

Wrodzona przepuklina przeponowa

ANNA K. SFAKIANAKI, MD, MPH

Wrodzona przepuklina przeponowa jest rzadko występującą wadą, której następstwem mogą być poważne powikłania u dziecka, a nawet jego zgon. Na szczęście prenatalne badanie USG może pomóc w rozpoznaniu wrodzonej przepukliny przeponowej, co umożliwia wykorzystanie większej liczby możliwości terapeutycznych zarówno wobec ciężarnej i płodu, jak i noworodka.

Wrodzona przepuklina przeponowa (congenital diaphragmatic hernia, CDH) jest wadą rozwojową przepony powstającą w trakcie embriogenezy i powodującą przemieszczenie narządów jamy brzusznej do klatki piersiowej. Nie jest to częsta wada, a przy tym na szczęście zwykle może być rozpoznana w prenatalnym badaniu USG.

Obecność narządów jamy brzusznej w klatce piersiowej zakłóca prawidłowy rozwój płuc, czego następstwem są zaburzony podział oskrzeli na oskrzeliki, zmniejszona liczba pęcherzyków płucnych oraz zmniejszone unaczynienie płuc i nadmierny rozwój warstwy mięśniowej drzewa oskrzelowego.¹ Ostatecznie te zmiany mogą prowadzić do hipoplazji płuc i nadciśnienia płucnego, które stanowią główną przyczynę zgonów noworodków. Wada występuje z częstością 2,4-4,9 na 10 000.² Wyniki uzyskiwane u noworodków są lepsze, jeśli poród odbywa się w ośrodku najwyższego stopnia referencyjności, który specjalizuje się w leczeniu CDH, co podkreśla, jak ważne jest rozpoznanie prenatalne.³

Większość (75%) przepuklin występuje po lewej stronie przepony, 15% po prawej, a 10% obustronnie.⁴ W ciążyach powikłanych obumarciem płodu 47% CDH znajduje się po lewej stronie, 27% po prawej, a kolejne 27% obustronnie.⁵



Patogeneza CDH nie jest całkowicie znana, ale prawdopodobnie wiąże się z nieprawidłowym rozwojem przepony w 6-10 tygodniu ciąży. Brano pod uwagę ekspozycję na czynniki środowiskowe, w tym palenie tytoniu przed koncepcją, picie alkoholu, niedobór witaminy A, ekspozycję na talidomid oraz leki przeciwpadaczkowe.⁶⁻⁹ Chociaż większość przypadków CDH występuje sporadycznie, opisano przypadki występowania rodzinnego. Niektóre choroby monogenowe również są związane z występowaniem CDH (tabela).^{1,10}

Objawy w badaniu USG

W większości przypadków w USG stwierdza się w klatce piersiowej obecność guza o zróżnicowanej echogeniczności, któremu towarzyszy przesunięcie śródpiersia (ryc. 1). Obraz zależy od tego, jakie narządy jamy brzusznej uległy przemieszczeniu. Po lewej stronie tendencją do przemieszczania ma wypełniony płynem żołądek płodu, dlatego guz ma wygląd torbieli. W tych przypadkach nie udaje się uwiocznąć żołądka w jego prawidłowym położeniu w jamie brzusznej (ryc. 2). W przekroju poprzecznym nie udaje się uzyskać obrazu żołądka ani serca po tej samej stronie przepony (ryc. 3), a torbielowaty guz może znajdować się powyżej przepony (ryc. 4). W związku z efektem masy serce często jest przemieszczone. Wątroba jest przemieszczona w około 50% przypadków lewostronnej CDH i jest to zaburzenie ważne rokowniczo (ryc. 5).

W prawie wszystkich przypadkach prawostronnej CDH wątroba zostaje przemieszczona do klatki piersiowej. Po-

Dr Sfakianaki, associate professor of Maternal-Fetal Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut. Autorka nie zgłasza żadnego konfliktu interesów w związku z treścią tego artykułu.

