

Titel

Isoleret mild ventrikulomegali

Forfattere

Naja Becher	Afdelingslæge (genetik)	Aarhus Universitetshospital
Anne-Mette Bæk Jensen	Overlæge (neonatologi)	Rigshospitalet
Lisa Neerup Jensen	Overlæge	Rigshospitalet
Vibeke Andree Larsen	Overlæge (neuroradiologi)	Rigshospitalet
Mette Høj Lauridsen	Afdelingslæge (neonatologi)	Aarhus Universitetshospital
Karen Linnet	Overlæge (neuropædiatri)	Aarhus Universitetshospital
Majken Lundstrøm	Overlæge	Herlev
Peter Ehler Nielsen	Overlæge (neonatologi)	Odense Universitetshospital
Pernille Nørgaard	Overlæge	Herlev
Laura Kirstine S. Roos	1. reservelæge (genetik)	Rigshospitalet
Hanne Katrine Rosbach	Overlæge	Odense Universitetshospital
Puk Sandager	Overlæge	Aarhus Universitetshospital
Brian Stausbøl-Grøn	Overlæge (radiologi)	Aarhus Universitetshospital
Anne Nødgaard Sørensen	Overlæge	Aalborg Universitetshospital
Peter Uldall	Professor (neuropædiatri)	Rigshospitalet
Elsebet Østergaard	Overlæge (genetik)	Rigshospitalet

Samtlige af arbejdsgruppens medlemmer angiver ingen Conflict Of Interest (interesseerklæring kan rekvireres hos tovholder)

Korrespondance

Tovholder: Lisa Neerup Jensen
lisa.neerup.jensen@regionh.dk

Status

Første udkast: 19.12.2015
Diskuteret af DFMS dato: 20.01.2016
Korrigeret udkast dato: 17.07.2016
Endelig guideline dato:
Guideline skal revideres seneste dato:

Externt review

Guideline gennemgået af Geske Bak og Olav Bjørn Petersen forud for plenar-gennemgang på guidelinemødet 20.01.2016.

Indholdsfortegnelse:

Kliniske rekommandationer (dansk, engelsk)	side 2
Forkortelser	side 3
Indledning (baggrund, definitioner, afgrænsning af emnet)	side 4
Evidensgradering	side 5
Udredning: Neurosonografisk undersøgelse	side 6
Udredning: MRI	side 9
Udredning: Genetik	side 10

Udredning: Infektion	side 11
Udredning: Blødning	side 12
Outcome	side 12
Opfølgning (graviditet, fødsel, postnatal)	side 14
Referencer	side 15
Appendiks: Tabel 1-3, Outcome artikel, Pagani et al, 2014	side 20

Kliniske rekommandationer

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Ved mistanke om forstørrelse af lateralventriklerne ved ULS bør der henvises til detaljeret neurosonografisk undersøgelse ved føtalmedicinere, hvor der samtidig skal foretages grundig evaluering af den øvrige anatomi.	D
Ved mild ventrikulomegali bør der tilbydes invasiv diagnostik med kromosom mikroarray (CMA).	B
Ved mild ventrikulomegali bør der testes for Cytomegalovirus og Toxoplasmose ved PCR i fostervand, alternativt ved serologisk undersøgelse af den gravide.	C
Ved mild ventrikulomegali bør der ved intracerebral blødning overvejes undersøgelse for Føtal og Neonatal Alloimmun Trombocytopeni.	C
Ved bekræftet mild ventrikulomegali bør der overvejes føtal cerebral MRI for at afklare om der er associerede cerebrale misdannelser.	C
Parret kan, afhængig af de foreliggende omstændigheder, rådgives sammen med pædiater med specialviden indenfor området vedrørende prognose og evt. postnatal plan.	D
Ved mild ventrikulomegali bør der ved fortsat graviditet foretages ultrasonisk opfølgning for at vurdere eventuel progression eller regression og evt. nytilkomne forandringer.	D
Fostre med normalt HO kan gennemgå vaginal fødsel med sectio på vanlige obstetriske indikationer.	D
Fostre med mild ventrikulomegali bør fødes på obstetrisk afdeling med tilknyttet børneafdeling.	D
Børn født med mild ventrikulomegali bør undersøges af pædiater indenfor de første levedøgn med plan for opfølgning i børneambulatoriet.	D

<i>Clinical recommendations</i>	<i>Strength</i>
Under the event of suspicion of enlarged ventricles a physician experienced in neurosonography should perform a comprehensive sonogram and look for associated anomalies.	D
In mild ventriculomegaly, an amniocentesis should be offered with chromosomal microarray (CMA).	B
In mild ventriculomegaly, PCR for CMV and toxoplasmosis should be obtained when amniocentesis is performed (alternatively by maternal serology).	C
In mild ventriculomegaly, screening for maternal anti-platelet antibodies should be considered when ICH is suspected.	C
In mild ventriculomegaly, MRI should be considered to evaluate CNS abnormalities not detected by ULS.	C
In mild ventriculomegaly, a pediatrician experienced in neurology can be considered participating in the counseling.	D
Follow-up ULS should be performed to assess progression or regression and reevaluate for anomalies.	D
Fetuses with a normal head circumference may undergo vaginal delivery.	D
The delivery should be in an obstetric department with a pediatrician on call	D
The child should be examined by a pediatrician in the first days of life with a plan for the follow-up in the pediatric outpatient clinic.	D

Forkortelser:

AC	AmnioCentese
CCA	Corpus Callosum Agenes
CMA	Chromosomal MicroArray
CMV	CytoMegaloVirus
CNS	CentralNerveSystemet
CSP	Cavum Septum Pellucidum
DS	Down Syndrom
FNAIT	Fetal Neonatal AlloImmun Trombocytopeni
GA	GestationsAlder
HO	HovedOmfang
ICH	IntraCranial Hemorrhage
ICP	IntraCranial Pressure

ISUOG	International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology
LTFU	Lost To Follow Up
LV	LateralVentricler
MRI	Magnetic Resonance Imaging
PCR	Polymerase Chain Reaction
SD	Standard Deviation
SPR	Recessus SupraPineale
TOP	Termination Of Pregnancy
TTTS	Twin to Twin Transfusion Syndrome
ULS	UltraLydSkanning

Indledning

Baggrund:

Ventrikulomegali er et relativt hyppigt fund ved 2. trimester gennemskanningen, hvor visualisering af lateralventriklerne indgår som et obligatorisk element. Mange tilfælde af ventrikulomegali er associeret med andre abnorme fund i eller udenfor CNS, men kan også ses som et isoleret fund hos nogle fostre (1). Ventrikulomegali er således det hyppigste fund, som fører til diagnosticering af patologiske forhold svarende til fosterets CNS og den hyppigste indikation for neurosonografisk undersøgelse og MRI af fosterets hjerne.

Fund af ventrikulomegali er klinisk vigtig, idet det kan være forårsaget af en række sygdomme, der kan resultere i forringet motorisk og kognitiv funktion.

Definitioner:

Ventrikulomegali defineres som en forstørrelse af lateralventriklens atrium, som er det område hvor den centrale del af ventriklen forbindes med baghorn og nedre horn. Atriebredden forbliver stabil mellem 15 og 40 gestationsuger (2,3). Diagnosen ventrikulomegali baseres på de referenceværdier, som blev etableret af Cardoza et al i 1988 (2), hvor en atriebredde på $< 10,0$ mm betragtes som normal. Ventrikulomegali er således defineret som en atriebredde på ≥ 10 mm, hvilket er $> 2,5-4$ SD afhængig af studie. (2-4). Ventrikulomegali beskrives mild ved en atriebredde mellem 10 og 15 mm og alvorlig ved atriebredde > 15 mm, selvom nogle forfattere bruger kategorien let (10-12 mm), moderat (13-15 mm) og svær (>15 mm). (1,5,6)

Ventrikulomegali defineres som "isoleret", hvis fosteret ikke har andre anomalier. Nogle af de tilfælde, som syner isoleret prænaltalt viser sig senere at have andre anomalier, specielt ved svær ventrikulomegali (7,8). Betegnelsen "isoleret" indikerer således at både den underliggende patofysiologi og ætiologi er uafklaret.

Hydrocefalus er betegnelsen for dilatation af hjernens ventrikelsystem på grund af øget tryk, oftest på baggrund af obstruktion. Ventrikulomegali er den korrekte betegnelse, når dilatationen skyldes andre årsager, som dysgenesi eller atrofi af hjernen. Da man ikke kan måle intrakranielt tryk (ICP) prænaltalt bliver de to betegnelser ofte brugt synonymt. Betegnelsen ventrikulomegali bruges i praksis oftest, når ventriklerne er let til moderat forstørrede (10-15 mm) og hydrocefalus, når målet er > 15 mm.

Afgrænsning af emnet:

Denne guideline omhandler prænatal diagnose af isoleret, mild ventrikulomegali – udredning og prognose.

Der vil blive lagt vægt på de elementer af udredningen, hvor der hidtil ikke har været konsensus, herunder gennemgang af den mest accepterede standardiserede målemetode af lateralventriklerne ved ULS og om der er indikation for MRI af fosterhjernen prænatalt.

Endelig omhandler den forventet outcome hos fostre med isoleret mild ventrikulomegali herunder specielt risiko for forringet motorisk og kognitiv funktion.

