

Titel

Intrakranielle cyster

Forfattere

Naja Becher	Afdelingslæge (genetik)	Aarhus Universitetshospital
Ulla Christensen	Afdelingslæge (neonatologi)	Aarhus Universitetshospital
Anne-Mette Bæk Jensen	Overlæge (neonatologi)	Rigshospitalet
Lisa Neerup Jensen	Overlæge	Rigshospitalet
Ditte Staub Jørgensen	Ph.d. stud.	Rigshospitalet
Vibeke Andree Larsen	Overlæge (neuroradiologi)	Rigshospitalet
Karen Linnert	Overlæge (neuropædiatri)	Aarhus Universitetshospital
Majken Lundstrøm	Overlæge	Hillerød
Peter Ehlert Nielsen	Overlæge (neonatologi)	Odense Universitetshospital
Pernille Nørgaard	Overlæge	Hillerød
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
Pernille Tørring	Afdelingslæge (genetik)	Odense 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: 13.01.2018
Diskuteret af DFMS dato: 17.01.2018
Korrigeret udkast dato:
Endelig guideline dato:
Guideline skal revideres seneste dato:

Externt review

Guideline gennemgået af Tanja Roien Jakobsen og Finn Stener Jørgensen forud for plenargennemgang på guidelinemødet 17.01.2018.

Indholdsfortegnelse

Kliniske rekommandationer (dansk, engelsk)	side 2
Forkortelser	side 3
Indledning	side 4
Litteratursøgningsmetode	side 7
Evidensgradering	side 7
Udredning: 2D- og 3D ULS	side 8
Udredning: MRI	side 16
Udredning: Genetik	side 19
Outcome	side 20
Opfølgning (graviditet, fødsel, postnatal)	side 29
Referencer	side 30

Kliniske rekommandationer

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Ved mistanke om intrakranielle cyster ved ULS (fraset isolerede plexus choroideus cyster) bør der henvises til detaljeret neurosonografisk undersøgelse ved føtalmediciner, hvor der samtidig skal foretages en grundig evaluering af den øvrige anatomi.	C
Ved intrakranielle cyster (fraset isolerede plexus choroideus cyster) bør der tilbydes invasiv diagnostik med kromosom mikroarray.	C
Ved intrakranielle cyster (fraset isolerede plexus choroideus cyster) bør der tilbydes supplerende føtal cerebral MRI for at afklare, om der er associerede cerebrale misdannelser.	B
Ved intrakranielle cyster (fraset isolerede plexus choroideus cyster og CVI cyster) bør der foretages supplerende rådgivning ved pædiater med specialviden indenfor området vedrørende prognose og evt. postnatal plan.	D
Ved intrakranielle cyster (fraset isolerede plexus choroideus cyster < 10 mm) bør der ved fortsat graviditet foretages ULS opfølgning for at vurdere evt. nyttilkomne forandringer.	D
Fostre med normalt HO kan i de fleste tilfælde gennemgå vaginal fødsel med sectio på vanlige indikationer.	D
Fødslen bør foregå på obstetrisk afdeling med tilknyttet børneafdeling (fraset isolerede plexus choroideus cyster).	D
Børn født med intrakranielle cyster (fraset isolerede plexus choroideus cyster) bør undersøges af læge fra børneafdelingen indenfor de første døgn efter fødslen med plan for opfølgning.	D

<i>Clinical recommendations</i>	<i>Strength</i>
In case of suspicion of intracranial cysts by ultrasound (isolated choroid plexus cysts excluded) a physician experienced in neurosonography should perform a comprehensive sonogram and look for associated anomalies.	C
In fetuses with intracranial cysts (isolated choroid plexus cysts excluded) an amniocentesis should be offered with chromosomal microarray.	C
In fetuses with intracranial cysts (isolated choroid plexus cysts excluded) a supplemental MRI should be offered to clarify whether there are associated cerebral malformations.	B
Additional counseling by a pediatrician experienced in neurology regarding prognosis and potential postnatal plan should be considered (isolated choroid plexus and CVI cysts excluded)	D
Follow-up ultrasound should be performed to reevaluate the malformation and assess any new anomalies (isolated choroid plexus cysts excluded)	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 (plexus choroideus cysts excluded).	D
The child should be examined by a pediatrician in the first days of life to establish a plan for follow-up (isolated choroid plexus cysts excluded).	D

Forkortelser

CC	Corpus Callosum
CCA	Corpus Callosum Agenes
CMA	Chromosomal MicroArray
CNS	CentralNerveSystemet
PCC	Plexus Choroideus Cyste
CSF	CerebroSpinal Fluid
CVI	Cavum Veli Interpositi
GA	GestationsAlder
HO	HovedOmfang
ICP	Intrakranielt tryk
IHC	InterHemisfærisk Cyste
MRI	Magnetic Resonance Imaging
PVL	PeriVentrikulær Leukomalaci
PVPC	PeriVentrikulær PseudoCyste
SAC	Supracellær Arachnoidea Cyste
SEPC	SubEpendymal PseudoCyste
ULS	UltraLydSkanning

Indledning

Baggrund:

Intrakranielle cyster er et relativt hyppigt forekommende fund ved den prænatale ultralydsskanning af fosterhjernene, hvor det i de fleste tilfælde drejer sig om plexus choroideus cyster.

Intrakranielle cyster inddeles oftest i tre grupper i forhold til cysternes placering: extra-axiale, intraventrikulære og intraparenchymale cyster (1).

Extra-axiale cyster	Intraventrikulære cyster	Intraparenchymale cyster
Arachnoidea cyster	Plexus choroideus cyster	Periventrikulære pseudocyster
Glioependymale cyster	Plexus choroideus blødning	Cystisk periventrikulær leukomalaci
Endodermale cyster		Porencefale cyster
Dural separation		Cystiske hjernetumorer
Cystiske tumorer (teratomer)		Holoprosencefali
Vaskulære malformationer		Skizencefali

Klassifikation af intrakranielle cyster (1).

Definitioner extra-axiale cyster:

De extra-axiale cyster kan opdeles i cyster i relation til fysiologiske mediane strukturer (velum interpositum) og patologiske cystelignende processer. De patologiske cystiske processer kan yderligere klassificeres efter om de opstår i neuroepithel (glioependymale cyster) eller fra meninges (arachnoidea cyster) og cystiske tumores (oftest teratomer) (2).