TABELA Pojedyncze zaburzenia genowe najczęściej współistniejące z wrodzoną przepukliną przeponową

Zespół	Dziedziczenie	Gen	Objawy w USG
Beckwitha-Wiedemanna	Autosomalne dominujące	<i>CDKN1C, NSD1</i>	Powiększenia narządów wewnętrznych, wady ściany jamy brzusznej, makroglosja
CHARGE	Autosomalne dominujące	<i>CDH7</i>	Wady serca, zarośnięcie odbytu, wady układu moczowo-płciowego, zaburzenia wzrastania, wady słuchu
Cornelii de Lange	Autosomalne dominujące, związane z chromosomem X	<i>NIPBL, Smc1A</i>	Charakterystyczna twarz, małowzgowie, zaburzenia wzrastania, wady kończyn
Dysplazja czaszkowo-czołowo-nosowa	Związane z chromosomem X	<i>EFNB1</i>	Zarośnięcie szwów czaszkowych, hiperteloryzm
Donnai-Barrowa	Autosomalne recesywne	<i>LRP2</i>	Agenezja ciała modelowatego, przepuklina pępkowa, hiperteloryzm
Frynsa	Nieznane, autosomalne recesywne		Wady ośrodkowego układu nerwowego, nerek i serca
Matthew-Wooda	Autosomalne recesywne	<i>STRA6</i>	Małocze lub bezocze, wady serca i układu moczowo-płciowego
Liczne wady segmentacji kręgow	Autosomalne recesywne	<i>DLL3</i>	Krąg połowiczny, kręgi zrośnięte, wady żeber
Simpsona-Golabiego-Behmela	Związany z chromosomem X	<i>GPC3</i>	Nadmierny wzrost, wady kończyn i nerek
Denysa-Drasha/Frasiera/Meacham	Autosomalne dominujące	<i>WT1</i>	Obojnacze narządy płciowe, brak szpary powiekowej, wady nerek

Na podstawie Bianchi DW i wsp.¹ oraz Holder AM i wsp.¹⁰

nieważ wątroba i płuca mają podobną echogeniczność, nie zawsze podejrzewa się obecność guza, a rozpoznanie jest ustalane ze względu na przesunięcie śródpiersia na lewą stronę. Obrazowanie z wykorzystaniem metody Dopplera może ujawnić w obrębie klatki piersiowej obecność unaczynienia charakterystycznego dla wątroby. W obrębie klatki piersiowej po prawej stronie można również stwierdzić obecność pęcherzyka żółciowego. Badanie metodą rezonansu magnetycznego (MR) może być przydatne w różnicowaniu wątroby od pozostałej tkanki płucnej.

Inne objawy stwierdzane w badaniu USG, które mogą być związane z obecnością CDH, obejmują:

- obwód brzucha odstający od pozostałych wymiarów, brzuch wydaje się łódkowaty
- wielowodzie uważane za następstwo ucisku przełyku
- małowodzie w następstwie upośledzenia wzrastania wewnątrzmacicznego
- w zależności od wielkości wady zmiany w umiejscowieniu zawartości przepukliny wraz z upływem czasu
- perystaltykę przemieszczonego jelita widoczną w przekroju podłużnym; obraz ten może pomóc różnicować zmiany z innymi guzami klatki piersiowej.

Do zapamiętania

- Jeśli podejrzewa się obecność wrodzonej przepukliny przeponowej, pacjentkę należy skierować na szczegółowe badanie ultrasonograficzne oraz echo serca płodu.
- Rozwój metod obrazowej diagnostyki prenatalnej umożliwia wczesne rozpoznanie wrodzonej przepukliny przeponowej.