Litteratur søgningsmetode

Litteratursøgning afsluttet dato: 1. november 2015

Databaser der er søgt i: Pubmed, Cochrane, Up to Date

Søgetermer: Mesh og fritekst

Borderline ventriculomegaly; central nervous system; chromosome abnormalities; CMV; fetal malformations; fetal MRI; FNAIT; follow-up; isolated; karyotype; mild; neurodevelopmental; supra-pineal recess; toxoplasmosis; outcome; psychomotor delay; prenatal diagnosis; review; ultrasound; ventriculomegaly

Tidsperiode: 1980-2015

Sprogområde: engelsk

Evidensgradering

Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence, <http://www.cebm.net> (dansk oversættelse ved SST) er anvendt ved gradering af litteratur omhandlende udredning og opfølgning. Der er anvendt værktøjet AMSTAR kendt fra GRADE ved evaluering af litteratur omhandlende outcome.

Resumé af evidens

Evidensgrad

Forekomsten af isoleret mild ventrikulomegali ved 2. trimester skanning er relativ hyppig med en prævalens på 1-2 promille. (11)	3b
Der forekommer intraobserver variation i ventrikelmåling i ca. 10% af tilfældene. (12)	3b
Prænatalt findes der associerede strukturelle malformationer hos 10-76% af fostre med mild ventrikulomegali, hvoraf en del er CNS misdannelser, som først kan diagnosticeres i 3. trimester. (8,20-22)	3b
MRI har en bedre sensitivitet end ULS til diagnostik af CNS misdannelser associeret til mild ventrikulomegali. Sandsynligheden for at diagnosticere anden CNS afvigelse ved supplerende MRI varierer fra 5-50% afhængig af kvaliteten af den oprindelige neurosonografiske undersøgelse og GA. (1,25,26)	3a
Isoleret mild ventrikulomegali er forbundet med abnorm standard kromosomundersøgelse hos ca. 4-5%. (33-35)	3a
Ved isoleret mild ventrikulomegali afgiver CMA et abnormt resultat hos 8,7% og dette stiger til 14,8%, hvis der er andre misdannelser. (37)	3a
Prævalensen af infektion hos fostre med mild ventrikulomegali angives til < 2%,	

hvor CMV, toxoplasmose og (parvovirus) er de hyppigste og de fleste tilfælde vil have andre afvigende fund ved ULS. (38,40)	3b
Prænatal ICH er sjælden med en angivet incidens omkring 1:10000. (45-47)	3b
FNAIT er en sjælden årsag til prænatal mild ventrikulomegali og der vil i de fleste tilfælde være andre tegn på ICH ved ULS/MRI. (45,47,48)	3b
Postnalt diagnosticeres associerede cerebrale misdannelser hos op mod 7,4% af fostre med prænalt isoleret mild ventrikulomegali. (35)	3a
Risiko for progression af isoleret mild ventrikulomegali angives varierende og ligger mellem 3-16%. (6,10,20,50)	3a
Prævalensen af abnorm neurologisk udvikling hos børn med isoleret mild ventrikulomegali er 7,9 %, men afhængig af den neuropsykologiske evaluering og længden af opfølgning. (35)	3a
Der er øget risiko for abnormt neurologisk outcome ved ventrikulomegali på 12-15 mm, progression og ved asymmetrisk bilateral ventrikulomegali. (10,49,50,53,54)	3a

Udredning: neurosonografisk undersøgelse

Initialt er det vigtigt at afklare om der med sikkerhed er tale om ventrikulomegali, idet et ikke ubetydeligt antal af de fostre, der henvises til neurosonografisk undersøgelse på grund af mistanke om mild til moderat ventrikulomegali viser sig at have normale mål af lateralventriklerne, når de undersøges nærmere. (5)

Prævalensen af mild ventrikulomegali baseret på ovenstående kriterier angives til omkring 0,7% (10). Problemer med måling af lateralventriklerne kan også forklare den store variation i incidensen af isoleret mild ventrikulomegali, som i følge forskellige studier i lavrisiko populationer er angivet til mellem 1/50 og 1/1600 (6). Achiron et al fandt 8 tilfælde med mild isoleret ventrikulomegali ved prænatal screening af 5400 gravide i 16-22. uge (0,15%)(11). En sandsynlig estimering af prævalensen i en 2. trimester screenet population vurderes at ligge omkring 1-2 promille. (11) Det har ikke været muligt at finde publicerede undersøgelser af prævalens i en sikkert 1. trimester screenet population.

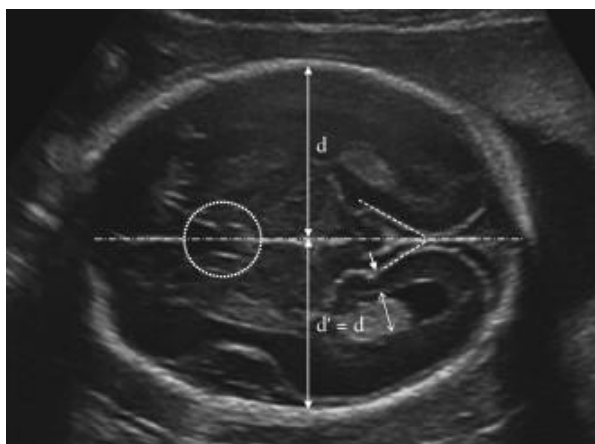
Levine et al (12) har vurderet problemet med variation i målingerne i en gennemgang af hyppighed og årsager til uoverensstemmelser ved diagnosen ventrikulomegali. De viste, at der hyppigt var forskelle i vurderingen af diagnosen ventrikulomegali mellem føtalmedicinske eksperter. Blandt fire erfarne neurosonografiske læger var der således uenighed i 10% af 196 tilfælde og man må forvente at dette problem er endnu større i en mindre erfaren føtalmedicinsk population.

Referencemetoden til sonografisk måling af lateralventriklerne er beskrevet af Cardoza et al i 1988 (2). Efterfølgende har Heiserman et al beskrevet de potentielle fejl ved den sonografiske målemetode (13). Den foretrukne diagnostiske teknik er måling af diameter af lateralventriklerne

svarende til atriet, men der har været forskellige vurderinger af den mest anvendelige og reproducerbare placering af kaliper.

I 2007 publicerede ISUOG guideline for den sonografiske undersøgelse af foster CNS, herunder ventrikelmåling, hvor målingen blev anbefalet udført på niveau med glomus af plexus choroideus, vinkelret på ventrikelkaviteten med placering af kalipers på indersiden af ventrikelvæggen i det transventrikulære plan. (14)

Efterfølgende har Guibaud i 2009 publiceret et forslag til standardisering af metoden for ventrikelmåling og vurdering af ventrikulomegali. (5)



Figur 1:
Standardisering af ventrikelmåling med de fem kriterier for metode til billede scoring (Tabel 1 nedenfor) illustreret hos et normalt foster i 22. uge.
1. kriterium: midtlinjen er vinkelret på ULS strålen med ens afstand til kranieknoglen i begge sider ($d=d'$).
2. kriterium: anteriore og posteriore landemærke ses tydeligt.
3. kriterium: målingen foretages ud for den dybeste del af sulcus parieto-occipitalis.
4. og 5. kriterium: placering af kalipers og billede forstørrelse.
(Guibaud et al, 2015)

Han foreslog en metode til billede scoring, som byggede på de tidligere publicerede rekommandationer, herunder den metode, som initialt blev beskrevet af Cardoza et al. (2) Scoringmetoden baseres på to sæt af kriterier (tre primære og to sekundære), som er opsummeret nedenfor i tabellen:

Table 1 Criteria to establish the presence of ventriculomegaly: image-scoring method (from Guibaud⁵)

Criterion	Score	Anatomical/technical requirements
Primary criteria		
1. Strict axial plane	0–2	1a. Midline structures equidistant from proximal and distal calvarial margins 1b. Midline perpendicular to ultrasound beam
2. Adequate anatomical level	0–1	Anterior landmark: cavum septi pellucidi or fornix columns Posterior landmark: fluid-filled triangular V-shape of the ambient cistern
3. Location of the atrium	0–1	Measurement performed opposite the internal parieto-occipital sulcus
Secondary criteria		
4. Caliper placement	0–2	4a. Measurement perpendicular to inner and outer borders of the ventricle 4b. 'On to on' measurement (junction of ventricular lumen and ventricular wall)
5. Adequate image size	0–1	Axial transventricular plane occupying the whole screen with visualization of both proximal and distal calvarial margins

Maximum total score is 7. Criteria 1–5 are illustrated in Figure 1.

Det første sæt kriterier evaluerer kvaliteten af det aksiale plan, det anatomiske niveau og det sted hvor atriebredden måles, hvor kriterium 3 angiver et pålideligt anatomisk landemærke til måling af atriebredden i form af den parieto-occipitale sulcus, som kan ses ultrasonisk som en let depression på hemisfærens indre afgrænsning fra 20. gestationsuge.

Det andet sæt kriterier garanterer en høj målekvalitet ved korrekt placering af kalipers og optimal forstørrelse af billedet. Kalipers skal således placeres vinkelret på den indre og ydre afgrænsning af

ventrikellumen, dvs. ”on to on” eller berøre den indre afgrænsning af ventrikelvæggen, som det tidligere er beskrevet i ISOUG guideline. (14)

Denne billede scorings metode har til formål at forbedre målingen af ventriklerne, som er specielt vigtig, når størrelsen ligger tæt på cut-off og ved follow-up senere i graviditeten. Guidelinegruppen anbefaler således anvendelse af denne standardiserede metode til måling af lateralventriklerne for at optimere den anatomiske landmærkning, men uden anvendelse af et egentligt pointsystem.

