

El papel de la resonancia magnética fetal en el estudio de la hernia diafragmática congénita

V. Núñez¹, M. Romo¹, J.L. Encinas¹, A. Bueno¹, B. Herrero², E. Antolín², M. Parrón³, L. Martínez¹, M. López Santamaría¹

¹Servicio de Cirugía Pediátrica, ²Servicio de Obstetricia y Ginecología, ³Servicio de Radiología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz, Madrid.

RESUMEN

Introducción y objetivos. Distintas medidas ecográficas y de resonancia magnética fetal (RM) han sido descritas en el diagnóstico de malformaciones asociadas y el pronóstico de la hernia diafragmática congénita (HDC). Hemos revisado nuestra experiencia buscando parámetros aislados o combinados útiles y cómo la RM puede complementar a la ecografía.

Material y métodos. Evaluamos 29 fetos con HDC. Revisamos en ecografía: Lung to Head Ratio observado/esperado (LHR o/e) y en RM: volumen pulmonar ipsilateral (VPI) y total expresado como porcentaje del volumen pulmonar observado/esperado (VPT o/e) y porcentaje de hígado herniado (PHH). Estudiamos: supervivencia, oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) y malformaciones asociadas.

Resultados. El LHR o/e fue la medida que mejor predijo supervivencia ($p < 0,05$). El VPT o/e no predijo supervivencia ni la necesidad de ECMO ($p > 0,05$). El PHH $\geq 19\%$ se relacionó con necesidad de ECMO. El VPI menor de 2 cc requirió ECMO más frecuentemente ($p < 0,018$) y cuando fue de 0 cc en todos los casos. Ninguna combinación de medidas de RM fue superior al LHR o/e en predicción de supervivencia. La RM complementó a la ecografía en 4 casos: eventración diafragmática diagnosticada como HDC, HDC derecha con líquido en el saco que sugería quiste torácico, diferenciación entre bazo y pulmón que medidos juntos sobreestimaba el LHR o/e y sospecha de síndrome de Cornelia de Lange por malformaciones faciales.

Conclusiones. Ninguna medida aislada o combinada de RM supera al LHR o/e en la predicción de supervivencia. La RM se relaciona con el pronóstico y puede usarse como apoyo de la ecografía en la toma de decisiones. La RM aporta ocasionalmente información morfológica complementaria.

PALABRAS CLAVE: Hernia diafragmática congénita; LHR o/e; VPT o/e; Resonancia magnética.

THE ROLE OF FETAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE STUDY OF CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA

ABSTRACT

Introduction and objectives. Different echographic and fetal magnetic resonance (MRI) measurements have been described in the diagnosis of associated malformations and the prognosis of congenital diaphragmatic hernia (CDH). We have reviewed our experience searching for useful isolated or combined parameters and how MRI can complement ultrasound.

Material and methods. We evaluated 29 fetuses with CDH. We examined ultrasonography: Lung to Head (LHR o/e) and in MRI: ipsilateral lung volume (IPV) and total expressed as percentage of observed / expected lung volume (VPT o/e) and percentage of herniated liver (PHH). We studied: survival, ECMO and associated malformations.

Results. LHR o/e was the measure that best predicted survival ($p < 0.05$). VPT o/e did not predict survival or the need of ECMO ($p > 0.05$). PHH $\geq 19\%$ was related to the need of ECMO. IPV < 2 cc required ECMO more frequently ($p < 0.018$) and when it was 0 cc in all cases. No combination of MR measurements was superior to LHR o/e in prediction of survival. MRI complemented the ultrasound in 4 cases: diaphragmatic eventration diagnosed with HDC, right HDC with fluid in the sac that suggested thoracic cyst, differentiation between spleen and lung that measured together overestimated the LHR and/or suspicion of Cornelia de Lange due to facial malformations.

Conclusions. Not a single or combined MRI measurement exceeds LHR o/e in survival prediction. MRI is related to prognosis and can be used to support ultrasound in making decisions. MRI occasionally provides complementary morphological information.

KEY WORDS: Congenital diaphragmatic hernia; LHR o/e; VPT o/e; MRI.