W pierwszym trymestrze ciąży można stwierdzić zwiększoną przezierność karku (nuchal translucency, NT).¹¹

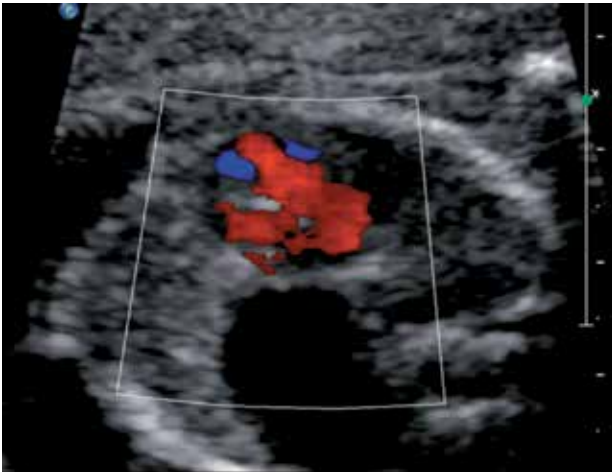
Rozpoznanie różnicowe

Najważniejsze rozpoznania różnicowe obejmują zmiany torbielowate płuca, zwłaszcza wrodzoną torbielowatą gruczołakowatość płuc, oraz sekwestrację oskrzelowo-płucną. Można je różnicować z CDH w badaniu ultrasonograficznym. Inne możliwe rozpoznania obejmują potworniaka śródpiersia, chociaż zwykle jest on bardziej unaczyniony, a zawartość jamy brzusznej znajduje się na swoim miejscu.

Obecność towarzyszących wad wrodzonych stwierdza się u 40-60% żywo urodzonych noworodków z CDH, najczęściej nerek, przewodu pokarmowego, serca oraz ośrodkowego układu nerwowego.^{12,5} W jednym badaniu tylko 18% wad zostało rozpoznanych prenatalnie, co podkreśla, jak ważna jest ocena noworodka.⁴ Wskaźnik wad wrodzonych jest większy w ciążach obumarłych i stwierdza się je w 95% takich przypadków.¹³ Zaburzenia chromosomowe stwierdza się w 10-20% przypadków CDH, najczęściej trisomię 21, 18 i 13.⁹ W 10% przypadków obecne są zespoły wad wrodzonych (tabela).

Ocena prenatalna

Jeśli podejrzewa się CDH, pacjentkę należy skierować na szczegółowe badanie ultrasonograficzne oraz echo serca płodu. Zaleca się oznaczenie kariotypu oraz konsultację z genetykiem klinicznym. Można rozważyć wykonanie



RYCINA 1 Przekrój poprzeczny przez obraz 4 jam serca u 20-tygodniowego płodu.

Na tym przekroju w klatce piersiowej widać duży guz torbielowaty z przesunięciem serca na prawą stronę. Stosunek powierzchni płuc do obwodu głowy wynosi 1,27, co znajduje się w zakresie wyników o pośrednim rokowaniu.



RYCINA 3 Dwa przekroje poprzeczne.

Na tych zdjęciach serce i żołądek znajdują się po dwóch stronach przepony. To nie wyklucza jednoznacznie przepukliny przeponowej, ponieważ zawartość przepukliny może się przemieszczać z klatki piersiowej do jamy brzusznej, jeśli ubytek w przeponie jest wystarczająco duży.



RYCINA 5 Przekrój poprzeczny w 22 tygodniu ciąży.

Serce jest przemieszczone na prawą stronę klatki piersiowej, natomiast po lewej stronie znajdują się pętle jelit i żołądek. Stosunek powierzchni płuc do obwodu głowy wynosi 0,81, co odpowiada złemu rokowaniu ($<1,0$).



RYCINA 2 Na przekroju poprzecznym brak bańki żołądka.

Taki wynik badania USG zwiększa prawdopodobieństwo rozpoznania wrodzonej przepukliny przeponowej.



RYCINA 4 Przekrój podłużny torbielowatego guza.

Guz torbielowaty jest widoczny powyżej przepony na poziomie serca. Guz odpowiada światłu pętli jelit wypełnionych płynem.



RYCINA 6 Obrazowanie stosunku powierzchni płuc do obwodu głowy.

Stosunek wynosi 1,27, co odpowiada pośredniemu rokowaniu.

testu porównawczej hybrydyzacji genomowej. Konieczna jest konsultacja z neonatologiem oraz chirurgiem dziecięcym. Poród należy zaplanować w ośrodku referencyjnym mającym dostęp do aparatury ECMO. Przedwczesne ukończenie ciąży można rozważyć wtedy, gdy wiek ciążowy wynosi mniej niż 24 tygodnie.