Kvalitative metoder kan anvendes supplerende til vurdering af lateralventriklerne. Det drejer sig om ”dangling choroid”, hvor plexus choroideus ses at falde fremad mod den laterale ventrikelvæg (15) og ratio mellem plexus choroideus væv og mængden af cerebrospinalvæske, hvor plexus under normale omstændigheder fylder 50-100% af lateralventriklen. (16,17)

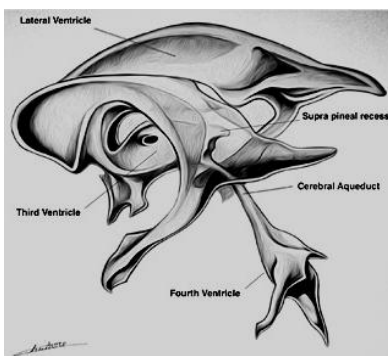
Disse kvalitative metoder er subjektive og i højere grad afhængige af undersøgerens ekspertise, hvorfor kvantitativ vurdering foretrækkes.

Der ses nogen grad af asymmetri af lateralventriklerne i den menneskelige hjerne, som undertiden kan diagnosticeres prænatalt (18). Asymmetrien alene har formentlig ingen klinisk relevans, når begge ventrikler har normal størrelse. Asymmetriske ventrikler defineres ved en forskel i ventrikelbredde på > 2 mm, hvor den største ventrikel måler < 10 mm. Unilateral ventrikulomegali eller asymmetrisk ventrikulomegali defineres ved asymmetriske ventrikler, hvor den ene af ventriklerne måler ≥ 10 mm. (19)

Når diagnosen ventrikulomegali er stillet, er der indikation for en grundig neurosonografisk undersøgelse ved en erfaren føtalmediciner, for at afgøre om der er associerede malformationer, hvilket rapporteres i 10-76 % af tilfældene i litteraturen (8,20-22). Den neurosonografiske undersøgelse bør inkludere en detaljeret evaluering af lateralventriklerne, 3. og 4. ventrikel incl. akvadukten, fissa Sylvii, corpus callosum, germinal matrix regionen, cerebellum og den cerebellare vermis. (14)

Der bør undersøges for tegn til obstruktiv ventrikulomegali, idet dette har betydning for forløb og outcome. 3. ventrikel har to recesser ved den posteriore afgrænsning: en mindre recessus pineale dybt i relation til corpus pineale og en større SPR, som ligger under splenium af corpus callosum i tæt relation til cisterna quadrigeminalis. SPR måler normalt 1-3 mm i højde og længde.

Ultrasoniske tegn på dilatation af SPR er tegn på øget ICP. En forstørret SPR er ikke altid patologisk, idet dette kan ses hos 2% som en normal anatomisk variant af 3. ventrikel. I visse patologiske tilfælde forstørres SPR pga. øget ICP, hvor det fungerer som et ”tryk divertikel” i 3. ventrikel. I en retrospektiv opgørelse af fem prænatalt diagnosticerede tilfælde med ventrikulomegali og dilateret SPR fandt man postnatalt obstruktiv årsag til ventrikulomegalien hos alle. I to af tilfældene var ventrikulomegalien initialt mild og forværredes ved follow-up senere i graviditeten. (23)



Figur 2

Skematisk illustration af ventrikelsystemet. Recessus supra-pinealis er beliggende ved den øvre afgrænsning af 3. ventrikel bagtil. (Azzi et al, 2014)

Øvrige tegn på obstruktiv ventrikulomegali er forstørret HO, reduktion af de pericerebrale hulrum og fenestrering af CSP, som sjældent er til stede ved tidlig obstruktiv ventrikulomegali.

Der skal desuden foretages en detaljeret gennemgang af hele fosterets anatomi for at afklare om der er misdannelser udenfor CNS, herunder fosterherteskaning.

Guibaud et al har foreslået anvendelse af et sæt af ætiologiske, diagnostiske redskaber (24). Disse redskaber er initialt udviklet til ULS undersøgelse, men kan ligeledes anvendes til MRI analyse og bør anvendes vejledt af den konkrete kliniske kontekst.

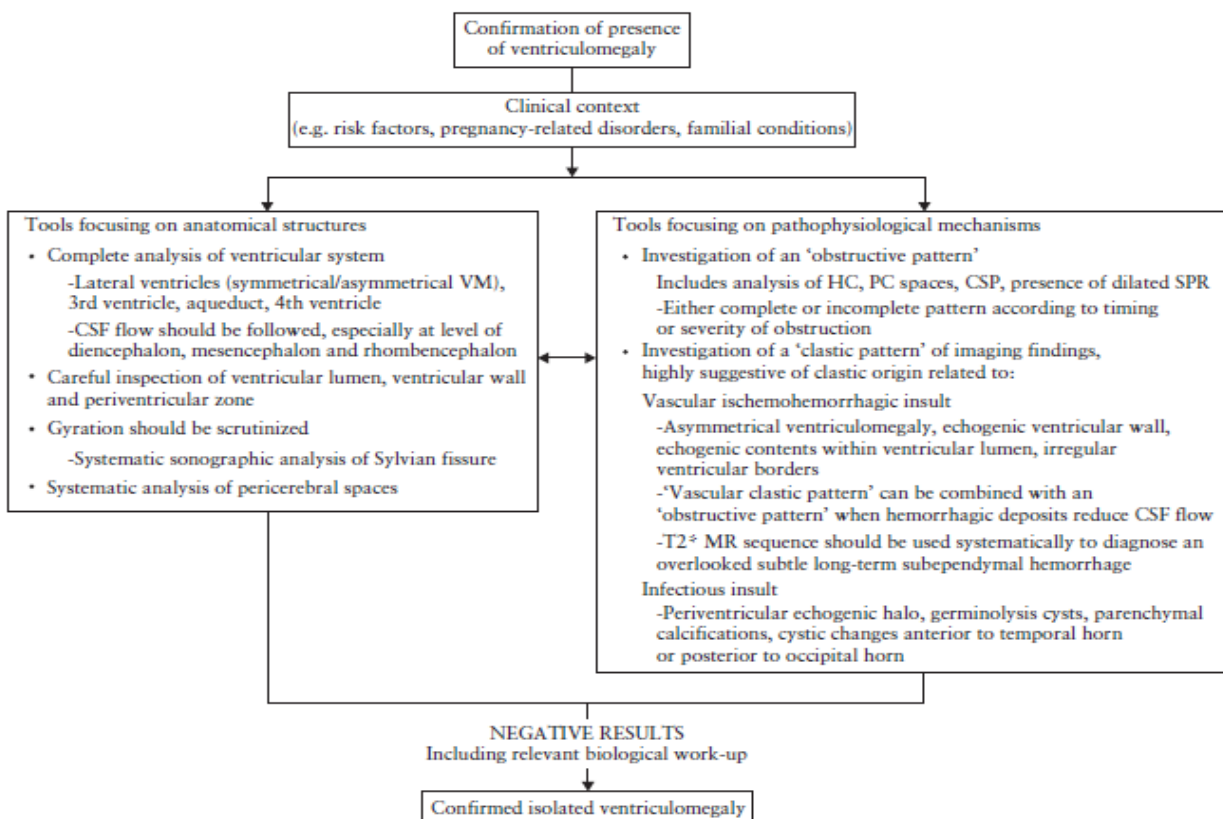


Figure 11 Diagnostic algorithm based on a set of etiological diagnostic tools to elucidate 'isolated' ventriculomegaly (VM). CSF, cerebrospinal fluid; CSP, cavum septi pellucidi; HC, head circumference; MR, magnetic resonance; PC, pericerebral; SPR, suprapineal recess.

Udredning: MRI

MRI kan anvendes til at identificere eventuelt underliggende CNS misdannelser, som ikke er diagnosticeret ved ULS. Ved tilfælde af isoleret ventrikulomegali (med normal karyotype) kan man supplere med MRI, fordi kortikale malformationer og andre potentielt betydende defekter (migrationsdefekter og porencefali) kan være vanskelige at diagnosticere ved ULS, men der er ingen konsensus omkring dette (25,26). Sandsynligheden for at finde en anden afvigelse ved MRI afhænger hovedsageligt af kvaliteten af den oprindelige neurosonografiske undersøgelse og den GA, hvor undersøgelsen foretages og varierer således fra 5-50% i forskellige undersøgelser. (1,25-30)

Griffiths et al (1) fandt i en stor serie med 147 fostre med isoleret ventrikulomegali ved ULS, at MRI bekræftede diagnosen i 122 tilfælde (83%) og detekterede yderligere CNS misdannelser hos

25 (17%). I 12 tilfælde medførte MRI en ændret klassificering af graden af ventrikulomegali. De associerede misdannelser der blev diagnosticeret ved MRI blev fundet hos 5/90 fostre (6%) med let ventrikulomegali (10-12 mm), 4/29 fostre (14%) med moderat ventrikulomegali (13-15 mm) og 16/28 fostre (57%) med svær ventrikulomegali (>15mm). Den hyppigste misdannelse, der blev diagnosticeret ved MRI var CCA, som udgjorde 11 ud af de 25 tilfælde. I en stor andel af tilfældene ville diagnosticering af associeret afvigelse have ført til signifikant ændring af den kliniske vurdering. MRI blev foretaget ved GA 20-24 uger hos 99 fostre, hvor man fandt associerede CNS misdannelser hos 9 fostre (9%) og heraf var de 5 tilfælde CCA. Hos gruppen med MRI foretaget >25 uger blev der påvist associeret CNS afvigelse hos 33% af fostrene, hvor CCA ligeledes var det hyppigste fund.