INTRODUCCIÓN

La hernia diafragmática congénita (HDC) es una malformación grave. Ocurre aproximadamente 1 de cada 2.500 nacidos vivos. La supervivencia ha mejorado en los últimos años gracias a los avances en el manejo respiratorio, las nuevas terapias como la oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO), el diagnóstico prenatal más temprano y la centralización de los pacientes en centros superespecializados⁽¹⁻³⁾.

Correspondencia: Dra. Vanesa Núñez Cerezo. Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid
E-mail: vanesa.nunez.cerezo@gmail.com

Trabajo presentado en el LVI Congreso de la SECP. Madrid. Mayo 2017.

Recibido: Mayo 2017

Aceptado: Enero 2018

Un buen parámetro prenatal de hipoplasia pulmonar es la medición ecográfica del *Lung to Head Ratio* observado/ esperado (LHR o/e)^(4,5), el cual es el mejor factor ecográfico para estimar la supervivencia⁽⁵⁻⁹⁾, el grado de hipertensión pulmonar⁽¹⁰⁾, el tamaño del defecto diafragmático^(7-8,11,12), y además se correlaciona con la mortalidad⁽¹¹⁾.

La resonancia magnética fetal (RM) también se ha propuesto como herramienta alternativa y/o complementaria a la ecografía, identificando que el volumen pulmonar total (VPT) y el observado/ esperado (VPT o/e), son indicadores pronósticos de supervivencia y necesidad de asistencia con ECMO, que pueden ayudar en el consejo prenatal⁽¹³⁻¹⁷⁾.

Actualmente, no existe consenso de cuál es la técnica o parámetro medido o calculado más preciso y útil para predecir la evolución postnatal. Por ello, hemos revisado nuestra serie de pacientes con HDC en busca de dichos parámetros prenatales, ecográficos o de resonancia magnética, aislados o combinados, que nos permitieran planificar o predecir la evolución peri y postnatal. Además, se han analizado los casos en los que las imágenes de RM han complementado los datos morfológicos obtenidos mediante ecografía.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo en nuestro centro de todos los pacientes diagnosticados de HDC entre los años 2007-2017, excluyendo los pacientes con malformaciones asociadas y procedimientos prenatales (oclusión traqueal mediante fetoscopia, FETO).

Para la determinación de los marcadores prenatales de hipoplasia pulmonar, se revisaron las ecografías prenatales 2D y se calculó el *Lung to Head Ratio* (LHR) según Metkus y cols.⁽⁴⁾. El LHR observado/esperado (LHR o/e) fue calculado dividiendo el LHR entre el LHR ajustado a la edad gestacional $\times 100$ ⁽¹⁵⁾. Se estudiaron los LHR o/e entre las semanas 18-39 de edad gestacional y se dividieron en 5 grupos: $\leq 25\%$, 26-35%, 36-45%, 46-55%, $> 55\%$ ⁽¹⁷⁾.

Se revisaron las RM realizadas entre las 26-37 semanas de edad gestacional. Se definió el porcentaje de hígado intratorácico (PHH) como la cantidad de hígado herniado en el espacio torácico (independientemente al lóbulo herniado, presencia de arteria hepática, vena porta o vena umbilical-conducto arterioso) dividido entre el volumen total hepático. Los fetos que no presentaban hígado herniado fueron asignados con el valor de 0. Se calculó el volumen pulmonar ipsilateral (VPI), el volumen pulmonar total (VPT) según la fórmula de Rypens⁽¹⁴⁾ y el VPT o/e según la fórmula de Mahieu-Caputo⁽¹⁵⁾.

Se administró corticoide prenatal a los menores de 34 semanas de edad gestacional para la maduración pulmonar. Se realizó intubación nasotraqueal de manera selectiva u orotraqueal. Se monitorizó la saturación preductal en mano derecha y postductal en pie. El soporte ventilatorio fue con presiones pico inspiratorio (PIP) y presión positiva espiratoria (PEEP)

de 30 y 4 cmH₂O, respectivamente, empleando ventilación en alta frecuencia (VAFO) con una presión pico máximo en vía aérea (PMA) menor de 25 cmH₂O. Se mantuvo la ventilación con hipercapnia permisiva. Se emplearon vasodilatadores pulmonares según presentaran clínica de hipertensión pulmonar.

