



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
"CAROL DAVILA"  
BUCUREȘTI**

● **TEZĂ DE DOCTORAT** ●

**REZUMAT**

COORDONATOR ȘTIINȚIFIC:

**Prof. Dr. Radu Vlădăreanu**

DOCTORAND:

**Dr. Zamfirescu Constantin Vlad**

**BUCUREȘTI  
2017**

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
"CAROL DAVILA" BUCUREȘTI**



**REZUMAT  
TEZĂ DE DOCTORAT**

**VALOAREA CUMULATIVĂ A INVESTIGAȚIILOR DE  
ULTRASONOGRAFIE ȘI REZONANȚĂ MAGNETICĂ  
ÎN NEURODEZVOLTAREA FETALĂ**

**COORDONATOR ȘTIINȚIFIC**

**Prof. Dr. Radu Vlădăreanu**

**DOCTORAND**

**Zamfirescu Constantin Vlad**

**BUCUREȘTI  
2017**

# Cuvânt înainte

Această lucrare se datorează sprijinului și bunăvoinței multor persoane. Astfel la finalul acestei frumoase experiențe doresc să-mi îndrept cele mai frumoase gânduri și nu în ultimul rând recunoștința tuturor celor care mi-au fost alături.

Aș începe prin a-i mulțumi în mod special coordonatorului meu, Prof. Dr. Radu Vlădăreanu, fără de al cărui sprijin și ajutor această teză nu ar fi existat. De asemenea Domnului Profesor îi port recunoștință pentru tot sprijinul acordat pe parcursul dezvoltării mele profesionale.

Nu în ultimul rând, doresc să mulțumesc tuturor colegilor doctori și nu numai, cu care am colaborat și care mi-au fost alături în acești ani.

În final, îmi împărtășesc toată dragostea părinților mei, care m-au susținut și încurajat pe întreaga mea perioadă de studiu.

*Vlad Zamfirescu*

Bucuresti, 2017

## Cuprinsul tezei de doctorat

- I. INTRODUCERE
- II. PARTEA GENERALĂ
  1. DEZVOLTAREA PRENATALĂ A CREIERULUI
  2. NEUROSONOGRAFIA BI- ȘI TRI-DIMENSIONALĂ NORMALĂ A CREIERULUI PRENATAL
  3. BIOMETRIA CREIERULUI FETAL
  4. IMAGISTICA PRIN REZONANȚĂ MAGNETICĂ A CREIERULUI FETAL NORMAL DEZVOLTAT
  5. VENTRICULOMEGALIA
  6. ANOMALII DE DEZVOLTARE A LINIEI MEDIENE PROZENCEFALICE
  7. MALFORMAȚII ALE FOSEI POSTERIOARE
- III. PARTEA SPECIALĂ
  1. INTRODUCERE ÎN PARTEA SPECIALĂ
    1. 1. Scopul lucrării
    1. 2. Obiective
  2. MATERIAL ȘI METODĂ
    2. 1. Criterii de includere
    2. 2. Criterii de excludere
    2. 3. Instrumente de lucru
    2. 4. Prelucrare statistică
  3. REZULTATE
  4. DISCUȚII
  5. CONCLUZII
  6. IMPORTANȚA PRACTICĂ A TEZEI DE DOCTORAT
- IV. FIȘA DE LUCRU
- V. ANEXE
- VI. BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ ȘI GENERALĂ

## INTRODUCERE

Abilitatea de a vizualiza creierul fetal a suferit o dezvoltare incredibilă în ultimele decenii. În anii 1960, vizualizarea fetală prin ultrasonografie a început cu imaginile în modul A, ce permiteau afișarea unui grafic pe care putea fi măsurată distanța dintre diferite țesuturi. Acest mod a făcut posibilă măsurarea diametrului biparietal și chiar diagnosticarea hidrocefaliei. Un deceniu mai târziu, modul B ("brightness-mode") a permis afișarea bi-dimensională (2D) a imaginilor cross-secționale ale creierului fetal.(1)

Ulterior, rezoluția echipamentului ultrasonografic s-a îmbunătățit până într-atât, încât a fost posibilă, printre altele, vizualizarea dezvoltării embriologice timpurii a sistemului nervos central in vivo (2), (3),(4),(5) și demonstrarea detaliilor unor structuri cum ar fi corpul calos de la 16 săptămâni de gestație (6) și chiasma optică de la 22 de săptămâni. (7) Rezonanța magnetică prenatală s-a dezvoltat deasemenea într-un ritm rapid, de la "informația caracterizatoare de țesut care completează detaliul anatomic superior al ultrasonografiei" în anii 1980 (8) la, fără îndoială "metoda optimă pentru descrierea anomaliilor specifice care caracterizează fiecare tip de malformație a creierului fetal". (9) RM – ul fetal joacă un rol din ce în ce mai proeminent în vizualizarea maturării creierului, în special formarea corticală care urmează un model temporo spațial, și în detectarea anomaliilor de dezvoltare ale cortexului și a altor sectoare cerebrale. RM-ul fetal are avantajul de a evalua dezvoltarea cerebrală în funcție de migrarea neuronală, formarea girusurilor și mielinizare.

Majoritatea anomaliilor sistemului nervos central se dezvoltă timpuriu, iar noi avem instrumentele necesare pentru a le detecta încă de la 10 până la 16 săptămâni. Detectarea precoce a unor asemenea anomalii reprezintă probabil cel mai important avans al perinatologiei moderne.

Ultrasonografia este metoda imagistică de elecție înainte de 20 de săptămâni de gestație, ca modalitate de screening, atunci când sunt necesare examinări repetate sau când rezonanța magnetică este contraindicată sau a eșuat. În mâinile potrivite, ultrasonografia (US) pare a fi egală rezonanței magnetice (RM) în cele mai multe cazuri de patologie cerebrală fetală. RM este preferată atunci când ne așteptăm ca US să fie dificilă, cum ar fi în cazul unei paciente obeze, cu patologie asociată de lichid amniotic și atunci când sunt suspectate asfloxia acută sau scleroza tuberoasă cerebrală. O combinație de US și RM este de preferat în cazul unor posibile complicații la nivelul sistemului nervos central (SNC) fetal în legătură cu infecția congenitală cu citomegalovirus, traume, sângerări, tumori, sângerarea cerebeloasă sau telangiectazia. Oricare modalitate imagistică este folosită, diagnosticul final al patologiei

complexe a SNC ar trebui stabilit într-un cadru multidisciplinar. RM-ul fetal poate furniza detalii importante în vederea stabilirii unui plan terapeutic ulterior. Au existat controverse și încă se discută foarte aprins dacă RM sau ecografia este mai practică și eficientă în evaluarea prenatală a anomaliilor SNC fetal.

În ceea ce privește obiectivele diagnosticului prenatal precis, pentru o bună gestionare, pot fi utilizate orice alte modalități mai puțin invazive. Pentru screeningul anomaliilor SNC, ecografia este, fără îndoială, prima modalitate și, odată ce este suspectată o anomalie a SNC, după considerarea avantajelor și dezavantajelor ecografiei transvaginale 3D specifice și a RMN, se sugerează să se utilizeze aceste tehnologii în mod diferit, în funcție de ceea ce urmează a fi evaluat în fiecare caz de anomalie a SNC. Desigur, aceste tehnologii ar trebui utilizate alternativ, dar și complementar.

Creierul fetal este substanțial diferit de cel neonatal în termeni de structură și conectivitate. RM-ul fetal, începând cu 16-18 săptămâni gestaționale, poate fi utilizat pentru a studia dezvoltarea și maturarea *in vivo* a creierului fetal. Este esențial să înțelegem modificările de semnal ale RM asociate cu maturarea, inclusiv apariția și dispariția unor structuri tranzitorii, dezvoltarea histologică subiacentă a creierului fetal precum și calendarul apariției modificărilor în maturație, pentru a interpreta descoperirile normale și anormale. Doar așa putem înțelege cum neurodezvoltarea poate fi perturbată de către diferite procese patologice în timpul perioadelor vulnerabile.

Creierul fetal este cel mai complex organ, care continuă să se dezvolte din punct de vedere al dimensiunii, complexității și funcției de-a lungul tuturor celor trei trimestre de sarcină și cu siguranță și după aceea. Sistemul nervos central și alte organe fetale pot fi vizualizate în detalii din ce în ce mai fine pe măsură ce echipamentul imagistic devine chiar mai sofisticat. Acesta oferă răspuns la multe întrebări, dar în mod continuu pune unele noi, așa încât trebuie să reevaluăm cunoștințele acceptate în lumina noilor descoperiri. Aceasta formează baza acestei teze: o investigație imagistică a dezvoltării normale și anormale a sistemului nervos central.

## **PROIECTUL DE CERCETARE – CONTRIBUȚIA PERSONALĂ**

### **Scopul lucrării**

Scopul acestui studiu prospectiv de cohortă a fost identificarea ultrasonografică la screening-ul de trimestrul al doilea, al fetiilor cu suspiciune de ventriculomegalie, agenezie de corp calos și malformație Dandy-Walker, după care toate gravidele au primit recomandarea

pentru a efectua rezonanță magnetică fetală. Mi-am propus urmărirea diagnosticului după examinarea RM – diagnosticul ecografic a fost confirmat sau infirmat și urmărirea descoperirilor suplimentare după scanarea prin rezonanță magnetică. De asemenea am urmărit stabilirea unui protocol de examinare RM a fiecărui caz diagnosticat ultrasonografic cu suspiciune de malformație a sistemului nervos central fetal.

## **Obiective**

- Evaluarea statistică a malformațiilor asociate, suplimentar descoperite la examinarea RM a feților diagnosticați ultrasonografic la screening-ul de trimestrul al doilea cu ventriculomegalie, agenezie de corp calos și malformație Dandy-Walker.
- Evaluarea statistică a corelațiilor și sinergiei dintre diagnosticele ultrasonografice și de rezonanță magnetică ale patologiei sistemului nervos central fetal; identificarea acurateței examenului neurosonografic.
- Stabilirea unor corelații statistice între vârsta maternă, greutatea maternă, vârsta gestațională la momentul examinărilor imagistice, sexul fetal și anomaliile asociate ale sistemului nervos central fetal.
- Analiza comparativă și valoarea cumulativă a investigațiilor de ultrasonografie și rezonanță magnetică în stabilirea diagnosticului de malformații ale sistemului nervos central fetal.

## **MATERIAL ȘI METODĂ**

Prezentul studiu l-am desfășurat pe un lot de 65 de gravide, cu vârste gestaționale cuprinse între 20 și 33 săptămâni de gestație, în cadrul Spitalului Universitar de Urgență "Elias" București, locul unde-mi desfășor activitatea clinică integrată și al unui centru medical privat din București, pe o perioadă de 48 de luni, între octombrie 2012 - octombrie 2016. În primele 36 de luni am colectat și introdus informațiile în bazele de date.

***Criteriile de includere*** în lotul de studiu au fost următoarele:

- Gravide cu vârste gestaționale între 20 și 26 săptămâni, ce au fost diagnosticate la screening-ul ecografic de trimestrul al doilea cu ventriculomegalie, agenezie de corp calos sau malformație Dandy-Walker; ce ulterior au fost supuse unei examinări RM;
- Gravide cu sarcină unică;
- Gravide cu vârste cuprinse între 20 și 40 de ani;

- Gravide cu sarcini obținute natural, fără istoric de sterilitate.

**Criteriile de excludere** în lotul de studiu au fost reprezentate de:

- Gravidele ce au invocat claustrofobia sau au refuzat examinarea RM;
- Gravidele aflate în primul trimestru de sarcină, sau cu vârsta gestațională mai mică de 20 săptămâni de gestație;
- Gravidele ce nu au efectuat screening-ul ecografic de trimestru al doilea.

### **Instrumente de lucru**

În baza de date a lotului de studiu pe care am alcătuit-o în vederea prelucrării statistice am introdus următoarele variabile de cercetat:

- Date demografice materne precum: vârsta la înrolarea în studiu, greutatea;
- Vârsta gestațională la momentul examinărilor ultrasonografice și de rezonanță magnetică;
- Descoperirile suplimentare la examinarea RM după ce toate gravidele au efectuat screening-ul ecografic de trimestrul al doilea între 20 și 26 de săptămâni de gestație;
- Sexul fetal;
- Confirmarea sau infirmarea post rezonanță magnetică a diagnosticului de ventriculomegalie, agenezie de corp calos sau malformație Dandy-Walker stabilit ultrasonografic în trimestrul al doilea;
- Măsurarea ventriculului lateral ecografic și prin rezonanță magnetică.

După efectuarea screening-ului ultrasonografic de trimestrul al doilea, toate gravidele au fost informate de malformația SNC fetal vizualizată și sfătuite să urmeze un examen RM fetal. Toate examinările ultrasonografice s-au efectuat în Clinica de Obstetrică și Ginecologie din cadrul Spitalului Universitar de Urgență "Elias" București, cu ajutorul aparatelor: Voluson 730 cu utilizarea sondelor transvaginale de 5 - 9 MHz – GE RIC5-9D și a sondei abdominale 2-5.0 Mhz 4D – GE RAB2-5L; și Samsung WS80A cu utilizarea sondei abdominale CV1-8A; - sonde de frecvență extrem de înaltă - de către 3 operatori: CA, ZM și VZ. Ulterior, la maxim 12 săptămâni diferență față de examinarea ultrasonografică, toate gravidele au fost supuse unui examen RM fetal. Examinarea RM s-a efectuat în cadrul unui centru medical privat, folosindu-se un aparat Siemens Magnetom Avanto de 1,5T, fiind interpretate de un singur medic radiolog, CB. Înaintea înrolării în studiu, toate pacientele au semnat un consimțământ informat.