I et review af Rossi et al fra 2014 (25), hvor der var inkluderet 13 studier bekræftede MRI den ultrasoniske diagnose hos 65,4% af fostrene og tilførte yderligere information hos 22,1% overvejende tilfælde med midtlinje defekter. Hos 18,4% af fostrene viste MRI komplicerende CNS afvigelser og hos 30% var MRI fundene så forskellige, at den kliniske håndtering blev ændret. Man fandt i en minoritet af tilfældene at postnatal undersøgelse viste CNS afvigelser, der ikke var fundet prænatalt ved MRI og yderligere hos 2,5% af fostrene falsk-positiv MRI diagnose. ULS var bedre end MRI i 2% af tilfældene.

De fleste af undersøgelseerne i reviewet er dog fra før 2007, hvor ISUOG publicerede guideline for den neurosonografiske undersøgelse og en beskrivelse af protokol for ULS foreligger således kun i tre af de inkluderede undersøgelser. I modsætning til dette var de anvendte sekvenser og planer ved MRI beskrevet i alle tilfældene.

Flere føtalmedicinske eksperter har således anført, at man i reviewet vurderer usammenlignelige modaliteter og at hvis indikationen for MRI er korrekt, er den kliniske relevans af denne supplerende undersøgelse væsentlig lavere (31,32). Det anføres derfor at hvert center bør udvikle sine egne guidelines vedrørende indikation for MRI baseret på personlige erfaringer og eksisterende ekspertise i ULS og MRI.

Arbejdsgruppen anbefaler på baggrund af ovenstående, at der overvejes supplerende MRI ved formodet isoleret mild ventrikulomegali. Der foreligger ingen studier, der direkte belyser den diagnostiske værdi af MRI ved GA 20-22, men man må formode, at den er lavere end i 3. trimester. Det anbefales ikke rutinemæssigt at foretage fornyet MRI i 3. trimester, med mindre der er progression til svær ventrikulomegali (>15mm).

En bekræftelse af isoleret mild ventrikulomegali ved MRI prænatalt øger sandsynligheden for, at den neurologiske udvikling vil være normal ved langtidsopfølgning, hvorimod diagnosticering af yderligere CNS malformationer vil øge risikoen for neurologisk skade, herunder forsinket udvikling, hvor data for outcome vil blive gennemgået senere i guideline.

Udredning: genetik

Overordnet er isoleret mild ventrikulomegali forbundet med abnorm standard kromosomundersøgelse hos ca. 4-5% (33-35). Risikoen er højere ved svær (>15 mm) ventrikulomegali og hvis der påvises øvrige misdannelser. I de fleste tilfælde findes trisomier eller triploidi. Agethokleous et al (36) finder, at der er en 3,8 gange øget risiko for trisomi 21 ved fund af isoleret ventrikulomegali.

Ifølge OMIM-databasen (Online Mendelian Inheritance in Man) indgår ventrikulomegali i en lang række kendte genetiske syndromer. Udover monogene sygdomme er der i denne gruppe flere mikrodeletionssyndromer, der ikke kan detekteres ved standard kromosomanalyse (fx 1p36 deletions syndrom og 3q13.21 deletionsyndrom).

I et stort amerikansk studie undersøgte man det diagnostiske udbytte af prænatal CMA i forhold til standard kromosomanalyse ved abnorme ultralydsfund. Ved isoleret ventrikulomegali var der sammenlignet med standard kromosomundersøgelse signifikant flere abnorme fund ved CMA på 8,7% (baseret på 24 tilfælde), og signifikant flere abnorme fund ved CMA på 14,8% (baseret på 93 tilfælde) hvis der udover ventrikulomegali var andre misdannelser. (37)

Det anbefales, at der ved fund af isoleret mild ventrikulomegali tilbydes AC med CMA da denne analyse både kan detektere trisomier, som vil være det hyppigste fund, og submikroskopiske kromosomafvigelser. Der vil derfor være et øget diagnostisk udbytte i forhold til standard kromosomanalyse. Det forventes at det samlede diagnostiske udbytte vil være 5-8%.

Hvis der påvises øvrige misdannelser kan det videre udredningsforløb evt. planlægges i samarbejde med Klinisk Genetisk afdeling.

Udredning: infektion

Prævalensen af infektion hos fostre med mild ventrikulomegali angives til < 2%.

CMV, Toxoplasmose og (parvovirus) er de hyppigste infektioner og der vil i de fleste tilfælde være andre afvigende fund ved ULS (38,39) I et retrospektivt studie af Pasquini et al (40) foretog man serologisk undersøgelse på 137 gravide, hvor fostrene havde isoleret mild ventrikulomegali og fandt at 6 havde en positiv IgM titer for parvovirus og efterfølgende parvovirus PCR i fostervand viste ét afficeret foster. Seks gravide havde positiv CMV IgM titer, hvor PCR i fostervand viste ét afficeret foster.

CMV er den hyppigste årsag til kongenit infektion, hvor prævalensen er 0,4%-2,3% hos levendefødte (39). Infektion hos fosteret ses både efter primær og sekundær infektion, risiko for overført smitte til fosteret er størst efter primær infektion, hvor der kan ses føtal involvering i op til 40%. De klassiske ULS fund svarende til CNS ved CMV infektion er ventrikulomegali med periventrikulær halo, periventrikulære forkalkninger, pseudocyster, intraventrikulære synekkier, kortikale malformationer og mikrocefali, men ventrikulomegali kan ses som det eneste fund i de tidlige stadier af infektionen. Et retrospektivt studie af Picone et al (41) rapporterede ULS og MRI fund hos 38 fostre med kendt CMV infektion. 14 af disse havde CNS forandringer, de 9 havde ventrikulomegali, heraf var to isoleret.

Toxoplasmose er en af de hyppigste parasitinfektioner hos mennesker og kan hos gravide overføres til fosteret og medføre kongenit toxoplasmose. Incidensen af maternel infektion under graviditeten er mellem 1 til 8 pr 1000 graviditeter (42). Andelen af fostre der smittes i graviditeten øges med stigende gestationsalder. Omvendt er risikoen for symptomer af kongenit toxoplasmose større, jo tidligere i graviditeten fostret er blevet smittet (43). De klassiske ULS fund ved toxoplasmose infektion er udover ventrikulomegali andre CNS afvigelser som forkalkninger, nekrose og forkalkninger i retina.

Ventrikulomegali er beskrevet associeret med parvovirus B19 infektion (40), men forekomsten af ventrikulomegali hos fostre inficeret med parvovirus er ikke sikkert større end i baggrundsbefolkningen.

Ved mistænkt infektion anbefaler arbejdsgruppen, at der foretages serologisk undersøgelse hos den gravide for CMV, toxoplasmose og parvovirus. Der bør suppleres med AC med PCR for CMV og toxoplasmose DNA pga. forekomst af falsk negativ IgM og sensitiviteten ved invasiv diagnostik synes at være højere efter GA 20-21. (44)

Udredning: blødning

Prænatal ICH kan ses ved koagulationsdefekter hos fosteret, maternel traume, TTTS og non-immun hydrops føtalis. I mange tilfælde er årsagen dog ukendt (45). Føtal og neonatal alloimmun trombocytopeni (FNAIT) er en sjælden årsag til prænatal ventrikulomegali. Incidensen af FNAIT angives til omkring 1:1000-2000 levende fødte, men prænatal ICH er meget sjælden med en incidens omkring 1:10000 graviditeter. (46)

I den kaukasiske befolkning skyldes FNAIT oftest maternel alloimmunisering mod trombocytantigenet HPA-1a. Den mest alvorlige komplikation til FNAIT er intrakraniell blødning (ICH), hvor de ultrasoniske tegn er ekstremt varierende afhængig af blødningens lokalisering og alder og kan være vanskelige at differentiere fra andre intrakranielle læsioner. En massiv intraparenchymatøs blødning kan ses som en irregulær, hyperekkogen proces. Ved ældre blødninger kan der ses porencefaliske cyster og forkalkninger. Blødning ud i ventrikelsystemet kan ses på ULS som en ekkogen afgrænsning af ventriklerne og denne blødning kan føre til obstruktion af aquadukten med udvikling af ventrikulomegali. (47)

Arbejdsgruppen anbefaler screening for maternelle trombocytantistoffer, hvis der ved en tilsyneladende isoleret mild ventrikulomegali er tegn til hæmorrhagisk årsag. (48)

Outcome

Ved gennemgang af litteraturen fandtes en systematisk oversigtsartikel af Pagani et al fra 2014 (35) med overskriften: Neurodevelopmental outcome in isolated mild fetal ventriculomegaly: Systematic review and meta-analysis. Kvaliteten af oversigtsartiklen blev vurderet ved brug af AMSTAR (GRADE) og fundet af høj kvalitet.

Artiklen inkluderer 20 undersøgelser (35), som i alt indeholder 699 cases med isoleret mild ventrikulomegali, defineret som ventrikulomegali på 10-15 mm, hvor der ikke er associerede fund (abnorm karyotype, andre strukturelle misdannelser eller infektion) præ- eller postnatalt.

Oversigtsartiklen undersøger neurologisk outcome ved isoleret mild ventrikulomegali samt prævalensen af prænatal falsk negativ billeddiagnostik af CNS.

Artiklen konkluderer, at **7,9% af fostre med isoleret mild ventrikulomegali har en grad af neurologisk udviklingshæmning.**

I 9 af de 20 refererede undersøgelser foretog man systematisk ULS eller MRI af CNS postnatalt og fandt yderligere associerede CNS-misdannelser hos 7,4% af fostrene.