Obiektywne kryteria predykcyjne chorobowości i śmiertelności okołoporodowej są ważne, ponieważ mogą pomóc nie tylko w podjęciu decyzji dotyczącej przerwania ciąży, ale również dlatego, że wybór metody leczenia oparty jest na prawdopodobieństwie złego rokowania dla dziecka. Jednym z najpewniejszych czynników predykcyjnych jest obecność lub brak wątroby w przepuklinie. W systematycznym przeglądzie, który objął 20 badań, wskaźnik przeżyć był istotnie mniejszy wśród płodów, u których doszło do przemieszczenia wątroby (45,4 vs 73,9%).¹⁴

Inną ważną prognostycznie zmienną jest stosunek powierzchni płuc do obwodu główki (lung-to-head ratio, LHR). Przekrój poprzeczny klatki piersiowej uzyskuje się na tym samym poziomie, co widok czterech jam serca, a powierzchnia płuca po stronie przeciwnej do umiejscowienia wady jest mierzona w 2 prostopadłych płaszczyznach.¹⁵ Obwód głowy płodu jest wykorzystywany w celu standaryzacji pomiaru (ryc. 6). Punkt odcięcia poniżej 1,0 sugeruje złe rokowanie, a powyżej 1,6 dobre w przypadku izolowanej lewostronnej przepukliny przeponowej.¹⁶

Systematyczny przegląd badań oraz metaanaliza ponad 20 badań wykazały, że LHR nie był jednak wystarczająco czuły, aby odróżnić płody z CDH, które przeżyją, od tych, które nie przeżyją.¹⁵ Wyniki przeglądu są ograniczone przez różnorodność włączonych badań. Po zaobserwowaniu, że LHR zwiększa się w ciąży wykładniczo, wprowadzono modyfikację¹⁷ określoną jako wskaźnik zaobserwowany w porównaniu z oczekiwanym (o/e, observed/expected) LHR, wyrażany jako odsetek spodziewanego LHR obliczony w populacji zdrowych płodów i skorelowany zarówno z chorobowością, jak i śmiertelnością.¹⁸⁻²⁰

Kolejną zmienną prognostyczną jest objętość płuc płodu, którą można określić w USG 3D lub w MR, ale wartość tego badania nie jest wystarczająco oceniona, aby mogła być stosowana w praktyce klinicznej. W najnowszym przeglądzie systematycznym stwierdzono, że wartości całkowitej objętości płuc płodu (total fetal lung volume, TFLV) i o/e TFLV były istotnie większe u płodów, które przeżyły, niezależnie od strony umiejscowienia wady.²¹ Ograniczenia MR obejmują położenie płodu, ruchy płodu, komfort dla matki i koszt badania.

Monitorowanie w okresie prenatalnym

Monitorowanie po początkowym rozpoznaniu jest uzależnione od ciężkości wady oraz towarzyszących niepra-

widłowości. W przypadku niewystępowania istotnych wad towarzyszących i aneuploidii najważniejsze objawy mające znaczenie dla rokowania to obecność przemieszczonej wątroby, umiejscowienie wady po prawej stronie oraz mała objętość płuc płodu. Przed porodem nie można ocenić wielkości ubytku, a te markery mają znaczenie zastępcze.²⁰

Monitorowanie obejmuje seryjne wykonywanie badań USG w celu oceny wzrastania płodu. Podczas każdej wizyty ocenia się objętość płynu owodniowego. Badania przed porodem zwykle rozpoczyna się około 32-33 tygodnia ciąży i wykonuje co tydzień do dwóch razy w tygodniu, oceniając zmodyfikowany profil biofizyczny płodu. W przypadku nieprawidłowych wyników badań, zwłaszcza po 34 tygodniu ciąży, należy poważnie rozważyć ukończenie ciąży. Jeśli bierze się pod uwagę przedwczesne ukończenie ciąży przed 34 tygodniem, podaje się glikokortykosteroidy. Podanie glikokortykosteroidów po 34 tygodniu ciąży nie wiązało się z poprawą wyników.³ Jeśli tempo wzrastania i wyniki badań są prawidłowe, większość ośrodków wyznacza poród w takim momencie, aby byli dostępni odpowiedni konsultanci, w tym zespół przygotowany do zastosowania ECMO. Cięcie cesarskie jest zarezerwowane dla typowych wskazań położniczych.^{22,23}