Cysternes patofysiologi er ikke afklaret, men der er foreslået to mekanismer. Ifølge den første mekanisme opstår nogle cyster som en abnorm udvikling af hjernen allerede inden 12 uger (arachnoidea cyster). Den anden mekanisme er relateret til nydannelse af væv (teratomer), ektopisk placeret ectodermalt væv (glioependymale cyster) eller herniering og progressiv ekspansion af meningeal membraner (arachnoidea cyster) (3).

Cysterne kan være isolerede eller associerede med andre malformationer i eller udenfor hjernen.

Arachnoidea cyster: Arachnoidea cyster er en ansamling af cerebrospinal væske mellem lagene af arachnoidea membranen. De medfødte arachnoidea cyster kommunikerer normalt ikke med subarachnoidal rummet. Primære cyster opstår fra en abnorm udvikling i dannelsen af leptomeninges med duplikation af arachnoidea mens sekundære cyster er et resultat af en ansamling af CSF i arachnoidea sammenvoksninger. Cystevæggen består af et tykt lag kollagen og hyperplastiske arachnoidea celler, som ikke har arachnoideas karakteristiske trabekulære processer (4).

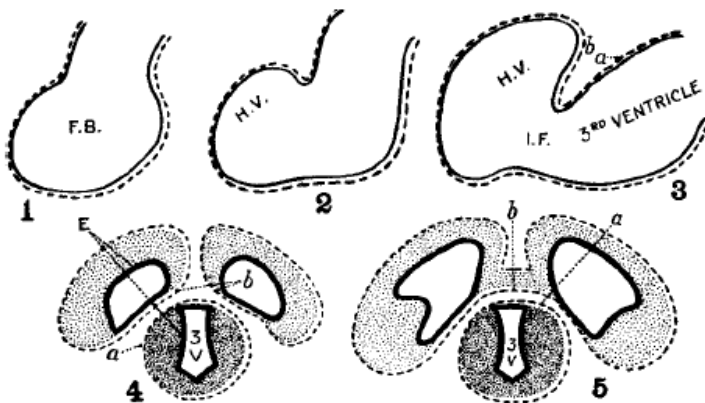
Størstedelen af arachnoidea cysterne er supratentorielle og 60% er lokaliseret til fossa cranii media, 10% i cisterna quadrigeminalis, 10% i cisterna supracellaris, 10% på hjernens overflade i relation til de cerebrale fissurer og 10% infratentorielt i fossa posterior (5).

Incidensen af arachnoidea cyster prænatalt er ikke sikkert kendt, men cysterne udgør 1% af de rumopfyldende processer hos nyfødte (6). Flere forfattere mener, at selv om afvigelsen i arachnoidea er til stede allerede i fosterlivet, bliver mange arachnoidea cyster først makroskopisk synlige efter en progressiv akkumulation af CSF, som oftest sker postnatalt. Der eksisterer forskellige teorier omkring den potentielle mekanisme, som medfører vækst af arachnoideacyster (3).

I en retrospektiv opgørelse af Al-Holou et al fra 2010 fandt man en prævalens af arachnoidea cyster på 2,6% i en pædiatrisk population, hvor der var foretaget MRI hos 11738 børn under 18 år. Indikationerne for MRI var krampetilfælde, hovedpine, udviklingshæmning, traumer med mere. Der var en overhyppighed hos drenge, men denne kønsforskel har ikke været mulig at bekræfte i den prænatale population (7).

Cavum Veli Interpositi cyster: Velum interpositum er 3. ventrikels dobbeltlagede tela choroidea. Cavum veli interpositi er et hulrum i dette dobbeltlagede tela choroidea og lokaliseret antero-inferiort for splenium af corpus callosum og under columna af fornix, som danner kavitets supero-laterale vægge og adskiller den fra cavum vergae og cavum septum pellucidum. Den er afgrænset fortil af foramen Monroi og bagtil af corpus pineale (8).

Embryologisk er CVI en eksisterende cisterne, som opstår fra loftet af diencephalon ved en ekstension af pia mater i den tidlige fosterudvikling. Den patofysiologiske mekanisme, der fører til cystisk dilatation, er uklar.



Diagram, der illustrerer dannelsen af 3. ventrikels dobbelt-lagede tela choroidea (velum interpositum)

- 1) Forhjernen (FB) omgivet af pia mater (stiplet linje)
- 2) og 3) Den cerebrale hemisfæres expanderende vesikel med egen pia mater (b), som overlapper 3. ventrikels pia mater (a)
- 4) et dobbeltlaget pia mater (b) interponeres mellem de to cerebrale vesikler og 3. ventrikel (3V). E angiver ependymet.
- 5) Det dobbeltlagede pia mater (b,a) over 3. ventrikel persisterer efter etablering af forbindelse mellem hemisfærerne ved kommissurerne.

Reference: (8)

Glioependymale cyster: Disse cyster deriveres fra displaceret neuro-ektodermalt væv og er oftest associerede med andre CNS malformationer, herunder oftest corpus callosum agenesi/dysgenesi. Histologisk består cystevæggen af glioependymalt væv (ependym eller neuroepithel og glia celler). Ependymale cyster har ingen neuronale elementer. Der er ikke konsensus om nomenklaturen for (neuro)ependymale cyster. Nogle forfattere anvender betegnelsen ependymale cyster, neuroepithel cyster, epithel cyster eller interhemisfæriske cyster (9, 10).

Sammenhæng mellem CC dysgenesi/agenesi og glioependymale cyster ses også ved helt små cyster uden tegn til masse-påvirkning og ætiologien er således ikke sikkert afklaret.

Glioependymale cyster er væsentlig sjældnere end arachnoidea cyster (11).

Endodermale cyster: Intrakranielle endodermale cyster er meget sjældne og oftest lokaliseret i fossa posterior. Cystevæggen består af enkeltlaget cylinder epitel, som man antager er af endodermal oprindelse. Incidensen af intrakranielle endodermale cyster er væsentlig lavere end de spinale cyster og ses oftest hos voksne (12).

Cystiske tumorer: Extra-axiale intrakranielle tumorer er yderst sjældne, og det drejer sig oftest om teratomer. Når det cystiske element i et teratom er fremherskende, kan det være vanskeligt at differentiere fra andre intrakranielle cyster, men der er næsten altid solidt væv i de cystiske komponenter. Alle intrakranielle tumorer vil blive beskrevet samlet nedenfor.