Se utilizó oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) en los casos de hipoxia mantenida (saturación preductal menor del 85% y postductal menor del 70%), necesidad de PIP mayor 28 cmH₂O o una PMA en VAFO mayor 17 cmH₂O para mantener una saturación preductal mayor a 85%, índice de oxigenación superior a 40 mantenido más de 2 horas, acidosis persistente (pH menor a 7,15), y/o mala perfusión tisular (lactato mayor a 5 mEq/L, hipotensión con bajo gasto y oliguria mantenida 12-24 horas). Se excluyeron de ECMO a los menores de 33 semanas y/o con peso inferior a 2.000 gramos, hipoplasia pulmonar grave con imposibilidad de saturación mayor al 85% e hipercapnia grave. La reparación del defecto se realizó tras la estabilización ventilatoria.

Se analizaron datos demográficos, supervivencia (a los 28 días de vida y a los 6 meses) ajustadas a los factores de confusión como herniación torácica del hígado, edad gestacional al nacimiento y al diagnóstico, necesidad de asistencia con ECMO.

Los resultados fueron expresados como medianas y rango para las variables continuas. Se realizó el Coeficiente de Pearson y Rho de Spearman para la relación de todas las variables que median volúmenes pulmonares (LHR o/e, VPT, VPT o/e, PHH), con un nivel de significación $p < 0,05$. Se realizó el test U Mann-Whitney y W Wilcoxon, con un nivel de significación $p < 0,05$. El área bajo la curva (AUC) fue validado para un nivel de significación $p = 0,05$. Se realizó una regresión logística multivariable para aquellas variables que hubieran adquirido un nivel de significación de $p = 0,2$ en el estudio univariante. Todos los datos fueron analizados con el programa estadístico SPSS® Statistics versión 23.

RESULTADOS

Se encontraron 29 fetos con HDC, siendo 24 válidos para el estudio. La edad mediana de diagnóstico fue 21 semanas (rango 12-34) y la del parto 38 semanas de edad gestacional (rango 34-40). El defecto diafragmático fue izquierdo en 21 pacientes. Se realizó la reparación diafragmática a los 6 días de vida (1-22). No hubo diferencias significativas en cuanto a la supervivencia según la lateralidad del defecto. Todos los fallecimientos se produjeron en el primer mes de vida tras un seguimiento de 2 años, con una supervivencia global del 50%.

Fue necesaria asistencia con ECMO en 8 pacientes, todos con defectos izquierdos, con una mediana de 9 días de asistencia (5-13). Hubo 3 pacientes con defecto derecho que necesitaron ECMO, pero no se instauró por incumplimiento de requisitos, y fallecieron en las primeras 24 horas.

Se relacionaron todos los parámetros de volumetría pulmonar (ecográficos y RM) sin encontrar correlación entre

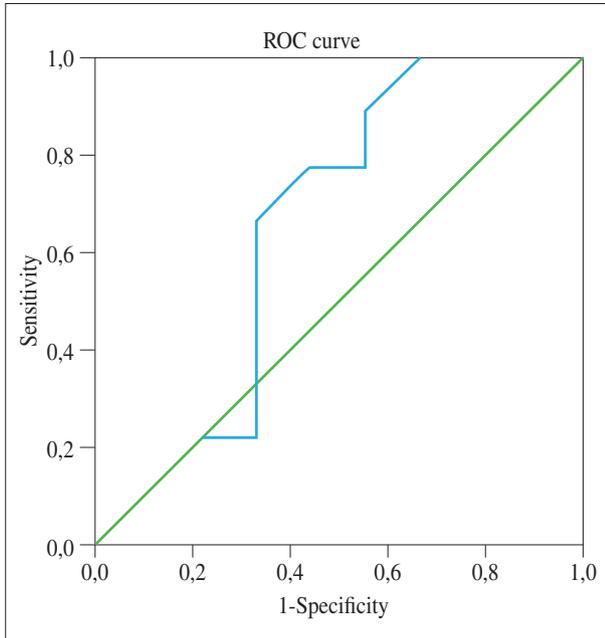


Figura 1. AUC LHR o/e y PHH%.

