 0.52 - 0.82), (cuadro 4). En la figura 4 se muestra la representación de la diferencia entre las medidas de cada observador y la media de las mismas según el método de Bland-Altman.<sup>8</sup>

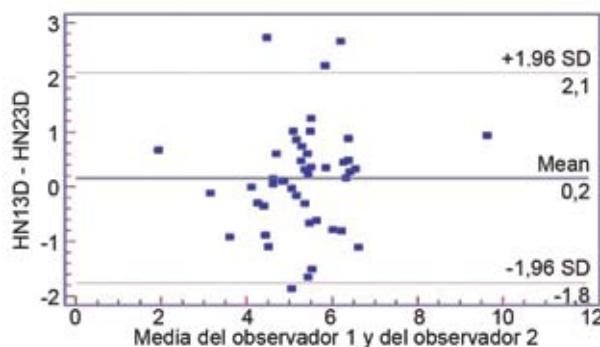
### COMENTARIO

Después de la revisión de publicaciones recientes, en las que se hablaba de la utilidad del diagnóstico ecográfico de ausencia del hueso nasal como marcador del síndrome

**Cuadro 4.** Repetibilidad interobservador de la medición del hueso nasal por ecografía tridimensional.

	Medidas (n)	Diferencia media*	DE	ICC	95%-CI ICC
Interob- servador	45	0.16	0.98	0.70	0.52 - 0.82

\* Media de las diferencias entre dos medidas. ICC: coeficiente de correlación intraclass; 95%-IC: 95% intervalo de confianza del ICC; DE: desviación estándar.



**Figura 4.** Gráfica de Bland-Altman de las diferencias entre mediciones del hueso nasal por dos observadores, mediante ecografía tridimensional.

de Down<sup>1,2</sup> surgió la idea de su reproducibilidad. Cicero y colaboradores,<sup>4</sup> en un estudio realizado en 2003, detectaron entre las 15 y 22 semanas de embarazo hipoplásia del hueso nasal en 61.8% de las trisomías 21, en 1.2% de los fetos cromosómicamente normales-sanos y en 3.3% con otras anomalías cromosómicas. Estos datos apoyan la importancia de su valoración en el diagnóstico ecográfico del segundo trimestre. Un estudio reportó que en los embarazos de bajo riesgo, de 19 a 22 semanas, el hueso nasal era hipoplásico únicamente en 1.8% de los fetos sanos vs 100% de quienes tenían síndrome de Down.<sup>9</sup> En la investigación aquí realizada, el único caso en que se detectó un hueso nasal hipoplásico, de los 46 casos considerados, fue de un feto con síndrome de Down. Así, en la población seleccionada por alto riesgo de cromosomopatías, la determinación del hueso nasal aumenta la sensibilidad del diagnóstico ecográfico de 83 a 90%.<sup>10</sup>

Toda técnica empleada en la clínica y que se utilice como método de cribado requiere, previamente, validación. Esto es válido para la ecografía bidimensional, pero sobre todo para la tridimensional, porque se trata de una nueva técnica. En este estudio, la ecografía bidimensional ayudó en la visualización del hueso nasal en 92% de los casos, resultados superpuestos a los obtenidos por otros autores.<sup>6,9</sup> También se obtuvo excelente reproducibilidad de las medidas para un mismo y diferentes observadores (ICC de 0.87 y 0.92, respectivamente). Estos datos no coinciden con los resultados obtenidos por Senat y su grupo,<sup>6</sup> quienes reportaron mala reproducibilidad intra e interobservador de la técnica, quizás por la edad gestacional temprana y que las mediciones realizadas no fueron cuantitativas, de modo que obtuvieron hasta 23% de resultados inciertos, haciendo

su estudio poco comparable. Un año después, Bekker y colaboradores<sup>11</sup> encontraron altos índices de reproducibilidad con las mismas edades gestacionales, y obtuvieron medidas cuantitativas similares a las de este estudio. En comparación con los estudios de Senat y Bekker, la media de edad gestacional de los fetos de este estudio fue de 19 semanas (cuadro 1); dicho dato facilitaría la medición del hueso nasal, excepto en pacientes con posiciones dorso anterior, como se describió anteriormente.