Der er stor heterogenitet mellem de enkelte undersøgelser, hvad angår anvendt metode til bestemmelse af den neurologiske udvikling. Fælles for metoderne er, at de alle sammenholder det enkelte barns udvikling med den normale alderssvarende udvikling. Neurologisk outcome beskrives som abnormt, når det ikke er alderssvarende. I langt de fleste beskrevne tilfælde er der tale om mild forsinket udvikling, i færre tilfælde er der tale om moderat til svær mental retardering.

I Tabel 1 og 2 ses en oversigt over de enkelte artiklers design, inklusionkriterier, outcome, anvendte test og tidspunkt for follow-up. I tabel 3 ses en oversigt over de associerede CNS-misdannelser, man fandt postnatalt.

I den situation, hvor man skal informere om risikoen for neurologisk handicap hos et foster med tilsyneladende isoleret mild ventrikulomegali ved 18-22 ugers skanningen, vil risikoen sandsynligvis være større end 7,9%, idet nogle af fostrene vil have associerede CNS-misdannelser, som ikke diagnosticeres prænatalt.

Prognostiske faktorer for outcome:

Størrelsen af mild ventrikulomegali:

Vergani et al (10) samler resultaterne fra 3 serier med i alt 90 fostre med mild ventrikulomegali og finder signifikant færre børn med forsinket neurologisk udvikling, der havde prænatal mild ventrikulomegali mellem 10 og 12 mm i forhold til børn, der havde prænatal mild ventrikulomegali mellem 12 og 15 mm. Henholdsvis 2,7% og 23,5%.

Pilu et al (49) har ligeledes samlet resultaterne af 9 serier med i alt 141 fostre med mild ventrikulomegali og finder signifikant færre børn med abnorm neurologisk udvikling, der havde prænatal ventrikulomegali mellem 10 og 12 mm sammenlignet med børn, der havde prænatal ventrikulomegali mellem 12 og 15 mm. Henholdsvis 3,8% og 13,9%.

Gaglioti et al (20) beskriver 54 cases med isoleret mild ventrikulomegali. Heraf havde 44 ventrikulomegali mellem 10 og 12 mm og 10 ventrikulomegali mellem 12 og 15 mm. Af de 44 cases mellem 10 og 12 mm havde 74,1% normalt outcome, 4,5% mildt handicap og 2,7% svært handicap. Af de 10 cases mellem 12 og 15 mm havde 60% normalt outcome, 20% mildt handicap og ingen svært handicap.

Ouahba et al (50) beskriver 101 cases med isoleret mild ventrikulomegali, hvoraf 89 havde normalt outcome og 12 abnormt outcome. De fandt at gruppen med normalt outcome gennemsnitligt havde mindre ventrikulomegali end gruppen med abnormt outcome.

Forfatterne er åledes enige om, at at jo større ventrikulomegali desto større risiko for abnorm neurologisk outcome.

Regression eller progression af ventrikulomegali:

Patel et al (51) beskriver 44 cases med mild ventrikulomegali. 26 af fostrene blev fulgt med gentagne UL-skanninger. Ventrikulomegalien forsvandt i 10 (38%) af tilfældene og den forblev status quo i 16 (62%) af tilfældene. Han fandt forsinket udvikling hos 1 barn ud af 10, hvor ventrikulomegalien var forsvundet og hos 3 ud af 16, hvor den var status quo.

Vergani et al (10) beskriver 48 cases med mild ventrikulomegali. 28 af 48 cases (58%) forbliver stabile. 16 af 48 cases (38%) normaliseres. Alle fostre i de 2 grupper udvikler sig normalt ved postnatal follow-up. Kun 4 cases progredierer, her har 2 fostre DS, 1 aquaductstenose og må have anlagt shunt og en udvikler sig normalt.

Mercier et al (52) beskriver 26 cases med mild ventrikulomegali, hvor ventrikulomegalien forsvandt i 38% af tilfældene. Alle børn med regression af ventrikulomegalien havde normalt outcome. Af de resterende børn, hvor atrium i lateralventriklerne målte mellem 10 og 16 mm på fødselstidspunktet, havde 11 normalt outcome og 4 abnormt neurologisk outcome.

Signorelli et al (53) undersøgte 60 cases med ventrikulomegali mellem 10 og 12 mm. I 18 tilfælde regredierede ventrikulomegalien og i 42 cases var den konstant. Alle cases havde normalt outcome.

Gaglioti (20) beskriver ligeledes at blandt de cases, hvor der sker en regression af ventrikulomegalien, er der flere normale outcome sammenlignet med cases, hvor ventrikulomegalien er stabil. Der er ingen cases med ventrikulomegali mellem 10 og 12 mm, som forværres, derimod forværres 8 af 28 cases med ventrikulomegali mellem 12 og 15

Ouahba et al (50) beskriver at progression af ventrikulomegali > 3 mm gennem graviditeten er associeret med forværring af outcome, idet de fandt at 25% at cases med abnormt outcome havde progression af ventrikulomegalien gennem graviditeten sammenlignet med kun 3,3% af cases med normalt outcome.

Undersøgelserne viser således, at der ved regression af ventrikulomegali er en bedre prognose hvad angår neurologisk outcome i modsætning til, at der ved progression er en dårligere prognose, hvad angår neurologisk outcome.

Asymmetrisk eller symmetrisk ventrikulomegali:

Ouahba et al (50) finder abnormt outcome hos 50% af cases med bilateral asymmetrisk ventrikulomegali, hos 7,5% af cases med unilateral ventrikulomegali og endeligt hos 10% af cases med symmetrisk ventrikulomegali. Samme fund gøres af Falip (54) og Signorelli (53). Denne forskel er statistisk signifikant.

Køn:

Pilu et al (49) har samlet resultaterne af 9 serier indeholdende 96 fostre med mild ventrikulomegali, hvor kønnet var oplyst. De finder en overhyppighed af drengefostre med mild ventrikulomegali i forhold til pigefostre, 68% versus 32%. Derimod ses signifikant flere piger med prænatal mild ventrikulomegali at have abnorm neurologisk udvikling sammenlignet med drenge, 22,6% versus 4,6%.

Melchiorre et al (6) har samlet cases fra flere undersøgelser og finder, at der er en overhyppighed af drengefostre med mild ventrikulomegali sammenlignet med pigefostre, idet forholdet er 1,7 til 1. De finder ligeledes en tendens til, at pigefostre har en værre prognose end drengefostre, idet de finder forsinket neurologisk udvikling hos 10,7% af pigerne og kun hos 5,6% af drengene. Denne forskel er imidlertid ikke signifikant.

Undersøgelserne viser en tendens til at der er flere piger med mild ventrikulomegali, som har abnormt neurologisk outcome sammenlignet med drenge med mild ventrikulomegali.

Opfølgning: graviditet

Langt de fleste fostre med en atriebredde på 10-12 mm regredierer eller forbliver stabile gennem graviditeten. (53)

Progression i ventrikelbredden defineres som en øgning af ventrikelbredden på ≥ 3 mm gennem graviditeten, dette forekommer hos mellem 3-16% af fostre med isoleret mild ventrikulomegali (6,10,20,50). Der anbefales derfor ultrasonisk kontrol af fostre med 3-4 ugers interval gennem hele graviditeten for at diagnosticere de tilfælde, som progredierer og evaluere eventuelle nyttilkomne CNS forandringer, som kan have betydning for planlægning af fødsel og den postnatale opfølgning. De fleste børn med isoleret mild ventrikulomegali har et normalt HO, der er derfor ikke en øget risiko for disproprio i forbindelse med fødslen og sectio anbefales derfor ikke, med mindre der er andre indikationer for dette.

Opfølgning: postnatal

Fostre med mild ventrikulomegali bør fødes på obstetrisk afdeling med tilknyttet børneafdeling. Der er normalt ikke behov for, at der er pædiater med til selve fødslen, men der skal være mulighed for at tilkalde børnelæge ved behov.

Børn født med mild ventrikulomegali bør undersøges af pædiater indenfor de første levedøgn med stillingtagen til plan for opfølgning i børneambulatoriet.

ULS af cerebrum foretages inden for den første leveuge, formentlig inden udskrivelse, dette mhp. mål af ventrikel index og HO som udgangspunkt samt at planlægge tidspunkt for første ambulante kontrol, hvis ULS bekræfter ventrikulomegali.

Afhængig af ULS fund planlægges opfølgende kontrol (klinik, HO og ULS) og den efterfølgende kontrol planlægges herefter ud fra de kliniske fund.

Ved abnorme fund afhænger den videre udredning af, hvilken udredning der er foretaget prænatalt. (infektion, alloimmun trombocytopeni, genetik) og opfølgende MRI kan ligeledes være indiceret.

Implementering

Guidelinegruppen foreslår:

1. Revision af indholdet af 2. trimester screeningen vedrørende CNS
2. Etablering af retningslinjer for indholdet af den neurosonografiske undersøgelse
3. Etablering af undervisning i neurosonografisk undersøgelse, arbejdsgruppen deltager gerne i planlægning af dette.
4. Etablering af national CNS netværksgruppe med fokus på udvikling indenfor området.