Deși oferă o informație morfologică superioară ecografiei, imagistica prin rezonanță magnetică fetală nu reprezintă un examen de rutină, fiind realizată pentru confirmarea unei anomalii descoperite ecografic, pentru completarea bilanțului morfologic și pentru stabilirea unui diagnostic de certitudine. În funcție de anomaliile fetale suspectate, se poate realiza între 22 și 35 săptămâni de sarcină, indicațiile decurgând direct din datele ecografice.

Avantajele examenului RM fetal față de ecografie sunt:

1. Nu este influențată de condiții materno-fetale particulare spre exemplu oligoamnios, obezitate (decât în cazurile în care gravida nu încapă în magnet).
2. Examinarea în cele trei planuri este mult mai ușoară și mai puțin operator dependentă.

Dezavantajele examenului RM fetal față de ecografie sunt:

1. Deși utilizează secvențe mult mai rapide decât cele utilizate la adult, durata de examinare este mai mare fiind cuprinsă între 30-45 minute; din cauza mișcărilor fetale trebuie repetate imaginile și adaptate noilor poziții fetale.
2. Este un examen scump, puțin accesibil, cu impact psihologic important asupra cuplului.

Contraindicațiile și limitările examenului RM fetal sunt:

1. Contraindicațiile sunt aceleași ca pentru orice alt examen IRM.
2. Există limitări particulare, spre exemplu pacintele cu burtă foarte mare pot să nu încapă în magnet. Decubitusul dorsal prelungit poate fi dificil pentru anumite paciente, dar examenul se poate realiza practic în orice poziție confortabilă pentru mamă.
3. Deși nu sunt dovedite efecte negative asupra fătului, examenul este contraindicat de principu în primul trimestru de sarcină (din cauza dimensiunilor fetale mici, rezoluției slabe și a mișcărilor fetale accentuate).
4. Nu există indicații acceptate ale utilizării substanței de contrast în sarcină (gadolinium este încadrat în clasa de risc de sarcină C).
5. Interpretarea este dificilă și presupune pregătire specială, cunoașterea diverselor etape de dezvoltare fetală și compararea cu imaginile de referință pentru vârsta gestațională respectivă

Examenul RM fetal s-a realizat după informarea prealabilă și acordul scris al gravidei,

pe baza biletului de trimitere de la medicul specialist în obstetrică-ginecologie. Nu s-a utilizat sedare fetală și nici substanță de contrast. Durata examinării a fost direct dependentă de mișcările fetale, fiind cuprinsă între 30 – 45 minute, în câteva situații a fost necesară reluarea examinării peste câteva ore în cadrul aceleiași zile sau reevaluare peste câteva zile. Examenul a fost bine tolerat de către gravide cu excepția câtorva cazuri în care nu s-a putut realiza (claustrofobie).

Aparatul utilizat a fost un Siemens Magnetom Avanto de 1.5 T și 32 canale. Nu a fost necesară o pregătire specială, fiind un examen realizat mamei, dar care se concentrează pe făt. Protocolul de examinare presupune realizarea de imagini de reperaj pe întreg uterul și de imagini centrate, în cele 3 planuri ortogonale la regiunea de examinat. Se utilizează secvențe rapide cu o durată de 20 – 30 secunde (pentru a reduce cât mai mult artefactele de mișcare fetală), cu o grosime a secțiunii de 3 – 4 mm, în ponderație T2, T1 și echo planar imaging (difuzie).

În patologia cerebrală IRM fetal este utilizat între 22 și 24 săptămâni de sarcină pentru confirmarea sau diagnosticul anomaliilor de linie mediană și de fosă posterioară; între 28 și 35 săptămâni de sarcină este extrem de util în evaluarea patologiilor inaccesibile ecografic cum ar fi tulburările de migrare neuronală și de dezvoltare corticală. Principalele semne de apel ecografice sunt reprezentate de ventriculomegalie, biometria cerebrală anormală, supectarea unei anomalii de parenchim cerebral și vizualizarea dificilă sau absența anumitor repere ecografice. Se poate utiliza în anumite cazuri în context de infecție materno-fetală sau de sarcini anterioare patologice.

### **Prelucrare statistică**

Pentru analiza datelor s-au folosit programul Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA), împreună cu add-on-ul XLSTAT 2014 pentru MS Excel (Addinsoft SARL, Paris, Franța) și programul IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Datele obținute au fost înregistrate în fișiere Microsoft Excel, apoi fiind prelucrate statistic, în vederea analizării relațiilor dintre datele clinice și paraclinice ale pacienților.

Prelucrarea secundară a datelor – analiza descriptivă a lotului în funcție de diferiți parametri, reprezentarea lor grafică - a fost efectuată în MS Excel, cu ajutorul comenzilor Functions-Statistical, Pivot Tables, Chart și a funcțiilor din meniul Data Analysis. Pentru realizarea testelor de normalitate a datelor (Shapiro-Wilks și Anderson-Darling) și a testelor statistice complexe (testul Z pentru proporții, testul Chi pătrat, testul Kruskal-Wallis,

calcularea coeficientului de corelație rho Spearman) am folosit comenzi din modulul XLSTAT sau au fost efectuate cu ajutorul programului SPSS.

## REZULTATE

În primă instanță **65** de gravide au îndeplinit criteriile de includere în studiul de față. Deoarece trei dintre ele, câte una din fiecare patologie studiată, datorită claustrofobiei, au refuzat examinarea IRM, ele au fost excluse din studiu, astfel încât lotul de studiu cuprinde 62 cazuri.

Patologie	Cazuri	Procente
Ventriculomegalie	29	44.62%
Agenezie de corp calos	23	35.38%
Malformație Dandy-Walker	13	20.00%
Total	65	100.00%

### Tabel 1 - Calculul matematico-statistic al repartiției cazurilor după patologie

Cele 65 de gravide au fost diagnosticate după efectuarea screening-ului ecografic de trimestrul al doilea cu una din cele trei patologii urmărite în studiu: ventriculomegalie (VM), agenezie de corp calos (ACC) și malformație Dandy-Walker (DW), astfel creându-se trei loturi de studiu.

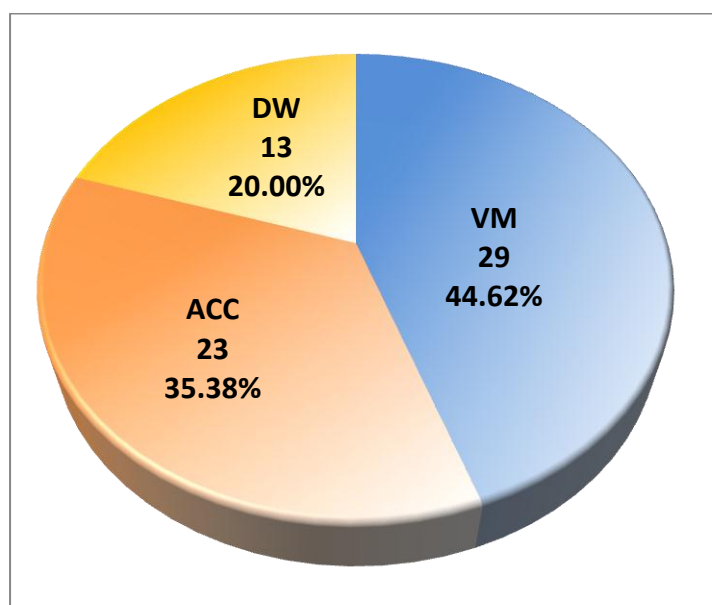
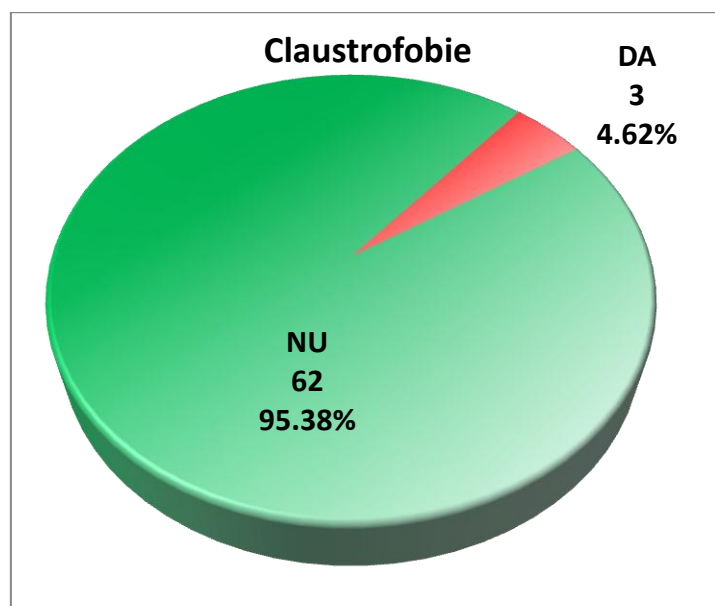


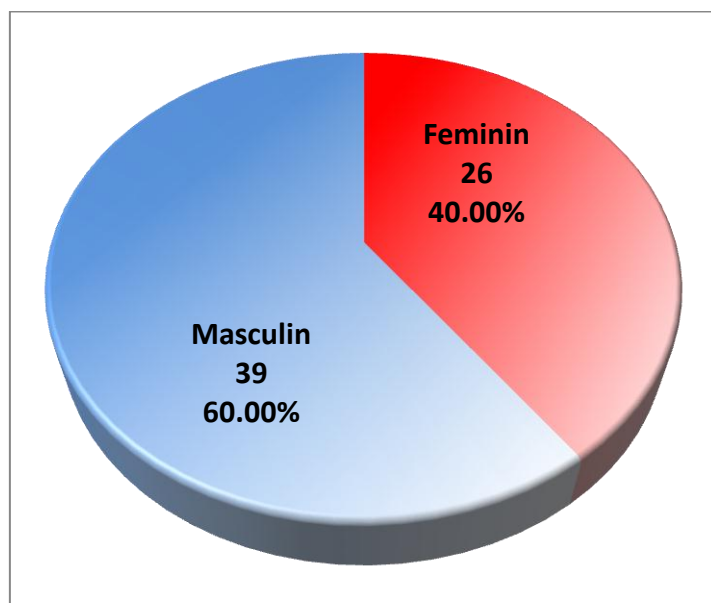
Fig. 1 - Repartiția patologiilor urmărite în studiu – cele 3 loturi



**Fig. 2 - Procentul de gravide ce au refuzat examinarea RM, invocând claustrofobia**

Sex fetal	Cazuri	Procente
Feminin	26	40.00%
Masculin	39	60.00%
Total	65	100.00%

**Tabel 2 - Calculul matematico-statistic al repartiției cazurilor după sexul fetal**



**Fig. 3 - Repartiția cazurilor după sexul fetal**

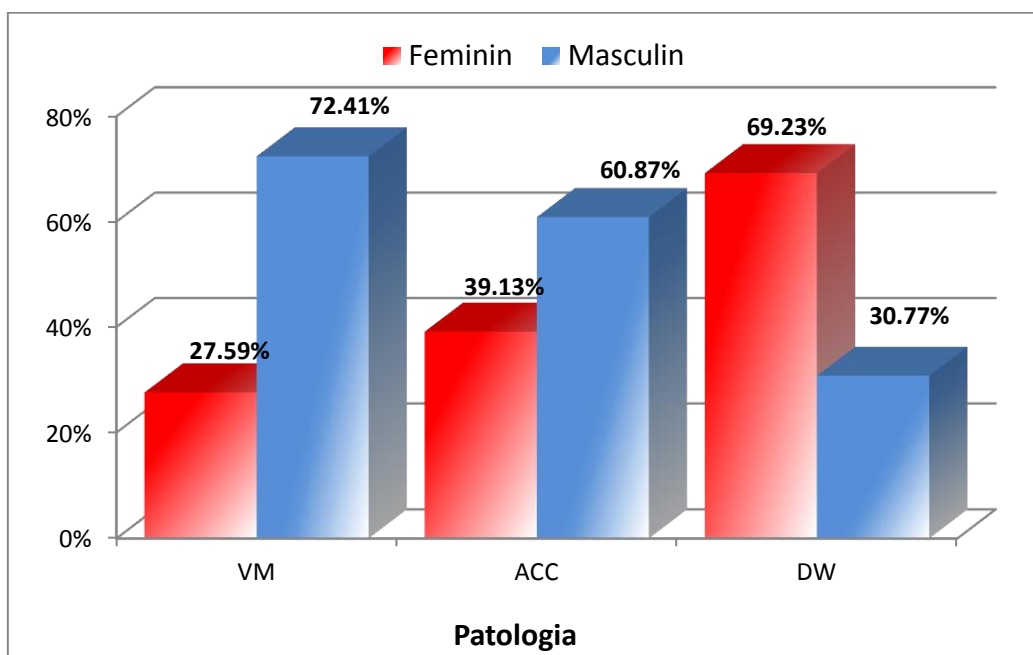
Luând în considerare faptul că populația la nivelul țării constă din 48,6% bărbați și 51,4% femei, putem afirma că există o diferență înalt semnificativă între aceste proporții și cele calculate pentru numărul de feți din lotul de studiu, valoarea lui p calculată prin testul Z pentru proporții fiind <0,0001. În concluzie, prevalența patologiei studiate pentru feți de sex bărbătesc este semnificativ mai mare decât ponderea persoanelor de sex bărbătesc în populația generală.