ellos ($p > 0,05$), aunque si se observó una tendencia hacia la correlación entre el LHR o/e y el volumen pulmonar ipsilateral ($p = 0,08$). El 50% de los pacientes con VPI menores a 2 cc y en los tres que no se identificó parénquima en el lado afecto (0 cc) necesitaron asistencia con ECMO ($p < 0,018$). En cambio, cuando se analizaron los VPT o/e, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en términos de supervivencia o de necesidad de asistencia con ECMO. Los supervivientes tenían un VPT o/e mayor que los fallecidos (mediana 34% frente 25% (rango 18,8-63,6/ 8,4-66) y un PHH menor (mediana 6% frente 19% (rango 0-19/ 0-34) aunque las diferencias no fueron significativas ($p > 0,05$).

El PHH fue un indicador predictivo de mal pronóstico, relacionándose significativamente con una mayor necesidad de ECMO. La mitad de los pacientes que presentaban un PHH mayor del 19%, y en todos los pacientes con PHH mayor del 22,5% necesitaron asistencia con ECMO, siendo un factor muy específico con un área bajo la curva (AUC) 0,8 (Fig. 1), pero no se encontraron diferencias significativas en cuanto a términos de supervivencia.

Se realizó regresión logística (LHR, LHR o/e, %HH, VPT o/e, VPT), siendo de todas ellas el LHR o/e la mejor medida para predecir supervivencia en la muestra ($p < 0,05$). Se combinaron las medidas de resonancia magnética (VPT o/e, VPI, VPT y VPC) y no se encontró ninguna combinación que predijera mejor la supervivencia que el LHR o/e.

Las imágenes de RM completaron los datos morfológicos encontrados en la ecografía en 4 pacientes. Se identificó una eventración diafragmática, que había sido diagnosticada de HDC mediante ecografía ya que existía hígado herniado

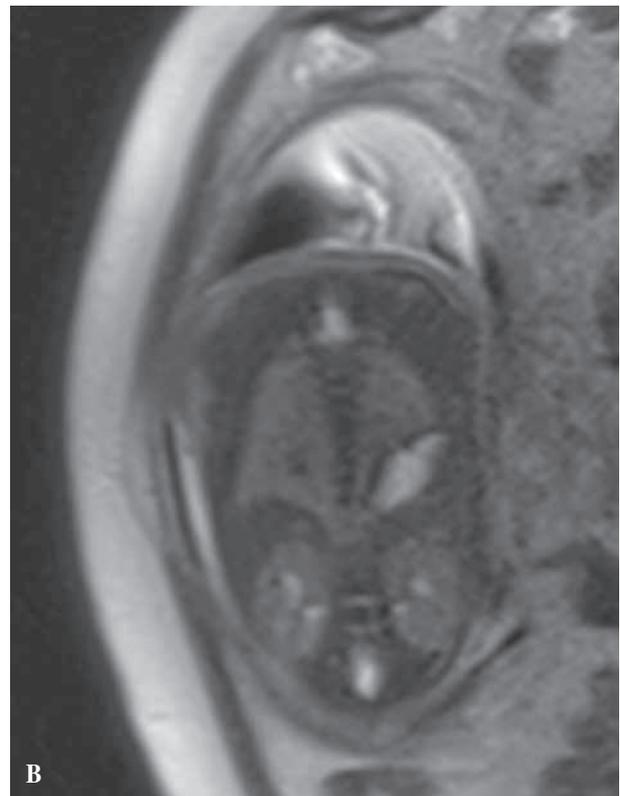


Figura 2. A) Imagen de ecografía 2D sugestiva de HDC (herniación de vísceras abdominales, desplazamiento mediastínico, compresión del parénquima pulmonar). B) Imagen de RM que identifica una eventración diafragmática (hemidiafragma ipsilateral, además en la cavidad torácica no existen vísceras abdominales y solo se identifica una elevación de dicho diafragma).

intratorácico (Fig. 2); una HDC derecha con saco herniario lleno de contenido líquido que sugería el diagnóstico de quiste torácico (Fig. 3); un caso de HDC con herniación de bazo donde se había sobreestimado el LHR o/e debido a la dificultad de diferenciar el tejido esplénico del pulmonar (Fig. 4); y completó la información en un caso con sospecha de Síndrome de Cornelia de Lange (Fig. 5).