Kodning

DQ048E Ventrikulomegali atriet 10-15 mm

Referenceliste

1. Griffiths PD, Reeves MJ, Morris JE, Mason G, Russell SA, Paley MNJ, Whitby EH. 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.
2. Cardoza JD, Goldstein RB, Filly RA. Exclusion of fetal ventriculomegaly with a single measurement: the width of the lateral ventricular atrium. *Radiology* 1988; 169:711-714.
3. Pilu G, Reece EA, Goldstein I, Hobbins JC, Bovicelli L. Sonographic evaluation of the normal developmental anatomy of the fetal cerebral ventricles:II.The atria. *Obstet Gynecol* 1989; 73:250-255.
4. Farrell AF, Hertzberg BS, Kliewer MA, Harris L, Paine SS. Fetal lateral ventricles: reassessment of normal values for atrial diameter at US. *Radiology* 1994; 193:409-411.
5. Guibaud L. Fetal cerebral ventricular measurement and ventriculomegaly: time for procedure standardization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34:127-130.
6. Melchiorre K, Bhide A, Gika AD, Pilu G, Papageorghiou AT. Counseling in isolated mild fetal ventriculomegaly. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34:212-224.
7. Hannon T, Tennant PWG, Rankin J, Stephen CR. Epidemiology, natural history, progression and postnatal outcome of severe fetal ventriculomegaly. *Obstet Gynecol* 2012; 120:1345-1353.
8. Davis GH. Fetal hydrocephalus. *Clin Perinatol* 2003; 30:531-539.
9. Malinger G, Lev D, Ben-Sira L, Hoffmann C, Herrera M, Vinals F, Vinkler H, Ginath S, Biran-Gol Y, Kidron D, Lerman-Sagie T. Can syndromic macrocephaly be diagnosed in utero? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37:72-81.

10. Vergani P, Locatelli A, Strobelt N, Cavallone M, Ceruti P, Paterlini G, Ghidini A. Clinical outcome of mild fetal ventriculomegaly. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:218-222.
11. Achiron R, Schimmel M, Achiron A, Mashiach S. Fetal mild idiopathic lateral ventriculomegaly: is there a correlation with fetal trisomi? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993; 3:89-92.
12. Levine D, Feldman HA, Tannus JFK, Estroff JA, Magnino M, Robson CD, Poussaint TY, Barnewolt CE, Mehta TS, Robertson RL. Frequency and cause of disagreements in diagnoses for fetuses referred for ventriculomegaly. *Radiology* 2008; 247:516-527.
13. Heiserman J, Filly RA, Goldstein RB. Effect of measurement errors on sonographic evaluation of ventriculomegaly. *J Ultrasound Med* 1991; 10:121-124.
14. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology Education Committee. Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the “basic examination” and the “fetal neurosonogram”. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29:109-116.
15. Cardoza JD, Filly RA, Podrasky AE. The dangling choroid plexus: a sonographic observation of value in excluding ventriculomegaly. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 151:767-770.
16. Pilu G, Palma LD, Romero R, Bovicelli L, Hobbons JC. The fetal subarachnoid cisterns: an ultrasound study with report of a case of congenital communicating hydrocephalus. *J Ultrasound Med* 1986; 5:365-372.
17. Hilbert PL, Hall BE, Kurtz AB. The atria of the fetal lateral ventricles: A sonographic study of normal atrial size and choroid plexus volume. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 164:731-734.
18. Achiron R, Yagel S, Rotsterin Z, Inbar O, Mashiach S, Lipitz S. Cerebral lateral ventricular asymmetry: is this a normal ultrasonographic finding in the fetal brain? *Obstet Gynecol* 1997; 184:233-237.
19. Sadan S, Malinger G, Schweiger A, Lev D, Lerman-Sagie T. Neuropsychological outcome of children with asymmetric ventricles or unilateral mild ventriculomegaly identified in utero. *BJOG* 2007; 114:596-602.
20. Gaglioti P, Danelon D, Bontempo S, Mombò, Cardaropoli S, Todros T. Fetal cerebral ventriculomegaly: outcome in 176 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25:372-377.
21. Gaglioti P, Oberto M, Todros T. The significance of fetal ventriculomegaly: etiology, short- and long-term outcomes. *Prenat Diagn* 2009; 29: 381-388.
22. Sethna F, Tennant PWG, Rankin J, Robson SC. Prevalence, natural history and clinical outcome of mild to moderate ventriculomegaly. *Obstet Gynecol* 2011; 117:867-876.
23. Azzi C, Giaconia MB, Lacalm A, Massoud M, Gaucherand P, Guibaud L. Dilatation of the supra-pineal recess on prenatal imaging: early clue for obstructive ventriculomegaly downstream of the third ventricle. *Prenat Diagn* 2014; 34:394-401.

24. Guibaud L, Lacalm A. Etiological diagnostic tools to elucidate 'isolated' ventriculomegaly. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46:1-11.
25. Rossi AC, Prefumo F. Additional value of fetal magnetic resonance imaging in the prenatal diagnosis of central nervous system anomalies: a systematic review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44:388-393.
26. Parazzini C, Righini A, Daneda C, Arrigoni F, Rustico M, Lanna M, Triulzi F. 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.
27. Benacerraf BR, Shipp TD, Bromley B, Levine D. What does magnetic resonance imaging add to the prenatal sonographic diagnosis of ventriculomegaly? *J Ultrasound Med* 2007; 26:1513-1522.
28. Salomon LJ, Ouahba J, Delezoide AL, Vuillard E, Oury JF, Sebag G, Carel C. Third-trimester fetal MRI in isolated 10- to 12-mm ventriculomegaly: is it worth it? *BJOG* 2006; 113:942-947.
29. Paladini D, Quarantelli M, Sglavo G, Pastore G, Cavallaro A, Armiento MRD, Salvatore M, Nappi C. Accuracy of neurosonography and MRI in clinical management of fetuses referred with central nervous system abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44:188-196.
30. Whitby EH, Paley MNJ, Sprigg A, Rutter S, Davies NP, Wilkinson ID, Griffiths PD. Comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging in 100 singleton pregnancies with suspected brain abnormalities. *BJOG* 2004; 111:784-792.
31. Malinger G, Lerman-Sagie T. Re: Additional value of fetal magnetic resonance imaging in the prenatal diagnosis of central nervous system anomalies. A systematic review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45:236-237.
32. Paladini D. Re: Additional value of fetal magnetic resonance imaging in the prenatal diagnosis of central nervous system anomalies. A systematic review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45:625-626.
33. Gezer C, Ekin A, Ozeren M, Taner CE, Ozer O, Koc A, Bilgin M & Gezer NS. Chromosome abnormality incidence in fetuses with cerebral ventriculomegaly. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2014; 34:387-391.
34. Weichert J, Hartge D, Krapp M, Germer U, Gembruch U, Axt-Fliedner R. Prevalence, characteristics and perinatal outcome of fetal ventriculomegaly in 29,000 pregnancies followed at a single institution. *Fetal Diagn Ther* 2010; 27: 142-148.
35. Pagani G, Thilaganathan B, Prefumo F. Neurodevelopmental outcome in isolated mild fetal ventriculomegaly: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44:254-260.
36. Agathokleous M, Chaveeva P, Poon LCY, Kosinski P, Nicolaides KH. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41:247-261.

37. Donnelly JC, Platt LD, Rebarber A, Zachary J, Grobman WA, Wapner RJ. Association of Copy Number Variants With Specific Ultrasonographically Detected Fetal Anomalies. *Obstet Gynecol* 2014; 124(1):83-90.
38. Devaseelan P, Cardwell C, Bell B, Ong S. Prognosis of isolated mild to moderate fetal cerebral ventriculomegaly: a systematic review. *J Perinat Med* 2010; 38:401-409.
39. Bailao LA, Osborne NG, Rizzi MC, Bonilla-Musoles F, Duarte G, Bailao TC. Ultrasound markers of fetal infection part 1: viral infections. *Ultrasound Q* 2005; 21:295–308.
40. Pasquini L, Masini G, Gaini C, et al. The utility of infection screening in isolated mild ventriculomegaly: an observational retrospective study on 141 fetuses. *Prenat Diagn* 2014; 34:1295-1300.
41. Picone O, Simon I, Benachi A, Brunelle F, Sonigo P. Comparison between ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of fetal cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn* 2008; 28:253-258.
42. Gilbert RE, Peckham CS. Congenital toxoplasmosis in the United Kingdom: to screen or not to screen? *J Med Screen* 2002; 9:135-141.
43. Syrocot (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group, Thiebaut R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2007; 369(9556):115-122.
44. Benoist G, Leruez-Ville M, Magny JF, Jacquemard F, Salomon LJ, Ville Y. Management of pregnancies with confirmed cytomegalovirus fetal infection. *Fetal Diagn Ther* 2013; 33:203-214.
45. Kutuk MS, Ozgun MT, Uludag S, Dolanbay M, Poyrazoglu HG, Tas M. Postnatal outcome of isolated, nonprogressive, mild borderline fetal ventriculomegaly. *Childs Nerv Syst* 2013; 29: 803-808.
46. Vergani P et al: Clinical significance of fetal intracranial hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(3 Pt 1):536–543.
47. Ghi T, Simonazzi G, Perolo A, Savelli L, Sandri F, Bernardi B, Santini D, Bovicelli L, Pilu G. Outcome of antenatally diagnosed intracranial hemorrhage: case series and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:121-130.
48. Breeze ACG, Dey PK, Lees CC, Hackett GA, Smith GC, Murdoch EM. Obstetric and neonatal outcomes in apparently isolated mild fetal ventriculomegaly. *J Perinat Med* 2005; 33:236-240.
49. Pilu G, Falco P, Gabrielli S, Perolo A, Sandri F, Bovicelli L. The clinical significance of fetal isolated cerebral borderline ventriculomegaly: report of 31 cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14:320-326.
50. Ouahba J, Luton D, Vuillard E, Garel C, Gressens P, Blanc N, Elmaleh M, Evrard P, Oury JF. Prenatal isolated mild ventriculomegaly: outcome in 167 cases. *BJOG* 2006; 113:1071-1079.