Sex/Patologie	VM	ACC	DW	Total
Feminin	8 (27.59%)	9 (39.13%)	9 (69.23%)	26 (40.00%)
Masculin	21 (72.41%)	14 (60.87%)	4 (30.77%)	39 (60.00%)
Total	29 (100.00%)	23 (100.00%)	13 (100.00%)	65 (100.00%)

**Tabel 3 - Calculul matematico-statistic al repartiției cazurilor după sexul fetal pentru fiecare patologie**

Repartiția cazurilor în funcție de sexul fetal pentru fiecare patologie din cele 3 studiate, a respectat îndeaproape datele din literatura de specialitate:

- În cazul ventriculomegaliei raportul masculin : feminin = 3:1
- În cazul ageneziei de corp calos au predominat feții de sex masculin
- În cazul malformației Dandy-Walker au predominat feții de sex feminin



**Fig. 4 - Repartiția cazurilor după sexul fetal pentru fiecare patologie studiată**

Folosind testul Chi pătrat de verificare a dependenței, am obiectivat faptul că există o diferență semnificativă în ceea ce privește distribuția pe sexe între cele trei tipuri de patologii analizate în acest studiu, rezultatul obținut fiind  $p=0,038 < 0,05$ . Prin urmare, putem afirma că, în cazul malfomației Dandy-Walker, prevalența pentru sexul femeiesc este semnificativ mai crescută decât pentru sexul bărbătesc, în timp ce, pentru ventriculomegalie și agenezia de corp calos predomină cazurile de sex bărbătesc.

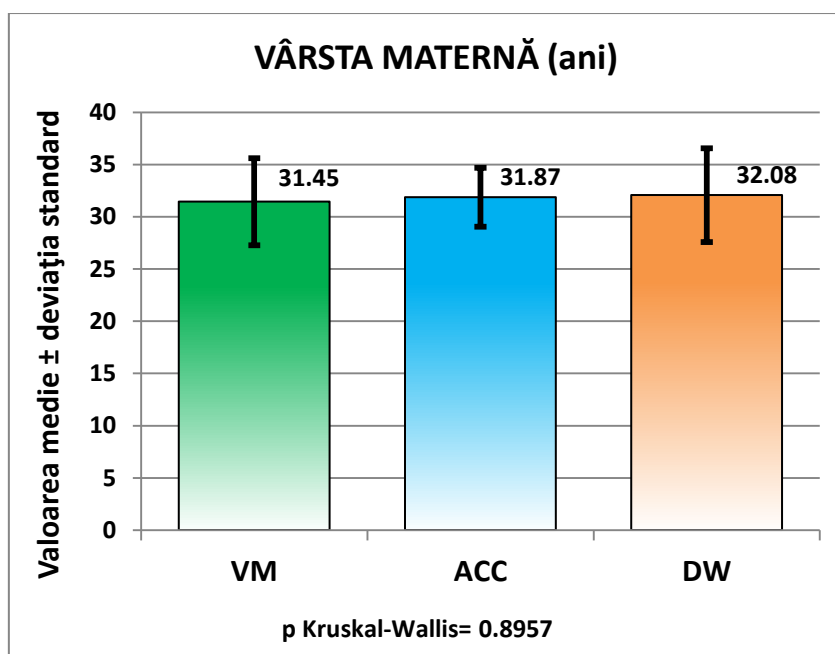
Variabila	Lot	Nr. cazuri	Minim	Maxim	Media	Deviatia standard	p Kruskal-Wallis	Interpretare
VARSTA MATERNA (ani)	VM	29	23	38	31.45	4.18	0.896	>0.05 diferente ne semnificative
	ACC	23	28	37	31.87	2.82		
	DW	13	24	38	32.08	4.48		
GREUTATEA MATERNA (kilograme)	VM	29	54	95	67.21	9.03	0.600	>0.05 diferente ne semnificative
	ACC	23	56	81	68.09	6.52		
	DW	13	55	78	65.77	6.07		
VARSTA GESTATIONALA (dg. US - sapt)	VM	29	20	26	22.10	1.14	0.948	>0.05 diferente ne semnificative
	ACC	23	21	23	22.13	0.76		
	DW	13	21	23	22.08	0.76		
VARSTA GESTATIONALA (dg. RM - sapt)	VM	29	21	32	24.76	3.87	0.121	>0.05 diferente ne semnificative
	ACC	23	21	33	25.64	4.51		
	DW	13	21	23	22.38	0.65		

**Tabel 4 - Calculul matematico-statistic al variabilelor urmărite în studiu**

Deoarece majoritatea valorilor numerice analizate nu prezintă o distribuție normală, gaussiană, a fost necesar să utilizăm teste neparametrice pentru a analiza diferențele existente între cele trei patologii studiate. Efectuând testul Kruskal-Wallis, am constatat că pentru niciuna dintre cele 4 variabile analizate (vârsta și greutatea maternă, vârsta gestațională stabilită ecografic și RM) nu există diferențe semnificative statistic între subiecții cu ventriculomegalie, agenezie de corp colos și malformație Dandy-Walker.

Patologie	Nr. pacienți	Media	Deviația standard
VM	29	31.45	4.18
ACC	23	31.87	2.82
DW	13	32.08	4.48

**Tabel 5 - Calculul matematico-statistic al vârstei materne medii pentru fiecare patologie urmarită**

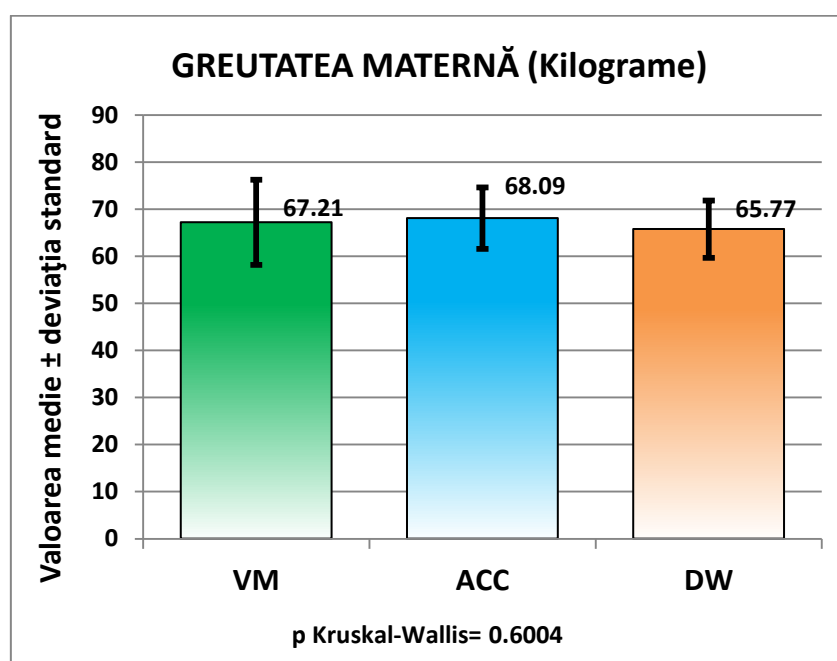


**Fig. 5 Valoarea medie a vârstei materne**

Valoare coeficient de corelație rho Spearman (valoare p)	VÂRSTA MATERNĂ	GREUTATEA MATERNĂ	VÂRSTA GESTAȚIONALĂ	VÂRSTA GESTAȚIONALĂ
VARSTA MATERNĂ (ani)		<b>0.274 (0.028)</b>	0.118 (0.348)	0.069 (0.586)
GREUTATEA MATERNĂ (kilograme)	<b>0.274 (0.028)</b>		0.126 (0.315)	0.193 (0.127)
VÂRSTA GESTAȚIONALĂ (dg. US – săpt.)	0.118 (0.348)	0.126 (0.315)		<b>0.545 (&lt; 0.0001)</b>
VÂRSTA GESTAȚIONALĂ (dg. RM –săpt.)	0.069 (0.586)	0.193 (0.127)	<b>0.545 (&lt; 0.0001)</b>	

Patologie	Nr. pacienți	Media	Deviația standard
VM	29	67.21	9.03
ACC	23	68.09	6.52
DW	13	65.77	6.07

**Tabel 6** Calculul matematico-statistic al greutatei materne medii pentru fiecare patologie urmarită



**Fig. 6** - Valoarea medie a greutatei materne

Patologie	Nr. pacienți	Media	Deviația standard
VM	29	22.10	1.14
ACC	23	22.13	0.76
DW	13	22.08	0.76

**Tabel 7** - Calculul matematico-statistic al vârstei gestaționale medii pentru fiecare patologie urmarită la momentul examinării ultrasonografice



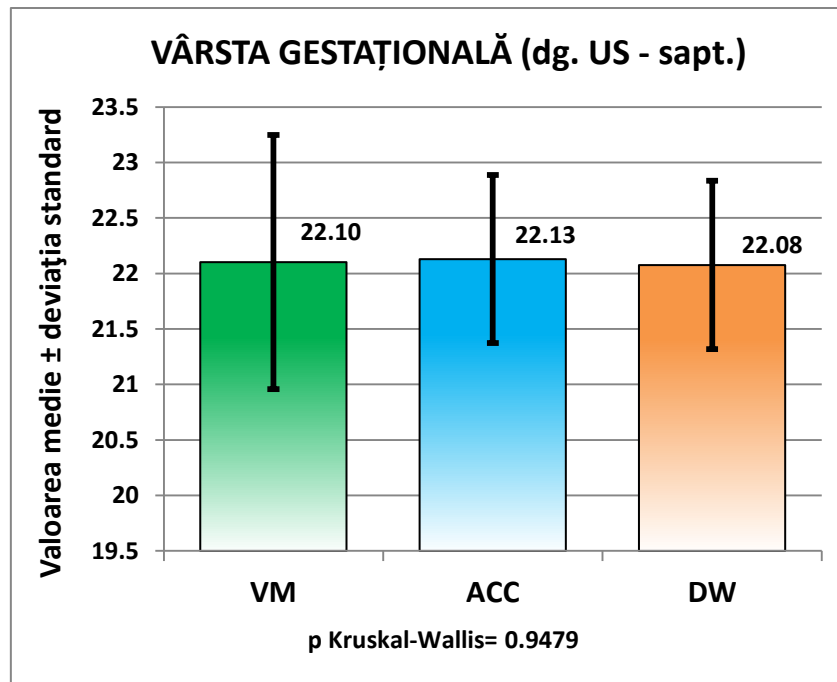


Fig. 7 - Vârsta gestațională medie la momentul examinării ultrasonografice

Patologie	Nr. pacienți	Media	Deviația standard
VM	29	24.76	3.87
ACC	23	25.64	4.51
DW	13	22.38	0.65

Tabel 8 - Calculul matematico-statistic al vârstei gestaționale medii pentru fiecare patologie urmarită la momentul examinării IRM

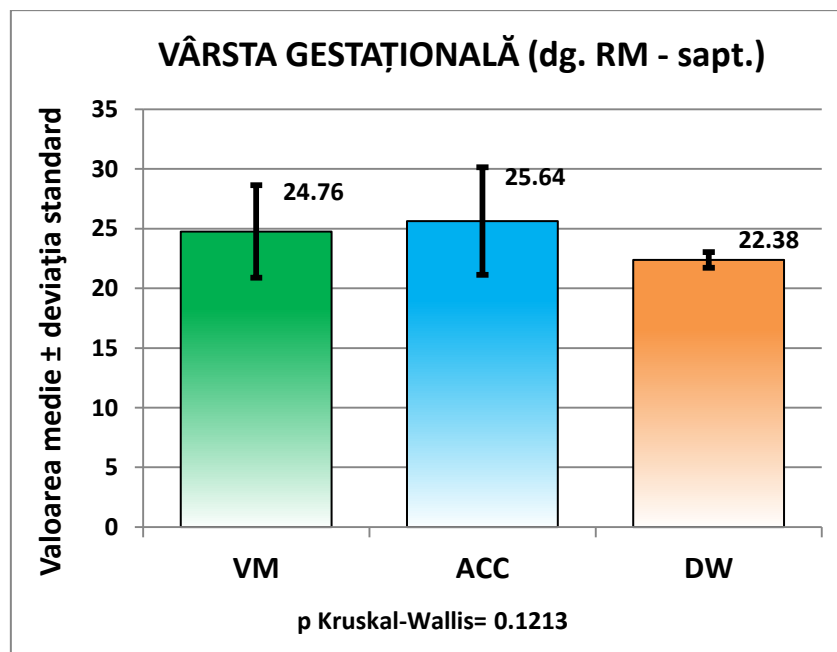


Fig. 8 - Vârsta gestațională medie la momentul examinării IRM

Nu am identificat corelații semnificative decât între vârsta maternă și greutatea maternă, respectiv între vârsta gestațională la momentul examinării ecografice și prin RM. În studiu au fost examinate paciente cu vârste cuprinse între 23 și 38 de ani. Greutatea maternă a fost cuprinsă între 54 și 95 de kilograme.