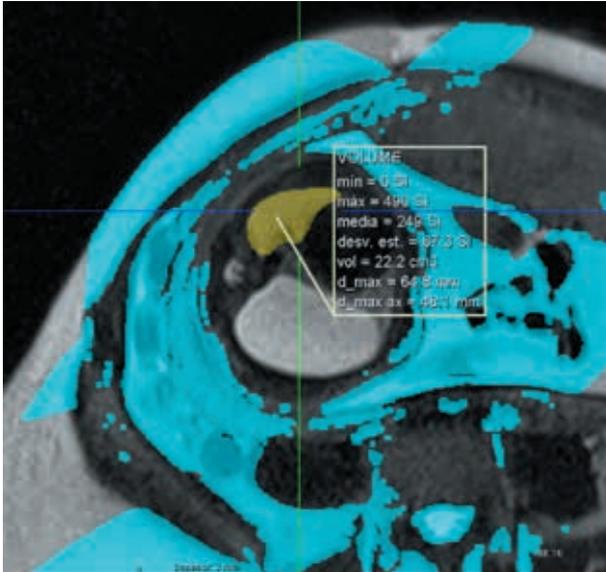


Figura 3. Imagen de RM donde se identifica una lesión quística compatible con HDC con saco lleno de contenido líquido y no un quiste de parénquima pulmonar.

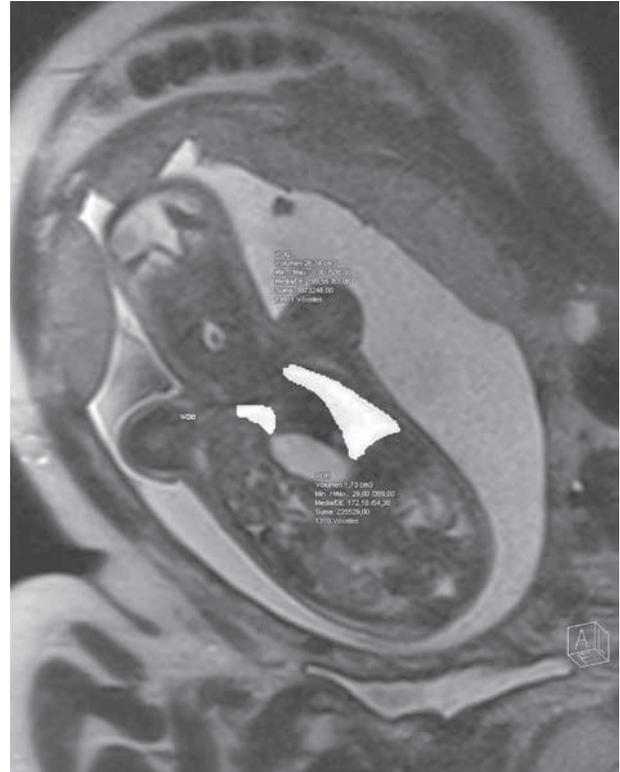


Figura 4. Imagen de RM con medición de ambos volúmenes pulmonares.



Figura 5. Imagen de RM identificando rasgos faciales típicos del síndrome de Cornelia de Lange (edema prefrontal y prenatal, retromicrognatia).

DISCUSIÓN

La supervivencia de la HDC viene determinada por el grado de hipoplasia pulmonar. La compresión de las estructuras mediastínicas, así como los cambios bioquímicos, afectan al desarrollo de la vasculatura y del árbol bronquial, que no se recuperan tras la reparación del defecto diafragmático. La histopatología muestra un desarrollo anormal de la arquitectura de los septos alveolares y de los acinos, así como un menor

número de arteriolas y un engrosamiento su pared que facilita una resistencia y empeora su distensión⁽¹⁹⁾.