En la ecografía tridimensional se obtuvo reproducibilidad interobservador en el límite de lo aceptable (ICC de 0,70). Si bien, es posible que la medición del hueso nasal por esta técnica no proporcione grandes ventajas frente a la bidimensional: las propias características que definen a la ecografía tridimensional pueden ayudar al momento de identificar el hueso nasal. Así, la ecografía tridimensional no requiere de la medición del hueso durante la exploración de la paciente, pudiendo diferirse la misma o que la medida la realice un observador diferente. La identificación del hueso nasal puede ser más precisa con esta técnica, porque el modo multiplanar permite visualizar diferentes planos de los huesos nasales y evitar los falsos negativos que se obtienen con la ecografía bidimensional, motivados-provocados por agenesias unilaterales.<sup>7</sup> En este estudio la ecografía tridimensional permitió la visualización del hueso nasal en tres de los cuatro fetos que no pudo identificarse mediante ecografía convencional.

Es importante realizar una técnica correcta de medición por ecografistas experimentados. Deben evitarse errores frecuentes, como la confusión del hueso nasal con la piel del perfil fetal. Asimismo, elaborarse curvas de normalidad del tamaño del hueso nasal para cada población, porque puede haber variaciones en virtud de la raza. Aunque, si bien es verdad que la mayoría de los autores sólo diferencian entre ausencia y presencia de hueso nasal,<sup>6,7</sup> otros consideran la disminución del tamaño del mismo como marcador de aneuploidías.<sup>3,9</sup>

## CONCLUSIÓN

Los datos obtenidos en este estudio confirman que la medición del hueso nasal mediante ecografía bidimensional es altamente reproducible. Además, la misma medición con ecografía tridimensional tiene reproducibilidad aceptable, aunque menor que con la bidimensional, pero con la ventaja de asistirla en los casos que no se visualice el

hueso nasal por el modo bidimensional. No obstante, deben desarrollarse estudios con series mayores para justificar la aplicación de la medición del hueso por ecografía bidimensional y tridimensional, como método de cribado rutinario en la población general.

## REFERENCIAS

1. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(1):45-67.
2. Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides KH. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001;358:1665-7.
3. Kanellopoulos V, Katsetos C, Economides DL. Examination of fetal nasal bone and repeatability of measurement in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:131-4.
4. Cicero S, Sonek JD, McKenna DS, Croom CS, et al. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21(1):15-18.
5. Cicero S, Dezerega V, Andrade E, Scheier M, Nicolaides KH. Learning curve for sonographic examination of the fetal nasal bone at 11-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22(2):135-7.
6. Senat MV, Bernard JP, Boulvain M, Ville Y. Intra- and interoperator variability in fetal nasal bone assessment at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22(2):138-41.
7. Benoit B, Chaoui R. Three-dimensional ultrasound with maximal mode rendering: a novel technique for the diagnosis of bilateral or unilateral absence or hypoplasia of nasal bones in second-trimester screening for Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25(1):19-24.
8. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-10.
9. Gamez F, Ferreiro P, Salmean JM. Ultrasonographic measurement of fetal nasal bone in a low-risk population at 19-22 gestational weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23(2):152-3.
10. Vintzileos A, Walters C, Yeo L. Absent nasal bone in the prenatal detection of fetuses with trisomy 21 in a high-risk population. *Obstet Gynecol* 2003;101(5, Part 1):905-8.
11. Bekker MN, Twisk JW, Van Vugt J. Reproducibility of the fetal nasal bone length measurement. *J Ultrasound Med* 2004;23:1613-8.