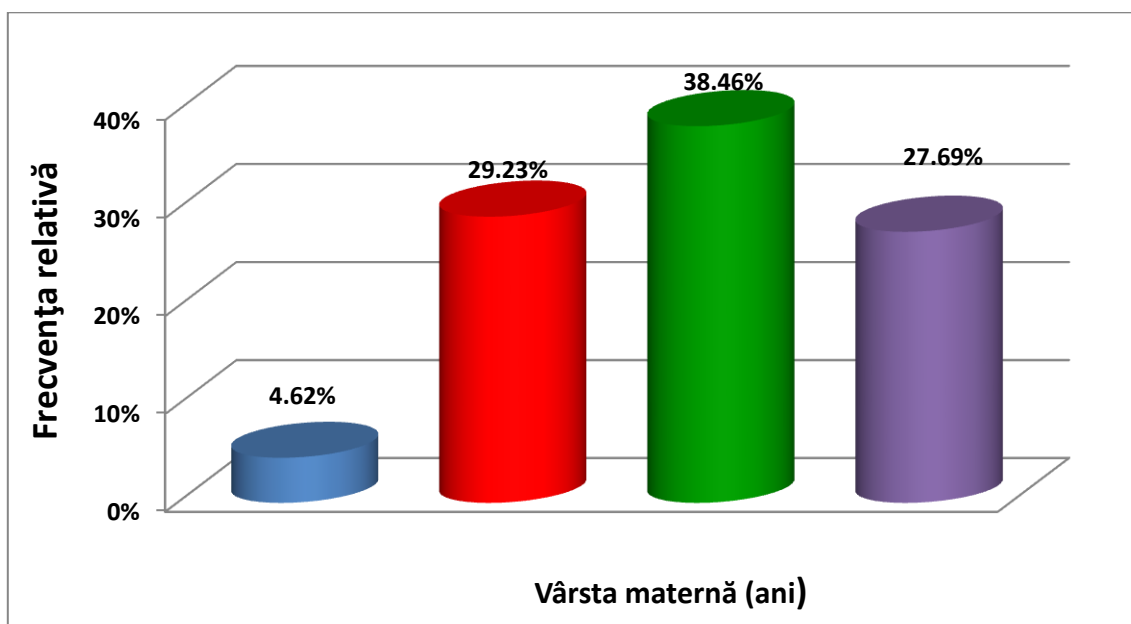
Dintre cazurile infirmate după examinarea IRM, 5 dintre acestea au avut greutate cuprinse între 78 și 95 de kilograme, fapt care demonstrează acuratețea mai bună a examenului RM față de cel ultrasonografic în cazul gravidelor supraponderale.

Nu am identificat corelații semnificative decât între vârsta maternă și greutatea maternă, respectiv între vârsta gestațională la momentul examinării ecografice și prin RM. Screening-ul ecografic de trimestrul al doilea s-a realizat între 20 și 23 de săptămâni de gestație, un singur caz a fost înrolat în studiu la 26 săptămâni gestaționale, pentru ca apoi toate cazurile au fost supuse examinării IRM între 21 și 33 săptămâni gestaționale.

În cazul malformației Dandy-Walker diagnosticată ecografic, examenul IRM s-a efectuat la cel mult șapte zile distanță. În cazul celorlalte două patologii, distanța maximă între examinări a fost de 11 săptămâni pentru lotul cu ventriculomegalie și de 12 săptămâni pentru lotul cu agenezie de corp calos.

Varsta maternă	20 – 25	25 – 30	30 – 35	35 – 40	Total
Cazuri	3	19	25	18	65
Procente	4.62%	29.23%	38.46%	27.69%	100.00%

**Tabel 9 - Calculul matematico-statistic al vârstei materne pe grupe de vârstă pe întreg lotul studiat**

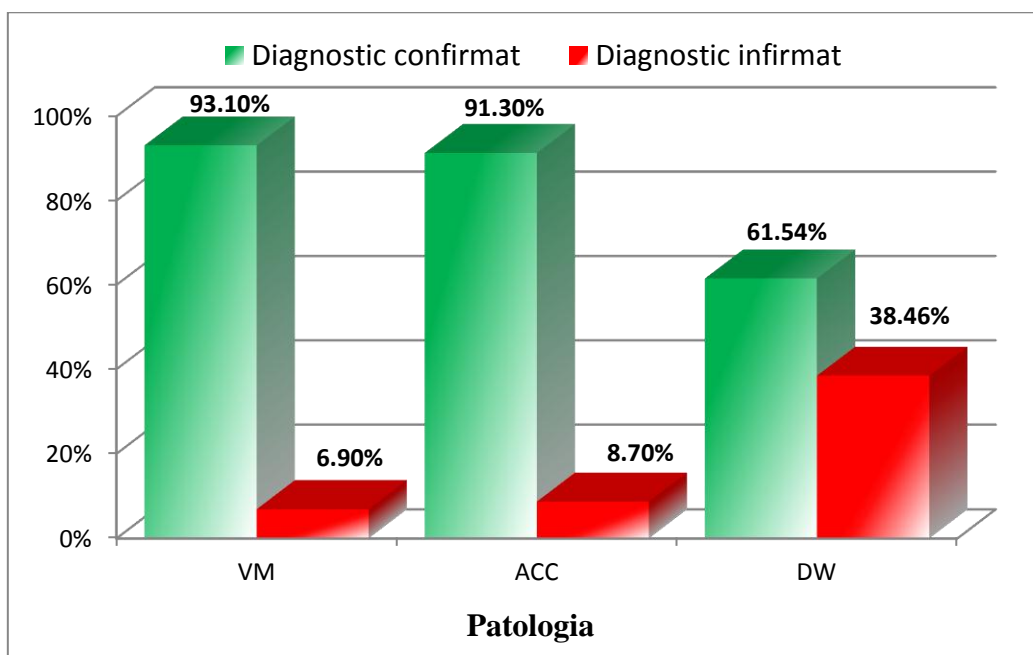


**Fig. 9 - Interrelația dintre vârsta maternă și frecvența relativă pe întreg lotul studiat**

Testul Chi pătrat a demonstrat că nu există o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între cele trei loturi în ceea ce privește distribuția în funcție de vârsta maternă, rezultatul obținut fiind  $p=0,694 > 0,05$ .

RM/Patologie	VM	ACC	DW	Total
Diagnostic confirmat	27 (93.10%)	21 (91.30%)	8 (61.54%)	56 (86.15%)
Diagnostic infirmat	2 (6.90%)	2 (8.70%)	5 (38.46%)	9 (13.85%)
Total	29 (100.00%)	23 (100.00%)	13 (100.00%)	65 (100.00%)

**Tabel 10 - Calculul matematico-statistic procentual al cazurilor confirmate și infirmate după examinarea IRM**



**Fig. 10 - Diagnosticile confirmate și infirmate după examinarea IRM**

Efectuând testul Chi pătrat, am demonstrat că există o diferență semnificativă între cazurile cu malformație Dandy-Walker și cele cu ventriculomegalie sau agenezie de corp calos în ceea ce privește concordanța dintre diagnosticul stabilit ecografic și cel stabilit prin RM, rezultatul testului fiind  $p=0,015 < 0,05$ . Aproape 40% dintre cazurile diagnosticate cu malformație Dandy-Walker au fost infirmate prin RM, în timp ce pentru celelalte două

patologii rata de infirmare a fost sub 10% (6,9% pentru ventriculomegalie și 8,7% pentru agenezie de corp calos).

După examinarea IRM au fost infirmate: 2 cazuri diagnosticate la screening-ul ecografic de trimestrul al doilea cu ventriculomegalie izolată – gravide cu greutatea de 87 și respectiv 95 de kilograme; 2 cazuri diagnosticate ultrasonografic cu agenezie de corp calos – gravide cu greutatea de 79 și respectiv 81 de kilograme; și 5 cazuri cu suspiciune ecografică de malformație Dandy-Walker, dintre care 1 caz a fost infirmat în totalitate, descoperindu-se un făt normal dezvoltat – greutate maternă de 78 kilograme. În cazul celorlalte 4 cazuri cu suspiciune ecografică de malformație Dandy-Walker s-a stabilit un alt diagnostic după examinarea IRM: chist arahnoidian pentru două cazuri, chist retrocerebelos și mega cisterna magna.

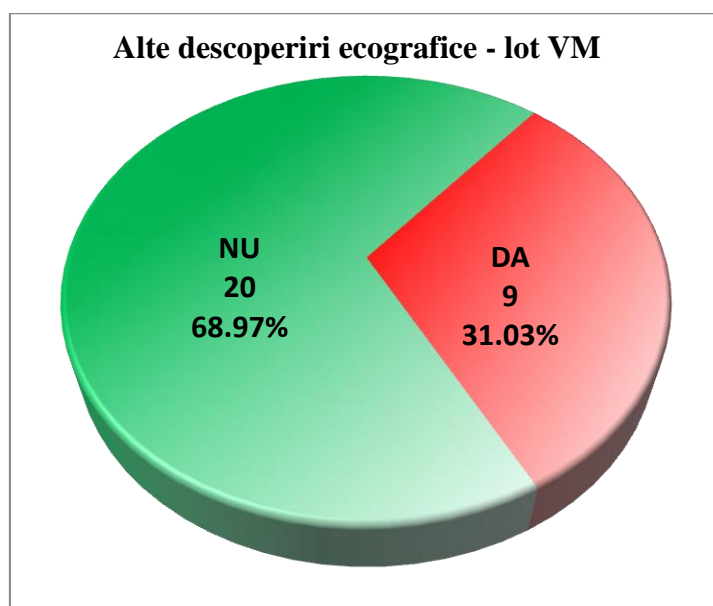
Toate datele de mai sus menționate demonstrează acuratețea mai bună a examenului RM față de cel ultrasonografic în cazul gravidelor supraponderale și de asemenea utilitatea acestuia în patologia anomaliilor de fosă posterioară.

***Lotul cu ventriculomegalie, a fost primul lot*** al studiului efectuat, fiind cel mai complex lot studiat ca patologie asociată și cu numărul cel mai mare de cazuri – 29 cazuri. Oarecum firesc, cunoscându-se foarte bine că ventriculomegalia reprezintă cea mai comună indicație de rezonanță magnetică fetală; pe de altă parte se știe că dilatația ventriculară este cea mai comună întâlnită anomalie cerebrală la examinarea antenatală. Doar două cazuri de ventriculomegalie izolată diagnosticată ultrasonografic au fost infirmate după examinarea RM, rata rezultatelor fals pozitive după examinarea ecografică fiind foarte mică (au fost cazuri cu ventriculomegalie ușoară care s-au infirmat RM și la care nu s-a descoperit nici o altă anomalie asociată). Numai trei cazuri cu ventriculomegalie izolată ușoară descoperite ultrasonografic au fost confirmate după examinarea RM, fără ca să adauge alte patologii asociate (la două s-a păstrat diagnosticul de ventriculomegalie ușoară, un caz a fost diagnosticat ca și ventriculomegalie moderată).

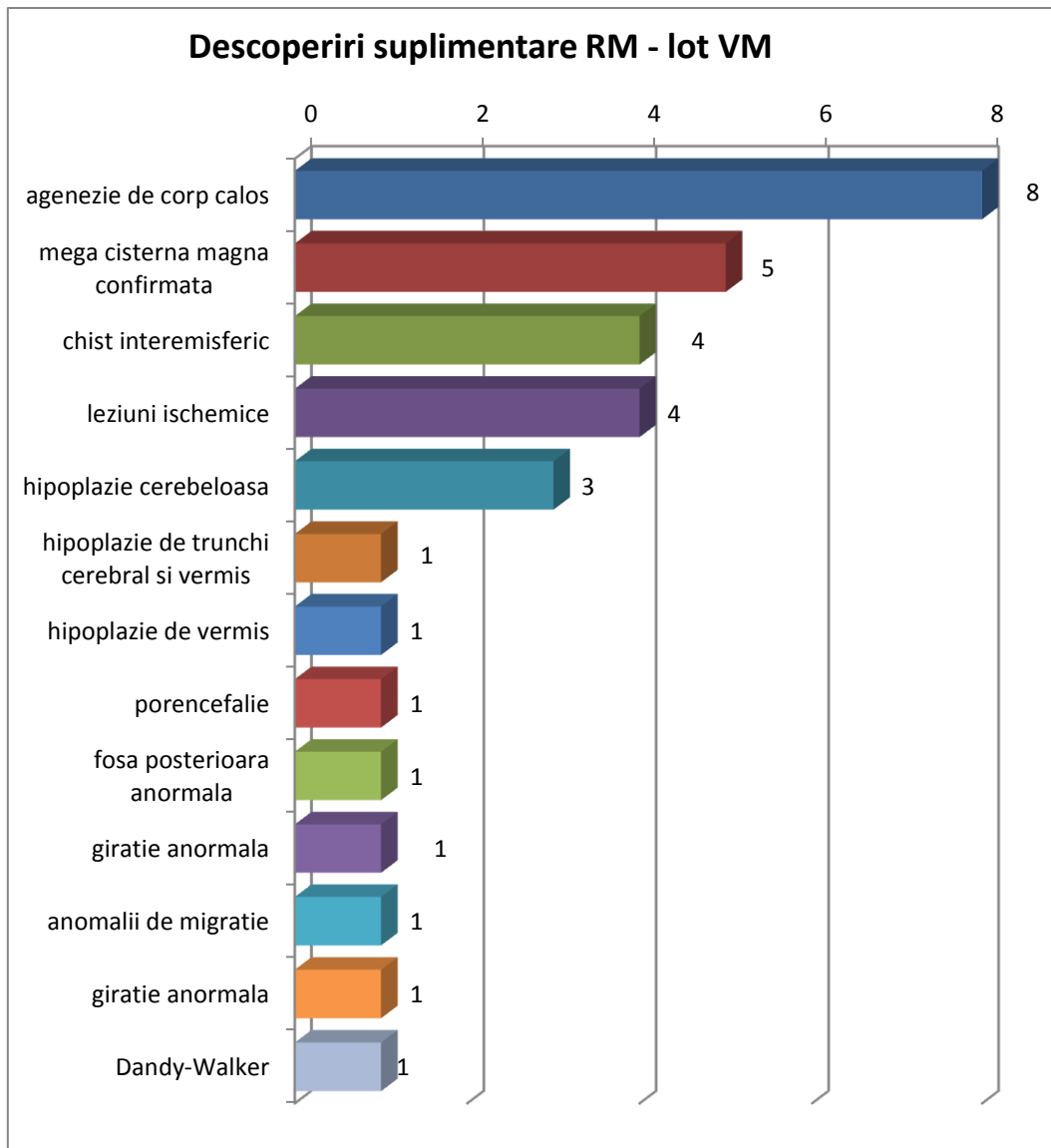
<b>DIAGNOSTIC ULTRASONOGRAFIC SUPLIMENTAR ÎN LOTUL CU VM</b>	<b>Număr cazuri</b>
Cisterna magna cu dimensiuni limită	4
Mega cisterna magna	2
Formă ventriculară anormală	1
Fosă posterioară anormală	1
Biometrie anormală	1