Definitioner intraparenchymale cyster:

Periventrikulære pseudocyster: Periventrikulære pseudocyster (PVPC) er cyster lokaliseret i væggen af lateralventriklerne. De benævnes pseudocyster, fordi de ikke har nogen cystevæg.

Patogenesen er usikker. Patologiske studier tyder på, at nogle er opstået efter hypoksi og andre efter blødning. Det er foreslået, at PVPC opstår efter celledød i den subendodermale germinale matrix, da disse celler er særligt sårbare overfor påvirkninger pga. høj mitotisk aktivitet. Andre årsager er virusinfektioner som cytomegalovirus (13, 14), metaboliske tilstande som Zellwegers syndrom (15, 16), toksiner (17) og kromosomanomalier (18).

De findes hos 0,5-5,0% af alle raske nyfødte til terminen ved ULS i 2.-9. levedøgn (19, 20).

PVPC er set hos et foster helt ned til 12 uger, men diagnosen blev imidlertid først endeligt stillet efter 19 uger (21). Der er kun beskrevet få prænatale serier i litteraturen, hvor PVPC er fundet ved ULS. Disse fostre var mellem 16 og 37 gestationsuger på diagnosetidspunktet (22, 23).

Periventrikulær Leukomalaci: Periventrikulær leukomalaci (PVL) er områder med nekrose i hjernens hvide substans nær lateralventriklerne (24) med efterfølgende udvikling af fokale cyster og mere diffus skade af den hvide substans.

PVL menes at skyldes hypoksi eller iskæmi i den periventrikulære hvide substans. Den indledende hypoksi eller iskæmi kan opstå pga. en række årsager som manglende udvikling af hjernens endearterioleer pga. præmaturitet (25). Nedsat autoregulation af flow i hjernens kar ved asfyksi, hypoksi, hypotension, flerfolds graviditeter eller efter intrauterine føtale indgreb (24). PVL er beskrevet efter både maternelle og føtale infektioner (26). Desuden ses en øget forekomst af PVL ved kardiovaskulære misdannelser (27). Der er ingen kendt association mellem kromosomafvigelser og PVL. PVL forekommer hyppigst hos præmature, men ses også hos mature børn (28). Risikoen for PVL øges med lavere GA og fødselsvægt. PVL ses ved ULS hos mellem 5% og 15% af børn med meget lav fødselsvægt (29). PVL ses lidt hyppigere ved MRI end ved ULS, da MRI er mere sensitiv hvad angår ikke-cystisk PVL (30).

Porencefali: Por betyder hul på græsk og porencefali betyder således et hulrum i hjernesubstansen. Det er karakteriseret ved at være omgivet af hvid substans, men hjernevævet kan være tyndt som en membran, og der kan ske gennembrud til ventrikelsystemet eller det subarachnoidale rum (31). Porencefali er meget sjælden og der er kun beskrevet få prænatale cases (32). Porencefali opstår efter skade af hjernevævet, oftest som følge af et infarkt, som med tiden bliver til et væskefyldt hulrum. Det vil oftest være lokaliseret svarende til a. cerebri media (31). Porencefali kan også opstå efter CNS-infektioner (33) eller hos den overlevende tvilling efter spontan død af den anden tvilling i en monokorisk tvillingegraviditet (34). Der findes desuden en familiær variant, som skyldes en mutation i COL4A1 genet. Dette gen koder for collagen 4A1, som er en del af den vaskulære basalmembran (35).

Intraparenchymale cystiske medfødte hjernetumorer: Disse er meget sjældne. En engelsk undersøgelse finder dem hos 0,34 pr 1 million levendefødte nyfødte og de udgør 0,5-1,5% af alle intrakranielle børnetumorer (36). Medfødte hjernetumorer inddeles i teratomer og ikke-teratomer, som bl.a. omfatter neuroepitheliale tumorer som plexus choroideus papillomer, medulloblastomer og astrocytomer. De mesenchymale tumorer omfatter kraniofaryngeomer og andre tumorer som corpus callosum lipomer og tuberøs sklerose.

Cassart et al. beskrev retrospektivt 27 cases af føtale intrakranielle tumorer. Alle 27 cases var set ved ULS og supplerende MRI blev foretaget i 24 cases. Histologisk undersøgelse viste, at der var

tale om 15 germinalcelle tumorer, hvoraf 13 var teratomer, 4 gliale tumorer, 2 kraniofaryngeomer og 3 hamartomer. Den gennemsnitlige gestationsalder på diagnosetidspunktet var 27 uger for teratomer, 34 uger for gliale tumorer og 21 uger for hamartomer. Alle tumorerne fraset en enkelt var supratentorielle (37).

Det er ukendt, hvorfor malignitet opstår i fosterlivet, men det kan skyldes eksogene faktorer som toksiner, medicin, virus og stråling. Udviklingsfejl hos fosteret i den tidlige embryogenese kan også være en årsag (38).

Definitioner intraventrikulære cyster:

Plexus choroideus cyster (PCC): Plexus choroideus udvikles i graviditetsuge 6-7 efter lukning af neuralrøret og indbulning af pia mater ind i det ventrikulære ependym. Det dannes fra loftet i fjerde ventrikel, derefter i laterale og i tredje ventrikel, som fingerlignende projektioner af neuroepithel, der buler ind i ventriklerne og danner choroidale villi. I 9. graviditetsuge fylder plexus choroideus 75% af kaviteten i lateralventriklerne og begynder at producere cerebrospinalvæske. I 20. graviditetsuge er plexus choroideus fuldt udviklet.

Plexus choroideus cyster dannes, når dele af epitelet afklemmes og bliver til tubuli eller cyster beklædt med neuroepithel og efterfølgende akkumulerer CSF og debris. PCC kan være uni- eller bilaterale. De kan variere i størrelse, men er ofte < 10 mm i diameter. De er placeret i glomus plexus choroideus, men kan protrudere ind i det ventrikulære hulrum. Cysterne regredierer oftest spontant i uge 25-28. Incidensen af PCC i 2. trimester rapporteres at være 0,95% (0,18-3,6%) (1, 39, 40). CPC er hyppigst asymptomatiske, men store cyster kan pga. mekanisk obstruktion forårsage ventrikulomegali eller hydrocefalus (41, 42). PCCer mere prævalente hos fostre med trisomi 18 og Aicardi's syndrom.