51. Patel MD, Filly AL, Hersh DR, Goldstein RB. Isolated mild fetal cerebral ventriculomegaly: clinical course and outcome. *Radiology* 1994; 192:759-764.
52. Mercier A, Eurin D, Mercier PY, Verspyck E, Marpeau L, Marret S. Isolated mild fetal cerebral ventriculomegaly: a retrospective analysis of 26 cases. *Prenat Diagn* 2001; 21:589-597.
53. Signorelli M, Tiberti A, Valseriati D, Molin E, Cerri V, Groli C, Bianchi AU. Width of the fetal lateral ventricular atrium between 10 and 12 mm: a simple variation of the norm? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:14-18.
54. Falip C, Blanc N, Maes E, Zaccaria I, Oury JF, Sebag G, Garel C. Postnatal clinical and imaging follow-up of infants with prenatal isolated mild ventriculomegaly: a series of 101 cases. *Pediatr Radiol* 2007; 37:981-989.
55. Bromley B, Frigoletto FD Jr, Benacerraf BR. Mild fetal lateral cerebral ventriculomegaly: clinical course and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:863-867.
56. Den Hollander NS, Vinkesteyn A, Schmitz-van Splunder P, Catsman-Berrevoets CE, Wladimiroff JW. Prenatally diagnosed fetal ventriculomegaly; prognosis and outcome. *Prenat Diagn* 1998; 18:557-566.
57. Graham E, Duhl A, Ural S, Allen M, Blakemore K, Witter F. The degree of antenatal ventriculomegaly is related to pediatric neurological morbidity. *J Matern Fetal Med* 2001; 10:258-263.
58. Greco P, Vimercati A, De Cosmo L, Laforgia N, Mautone A, Selvaggi L. Mild ventriculomegaly as a counseling challenge. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16:398-401.
59. Goldstein I, Copel JA, Makhoul IR. Mild cerebral ventriculomegaly in fetuses: characteristics and outcome. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20:281-284.
60. Beeghly M, Ware J, Soul J, du Plessis A, Khwaja O, Senapati GM, Robson CD, Robertson RL, Poussaint TY, Barnewolt CE, Feldman HA, Estroff JA, Levine D. Neurodevelopmental outcome of fetuses referred for ventriculomegaly. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35:405-416.
61. Gómez-Arriaga P, Herraiz I, Puente JM, Zamora-Crespo B, Núñez-Enamorado N, Galindo A. Mid-term neurodevelopmental outcome in isolated mild ventriculomegaly diagnosed in fetal life. *Fetal Diagn Ther* 2012; 31:12-18.

Appendiks

Tabel 1

Author	Study Design	Width	Lateral ventricle assessed	Uni/Bilateral	Post Natal Imaging	Test used	Follow Up Range (months)
B. Bromley, 1991	Retro	10 to 12	Distal	-	No	Subjective/ Interview	3 to 18
R. Achiron, 1993	Retro	10 to 15	Distal	-	No	Unspecified	12
M.D. Patel, 1994	Retro	10 to 15	Distal	-	No	Subjective	1.52 to 70.3
N.S. Den Hollander, 1998	Retro	10 to 15	Distal	-	No	Van Wirechen	10 to 18
P. Vergani, 1998	Prosp	10 to 15	Distal	-	No	Prechtl	3 to 72
G. Pilu, 1999	Retro	10 to 15	Distal	-	Yes	Subjective/ Interview	21 to 72
A. Mercier, 2001	Retro	10 to 15	Both	U+B	Yes	Unspecified	3 to 72
E. Graham, 2001	Retro	10 to 15	Distal	B	Yes	Objective	1 to 48
P. Greco, 2001	Retro	10 to 15	Distal	-	Yes	Unspecified	0 to 30
M. Signorelli, 2004	Retro	10 to 12	Both	B	Yes	Griffith Mental Development scale	18 to 120
C.G. Breeze, 2005	Retro	10 to 15	Both	-	Yes	Modified Amiel Tison	4
I. Goldstein, 2005	Prosp	10 to 15	Distal	U+B	No	Subjective	24
P. Gaglioti, 2005	Retro	10 to 15	Unspecified	-	No	Objective	24 to 144
J.Ouahba, 2006	Retro	10 to 15	Both	U+B	Yes	Objective	2 to 127
C. Falip, 2007	Prosp	10 to 15	Both	B	Yes	MSCA + WPPSI III	8 to 78
K.Melchiorre, 2009	Retro; CC	10 to 15	Distal	B	No	Griffith Mental Development scale	13 to 95
J. Weichert, 2010	Retro	10 to 15	Both	B	No	Objective	1 to 151
M. Beeghly, 2010	Prosp; CC	10 to 15	Both	B	No	BSID-II +VABS	6 to 24
P. Gomez-Arriaga, 2012	Retro	10 to 12	Both	U+B	Yes	BDIST	6 to 24
Kutuk, 2013	Retro	10 to 12	Both	B	No	BDIST	24 to 77

Table S1 Characteristics of studies included in the meta-analysis

P= prospective; Retro= retrospective; CC= case control. BDIST= Bayley Scales of Infant Development; BDIST-II= Bayley Scales of Infant Development-Second Edition; VABS= Vineland Adaptive Behavior Scales; MSCA=MacCarthy scales of children's abilities; WPPSI III=Wechsler preschool and primary scale of Intelligence III.

Tabel 2: Er en tilføjelse til Tabel S1. Angiver inklusionskriterier, antal af cases, outcome og anvendte postnatale undersøgelser til evaluering af neurologiske outcome. Normalt outcome betyder normal neurologisk og psykomotorisk udvikling på undersøgelsestidspunktet. LV: Lateralventrikler, TOP: termination of pregnancy, LTFU: Lost to follow up.

Forfatter	Inklusion	Cases	Outcome	Undersøgelse
Bromley 1991 Am J Obstet Gynecol (55)	LV 10-12 mm	49	26 normale 10 abnorme, hvoraf 5 havde andre strukturelle misdannelser eller abnorm karyotype. 3 perinatalt døde (1 heterotaxi, 1 tri 21, 1 tri 18) 5 TOP (4 havde andre strukturelle misdannelser eller abnorm karyotype) 5 LTFU	Gennemgang af journaler. Samtale med pædiatere og forældre.
Achiron 1993 UOG (11)	LV 10-15 mm Gravide under 35 Ingen andre CNS misdannelser eller misdannelser udenfor CNS	8	3 normale 1 tri 21 (postnatal karyotype) 4 TOP (1 tri 18, 3 misdannelser udenfor CNS)	Hørelse Tale Praktisk ræsonnement
Patel 1994 Radiology (51)	LV 10-15 mm Ingen andre CNS misdannelser eller misdannelser udenfor CNS. Ingen oplysninger om evt prænatal karyotype	44	28 normale (4 med misdannelser udenfor CNS) 6 abnorm (1 med sakral agenesi havde moderat forsinket motorisk udvikl, 1 med bilateral klumpfod havde moderat forsinket kognitiv udvikl, 4 havde mild forsinket kognitiv udvikl) 3 døde postnalt (1 tri 21, 1 med metabolisk sygdom, 1 pga ekstrem præterm fødsel) 4 TOP (Ingen oplysninger om fostre) 3 LTFU	Kognitive og motoriske færdigheder vurderet ud fra journalgennemgang, samtale med pædiatere og forældre. Man klassificerede den neurologiske udvikling som normal eller forsinket.
Den Hollander 1998 Prenatal Diagnosis (56)	Gravide med LV over 10 mm Singleton Ingen misdannelser udenfor CNS Abnorm prænatal karyotype excl LTFU excl	42, heraf kun 5 med LV mellem 10 og 15 mm	3 normale 2 abnorme (1 hypoplastisk corpus callosum, Arnold Chari og encephalopati svært retarderet, 1 semilobær holoprosencephali ligeledes svært retarderet)	Motoriske færdigheder Tale Kommunikation Sociale færdigheder (Van Wirechen test)
Vergani 1998	LV 10-15 mm	82	48 havde isoleret mild	Kognitive og

Am J Obstet gynecol (10)			ventrikulomegali 34 havde andre abnorme UL-fund De 48 med isoleret mild ventrikulomegali fordelte sig således: 45 normale 1 tri 21 1 TOP (tri 21) 1 intrauterin død (ingen oplysninger)	motoriske færdigheder (Prechtl test og Milani-Comparetti og Gidoni test)
Pilu 1999 UOG (49)	LV 10-15 mm Ingen andre CNS-misdannelser eller misdannelser udenfor CNS	31	23 normale 2 abnorme (1 med lissencephali og svær retardering, 1 med IVH og periventrikulær leukomalaci med mild retardering) 2 TOP (tri 21 og tri 13) 4 LTFU	Kognitive og motoriske færdigheder Interview med pædiatere og forældre.
Mercier 2001 Prenatal Diagnosis (52)	LV 10-15 mm Ingen andre CNS misdannelser eller misdannelser udenfor CNS	26	18 normale 4 abnorme (1 tri 21, 3 andre med hhv varicella infektion, porencephali og Arnold Chiari's malformation havde alle mild retardering) 4 LTFU	Ikke specificeret
Graham 2001 The J of Mat Fetal Medicine (57)	LV større end 10 mm Ingen andre CNS misdannelser	64, heraf har 39 LV mellem 10 og 15 mm	17 normale 4 abnorme (3 mindre neurologisk handicap, 1 stort neurologisk handicap) 3 perinatale døde (1 HLHS, 1 Zellwegeners syndrom, 1 IUGR og anhydramnios) 5 TOP (andre misdannelser, heraf 3 med aneuploidi) 2 ekskluderet pga aneuploidi 7 LTFU	Kognitive og motoriske færdigheder CAT / CLAMS test. Testene giver en score og afhængigt af denne klassificeres barnets udvikling som normal, mindre neurologisk handicap eller stort handicap.
Greco 2001 (58) Fetal Diagnosis and Therapy	LV 10-15 mm Ingen andre CNS misdannelser eller misdannelser udenfor CNS på gennemskannings-tidspunktet. Fostre med	14	7 normale (herunder 3 med CCA og 1 med heterotopi) 4 abnorme (1 med microdeletion på kromosom 1 og 1 med lissencephali) (Alle 4 cases var svært retarderede) 3 døde neonatalt efter hhv 1, 13 og 22 mdr. (2 havde CCA og 1	Ikke specificeret andet end fulgt af pædiatere.