Diversos parámetros prenatales se han propuesto para estimar el tamaño pulmonar^(4,5,14,20,21). Primero fue el LHR, pero al no ser constante a lo largo de la gestación se propuso el LHR o/e⁽⁵⁾, el cual es factor pronóstico de supervivencia independiente de la edad de la medición⁽⁷⁻¹⁸⁾. Pronto aparecerían VPT, que parecía ser un mejor estimador de hipoplasia pulmonar⁽²²⁾, y además cuantificaba el pulmón ipsilateral⁽¹⁹⁾. Como ventajas de la RM se puede destacar que permite la medición de ambos volúmenes pulmones incluso los más pequeños, además de ser una técnica más reproducible ya que no tiene dependencia del operador. Sus mayores inconvenientes son que se trata de una técnica dinámica y sus imágenes pueden verse influidas por los movimientos fetales⁽⁷⁾.

Jani y cols.⁽²⁰⁾ demostraron que el área pulmonar y el LHR se relacionaba con el volumen pulmonar en los fetos sanos, manteniéndose dicha relación en los fetos con HDC, pero infraestimando el verdadero volumen pulmonar. Desde hace unos años, se está empleando el VPT o/e para correlacionar con el grado de hipoplasia pulmonar, describiéndose en algunos artículos una alta probabilidad de mortalidad si el VPT o/e es menor del 35%, al igual que se corrobora en nuestra serie^(1,3,13,23).

Ruano y cols.⁽²⁵⁾ ha comparado el crecimiento pulmonar en la HDC frente fetos sanos, identificando que los pulmones

de los fetos con HDC izquierda tienen un patrón de crecimiento diferente, pudiendo predecir su supervivencia por el crecimiento del pulmón derecho. Es en las últimas semanas de la gestación cuando más se identifica dicho crecimiento, siendo muy arriesgado pronunciarse sobre este hecho en los fetos menores de 24 semanas⁽²⁴⁻²⁶⁾.

Los fetos con mayor mortalidad son aquellos que presentan hígado intratorácico^(2,26,27). En ocasiones, no es posible realizar una medición precisa del PHH mediante la ecografía (2D o 3D), ya que es difícil distinguirlo de otras estructuras, sobre todo del intestino o del pulmón. Ruano y cols.⁽²⁸⁾ proponen el estudio mediante 2D para determinar el PHH (“*Liver up*”), y comparan los resultados de la RM con los de ecografía 2D, identificando que ambos son igual de precisos en un centro especializado, así como detectar la de necesidad de ECMO y de mortalidad.

No solo es importante determinar la presencia de hígado herniado sino la cantidad, ya que porcentajes mayores al 21% o ratios hígado/ volumen torácico mayores 14% son factores predictores de mortalidad y necesidad de asistencia con ECMO⁽²⁷⁻²⁹⁾, al igual que ocurre en nuestra serie en la que todos los pacientes con PHH mayor al 22,5% necesitaron asistencia con ECMO.

Nuestro estudio fue diseñado para evaluar el papel de la RM en el diagnóstico de HDC. Se compararon las medidas de RM y la ecografía 2D, y se ha identificado que el LHR o/e era un factor predictor de supervivencia más preciso e independiente (Fig. 1) a diferencia del VPT o/e, con resultados similares a los descritos⁽¹⁷⁾. La RM permite realizar estudios morfológicos más precisos. En nuestro estudio, la RM completó el estudio morfológico obtenido por ecografía en cuatro pacientes: HDC derecha con saco herniario, una eventración diafragmática, síndrome de Cornelia de Lange y en un caso de sobreestimación de parénquima pulmonar. La RM es una herramienta útil en la obtención de volumen pulmonar, así como para la obtención de datos morfológicos, pudiendo proporcionar información adicional para la realización de un consejo pre y postnatal más completo.

Entre las limitaciones del estudio cabe destacar que se trata de una revisión retrospectiva; las RM se han realizado en diferentes semanas de gestación, y a pesar de la corrección de las medidas según la edad gestacional, en las publicaciones se ha visto que la información obtenida en edades gestacionales más tardías se correlaciona mejor con la evolución postnatal. Otra de las limitaciones podría ser haber analizado de manera conjunta todos los defectos diafragmáticos (derechos e izquierdos) sabiendo que las hernias derechas tienen peor pronóstico al presentar mayor PHH, pero al tratarse de un pequeño grupo (n=3) y no poder realizar comparaciones, se asumió el análisis conjunto.