Terapia wewnątrzmaciczna

Istnieje zasada, że terapia wewnątrzmaciczna jest zarezerwowana dla przypadków o najgorszym rokowaniu, biorąc pod uwagę ryzyko hipoplazji płuc. Pierwsze próby terapii skupiały się na próbach załatania ubytku w przeponie, jednak uzyskiwane wyniki były złe.²⁴

Następnie terapia ukierunkowana była na odwrócenie procesu prowadzącego do hipoplazji płuc, czyli kompresji płuc. Wyniki badań *in vitro* i na modelach zwierzęcych pozwalały przypuszczać, że zamknięcie tchawicy może poprawić rozwój płuc przez zamknięcie wypływu płynu z dróg oddechowych, prowadząc do rozprężenia płuc. Niestety wyniki badań klinicznych są bardzo różne.

W pierwszych badaniach wykorzystywano dostęp otwarty na drodze histerektomii. Wyniki były złe, a wskaźnik przeżycia wynosił mniej niż 35%.^{25,26} Następnie opracowano metodę umieszczania balonu w tchawicy płodu metodą endoskopową. Rozpoczęto badanie skuteczności endoskopowej okluzji tchawicy u płodu (fetal endoscopic tracheal occlusion, FETO) w przypadkach izolowanej CDH o złym rokowaniu określonym na podstawie stwierdzenia przemieszczenia wątroby, a punkt odcięcia wartości LHR ustalono na 1,4.²⁷ To badanie zostało przerwane przed jego zakończeniem z powodu dużego wskaźnika wcześniactwa w połączeniu ze stwierdzeniem braku korzyści dotyczących przeżycia u leczonych pacjentów (73%), głównie z powodu niespodziewanie dużego wskaźnika przeżycia w grupie kontrolnej (77%). Badanie było

krytykowane za ustalenie punktu odcięcia wartości LHR na poziomie 1,4, co doprowadziło do włączenia płodów z lepszymi przypadkami wady.

European „FETO Consortium” wykonało wielośrodkowe badanie z jednym ramieniem dotyczącym ciężkich przypadków CDH, wyłonionych na podstawie stwierdzenia obecności wątroby w przepuklinie oraz wartości LHR mniejszej niż 1.²⁸ Balon był zakładany w 26-28 tygodniu ciąży i usuwany w 34 tygodniu. Wskaźniki zarówno przedwczesnego pęknięcia błon płodowych (47,1%), jak i porodów przedwczesnych (30,9%) były duże. Wskaźniki przeżycia były jednak większe niż oczekiwano. Wykonanie tego zabiegu oferują ośrodki europejskie. Liczne trwające badania sprawdzają wartość FETO. W Stanach Zjednoczonych nie wykonuje się zabiegu zamknięcia tchawicy poza badaniami klinicznymi.

Postępowanie z noworodkiem

U noworodków z CDH zwykle występuje niewydolność oddechowa, która stanowi odzwierciedlenie hipoplazji płuc. Zwykle wskazana jest intubacja i wspomaganie o zwiększonym ciśnieniu. Często z powodu niewydolności oddechowej stosuje się pozaustrojowe przezbłonowe utlenowanie krwi (ECMO), chociaż dane z piśmiennictwa są sprzeczne w odniesieniu do jego wpływu na przeżycie.²⁹ Często stwierdza się nadciśnienie płucne, które wymaga leczenia lekami rozszerzającymi naczynia.