	<p>misdannelser fundet ved UL på et senere tidspunkt i grav blev incl.</p>		<p>havde Walker Warburgs syndrom).</p>	
<p>Signorelli 2004 UOG (53)</p>	<p>LV 10-12 mm Ingen andre CNS misdannelser eller misdannelser udenfor CNS. Alle fostre/børn med abnorm karyotype prænatalt eller postnatalt blev excl.</p>	<p>60</p>	<p>60 normale</p>	<p>Detaljeret undersøgelse af barnets neurologiske og psykomotoriske udvikling baseret på interview med forældre og børnelæger. Observation af færdigheder under leg. Skolefærdigheder. Griffith skala</p>
<p>Breeze 2005 J Perinat Med (48)</p>	<p>LV 10-15 mm Ingen andre CNS misdannelser eller misdannelser udenfor CNS på gennemskanning tidspunktet. Fostre med misdannelser fundet ved UL på et senere tidspunkt i grav blev incl.</p>	<p>30</p>	<p>21 normale 5 abnorme (herunder 1 med anden strukturel anomali udenfor CNS, 1 med lissencephali og 1 med mitochondriesygdom. 1 intrauterint død 3 TOP (herunder 2 kromosomforandringer og 1 svært væksthæmmet)</p>	<p>Kognitive og motoriske færdigheder Modificeret Amiel-Tison test.</p>
<p>Goldstein 2005 Fetal Diagnosis and Therapy (59)</p>	<p>LV 10-15 mm</p>	<p>34</p>	<p>16 normale 10 abnorme (ingen angivelse af sværhedsgrad) 3 neonatale døsfald hos børn med andre misdannelser 4 TOP (Normal obduktion hos 1, hydrocephalus hos 2, 1 blev ikke obduceret) 1 LTFU</p>	<p>Interview af børnelæger, som svarede på om barnet var alderssvarende, ingen detaljeret undersøgelse.</p>
<p>Gaglioti 2005 UOG (20)</p>	<p>LV større end 10 mm Singleton LTFU excl</p>	<p>176, hvoraf kun 116 havde LV mellem</p>	<p>54 havde isoleret mild ventrikulomegali 62 havde andre abnorme UL-fund eller abnorm karyotype. De 54 med isoleret mild ventrikulomegali fordelte sig således:</p>	<p>Struktureret spørgeskema til forældre omhandlende motoriske færdigheder, øje-håndkoordination, høre og tale</p>

		10 og 15 mm.	46 normale 4 med mildt neurologisk handicap 1 med svært neurologisk handicap 1 intrauterint død 1 TOP 1 neonatalt død	færdigheder og evnen til at lære. Svært neurologisk handicap = cerebral parese, nedsat hørelse som kræver høreapparat, blindhed på et eller 2 øjne, mental retardering Mildt neurologisk handicap = moderate motoriske problemer, nystagmus, mild talebesvær, moderate indlæringsvanskeligheder og shunt med i øvrigt normal motorisk udvikling.
Ouahba 2006 BJOG (50)	LV 10-15 mm Ingen øvrige CNS misdannelser eller misdannelser udenfor CNS på gennemskanning tidspunktet	167	101 levendefødte børn som har fået undersøgt psykomotorisk udvikling. Outcome for de 101 børn fordelte sig således: 89 normale 12 abnorme (2 mentalt retarderede, 1 psykomotorisk forsinket udvikling, 1 epilepsi, 3 talebesvær, 1 ordblindhed 1 cerebral parese, 1 parese af overlæbe, 1 koordinationsbesvær og 1 gangbesvær) 21 TOP proposals pga. andre misdannelser eller abnorm karyotype. 16 gennemfører TOP. 3 afslår. 2 når ikke at gennemføre pga præterm fødsel. Artiklen har ikke undersøgt de 3 børn som blev født efter afslag på TOP. 45 LTFU	Gennemgang af journalnotater, spørgeskema, objektiv undersøgelse, Aldersafhængige test, som undersøgte færdigheder på forskellige udviklingstrin. Brunet-Lezine psykomotoriske skala McCarthy skala for børns færdigheder. Weschler Preschool og Primær intelligensskala

<p>Falip 2007 Pediatric Radiol (54)</p>	<p>LV 10-15 mm Ingen CNS misdannelser eller misdannelser udenfor CNS ved UL eller MR prænatalt. Alle fostre/børn med abnorm karyotype eller abnorme TORCH prøver prænatalt eller postnatalt blev excl</p>	<p>101</p>	<p>83 normale 9 abnorme (3 forsinket sprog, 1 forsinket sprog og ændret adfærd/opførsel, 1 autisme, 1 svær encephalopati og døvhed, 1 cerebral parese, 1 nystagmus, 1 epilepsi og ændret adfærd/opførsel) 9 LTFU Hos 6 af de 9 med abnormt outcome fandt man forandringer i hvid substans ved postnatal MR.</p>	<p>Neurologisk undersøgelse og psykomotorisk test foretaget af neuropædiater</p>
<p>Melchiorre 2009 UOG (6)</p>	<p>LV 10-15 mm</p>	<p>50, hvoraf kun 21 havde isoleret mild ventri- kulome- gali</p>	<p>16 normale 4 mild udviklingsanomali 1 LTFU</p>	<p>Ingen detaljer</p>
<p>Weichert 2010 Fetal Diagnosis and Therapy (34)</p>	<p>LV over 10 mm Singleton</p>	<p>109, heraf 51 med LV mellem 10 og 15.</p>	<p>19 havde isoleret mild ventrikulomegali 32 havde andre abnorme UL fund eller abnorm karyotype. De 19 med isoleret mild ventrikulomegali fordelte sig således: 13 normale 1 med forsinket psykomotorisk udvikling 3 TOP 1 perinatalt død 1 LTFU</p>	<p>Gennemgang af journalnotater og spørgeskema til forældrene. Man så på neuropsykologiske og motoriske færdigheder.</p>

<p>Beeghly 2010 UOG (60)</p>	<p>LV over 10 mm</p>	<p>318, heraf 133 med isoleret ventrikulomegali mellem 10 og 12 mm</p>	<p>De 133 med isoleret ventrikulomegali fordelte sig således: 2 intrauterint død 7 TOP 6 excl pga abnorm karyotype eller andet syndrom. 47 LTFU 71 gennemgik undersøgelser for neurologisk udvikling. Der er ikke angivet et antal, men over 80 % har normal udvikling.</p>	<p>Generelle kognitive og motoriske færdigheder (BSID-II test) Interview med forældre (kommunikation, sociale evner, motoriske evner, VAB test) Neurologisk us. Undersøgelse af socioøkonomisk status.</p>
<p>Gomez-Arriaga 2012 Fetal Diagnosis and Therapy (61)</p>	<p>LV 10-12 mm Ingen andre CNS misdannelser eller misdannelser udenfor CNS. Alle fostre/børn med abnorm karyotype eller tegn på infektion prænatalet eller postnatalet blev excl. TOP, cases med perinatal fosterdød og LTFU blev ligeledes excl.</p>	<p>86 med LV mellem 10 og 12 mm. Kun 18 opfyldte inklusionskriterierne .</p>	<p>Ud af 18 børn med isoleret mild ventrikulomegali var 13 normale 5 havde neurologiske forandringer (3 talevanskeligheder, som krævede taleterapeut, 1 hemiparese og 1 svært retarderet)</p>	<p>Somatisk og neurologisk undersøgelse Undersøgelse af psykomotoriske færdigheder. Børn set efter 2009 fik foretaget BDIST (Battelle developmental Inventory screening test)</p>
<p>Kutuk 2013 Childs Nerv Syst (45)</p>	<p>LV 10-12 mm Ingen andre prænatale eller postnatale diagnosticerede CNS misdannelser eller misdannelser udenfor CNS. Fostre/børn med abnorm karyotype eller abnorme TORCH prøver blev ligeledes excl.</p>	<p>25</p>	<p>16 normale 9 abnorme (1 autisme, 1 med mildt grovmotorisk handicap, 3 med talevanskeligheder, 1 ADHD og talevanskeligheder, 1 ADHD og mildt grovmotorisk handicap, 1 med både tale vanskeligheder og grov og finmotorisk handicap, 1 med skelen og mildt finmotorisk handicap)</p>	<p>Evalueret af neurologisk udvikling blev foretaget af neuropædiater som anvendte BDIST</p>

Tabel 3:

Postnatally detected abnormality	Number of cases
White matter cavitations (including porencephaly*)	3(1*)
Heterotopia	3
Lissencephaly	3
Intraventricular haemorrhage	2
Periventricular leukomalacia	3
Walker Walburg syndrome	1
Stenosis of the aqueduct of Sylvius	1
Arachnoid syst(s)	3
Subependymal pseudocyst	4
White matter abnormalities (alone)	10
Cerebellar dysplasia	1
Overall	34

Table S2 Additional anomalies found on postnatal imaging (ultrasound or magnetic resonance imaging)