Afgrænsning af emnet:

Denne guideline omhandler prænatal diagnose af **isolerede intrakranielle cyster**, udredning og prognose. De cystiske malformationer af vaskulær oprindelse (vena Galena og dural sinus malformation), holoprosencefali og skizencefali vil ikke blive omtalt i denne guideline.

Blake's pouch cyste, mega cisterna magna og Dandy-Walker malformation er beskrevet i guideline omhandlende de isolerede fossa posterior malformationer og er derfor ikke en del af denne guideline.

Litteratur søgningsmetode

Litteratursøgning afsluttet dato: 1.10.2017

Databaser der er søgt i: Medline, UpToDate

Søgetermer: systematisk søgning med ordene: intracranial/extra-axial/intraventricular/intraparenchymal/plexus choroid/brain tumor/porencephalic//porencephaly/periventricular/subependymal/SEPC/germinolysis/arachnoid/cavum veli interpositum/glioependymal/endodermal/teratoma OG cyst/pseudocyst/cystic OG fetal/fetus/prenatal OG definition/diagnosis/outcome/genetics

Tidsperiode: 2000-2017. Sprogområde: Engelsk

Desuden kædesøgning via referencelister.

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.

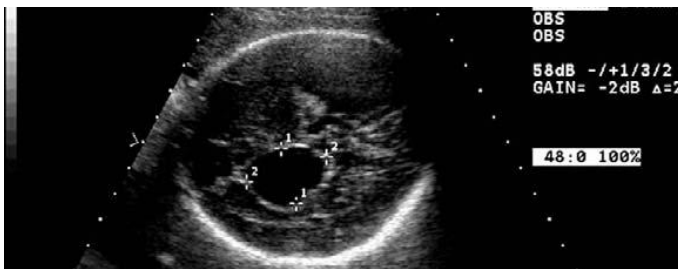
<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Forekomsten af intrakranielle cyster hos fostre ved 2. trimester skanning er ikke kendt, fraset PCC som findes hos 0,95% (1, 39, 40).	3a
Ved isolerede arachnoidea- og CVI cyster er der ingen sikker øget risiko for kromosomafvigelse (43).	3a
MRI har en bedre sensitivitet end ULS til diagnostik af associerede CNS malformationer ved arachnoidea cyster, idet der diagnosticeres anden CNS afvigelse ved supplerende MRI hos 28,6%. Der diagnosticeres sjældent andre misdannelser ved prænatal MRI ved CVI cyster (43).	2b
Postnalt diagnosticeres associerede cerebrale misdannelser hos 16,7% ved supratentorielle arachnoidea cyster, men ingen associerede misdannelser ved CVI cyster (43).	3a
Hos børn født med arachnoidea cyste er der indikation for operation postnalt hos 20-30% (43, 44).	3a
Der er ikke påvist nogen sikker association mellem isolerede supratentorielle arachnoidea- og CVI cyster og abnorm neurologisk udvikling (43).	3a
Fostre med PVPC som isoleret fund har generelt en god prognose (22, 23, 45, 46)	3a
Fostre med moderat til svær PVL har stor risiko for at udvikle CP og andre psykomotoriske handicap (47).	3a
Der foreligger ingen serier omhandlende prognosen for fostre med porencefali. Enkelte cases viser en bred vifte af neurologisk outcome fra det normale til svære handicaps. Outcome er associeret til hvor omfattende hjerneskaden er (48).	3a
Teratomer er den hyppigst forekommende føtale cystiske hjernetumor og den samlede overlevelseshastighed for alle perinatale hjernetumorer er 28% (49, 50).	3b
Ved isolerede PCC er der ingen øget risiko for kromosomafvigelse, ingen indikation for MRI og der er normalt neurologisk outcome (42, 51).	3b

Udredning: 2D og 3D ultralyd

2D: Ved 2. trimester gennemskanningen er et af de obligatoriske elementer evaluering af CNS. De intrakranielle cyster er meget sjældent tilstede i 1. trimester og diagnosticeres oftest i slutningen af 2. eller 3. trimester. Da det prænatale tilbud i Danmark ikke omfatter en rutinemæssig tilvækstskanning i 3. trimester, vil en del af de intrakranielle cyster ikke diagnosticeres prænalt. Ved mistanke om intrakranielle cyster er der indikation for supplerende neurosonografisk undersøgelse med vurdering i de øvrige plan ved føtalmediciner med erfaring indenfor området. Ved denne undersøgelse skal der ligeledes evalueres for andre afvigelser, herunder abnorm vækst og ekstrakranielle misdannelser. Der er ikke indikation for opfølgende neurosonogram ved PCC < 10 mm.

Arachnoidea cyster: fremtræder som en velafgrænset, avaskulær og hypoekko-gen proces med tynde glatte vægge, som kan være placeret i relation til de cerebrale hemisfærer, cerebellum eller hjernestammen. Cysterne kan komprimere det omgivende hjernevæv, men de kommunikerer ikke med ventrikelsystemet. De fleste arachnoidea cyster diagnosticeres først i 2. eller 3. trimester, og kun meget få cases er diagnosticeret inden 20. graviditetsuge (52).

De supracellære arachnoidea cyster kan inddeles i 3 grupper afhængig af morfologi og associerede fund: SAC-1 med blokering af de interventrikulære foramina (Monroi) og med associeret ventrikulomegali. SAC-2 med udelukkende præpontin ekspansion. SAC-3 med asymmetrisk form, som ekspanderer lateralt og kan være associeret med stort HO uden hydrocefalus (53).



ULS i uge 31, som viser foster med en interhemisfærisk arachnoidea cyste på venstre side.