Postępowanie ostatecznie wymaga zmniejszenia objętości przemieszczonych trzewi i chirurgicznej naprawy wady przepony. W przeszłości normą była natychmiastowa naprawa, ale obecnie większość badaczy jest zgodnych, że powinna ona być odłożona do momentu ustabilizowania się stanu klinicznego noworodka.³⁰ Tradycyjnie naprawy dokonywano z otwartego dostępu chirurgicznego, wykorzystując siatkę lub płat mięśniowy. Wprowadzono techniki minimalnie inwazyjne, ale ich zastosowanie może być związane z większym odsetkiem nawrotów przepukliny.³¹ Powikłania po operacji naprawczej obejmują nawrót przepukliny, refluks żołądkowo-przełykowy, zaburzenia rozwoju oraz powikłania związane z zaimplantowaną siatką.

Rokowanie

W 2-4% przypadków dochodzi do wewnątrzmacicznego obumarcia płodu.³² Donoszono, że spośród płodów, które przeżywają do porodu, wskaźnik przeżycia w przypadku izolowanej CDH wynosi 60-80%.²¹ Rokowanie jest gorsze, jeśli wada jest umiejscowiona po prawej stronie oraz wtedy, gdy wątroba znajduje się w przepuklinie; oba te czynniki są związane z przeżyciem wynoszącym mniej niż 45%. Istnieją doniesienia, że w przypadku płodów, u których stwierdzono o/e LHR 25-45%, przeżywało 0-15%, a większość ekspertów zalecałaby zastosowanie terapii wewnątrzmacicznej. Oczekuje się, że z grupy płodów

z o/e LHR 25-45% przeżyje 60-75%, a zastosowanie terapii wewnątrzmacicznej w tej grupie jest kontrowersyjne. W przypadku płodów z o/e LHR wynoszącym ponad 45% prawdopodobieństwo przeżycia jest duże i można je monitorować zachowawczo.³³

Systematyczny przegląd badań kontrolowanych wykazał, że przeżycie noworodków było lepsze, jeśli rozpoznanie zostało ustalone prenatalnie oraz wśród dzieci urodzonych w ośrodkach referencyjnych.³ Śmiertelność była większa w przypadku występowania dodatkowych wad, jatrogennego uszkodzenia płuc, ciężkiej hipoplazji płuc oraz utrwałonego nadciśnienia płucnego. Noworodki przetransportowane po urodzeniu do ośrodka referencyjnego wymagały bardziej intensywnej stosowania ECMO niż urodzone w tych ośrodkach i w tej grupie stwierdzono większy odsetek zgonów po operacjach.³⁴

Podobnie jak w przypadku innych problemów położniczych, największe różnice mają związek z rasą oraz statusem socjoekonomicznym. W badaniu obejmującym 2774 hospitalizacje na oddziale intensywnej opieki noworodków wśród dzieci rasy czarnej stwierdzono o 50% większą śmiertelność niż wśród rasy białej.³⁵ W innym badaniu rasa czarna była związana z mniejszym wskaźnikiem przeżycia oraz intensywniejszym stosowaniem ECMO.³⁶

Najczęstsze powikłania odległe obejmują układy: oddechowy, mięśniowo-szkieletowy, pokarmowy i nerwowy. Można je stwierdzić u 20-30% dzieci.¹ Powikłania ze strony układu oddechowego obejmują konieczność zastosowania leków rozszerzających oskrzela oraz wystąpienie obturacyjnej choroby płuc. Powikłania dotyczące układu mięśniowo-szkieletowego obejmują takie deformacje, jak szewska klatka piersiowa oraz skolioza.³⁷ Wyniki dotyczące rozwoju układu nerwowego obejmują opóźnienie precyzyjnych i dużych umiejętności motorycznych, zdolności wzrokowo-prze-strzennych, poznawczych i zachowania oraz mowy i językowych.³⁸ Czynniki korelujące z wynikami poporodowymi u noworodków, takie jak obecność wątroby w przepuklinie, również wydają się wiązać z odległymi wynikami.³⁹

Istnieją doniesienia, że ryzyko nawrotu bezobjawowej CDH wynosi mniej niż 2%.¹² Nawrót w przypadku złożonej CDH zależy od dokładnego rozpoznania, przydatna byłaby też konsultacja z genetykiem.