**Tabel 11 - Diagnosticile suplimentare descoperite ultrasonografic în lotul cu ventriculomegalie**

Dintre toate cazurile de ventriculomegalie diagnosticate ecografic la screening-ul de trimestrul al doilea, la 9 dintre acestea au fost descoperite și alte anomalii asociate, cum ar fi: cisterna magna cu dimensiuni limită, mega cisterna magna, formă ventriculară anormală, fosă posterioară anormală, biometrie fetală necorespunzătoare vârstei gestaționale – la toate aceste cazuri examinarea prin RM a confirmat diagnosticul, în unele cazuri aducând date suplimentare.



**Fig. 11 - Procentul de diagnostice suplimentare descoperite ultrasonografic în lotul cu ventriculomegalie**

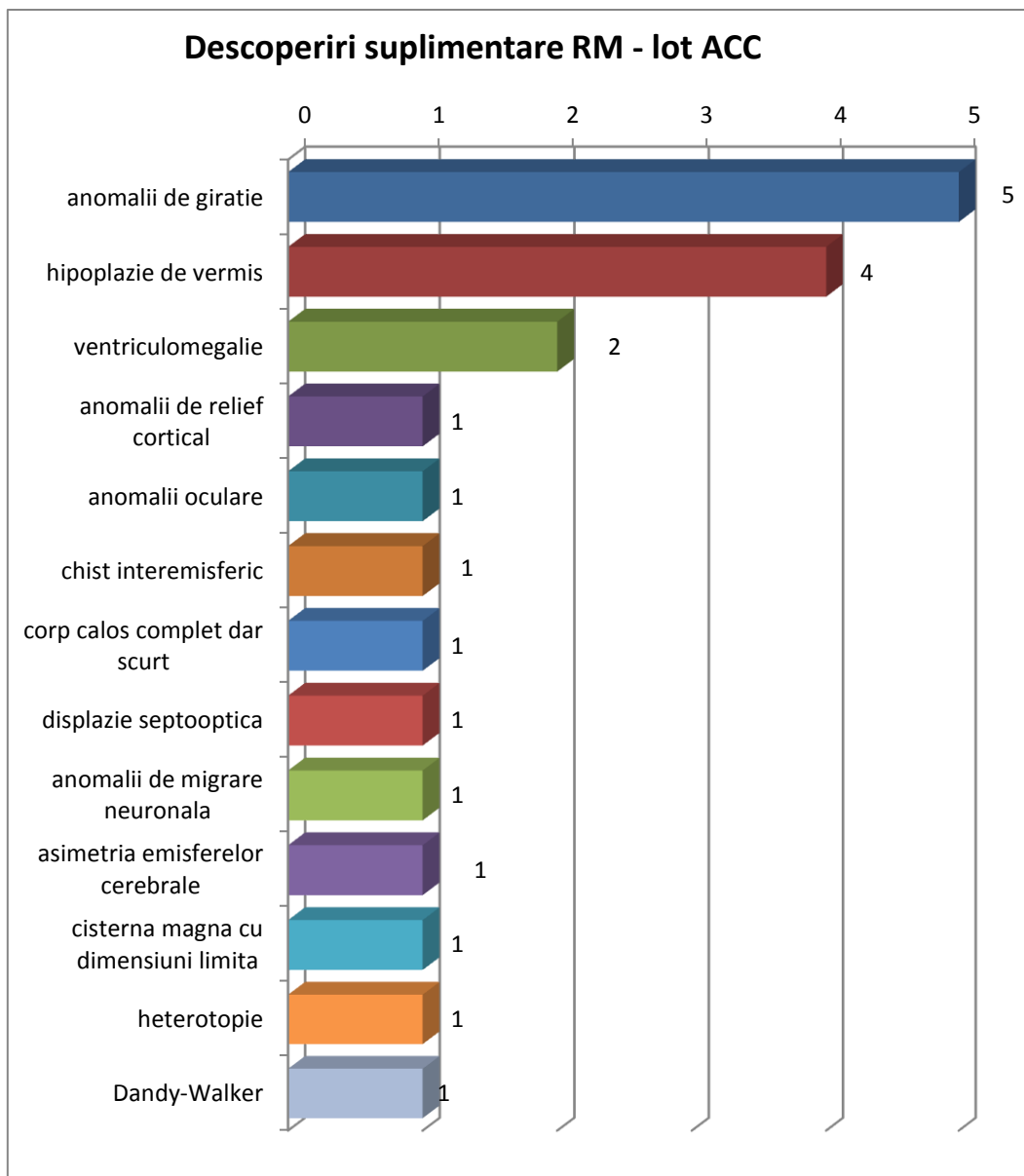


**Fig. 12 - Descoperirile suplimentare descoperite prin RM în lotul cu ventriculomegalie**

Cele mai frecvente patologii asociate descoperite după examinarea RM în lotul cu ventriculomegalie au fost: agenezia de corp calos, mega cisterna magna, chist interemisferic, leziuni ischemice, hipoplazie cerebeloasă, hipoplazie de trunchi cerebral și vermis, porencefalie, fosă posterioară anormală, rotație anormală, migrație neuronală anormală. Procentual, cel mai frecvent, ventriculomegalia asociază agenezia de corp calos, ceea ce și-n studiul de față se verifică, aproximativ 20% din cazuri. RM-ul fetal și-a arătat avantajele, mai ales ca unealtă adjuvantă ultrasonografiei, în detecția anomaliilor adiționale ventriculomegaliei – majoritatea cazurile de ventriculomegalie cu malformații asociate vizualizate ultrasonografic au prezentat și alte malformații descoperite la rezonanța magnetică.

*Lotul al doilea*, cel cu suspiciune ultrasonografică de **agenezie de corp calos**, a fost lotul cu 23 de cazuri, al doilea și ca mărime numerică, a avut numai două cazuri infirmate (8,70%) după examenul RM, 91,30% dintre suspiciunile de agenezie de corp calos s-au confirmat. Diagnosticul de agenezie de corp calos s-a infirmat în aproximativ 10% din cazuri. În doar 3 cazuri diagnosticul a fost confirmat post rezonanță magnetică fetală și nu s-au descoperit alte anomalii structurale asociate (rezultate procentuale apropiate de cele din literatura de specialitate). Cele mai frecvente anomalii asociate descoperite la examenul RM în lotul cu agenezie de corp calos au fost: anomaliile de girație, hipoplazia de vermis și ventriculomegalia. Printre alte descoperiri suplimentare s-au regăsit: asimetria emisferelor cerebrale, malformație Dandy-Walker, anomalii oculare, absența porțiunii posterioare a corpului calos, corp calos complet dar scurt, heterotopie, cisterna magna cu dimensiuni limită, chist interemisferic și anomalii de relief cortical. Am folosit examinarea prin rezonanță magnetică în lotul cu agenezie de corp calos pentru a răspunde la trei întrebări: se confirmă diagnosticul ultrasonografic, agenzia este completă, există alte malformații asociate? 23

Rata rezultatelor fals pozitive după examinarea ultrasonografică în lotul cu agenezie de corp calos a fost de aproximativ 10%. Rezonanța magnetică a stabilit exact acolo unde a fost cazul tipul de malformație a corpului calos: agenezie parțială, totală, corp calos scurt. Comparativ cu examenul ultrasonografic, rezonanța magnetică a detectat și alte anomalii asociate în majoritatea cazurilor, fiind practic esențială în special în cazurile de agenezie de corp calos izolată, aparent diagnosticată ecografic. După 21 - 22 de săptămâni gestaționale s-a putut examina prin RM anatomia corpului calos.

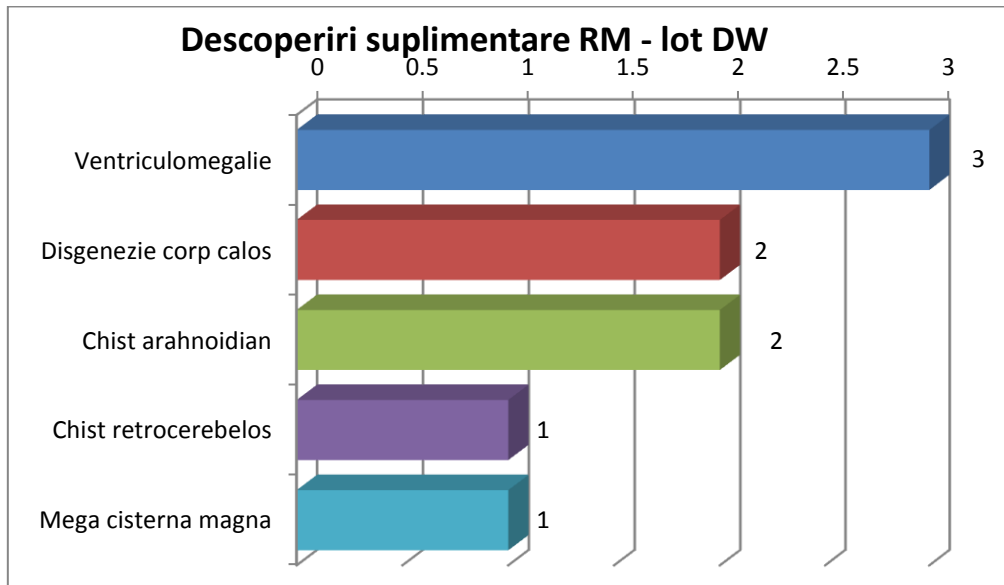


**Fig. 13 - Descoperirile suplimentare descoperite prin RM în lotul cu agenezie de corp calos**

*Lotul al treilea*, cel cu suspiciune de *malformație Dandy-Walker*, a fost și lotul cu cele mai puține cazuri – 13. A fost lotul cu cele mai multe cazuri infirmate după examinarea prin rezonanță magnetică (5 cazuri din 13 au fost infirmate – 38,46% - vezi Fig. 3.10) – cea mai mare rată de rezultate fals pozitive după examinarea ultrasonografică. Un singur caz a fost infirmat în totalitate, nedescoperindu-se nici o altă anomalie fetală la examenul RM, celelalte 4 cazuri au fost diagnosticate cu: chist arahnoidian – 2 cazuri, chist retrocerebelos și mega cisterna magna. Post examinarea RM au fost confirmate 8 cazuri – 61,54%, în două dintre acestea nu s-a mai depistat nici o alta anomalie asociată, restul de 6 cazuri au prezentat alte



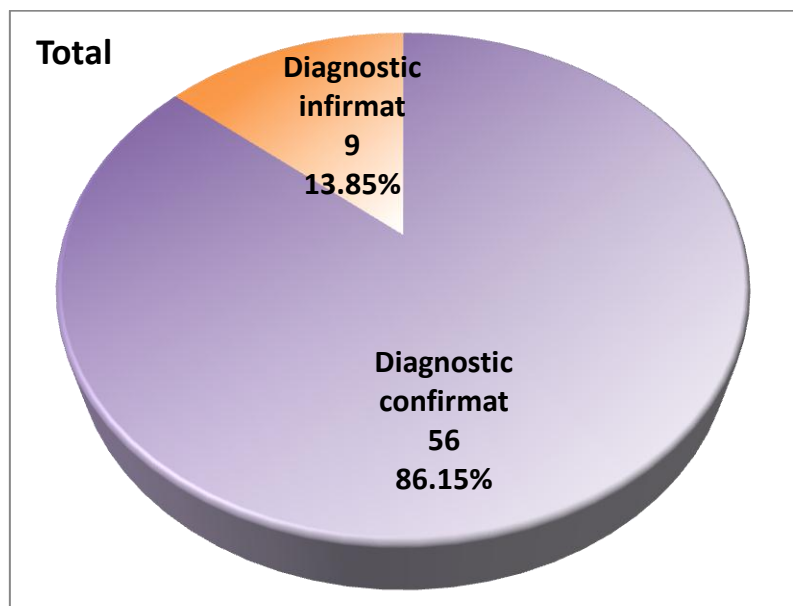
anomalii asociate cum ar fi: ventriculomegalie, chist arahnoidian, disgenezie de corp calos, chist retrocerebelos și mega cisterna magna.