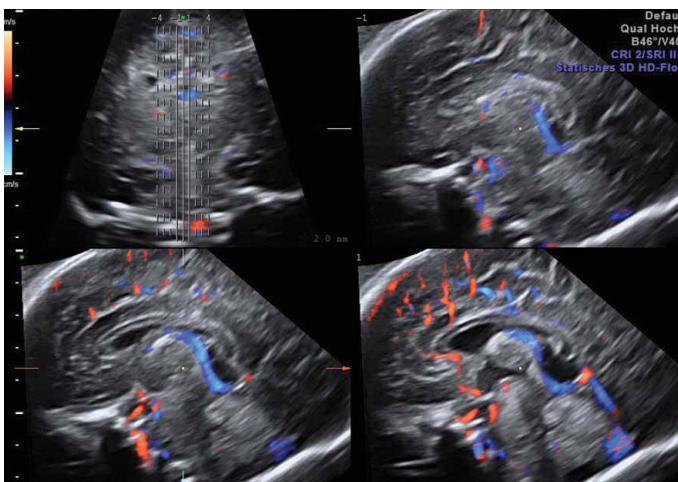
Reference: (6)

Cavum veli interpositi cyster: CVI er normalt ikke synlig ved ULS prænatalet. I tilfælde af cystedannelse svarende til CVI kan den ses medialt i sagittalplanet som en enkamret cyste med let uregelmæssig afgrænsning. Formen beskrives oftest som en ”omvendt hjelm”, sjældnere som en mere afrundet struktur (51, 54).



2D transabdominal ULS i axial planet, der viser CVI cyste.

Reference: (54)



Tomografisk fremstilling med color Doppler, der viser vena cerebri interna inferiort og lateralt for den cysteliggende læsion.

Reference: (54)

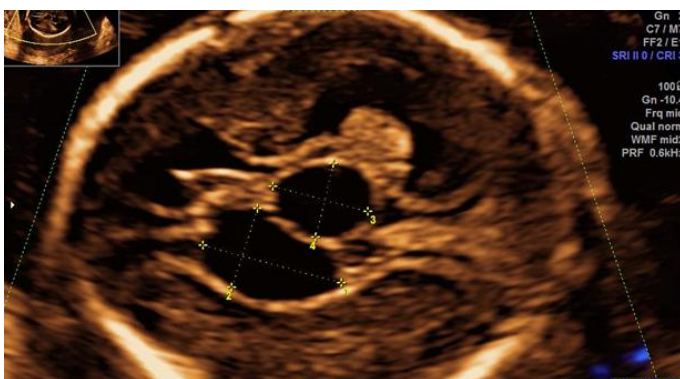


Transvaginal sonogram i midtsagittalt snit, som viser en supratentoriel cystisk læsion (c), lokaliseret over corpus pineale og under CSP (sp) foreneligt med en CVI cyste

Reference: (55)

CVI cysterne medfører normalt ikke kompression eller skade på parenkymet. Der kan ses ventrikulomegali i forbindelse med CVI cyster, som formentlig skyldes partiel obstruktion af CSF udløbet fra 3. ventrikel (2).

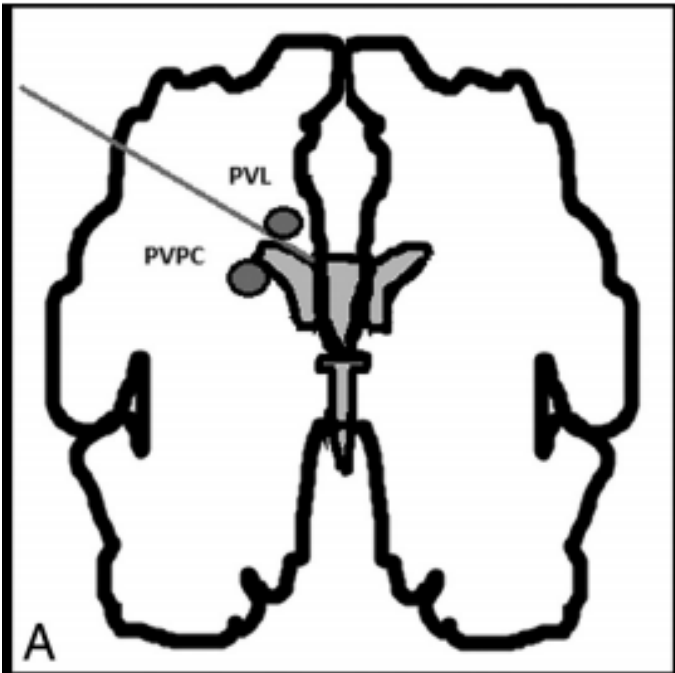
Glioependymale cyster: Fremstår som en glatvægget, anekkoisk cyste med en meget tynd væg, der normalt ikke kan visualiseres billeddiagnostisk. Cysterne kan være unilokulære, men er oftest multilokulære - til forskel fra arachnoidea cysterne. Cysterne er oftest placeret nær midtlinjen/interhemisfærisk og angives af nogle forfattere typisk at være en del af AVID (**A**symmetrisk **V**entriculomegali with **I**nterhemispheric cyst and **D**ysgenesis of corpus callosum) (56). Den asymmetriske ventrikulomegali skyldes tilstedeværelse af en unilaterale type 1a interhemisfærisk cyste, som oprindeligt blev beskrevet i klassifikationen af interhemisfæriske cyster associeret med CCA. Ifølge Barkowich et al. defineres type 1 cyster således som cyster, der kommunikerer med ventrikelsystemet (57). Det er derfor vigtigt at overveje AVID triaden ved tilstedeværelse af en betydelig asymmetrisk ventrikulomegali og ligeledes at være opmærksom på risikoen for kortikale anomalier i relation til cysterne, idet fokal polymikrogyri er en af de hyppigste anomalier associeret med IHC (58).



ULS i axialt plan af gliependymale midtlinjecyste hos foster i uge 20 med CCA.
(Foto: Lisa N. Jensen)

Periventrikulære pseudocyster: PVPC ses oftest nedenfor eller lateralt for lateralventriklernes. Cyster placeret ovenfor lateralventriklernes repræsenterer oftest periventrikulær leukomalaci.

Selvom de kan være placeret langs hele ventrikelsystemet ses de især i den caudothalamiske rille eller nær caput af nucleus caudatus (22, 23). PVPC er oftest kun få mm i diameter og kan være både uni- eller bilaterale samt uni- eller multilokulære.



Skematisk præsentation af placeringen af periventriculær pseudocyste (PVPC) og periventriculær leukomalaci (PVL).