Podsumowanie

CDH jest opóźnieniem rozwojowym, którego następstwem mogą być poważne powikłania u noworodków, a nawet zgon. Poprawa metod obrazowania w okresie prenatalnym umożliwia wczesne rozpoznanie CDH, a wnikliwa ocena towarzyszących wad i zespołów umożliwia pacjentkom podjęcie decyzji o przerwaniu ciąży, jeśli taka jest ich wola. W przypadku pacjentek, które decydują się na kontynuowanie ciąży, wczesne rozpoznanie umożliwia transport do ośrodka referencyjnego odpowiednio wyposażonego w celu optymalizacji wyników.

Contemporary OB/GYN, Vol. 57, No. 9, September 2012, p. 26. Congenital diaphragmatic hernia.

Piśmiennictwo

- Bianchi DW, Crombleholme TM, D'Alton ME, Malone FE. Fetology. Diagnosis and Management of the Fetal Patient. 2nd ed. New York: McGraw Hill; 2010;278-291.
- Wright JC, Budd JL, Field DJ, Draper ES. Epidemiology and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a 9-year experience. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2011;25(2):144-149.
- Logan JW, Rice HE, Goldberg RN, Cotten CM. Congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and summary of best evidence practice strategies. *J Perinatol.* 2007;27(9):535-549.
- Zaiss I, Kehl S, Link K, et al. Associated malformations in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Perinatol.* 2011;28(3):211-218.
- Brownlee EM, Howatson AG, Davis CF, Sabharwal AJ. The hidden mortality of congenital diaphragmatic hernia: a 20-year review. *J Pediatr Surg.* 2009;44(2):317-320.
- Caspers KM, Oltean C, Romitti PA, et al; National Birth Defects Prevention Study. Maternal periconceptional exposure to cigarette smoking and alcohol consumption and congenital diaphragmatic hernia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88(12):1040-1049.
- Felix JF, van Dooren MF, Klaassens M, Hop WC, Torfs CP, Tibboel D. Environmental factors in the etiology of esophageal atresia and congenital diaphragmatic hernia: results of a case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2008;82(2):98-105.
- Yang W, Shaw GM, Carmichael SL, et al; National Birth Defects Prevention Study. Nutrient intakes in women and congenital diaphragmatic hernia in their offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2008;82(3):131-138.
- Enns GM, Cox VA, Goldstein RB, Gibbs DL, Harrison MR, Golabi M. Congenital diaphragmatic defects and associated syndromes, malformations, and chromosome anomalies: a retrospective study of 60 patients and literature review. *Am J Med Genet.* 1998;79:215-225.
- Holder AM, Klaassens M, Tibboel D, de Klein A, Lee B, Scott DA. Genetic factors in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Hum Genet.* 2007;80(5):825-845.
- Sebire NJ, Snijders RJ, Davenport M, Greenough A, Nicolaides KH. Fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks' gestation and congenital diaphragmatic hernia. *Obstet Gynecol.* 1997;90(6):943-946.
- Skari H, Bjornland K, Haugen G, Egeland T, Emblem R. Congenital diaphragmatic hernia: a meta-analysis of mortality factors. *J Pediatr Surg.* 2000;35(8):1187-1197.
- Puri P, Gorman F. Lethal nonpulmonary anomalies associated with congenital diaphragmatic hernia: implications for early intrauterine surgery. *J Pediatr Surg.* 1984;19(1):29-32.
- Mullassery D, Ba'ath ME, Jesudason EC, Losty PD. Value of liver herniation in prediction of outcome in fetal congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(5):609-614.
- Ba'ath ME, Jesudason EC, Losty PD. How useful is the lung-to-head ratio in predicting outcome in the fetus with congenital diaphragmatic hernia? A systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(6):897-906.
- Jani J, Keller RL, Benachi A, et al; Antenatal-CDHRegistry Group. Prenatal prediction of survival in isolated left-sided diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(1):18-22.
- Peralta CF, Cavoretto P, Csapo B, Vandecruys H, Nicolaides KH. Assessment of lung area in normal fetuses at 12-32 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(7):718-724.