**Fig. 14 - Descoperirile suplimentare descoperite prin RM în lotul cu malformație Dandy-Walker**

ÎNTREGUL LOT	Cazuri	Procente
Diagnostic confirmat	56	86.15%
Diagnostic infirmat	9	13.85%
Total	65	100.00%

**Tabel 12 - Calculul matematico-statistic procentual al cazurilor confirmate și infirmate după examinarea IRM pentru întregul lot**



**Fig. 15 - Procentul de diagnostice confirmate și infirmate după examinarea IRM pentru întregul lot**

## DISCUȚII

Deși adesea utilizarea neurosonografiei și a MRI-ului este considerată redundantă, în realitate, aceste două teste sunt complementare. Ambele ar trebui efectuate la un standard ridicat. Atât neurosonografia, cât și MRI-ul sunt dependente de examinator.

Sunt câteva afecțiuni în care fie ultrasonografia, fie RM-ul este clar metoda diagnostică de elecție. La începutul sarcinii, sau atunci când sunt necesare examinări repetate, ecografia are un avantaj evident. Atunci când ultrasonografia este dificilă, cum este în cazul pacientelor obeze sau a celor cu oligohidramnios sever, examinarea prin RM poate fi mai informativă. IRM-ul este de asemenea afectat de obezitate, dar eventual mai puțin decât ultrasonografia. De asemenea, IRM-ul nu este limitat de poziția fetală. Pacientele cu obezitate morbidă cântărind peste 150 de kg nu pot fi examinate cu echipamentul de RM standard tradițional, fiind necesar un sistem vertical deschis sau un sistem de alezaj cilindric mare. MRI-ul oferă un contrast excelent al țesutului moale și o vizualizare multiplanară a tuturor organelor.

Având două tehnici atât de puternice la dispoziție, nu este nici o surpriză că literatura abundă în publicații care evaluează valoarea adițională a IRM-ului raportată la ultrasonografie pentru diagnosticul anomaliilor cerebrale fetale. Publicațiile variază de la rapoarte de caz la serii de cazuri și review-uri, dar doar câteva compară neurosonografia de înaltă calitate cu MRI-ul de înaltă calitate.

Deși atât ultrasonografia cât și IRM-ul sunt considerate ca fiind sigure în sarcină (10), examinarea prin RM expune fătul la zgomot, cu toate că acesta este filtrat prin perețele abdominal matern și perețele uterin. De asemenea, îl expune la un câmp magnetic static de zece ori mai puternic decât cel al pământului (11), precum și la câmpuri electromagnetice de radiofrecvență și cu gradient care variază în timp. Ca și în cazul ultrasonografiei, nu există nici o dovadă că fătul este lezat în timpul examinării prin RM în sarcină (12), cu un aparat de 1,5T. (13) Un studiu de urmărire pe o perioadă de zece ani a copiilor expuși la IRM in utero este în curs de desfășurare. (14) De asemenea, rezultate ale unor studii efectuate pe animale demonstrează un efect mic asupra migrării neuronale în cazul feților-șoareci care au fost expuși la ultrasunete peste 30 de minute în fiecare zi, aceasta constatare cauzând îngrijorare. (15) De aceea pare justificat să se evite expunerea ultrasonografică inutilă, de vreme ce utilizarea tehnicilor Doppler spectral și color concentrează nivele crescute de energie pe zone mici de țesut. Ultrasunetele transmit energie care are potențialul de a încălzi și rupe țesutul. (16), (17), (18) Datele disponibile, care sunt limitate, sugerează că aplicarea diagnosticului ultrasonografic sarcinii umane este sigur, și că valoarea informației câștigate prin examinare

depășește cu ușurință orice risc pentru făt. Tehnologia ultrasonografică trebuie întotdeauna aplicată după principiul ”cât mai puțin posibil” (ALARA - ”as low as reasonably achievable” ) care prevede că trebuie efectuată cea mai scurtă examinare cu cea mai scăzută cantitate de energie necesară pentru a termina cu succes o examinare diagnostică.

S-a tot ridicat întrebarea: este IRM-ul metoda optimă și în mod inerent superioară ultrasonografiei pentru evaluarea creierului fetal, sau neurosonografia în mâinile unui examinator dedicat este egală IRM-ului în diagnosticarea anomaliilor cerebrale fetale?

Ar fi de așteptat un efect sinergic între cele două modalități imagistice, date fiind căile diferite prin care sunt generate imaginile în ultrasonografie și RM. RM-ul fetal rămâne în continuare o modalitate alternativă pentru evaluarea statusului fetal. Atunci când revizuim literatura disponibilă despre valoarea diagnostică a ultrasonografiei și a RM-ului în neuroimagistica fetală, este dificil de stabilit când ar fi mai potrivită fiecare dintre cele două modalități, sau când ar putea fi cel mai bine combinate pentru a optimiza abilitatea de a diagnostica o leziune de sistem nervos central fetal. (19)

RM-ul fetal poate ajuta la confirmarea sau excluderea prezenței leziunilor remarcate prin ultrasonografie. IRM-ul poate demonstra existența unor anomalii adiționale subtile care nu au fost vizualizate ecografic și care pot altera prognosticul. Din cauza contrastului mai mare la nivelul țesutului moale, a rezoluției, a câmpului vizual mai mare și a abilității de a evalua fătul în mai multe planuri, IRM-ul este mai precis decât US în evaluarea arhitecturii parenchimului, evaluarea dezvoltării corticale, a formării șanțurilor, a anatomiei trunchiului cerebral și a leziunilor cerebeloase. Migrarea neuronală, girația, formarea șanțurilor și mielinizarea pot fi descrise cu acuratețe. Examinarea prin RM nu este influențată de umbrirea acustică datorată craniului fetal. Fosa posterioară, trunchiul cerebral și corpul calos pot fi ușor evaluate, iar leziunile cauzate de hemoragie și ischemie sunt definite cu precizie. Mulți autori au demonstrat că IRM-ul fetal este un adjuvant valoros ultrasonografiei în evaluarea creierului fetal. (20), (21), (22) Descoperirile adiționale pot ajuta la planificarea intervenției fetale, a nașterii și a terapiei postnatale precum și la consilierea părinților cu privire la prognosticul pe termenul lung. Levine și colaboratorii au constatat că IRM-ul a condus la o modificare a diagnosticului în 32 % dintre cazurile de anomalii cerebrale fetale detectate ultrasonografic și a modificat consilierea în 50%, iar managementul în 19% dintre cazuri. (23)IRM-ul crește de asemenea încrederea în diagnostic, reducând astfel anxietatea pacientei. Totuși, există limitări ale tehnicii. IRM-ul fetal nu este disponibil pe scară largă și este costisitor. Examinarea este de asemenea dependentă de operator, și imaginea poate fi suboptimală în prezența mișcării semnificative fetale și materne, precum și în prezența

claustrofobiei. Imaginile obținute precoce, la începutul gestației pot fi dificil de interpretat și mai puțin diagnostice din cauza arhitecturii cerebrale primitive. Aceasta poate avea implicații semnificative dacă se ia în considerare terminarea sarcinii. Momentan sunt disponibile secvențele de restricție. Tehnici superioare de RM, cum ar fi spectroscopia, tractografia funcțională și de difuzie, sunt mult mai dificil de efectuat, deoarece sunt necesari timpi mai lungi de achiziție.

Majoritatea cazurilor în care se efectuează RM fetal se referă la investigarea cauzei ventriculomegaliei sau evaluarea vreunei malformații cerebrale. Deoarece creierul fetal suferă modificări dramatice de-a lungul vârștelor gestaționale, este imperativ să înțelegem anatomia normală pentru o interpretare imagistică corectă.

Atunci când este identificată ventriculomegalia, ar trebui efectuat un examen ultrasonografic prenatal detaliat pentru a exclude alte anomalii. MRI-ul poate fi un adjuvant util ecografiei și s-a arătat că îmbunătățește detectarea anomaliilor adiționale în până la 50% dintre cazurile de ventriculomegalie diagnosticate ultrasonografic. (24) S-a observat că unele anomalii de migrare corticală, hemoragia și injuria parenchimotoasă sunt prea subtile pentru a fi definite prin ultrasonografie. (25) În plus, chiar atunci când o anomalie diagnosticată ultrasonografic este confirmată prin RM, de multe ori se descoperă anomalii adiționale care sunt importante pentru determinarea prognosticului. (26) În studiul nostru, IRM-ul fetal în prezența ventriculomegaliei a arătat un procentaj mult mai mare de anomalii asociate (85%) versus ultrasonografie (32%). Ventriculomegalia este adesea "vârșul iceberg-ului", reprezentând primul și unicul semn al unor anomalii multisistemice asociate. (27) Anomaliile asociate sunt prezente în 70% până la 85% dintre feții cu ventriculomegalie. (28) Deoarece este important să separăm cazurile cu ventriculomegalie izolată de cele cu ventriculomegalie cu alte anomalii asociate, ar trebui luate în considerare imagini adiționale de RM. În mod clar există o relație între gradul ventriculomegaliei și riscul altor anomalii cerebrale. Ventriculomegalia severă se asociază de 10 ori mai frecvent cu o anomalie cerebrală decât cea ușoară sau moderată. (29) Acele cazuri cu ventriculomegalie ușoară sau borderline au anomalii structurale în 41% dintre cazuri în timp ce grupul cu ventriculomegalie moderată menționează anomalii în 75% dintre cazuri. (30) Studiul nostru susține de asemenea aceste constatări, în toate cazurile de ventriculomegalie severă decelându-se anomalii asociate; doar două cazuri de ventriculomegalie moderată nu au asociat anomalii adiționale atât la examinarea ultrasonografică, cât și la cea prin RM. În cele două cazuri de ventriculomegalie ușoară diagnosticate ultrasonografic și confirmate prin RM, nu s-au decelat anomalii asociate.

În prezența ventriculomegaliei izolate, IRM-ul fetal poate îmbunătăți detecția în 17% din cazuri. (29) Aceasta conduce la o îmbunătățire a consilierii, deoarece un alt studiu a demonstrat că feții cu ventriculomegalie izolată confirmată prin IRM au avut dezvoltare normală în 94% din cazurile de ventriculomegalie ușoară și 85% din cazurile de ventriculomegalie moderată. (31) Totuși, contribuția IRM-ului fetal în cazurile de ventriculomegalie izolată ușoară rămâne controversată. (32) IRM-ul efectuat în prezența ventriculomegaliei ușoare a oferit informații care au modificat managementul obstetrical în 6% dintre cazuri și a fost liniștitor pentru familii în prezența ventriculomegaliei izolate. (33) Alt studiu sugerează că în cazul feților cu ventriculomegalie izolată ușoară, IRM-ul a diagnosticat anomalii cerebrale majore în 9% din cazuri. (34) Totuși, un studiu recent a găsit modificări adiționale la IRM în 20 % din cazuri, dar a notat că imagistica a modificat diagnosticul clinic doar în 1,1% din cazuri, luând în discuție necesitatea unor teste adiționale. (32)

În studiul nostru, din cele 4 cazuri de ventriculomegalie izolată ușoară diagnosticate ultrasonografic (două dintre ele fiind considerate ca ventriculomegalie moderată în urma examinării RM), nici unul dintre ele nu a asociat anomalii adiționale. Dar IRM-ul a fost considerat util, venind în sprijinul sfatului antenatal, liniștind familiile. Abilitatea de a dovedi că ventriculomegalia este izolată, este foarte importantă pentru prognostic.

Nu există un consens privind momentul optim pentru examinarea IRM, dar majoritatea autorilor sugerează că efectuarea acesteia mai târziu, mai ales după 25 de săptămâni, va oferi mai bine detalii despre dezvoltarea corticală.