Desde el punto de vista puramente clínico, hoy en día sigue siendo la ecografía la prueba de imagen más empleada para el *screening*, diagnóstico y seguimiento de estos pacientes. La información obtenida con la RM es complementaria a la de ecografía, aporta imágenes de ambos campos pulmonares

y ayuda en el diagnóstico de malformaciones asociadas. La RM nos aporta información complementaria a la ecografía 2D, siendo recomendable la evaluación conjunta con estas dos herramientas⁽³⁰⁾.

CONCLUSIÓN

Existen distintas medidas que pueden ser factores predictores prenatales para identificar los fetos con hernia diafragmática congénita que sobrevivirán. La ecografía y la medición del LHR o/e es un buen estimador de supervivencia, es accesible y presenta gran utilidad en el seguimiento de estos pacientes. La resonancia magnética es una herramienta útil en el diagnóstico de estos pacientes, y complementa la información aportada por la ecografía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Neff KW, Kilian AK, Schaible T, Schütz EM, Büsing KA. Prediction of mortality and need for neonatal extracorporeal membrane oxygenation in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: logistic regression analysis based on MRI lung volume measurements. *Am J Roentgenol*. 2007; 189(6): 1307-11.
2. Jani J, Keller RL, Benachi A, Nicolaides KH, Favre R, Gratacos E, et al. Prenatal prediction of survival in isolated left-side diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006; 27: 18-22.
3. Jani J, Cannie M, Sonigo P, Robert Y, Moreno O, Benachi A, et al. Value of prenatal magnetic resonance imaging in the prediction of postnatal outcome in fetuses with diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008; 32: 793-9.
4. Mektus AP, Filly RA, Stringer MD, Harrison MR, Adzick NS. Sonographic predictor of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 1996; 31:148-51.
5. Jani J, Nicolaides KH, Keller RL, Benachi A, Peralta CF, Favre R, et al. Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007; 30: 67-71.
6. Senat MV, Bouchghoul H, Stirnemann J, Vaast P, Boubnova J, Begue L, et al. Prognosis of isolated congenital diaphragmatic hernia using lung-to-head circumference ratio: variability across centers in a national perinatal network. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 [En prensa].
7. Bebbington M, Victoria T, Danzer E, Moldenhauer J, Khalek N, Johnson M, et al. Comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging parameters in predicting survival in isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014; 43: 670-4.
8. Alfara MA, Shah PS, Bohn D, Pantazi S, O'Brien K, Chiu PP, et al. Congenital diaphragmatic hernia: lung-to-head ratio and lung volume for prediction of outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 205: 43.e1-8.
9. Madenci AL, Sjogren AR, Treadwell MC, Ladino-Torres MF, Dronowski RA, Kreutzman J, et al. Another dimension to survival: predicting outcomes with fetal MRI versus prenatal ultrasound in patients with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2013; 48: 1190-7.