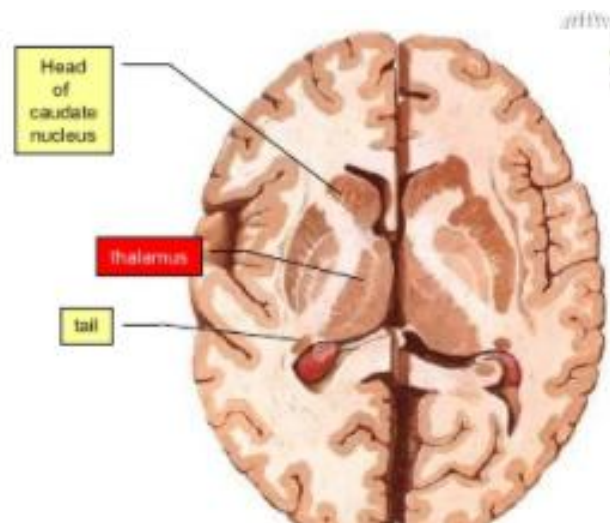
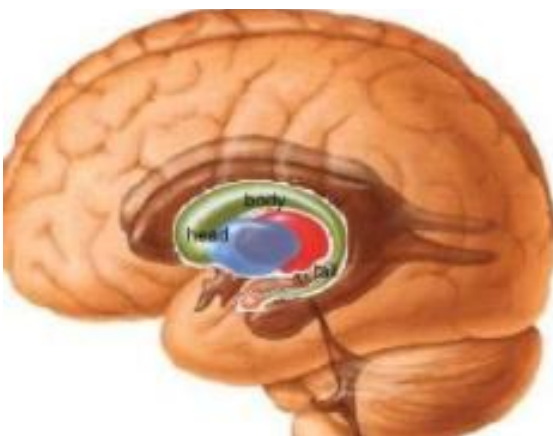
Reference: (23)

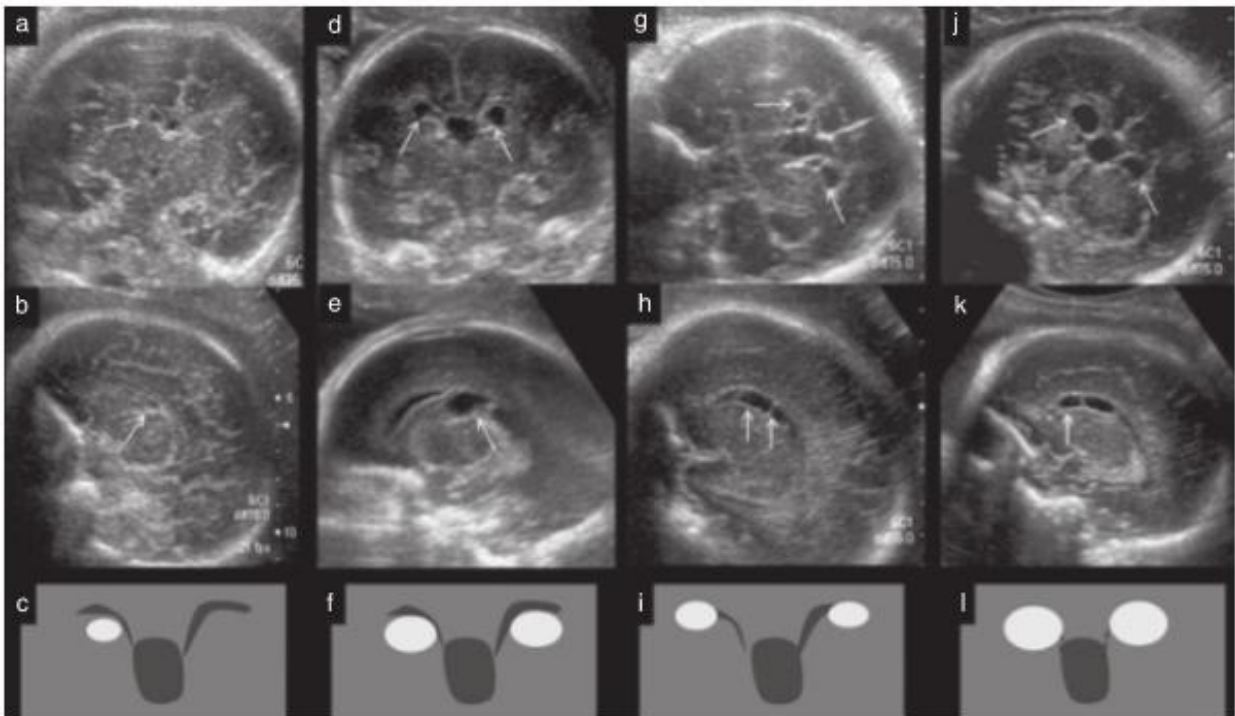


Billede visende den caudothalamiske rille.

Reference: (59)

Billeder visende nucleus caudatus:





Ultralydbilleder af PVPC i coronal- og sagittalsnit. Bemærk at alle cyster er lokaliseret under eller lateralt for lateralventriklernes (22).

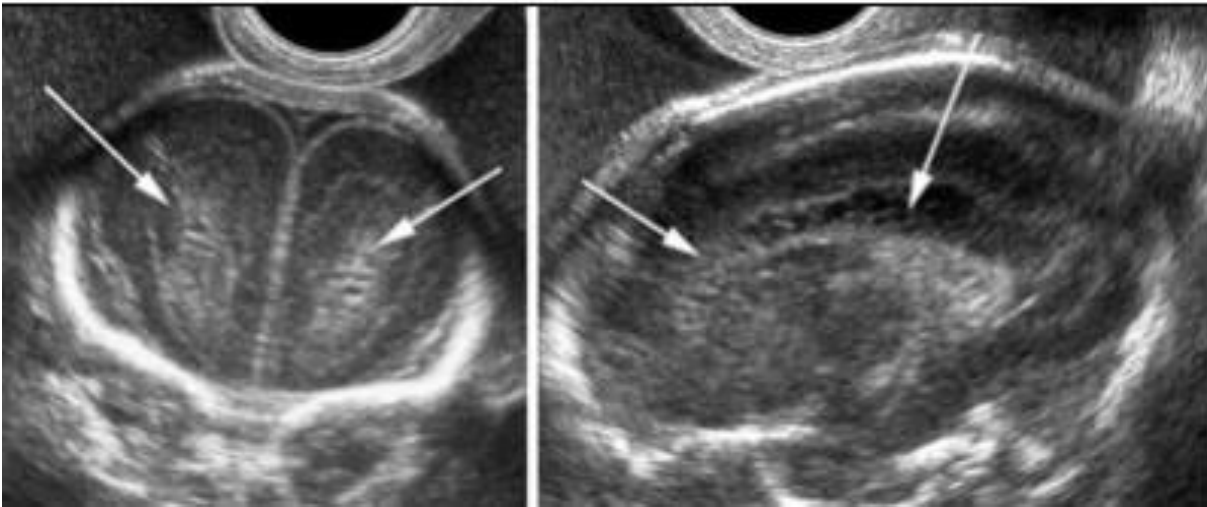


ULS billeder af en PVPC hos et foster ved GA 28+4. Det venstre billede er et coronalsnit, det højre er et sagittalsnit (60).