Gradul ventriculomegaliei este de asemenea foarte important pentru prognostic, cu o medie a întârzierii în neurodezvoltare între 14% până la 17% când ventriculomegalia este moderată versus 3% până la 11,8% când aceasta este ușoară. (35) Așadar, feții cu ventriculomegalie ușoară ating populația generală în care se consideră ca procentul întârzierii neurodezvoltării este de 2,5%. (36) Aceste date sunt susținute de un studiu recent care a utilizat IRM-ul fetal, în care ventriculomegalia izolată ușoară a avut o evoluție excelentă în 94% din cazuri, iar feții cu ventriculomegalie izolată moderată au avut un prognostic bun în 85% din cazuri. (37)

Diagnosticul direct de ageneză completă de corp calos poate fi dificil, și ageneză parțială de corp calos poate fi tehnic mai dificil de diagnosticat din cauza inconstanței semnelor indirecte. (38), (39) IRM-ul fetal este util în evaluarea corpului calos și are sensibilitate înaltă în confirmarea prezenței sau absenței acestuia, deoarece structura este bine definită pe secțiunile axiale, sagitale și coronale. (40) În studiile precedente, IRM-ul fetal a

identificat un corp calos intact în aproximativ 20% dintre cazurile menționate ca fiind agenezie de corp calos. (41), (42) IRM-ul prenatal depistează cu ușurință semnele intracraniene comune directe și indirecte care sunt prezente în această patologie. De asemenea s-a arătat că poate identifica anomalii cerebrale adiționale, în special cele de migrare, care nu au apărut la examinarea ultrasonografică. (41), (42)

Un studiu recent a arătat că aproape toate cazurile de agenezie de corp calos au asociat anomalii de rotație, 50% aveau anomalii ale cerebelului, și 33% anomalii la nivelul trunchiului cerebral. (43) Majoritatea anomaliilor de trunchi cerebral sunt prezente împreună cu anomalii cerebeloase. (43) Întârzierea formării șanțurilor poate fi asociată cu o evoluție bună a neurodezvoltării și poate reflecta disgenezia substanței albe. S-a arătat că această întârziere este întâlnită frecvent la feții cu agenezie de corp calos în trimestrul trei, probabil pentru că nu s-a reușit formarea comisurilor și nu datorită malformațiilor cerebrale adiționale. (44) Dacă se exclude întârzierea formării șanțurilor, doar 69% dintre cazurile de agenezie de corp calos au anomalii adiționale la examinarea IRM. În prezența unei morfologii anormale focale a rotației, 42% dintre cazurile de agenezie de corp calos au asociat anomalii cerebrale multiple și un sindrom. (43) În 25% dintre cazurile de agenezie de corp calos, descoperiri adiționale identificate la IRM au condus la diagnosticarea unei tulburări sau a unui sindrom specific. (42) În 10% dintre cazurile de agenezie de corp calos, modificări distructive au sugerat o leziune dobândită. (43)

IRM-ul definește cu ușurință prezența chistului interemisferic asociat sau a lipomului, precum și extensia leziunii.

Deoarece dezvoltarea corpului calos se suprapune cu procese complexe ce implică proliferarea și migrarea neuronală, anomaliile comune asociate ale sistemului nervos central includ tulburări de organizare neuronală, malformații de fosă posterioară și defecte de tub neural. (45) Incidența anomaliilor sistemului nervos central în agenezia de corp calos variază între 50% până la 80% în unele serii. (46) În studiul nostru 80% dintre cazurile de agenezie de corp calos au prezentat la examinarea IRM fetal anomalii adiționale. Dintre acestea, anomaliile de rotație au fost cele mai frecvente anomalii descoperite (35% din totalul cazurilor de agenezie de corp calos confirmate prin IRM). 20% din cazuri nu au prezentat anomalii asociate la examinarea RM. Se crede că este posibilă o evoluție asimptomatică în agenezia izolată; totuși, este mai degrabă o excepție decât o regulă. (47) S-a arătat că agenezia izolată de corp calos are evoluții variind de la normale către întârziere severă a neurodezvoltării. (48) În plus, chiar dacă 5% până la 20% dintre cazuri au diagnostic prenatal de agenezie izolată de corp calos, s-au detectat anomalii adiționale postnatal. (49) Deși unele

cercetări sugerează un prognostic mai bun în cazul feților cu agenezie completă izolată de corp calos, cu studii mici citând 100% normalitate și studii mai mari notând evoluții normale în două treimi din cazuri și literatura de specialitate care citează rate între 45% și 85%, informația este încă incompletă deoarece aceste studii includ numere variabile de cazuri, izolarea este diagnosticată doar prin IRM, iar perioada de urmărire este limitată, variind doar între 2 și 6 ani de viață. (50), (51), (52)

Alte studii demonstrează că acei copii cu agenezie izolată de corp calos pot avea o dezvoltare cognitivă și neurologică normală, dar mai scăzută decât cea așteptată bazată pe istoricul familial și uneori alte defecte subtile până la severe identificate mai târziu în copilărie, incluzând dificultăți la școală, afectare intelectuală, defecte de comunicare verbală, tulburări ale somnului și convulsii. (52), (53) Evaluarea prognosticului necesită precauție în plus deoarece unii indivizi cu agenezie izolată de corp calos au deficiente în domeniul social și comportamental, care îi pot plasa în spectrul autismului, a deficitului de atenție sau a schizofreniei, care de obicei nu devin evidente până în anii preadolescenței. (53) Există studii epidemiologice care documentează faptul că evoluția normală în prezența ageneziei izolate de corp calos este doar de 27%. (48)

Evaluarea fosei posterioare este o parte esențială a sonografiei fetale de rutină, așa cum este definită de către ghidurile Colegiului American de Radiologie, de Institutul American de Ultrasonografie în Medicină, Colegiul American al Obstetricienilor și Ginecologilor și de către Asociația Canadiană a Radiologilor, care prevăd că vizualizarea cerebelului și a cisternei magna ar trebui incluse în mod specific. (54), (55) Dimensiunile normale ale cisternei magna (între 2 și 11 mm și ale atriului ventricular (<10mm) conferă o înaltă valoare predictivă negativă pentru o dezvoltare anormală a sistemului nervos central și a măduvei spinării. (56)

Atunci când este detectată o anomalie, există o varietate de patologii care pot arăta similar și chiar identic la examinarea ultrasonografică axială standard, incluzând Dandy-Walker continuum și alte sindroame de hipoplazie vermiană, megacisterna magna, punga lui Blake persistentă și chistul arahnoidian al fosei posterioare. Diferențierea este dificilă, și deși sunt posibile secțiuni directe sagitale și coronale ale fosei posterioare, ele pot fi adesea dificil de obținut din punct de vedere tehnic.

Apariția ultrasonografiei 3D și a RM-ului fetal a furnizat noi instrumente în arsenalul imagistic care se dovedesc a fi extrem de utile în cazuri dificile, deoarece acele secțiuni ortogonale sunt mai ușor de obținut, și deoarece alte limitări ale ultrasonografiei, cum ar fi

obezitatea maternă, osificarea craniului fetal și oligohidramniosul, pot fi frecvent depășite de către IRM. Aceste noi tehnici permit evaluarea suplimentară a ventriculului IV, a trunchiului cerebral, a cisternei magna și a cerebelului.

IRM-ul are potențialul de a deveni o unealtă importantă în studierea dezvoltării cerebrale fetale normale și patologice. El este un adjuvant excelent ultrasonografiei prenatale. Acesta relevă nu doar condițiile ce duc la o alterare cerebrală severă (paralizie cerebrală), ci și pe cele care implică o afectare minoră (restricție de creștere intrauterină). Poate fi relevant și în elucidarea mecanismelor implicate în funcționarea creierului adult. În completarea morfologiei fetale, aceste metode diagnostice ne aduc informații suplimentare despre dezvoltarea prenatală normală și patologică. Atunci când există suspiciunea unei anomalii fetale la examinarea ecografică, RM este folosită ca o metodă eficientă de examinare adițională. Investigații suplimentare sunt necesare pentru a dovedi potențialul diagnostic al acestor noi tehnici imagistice.

La noi în țară, indicațiile pentru RM fetal nu se bazează pe un protocol de rutină; se încearcă individualizarea deciziei, luând în considerare:

1. Gradul de certitudine a diagnosticului realizat de către examinarea ultrasonografică.
2. Dorința familiei de a modifica management-ul propus în cazul unui diagnostic RM diferit.
3. Atunci când este evident că examinarea ultrasonografică nu poate furniza un diagnostic (din cauza etiologiei specifice sau datorită dificultăților tehnice).
4. Atunci când familiile au nevoie de confirmarea completului diagnostic printr-o altă modalitate pentru a lua o decizie cu privire la continuarea sarcinii.
5. Atunci când IRM-ul poate oferi informații adiționale.

Credem că opțiunea de a efectua o examinare IRM full body tardiv în sarcină, ulterior diagnosticului unei malformații aparent izolată, va deveni în viitor una dintre indicațiile principale pentru RM fetal, în special în țările care permit terminarea sarcinii tardiv.

Imaginile de slabă calitate, datorate obezitității materne sau oligohidramniosului, pot fi înlocuite de imagistica fetală ultrarapidă, prin rezonanță magnetică. Imagistica secvențială rapidă permite, actualmente, obținerea unei singure secțiuni în mai puțin de 400 ms, eliminând, astfel, majoritatea artefactelor fetale datorate mișcării. RM-ul fetal este o tehnică curentă imagistică aflată într-o continuă și rapidă dezvoltare și furnizează din ce în ce mai multe informații despre creierul fetal; screening-ul anomaliilor cerebrale rămâne în continuare



principalul domeniu de investigare și dezvoltare al acestei tehnici imagistice. Cu toate acestea, RM-ul fetal nu este în prezent o examinare de rutină în cadrul diagnosticului antenatal, indicația efectuării ar trebui stabilită într-o echipă multidisciplinară formată din: obstetrician, neonatolog și radioimagist. RM-ul fetal este un folosit din ce în ce mai mult ca un instrument de rezolvare a problemelor de evaluare fetală. Este important ca atunci când folosim această metodă să fim conștienți de potențialele riscuri de siguranță, să știm să optimizăm protocolul imagistic și să înțelegem cum se modifică anatomia fetală pe perioada gestației. Cu o utilizare corespunzătoare, această modalitate incitantăva continua să evolueze în îngrijirea pe viitor a fătului.

## CONCLUZII

Imagistica nu echivalează cu diagnosticul. Multe studii susțin valoarea discuției multidisciplinare și s-ar părea că adevărata putere constă nu în alegerea între US și RM (Hagman), (Levine), (Malinge), ci în utilizarea fiecărei modalități la capacitatea sa maximă și obținerea unui diagnostic final pe parcursul unei discuții multidisciplinare.

Studiul de față arată utilitatea efectuării unui examen de rezonanță magnetică la toți feții diagnosticați la screening-ul ecografic de trimestrul al doilea cu o malformație a sistemului nervos central și demonstrează clar eficacitatea în stabilirea exactă a diagnosticului (confirmarea sau infirmarea acestuia și evidențiază alte malformații asociate), putând modifica și counselingul stabilit de ecografie. Un alt avantaj al rezonanței magnetice îl reprezintă utilitatea în evaluarea modificărilor la nivelul creierului în dezvoltare, datorate migrării neuronale, formării de girusuri și mielinizării.

Studiul demonstrează că folosirea RM-ului fetal ca metodă adjuvantă imagistică la feții cu suspiciune de malformație SNC la screening-ul ecografic, poate să confirme, să excludă diagnosticul sau să arate prezența unei alte anomalii subtile, nevizualizată ultrasonografic. Aceste constatări suplimentare pot ajuta la planificarea unei intervenții fetale in utero, nașterii sau la stabilirea unui protocol terapeutic postnatal, precum și la consilierea părinților în ceea ce privește prognosticul pe termen lung.

Nu am identificat corelații semnificative decât între vârsta maternă și greutatea maternă, respectiv între vârsta gestațională la momentul examinării ecografice și prin RM. În studiu au fost examinate paciente cu vârste cuprinse între 23 și 38 de ani. Greutatea maternă a fost cuprinsă între 54 și 95 de kilograme.

Dintre cazurile infirmate după examinarea IRM, 5 dintre acestea au avut greutate cuprinse între 78 și 95 de kilograme, fapt care demonstrează acuratețea mai bună a examenului RM

față de cel ultrasonografic în cazul gravidelor supraponderale. Am demonstrat de asemenea utilitatea RM-ului fetal în patologia anomaliilor de fosă posterioară – superioritate în diagnosticul acestei patologii peste examenul ecografic.

În cazul ventriculomegaliei raportul feților masculin:feminin a fost de 3:1, pentru agenezia de corp calos au predominat feții de sex masculin, iar în cazul malformației Dandy-Walker au predominat feții de sex feminin. Dintre toate cazurile de ventriculomegalie diagnosticate ecografic la screening-ul de trimestrul al doilea, la 9 dintre acestea au fost descoperite și alte anomalii asociate, cum ar fi: cisterna magna cu dimensiuni limită, mega cisterna magna, formă ventriculară anormală, fosă posterioară anormală, biometrie fetală necorespunzătoare vârstei gestaționale – la toate aceste cazuri examinarea prin RM a confirmat diagnosticul, în unele cazuri aducând date suplimentare. Cele mai frecvente patologii asociate descoperite după examinarea RM în lotul cu ventriculomegalie au fost: agenezia de corp calos, mega cisterna magna, chist interemisferic, leziuni ischemice, hipoplazie cerebeloasă, hipoplazie de trunchi cerebral și vermis, porencefalie, fosă posterioară anormală, girație anormală, malformație anormală. Procentual, cel mai frecvent, ventriculomegalia asociază agenezia de corp calos, ceea ce și-n studiul de față se verifică, aproximativ 20% din cazuri.