10. Garcia AV, Fingeret AL, Thirumoorthi AS, Hahn E, Leskowitz MJ, Aspelund G, et al. Lung to head ratio in infants with congenital diaphragmatic hernia does not predict long term pulmonary hypertension. *J Pediatr Surg.* 2013; 48: 154-7.
11. Jani JC, Benachi A, Nicolaides KH, Allegaert K, Gratacós E, Mazkereth R, et al. Prenatal prediction of neonatal morbidity in survivors with congenital diaphragmatic hernia: a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 33: 64-9.
12. Aspelund G, Fisher JC, Simpson LL, Stolar CJ. Prenatal lung-head ratio: threshold to predict outcome for congenital diaphragmatic hernia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25: 1011-6.
13. Büsing KA, Kilian AK, Schaible T, Endler C, Schaffelder R, Neff KW. MR relative fetal lung volume in congenital diaphragmatic hernia: survival and need for extracorporeal membrane oxygenation. *Radiology.* 2008; 248: 240-6.
14. Rypens F, Metens T, Rocourt N, Sonigo P, Brunelle F, Quere MP, et al. Fetal lung volume: estimation at MR imaging-initial results. *Radiology.* 2001; 219: 236-41.
15. Mahieu-Caputo D, Sonigo P, Dommergues M. Fetal lung volumen measurement by magnetic resonance imaging in congenital diaphragmatic hernia. *BJOG.* 2001; 108: 863-8.
16. Lee TC, Lim FY, Keswani SG, Frischer JS, Haberman B, Kingma PS, et al. Late gestation fetal magnetic resonance imaging-derived total lung volume predicts postnatal survival and need for extracorporeal membrane oxygenation support in isolated congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2011; 46: 1165-71.
17. Jani JC, Peralta CF, Nicolaides KH. Lung-to-head ratio: a need to unify the technique. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 39: 2-6.
18. Jani JC, Peralta CF, Ruano R, Benachi A, Done E, Nicolaides KH, et al. Comparison of fetal lung area to head circumference ratio with lung volume in the prediction of postnatal outcome in diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 30: 850-4.
19. Jani J, Peralta CF, Van Schoubroeck D, Deprest J, Nicolaides KH. Relationship between lung-to-head ratio and lung volume in normal fetuses and fetuses with diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 27: 545-50.
20. Jani J, Nicolaides KH, Benachi A, Moreno O, Favre R, Gratacós E, et al. Timing of lung size assessment in the prediction of survival in fetuses with diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31: 37-40.
21. Ruano R, Takashi E, da Silva MM, Campos JA, Tannuri U, Zugaib M. Prediction and probability of neonatal outcome in isolated congenital diaphragmatic hernia using multiple ultrasound parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 39: 42-9.
22. Cannie M, Jani J, Meersschaert J, Allegaert K, Done E, Marchal G, et al. Prenatal prediction of survival in isolated diaphragmatic hernia using observed to expected total fetal lung volume determined by magnetic resonance imaging based on either gestational age or fetal body volume. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 32: 633-9.
23. Peralta CF, Jani J, Cos T, Nicolaides KH, Deprest J. Left and right lung volumes in fetuses with diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 27: 551-4.
24. Ruano R, Britto IS, Sangi-Haghpeykar H, Bussamra LC, Da Silva MM, Belfort MA, et al. Longitudinal assessment of lung area measurements by two-dimensional ultrasound in fetuses with isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 45: 566-71.
25. Lazar DA, Ruano R, Cass DL, Moise KJ Jr, Johnson A, Lee TC, et al. Defining "liver-up": does the volume of liver herniation predict outcome for fetuses with isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia? *J Pediatr Surg.* 2012; 47: 1058-62.
26. Werneck Britto IS, Olutoye OO, Cass DL, Zamora IJ, Lee TC, Cassady CI, Mehollin-Ray A, et al. Quantification of liver herniation in fetuses with isolated congenital diaphragmatic hernia using two-dimensional ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 46: 150-4.
27. Cannie M, Jani J, Chaffiotte C, Vaast P, Deruelle P, Houfflin-Debarge V, et al. Quantification of intrathoracic liver herniation by magnetic resonance imaging and prediction of postnatal survival in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 32: 627-32.
28. Ruano R, Joubin L, Sonigo P, Benachi A, Aubry MC, Thalabard JC, et al. Fetal lung volume estimated by 3-dimensional ultrasonography and magnetic resonance imaging in cases with isolated congenital diaphragmatic hernia. *J Ultrasound Med.* 2004; 23: 353-8.
29. Kehl S, Kalk AL, Eckert S, Schaible T, Sütterlin M, Neff W, et al. Assessment of lung volume by 3-dimensional sonography and magnetic resonance imaging in fetuses with congenital diaphragmatic hernias. *J Ultrasound Med.* 2011; 30: 1539-45.
30. Coleman A, Phithakwatchara N, Shaaban A, Keswani S, Kline-Fath B, Kingma P, et al. Fetal lung growth represented by longitudinal changes in MRI-derived fetal lung volume parameters predicts survival in isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Prenat Diagn.* 2015; 35: 160-6.