Periventrikulær leukomalaci: Ved ULS fås mistanken om periventrikulær leukomalaci (PVL) ved øget ekkogenecitet eller cystiske opklaringer i den hvide substans tæt på lateralventriklernes. PVL ses især ovenfor og lateralt for ventriklernes. Cyster i umiddelbar nærhed af lateralventriklernes lateralt for disse kan også repræsentere periventrikulære pseudocyster (PVPC) (23). Cyster nedenunder lateralventriklernes i tæt relation til disse repræsenterer oftest PVPC.

Diagnosekriterierne er ikke veldefinerede og det kan være svært at stille den rigtige diagnose ved ULS. Ultralydsfundene ændrer sig ofte over tid: i starten ses øget ekkogenecitet; efter 3-4 uger

udvikler ca. halvdelen af de ekkogene forandringer sig til små cystiske opklaringer; efter op til 3 mdr optages cysterne i ventrikelsystemet og der ses ventrikulomegali pga tab af hvid substans.



Periventrikulær leukomalacia ved prænatal ULS. Man kan se små cystiske forandringer bilateralt omgivet af hyperekkogent væv (61).



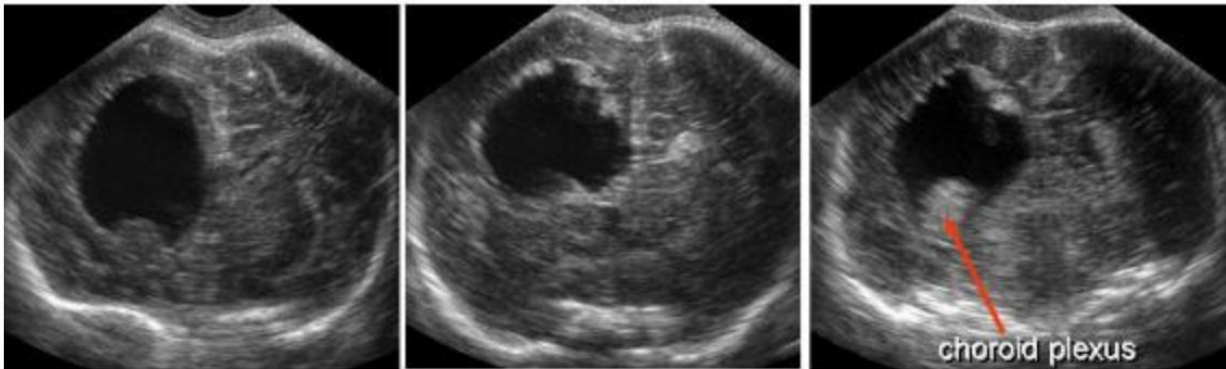
Coronalsnit, hvor man over ventrikelsystemet kan se cystiske forandringer på både højre og venstre side samt øget ekkogenecitet under de cystiske forandringer på begge sider. ULS billedet er fra et 8 uger gammelt barn.

Reference: (62)

Porencefali: Ses på ULS som et unilateralt cystisk hulrum placeret i hjernevævet. Det er oftest placeret supratentorielt og har sin udbredelse svarende til a. cerebri medias forsyningsområde, men porencefali kan også ses infratentorielt (32). Porencephali er oftest en isoleret misdannelse fraset samtidig ventrikulomegali i de tilfælde, hvor cysten er brudt igennem til ventrikelsystemet. Diagnosen stilles oftest ved ULS, men kan være svær at differentiere fra unilateral skizencefali. Ved skizencefali ses kløfter i hjernen, hvor hjernens overflade er glat, i modsætning til porencefali, hvor hjernens overflade er mere kantet og hvor cysten kan indeholde områder med let hypoekko-genicitet som tegn på blodansamling (48). MRI af cerebrum kan sædvanligvis bekræfte diagnosen, idet der ses hvid substans omkring porencefale cyster i modsætning til grå substans grænsende op til skizencefale kløfter. En anden differentialdiagnose er cystisk hjernetumor, men disse er typisk heterogene af udseende og indeholder ofte solide komponenter (48).



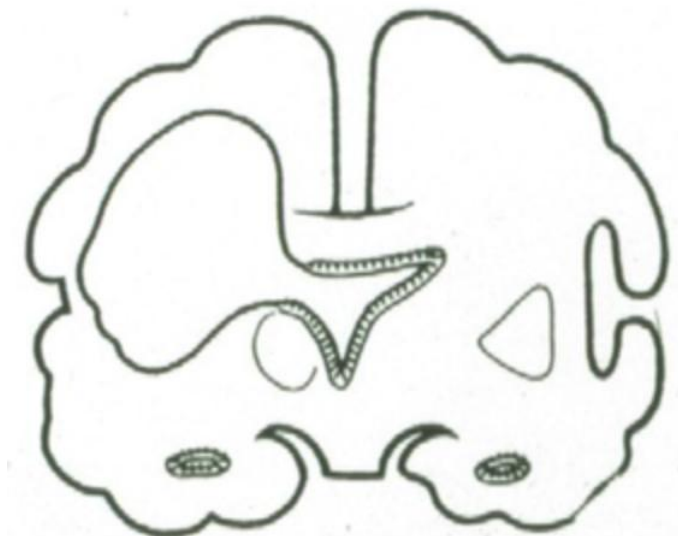
Diagnosis of porencephaly



Porencephalic cyst are found within the brain parenchyma and typically communicate with the cavity of lateral ventricles, the subarachnoid space or both. The cavity has frequently an irregular echogenic lining and may contain debris as a consequence of the necrotic process

Images by G. Piliu

Reference: (48)



Tegning af porencephali, som her er brudt igennem til ventrikelsystemet. Porencephali er omgivet af hvid substans.