- Jani JC, Benachi A, Nicolaides KH, et al; Antenatal-CDHRegistry Group. Prenatal prediction of neonatal morbidity in survivors with congenital diaphragmatic hernia: a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(1):64-69.
- Jani J, Nicolaides KH, Keller RL, et al; Antenatal-CDH-Registry Group. 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(1):67-71.
- Alfaraj MA, Shah PS, Bohn D, et al. Congenital diaphragmatic hernia: lung-to-head ratio and lung volume for prediction of outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(1):43e1-43.e8.
- Mayer S, Klaritsch P, Petersen S, et al. The correlation between lung volume and liver herniation measurements by fetal MRI in isolated congenital diaphragmatic hernia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Prenat Diagn.* 2011;31(11):1086-1096.
- Frenckner BP, Lally PA, Hintz SR, Lally KP; Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia: how should the babies be delivered? *J Pediatr Surg.* 2007;42(9):1533-1538.
- Safavi A, Lin Y, Skarsgard ED; Canadian Pediatric Surgery Network. Perinatal management of congenital diaphragmatic hernia: when and how should babies be delivered? Results from the Canadian Pediatric Surgery Network. *J Pediatr Surg.* 2010;45(12):2334-2339.
- Harrison MR, Adzick NS, Bullard KM, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VII: a prospective trial. *J Pediatr Surg.* 1997;32(11):1637-1642.
- Harrison MR, Adzick NS, Flake AW, et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VIII: response of the hypoplastic lung to tracheal occlusion. *J Pediatr Surg.* 1996;31(10):1339-1348.
- Flake AW, Crombleholme TM, Johnson MP, Howell LJ, Adzick NS. Treatment of severe congenital diaphragmatic hernia by fetal tracheal occlusion: clinical experience with fifteen cases. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(5):1059-1066.
- Harrison MR, Keller RL, Hawgood SB, et al. A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. *N Engl J Med.* 2003;349(20):1916-1924.
- Jani JC, Nicolaides KH, Gratacós E, et al. Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(3):304-310.
- Mugford M, Elbourne D, Field D. Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(3):CD001340.
- Moyer V, Moya F, Tibboel R, Losty P, Nagaya M, Lally KP. Late versus early surgical correction for congenital diaphragmatic hernia in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD001695.
- Tsao K, Lally PA, Lally KP; Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Minimally invasive repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2011;46(6):1158-1164.
- Gallot D, Boda C, Ughetto S, et al. Prenatal detection and outcome of congenital diaphragmatic hernia: a French registry-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(3):276-283.
- Gucciardo L, Deprest J, Done' E, et al. Prediction of outcome in isolated congenital diaphragmatic hernia and its consequences for fetal therapy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22(1):123-138.
- Aly H, Bianco-Batles D, Mohamed MA, Hammad TA. Mortality in infants with congenital diaphragmatic hernia: a study of the United States National Database. *J Perinatol.* 2010;30(8):553-557.
- Sola JE, Bronson SN, Cheung MC, Ordóñez B, Neville HL, Koniaris LG. Survival disparities in newborns with congenital diaphragmatic hernia: a national perspective. *J Pediatr Surg.* 2010;45(6):1336-1342.
- Stevens TP, van Wijngaarden E, Ackerman KG, Lally PA, Lally KP; Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Timing of delivery and survival rates for infants with prenatal diagnoses of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics.* 2009;123(2):494-502.
- Nobuhara KK, Lund DP, Mitchell J, Kharasch V, Wilson JM. Longterm outlook for survivors of congenital diaphragmatic hernia. *Clin Perinatol.* 1996;23(4):873-887.
- Danzer E, Hedrick HL. Neurodevelopmental and neurofunctional outcomes in children with congenital diaphragmatic hernia. *Early Hum Dev.* 2011;87(9):625-632.
- Danzer E, Gerdes M, Bernbaum J, et al. Neurodevelopmental outcome of infants with congenital diaphragmatic hernia prospectively enrolled in an interdisciplinary follow-up program. *J Pediatr Surg.* 2010;45(9):1759-1766.