RM-ul fetal și-a arătat avantajele, mai ales ca unealtă adjuvantă ultrasonografiei, în detecția anomaliilor adiționale ventriculomegaliei – majoritatea cazurile de ventriculomegalie cu malformații asociate vizualizate ultrasonografic au prezentat și alte malformații descoperite la rezonanța magnetică. În lotul cu ventriculomegalie RM-ul fetal a demonstrat prezența anomaliilor asociate într-un procent mai mare decât ultrasonografia. RM-ul reușește, cel puțin, să rafineze diagnosticul dilatației ventriculare. Rata rezultatelor fals pozitive după examinarea ultrasonografică în lotul cu agenezie de corp calos a fost de aproximativ 10%. Rezonanța magnetică a stabilit exact acolo unde a fost cazul tipul de malformație a corpului calos: agenezie parțială, totală, corp calos scurt. Comparativ cu examenul ultrasonografic, rezonanța magnetică a detectat și alte anomalii asociate în majoritatea cazurilor, fiind practic esențială în special în cazurile de agenezie de corp calos izolată, aparent diagnosticată ecografic. Lotul al treilea, cel cu suspiciune de malformație Dandy-Walker, a fost și lotul cu cele mai puține cazuri – 13. A fost lotul cu cele mai multe cazuri infirmate după examinarea prin rezonanță magnetică (5 cazuri din 13 au fost infirmate – 38,46%) – cea mai mare rată de rezultate fals pozitive după examinarea ultrasonografică.

Dintre toate cazurile ce au fost supuse și examinării fetale prin rezonanță magnetică, numai 9 dintre acestea au fost infirmate, restul cazurilor de 56 au fost confirmate de examenul RM, ceea ce arată o rată destul de scăzută a rezultatelor fals pozitive ale ultrasonografiei în

patologia studiată. De asemenea arată superioritatea diagnosticului prin rezonanță magnetică fetală în patologia SNC fetal.

## IMPORTANȚA PRACTICĂ A TEZEI DE DOCTORAT

Considerăm că studiul de față prezintă o serie de **puncte tari**: trasează o imagine completă a factorilor adiționali aduși de către rezonanța magnetică în cazul feților cu anomalii ale sistemului nervos central – îmbunătățind acuratețea și precizia diagnosticului ultrasonografic; încearcă să adauge rezonanța magnetică într-un protocol standard imagistic la toți feții diagnosticați ecografic cu ventriculomegalie, agenezie de corp calos și anomalii de fosă posterioară; a arătat ce tip de patologie a SNC poate beneficia cel mai mult după examinarea prin rezonanță magnetică.

Pe de altă parte, menționăm și **limitările** lucrării: lotul de studiu prezintă un număr redus de cazuri (întrucât selecția s-a efectuat dintre pacientele care s-au prezentat într-un spital universitar și un centru medical privat din capitală); perioada de desfășurare a studiului a fost de numai patru ani; nu s-a urmărit evoluția ulterioară după examinarea prin rezonanță magnetică până în momentul nașterii și nici urmărirea nou-născutului cu eventualele tehnici imagistice pentru evaluarea statusului neurologic și al neurodezvoltării acestuia (evaluarea patologiei fetale și neonatale în dinamică).

Astfel, în urma rezultatelor expuse anterior, considerăm că descrierea unui model predictiv bazat pe factorii de analiză ai lotului este utilă în optimizarea abordării pe termen lung a utilizării examinării fetale prin rezonanța magnetică și stabilirea unui protocol imagistic clar în ceea ce privește RM fetal.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ ȘI GENERALĂ

1. *Pasto ME, Kurtz AB (1986) Ultrasonography of the normal fetal brain. Neuroradiology 28:380–385*
2. *Blaas HG, Eik-Nes SH, Kiserud T, Hellevik LR (1995) Early development of the hindbrain: a longitudinal ultrasound study from 7 to 12 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 5:151–160*
3. *Kim MS, Jeanty P, Turner C, Benoit B (2008) Three-dimensional sonographic evaluations of embryonic brain development. J Ultrasound Med 27:119–124*
4. *Pistorius LR, Hellmann PM, Visser GH, Malinger G, Prayer D (2008) Fetal neuroimaging: ultrasound, MRI, or both? Obstet Gynecol Surv 63:733–745*
5. *Timor-Tritsch IE, Peisner DB, Raju S (1990) Sonoembryology: an organ-oriented approach using a high-frequency vaginal probe. J Clin Ultrasound 18:286–298*
6. *Achiron R, Achiron A (2001) Development of the human fetal corpus callosum: a high-resolution, cross-sectional sonographic study. Ultrasound Obstet Gynecol 18:343–347*
7. *Bault JP (2006) Visualization of the fetal optic chiasma using three-dimensional ultrasound imaging. Ultrasound Obstet Gynecol 28:862–864*
8. *McCarthy SM, Filly RA, Stark DD, Hricak H, Brant-Zawadzki MN, Callen PW, Higgins CB (1985) Obstetrical magnetic resonance imaging: fetal anatomy. Radiology 154:427–432*

9. Raybaud C, Levrier O, Brunel H, Girard N, Farnarier P (2003) MR imaging of fetal brain malformations. *Childs Nerv Syst* 19:455–470
10. Reddy UM, Filly RA, Copel JA (2008) Prenatal imaging: ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Obstet Gynecol* 112:145-157
11. Lowery CL, Eswaran H, Murphy P, Preissl H. Fetal magnetoencephalography. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11(6):430-436
12. Kanal E. Pregnancy and the safety of magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1994; 2(2):309-317
13. Bitar R, Leung G, Perng R, Tadros S, Moody AR, Sarrazin J et al. MR pulse sequences: what every radiologist wants to know but is afraid to ask. *Radiographics* 2006; 26(2):513-537.
14. Myers C, Duncan KR, Gowland PA, Johnson IR, Baker PN. Failure to detect intrauterine growth restriction following in utero exposure to MRI. *Br J Radiol* 1998; 71(845):549-551
15. Ang ES Jr, Gluncic V, Duque A, Schafer ME, Rakic P (2006) Prenatal exposure to ultrasound waves impacts neuronal migration in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 12903-12910
16. Church CC, Carstensen EL, Nyborg WL, et al. The risk of exposure to diagnostic ultrasound in postnatal subjects: nonthermal mechanisms. *J Ultrasound Med.* 2008;27:565–592.
17. Miller MW, Nyborg WL, Dewey WC, et al. Hyperthermic teratogenicity, thermal dose and diagnostic ultrasound during pregnancy: implications of new standards on tissue heating. *Int J Hyperthermia.* 2002;18:361–384.
18. Barnett SB, Rott HD, ter Haar GR, et al. The sensitivity of biological tissue to ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 1997;23:805–812.
19. Pictorius LR, Hellmann PM, Visser GH, Malinger G, Prayer D (2008) Fetal neuroimaging: ultrasound, MRI, or both? *Obstet Gynecol Surv* 63:733-745
20. Huisman TAGM. Fetal magnetic resonance imaging of the brain: is ventriculomegaly the tip of the syndromal iceberg? *Semin Ultrasound CT MR.* 2011;32:491–509.
21. Levine D, Feldman HA, Kazam Tannus JF, et al. Frequency and cause of disagreements in diagnoses for fetuses referred for ventriculomegaly. *Radiology.* 2008;247:515–527.
22. Sonigo PC, Rypens FF, Carteret M, et al. MR imaging of fetal cerebral anomalies. *Pediatr Radiol.* 1998;28:212–222.
23. Levine D, Barnes PD, Robertson RR, et al. Fast MR imaging of fetal central nervous system abnormalities. *Radiology.* 2003;229:51–61.
24. Morris JE, Rickard S, Paley MNJ, et al. The value of in-utero magnetic resonance imaging in ultrasound diagnosed foetal isolated cerebral ventriculomegaly. *Clin Radiol.* 2007;62:140-144.
25. Li Y, Estroff JA, Mehta TS, et al. Ultrasound and MRI of fetuses with ventriculomegaly: can cortical development be used to predict postnatal outcome. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196:1457–1467.
26. Mehta TS, Levine D. Imaging of fetal cerebral ventriculomegaly: a guide to management and outcome. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005;10:421–428.
27. Heiserman J, Filly RA, Goldstein RB. Effect of measurement errors on sonographic evaluation of ventriculomegaly. *J Ultrasound Med.* 1991;10:121–124
28. D’Addario V, Pinto V, Di Cagno L, et al. Sonographic diagnosis of fetal cerebral ventriculomegaly: an update. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007;20:7–14.
29. Griffiths PD, Reeves MJ, Morris JE, et al. A prospective study of fetuses with isolated ventriculomegaly investigated by antenatal sonography and in utero MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31:106–111.
30. Gaglioti P, Danelon D, Bontempo S, et al. Fetal cerebral ventriculomegaly: outcome in 176 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25:372–377.
31. Falip C, Blanc N, Maes E, et al. Postnatal clinical and imaging follow-up of infants with prenatal isolated mild ventriculomegaly: a series of 101 cases. *Pediatr Radiol.* 2007;37:981–989.
32. Parazzini C, Righini A, Doneda C, et al. Is fetal magnetic resonance imaging indicated when ultrasound isolated mild ventriculomegaly is present in pregnancies with no risk factors. *Prenat Diagn.* 2012;32:752–757.
33. Salomon LJ, Ouahba J, Delezoides AL, et al. Third-trimester fetal MRI in isolated 10- to 12-mm ventriculomegaly: is it worth it? *BJOG.* 2006;113:942–947.
34. Quahba J, Luton D, Vuillard E, et al. Prenatal isolated mild ventriculomegaly: outcome in 167 cases. *BJOG.* 2006;113:1072–1079.
35. D’Addario V, Rossi AC. Neuroimaging of ventriculomegaly in the fetal period. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012;17:310–318.
36. Melchiorre K, Bhide A, Gika AD, et al. Counseling in isolated mild fetal ventriculomegaly. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34:212–224.

37. Falip C, Blanc N, Maes E, et al. Postnatal clinical and imaging follow-up of infants with prenatal isolated mild ventriculomegaly: a series of 101 cases. *Pediatr Radiol.* 2007;37:981–989.
38. Blaicher W, Prayer D, Mittermayer C, et al. Magnetic resonance imaging in fetuses with bilateral moderate ventriculomegaly and suspected anomaly of the corpus callosum on ultrasound scan. *Ultraschall Med.* 2003;24:255–260.
39. Volpe P, Paladini D, Resta M, et al. Characteristics, associations and outcome of partial agenesis of the corpus callosum in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27:509–516.
40. Manfredi R, Tognolini A, Bruno C, et al. Agenesis of the corpus callosum in fetuses with mild ventriculomegaly: role of MR imaging. *Radiol Med.* 2010;115:301–312.
41. Glenn OA. MR imaging of the fetal brain. *Pediatr Radiol.* 2010;40:68–81.
42. Glenn OA, Goldstein RB, Li KC, et al. Fetal magnetic resonance imaging in the evaluation of fetuses referred for sonographically suspected abnormalities of the corpus callosum. *J Ultrasound Med.* 2005;24:791–804.
43. Tang PH, Bartha AI, Norton ME, et al. Agenesis of the corpus callosum: an MR imaging analysis of associated abnormalities in the fetus. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30:257–263.
44. Warren DJ, Connolly DJA, Griffiths PD. Assessment of sulcation of the fetal brain in cases of isolated agenesis of the corpus callosum using in utero MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31:1085–1090.
45. Glass HC, Shaw GM, Ma C, et al. Agenesis of the corpus callosum in California 1983–2003: a population-based study. *Am J Med Genet.* 2008;146A: 2495–2500.
46. Parrish ML, Roessmann U, Livinsohn MW. Agenesis of the corpus callosum: a study of the frequency of associated malformations. *Ann Neurol.* 1979;6:349–354.
47. Shevell MI. Clinical and diagnostic profile of agenesis of the corpus callosum. *J Child Neurol.* 2002;17:895–899.
48. Szabo N, Gergev G, Kobor J, et al. Corpus callosum anomalies: birth prevalence and clinical spectrum in Hungary. *Pediatr Neurol.* 2011;44:420–426
49. Doherty D, Tu S, Schilmoeller K, et al. Health-related issues in individuals with agenesis of the corpus callosum. *Child Care Health Dev.* 2006;32:333–342
50. Li Y, Estroff JA, Khwaja O, et al. Callosal dysgenesis in fetuses with ventriculomegaly: levels of agreement between imaging modalities and postnatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40:522–529.
51. Vasudevan C, McKechnie L, Levene M. Long-term outcome of antenatally diagnosed agenesis of the corpus callosum and cerebellar malformations. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012;17:292–300.
52. Mangione R, Fries N, Godard P, et al. Neurodevelopmental outcome following prenatal diagnosis of an isolated anomaly of the corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37:290–295.
53. Rosser TL, Acosta MT, Packer RJ. Aicardi syndrome: spectrum of disease and long-term prognosis in 77 females. *Pediatr Neurol.* 2002;27:343–346.
54. AIUM Practice Guideline for the Performance of an Antepartum Obstetric Ultrasound Examination. American Institute of Ultrasound in Medicine; 2003. <http://>
55. CAR Standards for Performing and Interpreting Diagnostic Antepartum Obstetric Ultrasound Examination. Canadian Association of Radiologists; September 2001. <http://www.car.ca/ethics/standards/antepartum.htm>.
56. Filly RA, Cardoza JD, Goldstein RB, Barkovich AJ. Detection of fetal central nervous system anomalies: a practical level of effort for a routine sonogram. *Radiology.* 1989;172(2):403-408.