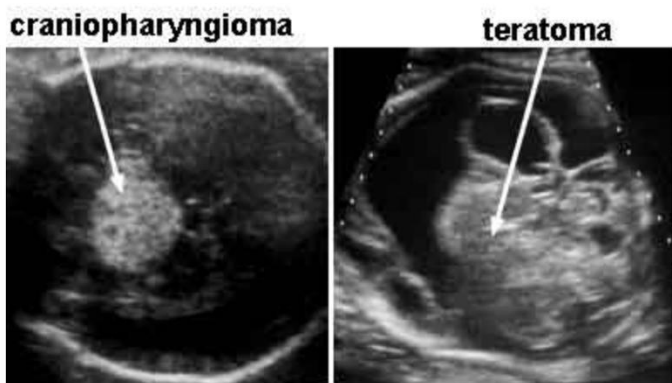
Reference: (63)

Intraparenchymale cystiske hjernetumorer: Ved ULS ses solide/cystiske intraparenchymale forandringer med eller uden tegn på øget vaskularitet. Andre fund sammen med føtale hjernetumorer kan være makrosomi eller lokal kraniedeformitet, stort hovedomfang som følge af hydrocefalus, intrakraniell blødning, epignathus, polyhydramnios, hjerteinkompensation pga. højt cardiac output og hydrops. Hydrocefalus opstår som følge af kompression fra tumor eller intrakraniell blødning. De fleste tumorer er supratentorielle, en mindre del er infratentorielle (64, 65).

Teratomer er den hyppigste type medfødte CNS- tumorer. De repræsenterer ca. 62% af alle typer hjernetumorer diagnosticeret under graviditeten (50). Størstedelen af fosterhjerne-teratomer er histologisk godartede og indeholder generelt både modne komponenter fra alle tre kimlag og umodne neurogliale elementer.

Diagnosen stilles oftest i løbet af anden eller tredje trimester og meget sjældent tidligt i graviditeten. De intrakranielle teratomer ligner som regel en uregelmæssig proces på ULS og MRI, i nogle tilfælde med cystiske og/eller forkalkede komponenter, der fordrejer hjernens anatomi. MRI kan hjælpe med bestemmelse af de resterende hjernestrukturer og præcis lokalisering af tumoren. De fremstår som en heterogen masse med hyper- og hypoekkoget udseende. Color Doppler kan vise vaskularisering i tumor og hjælpe med at bekræfte diagnosen. Teratomer er hurtigt voksende, og kan være forbundet med progressiv hydrocefalus og polyhydramnios. Hydrocefalus kan medføre øget HO.

Kraniopharyngiomer er godartede og repræsenterer 2-5% af alle medfødte CNS-tumorer og findes hyppigst i den supracellære region (66). Selvom de er histologisk godartede kan tumorvækst forårsage signifikant ødelæggelse af parenkymet og medføre hydrocefalus.

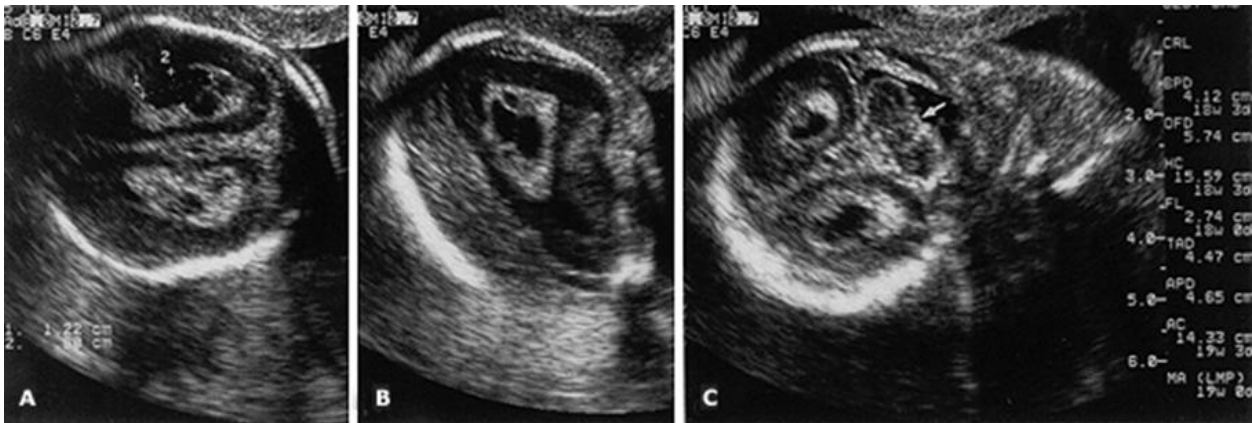


Billederne viser et typisk kraniopharyngeom og teratom.

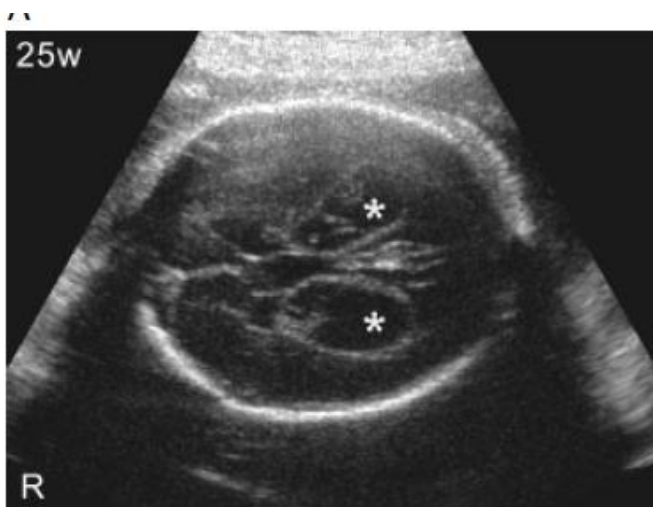
Reference: (Sonoworld: Fetal tumors)

Plexus choroideus cyster (PCC): ses som en sonolucens struktur inde i et hyperekkogent plexus choroideus. PCC er oftest < 10 mm, men kan ses at variere mellem 3-20 mm. De ses veldefineret afgrænset. De kan være uni- eller bilaterale og indeholde debris eller mindre cystelignende strukturer.

Det er vigtigt at foretage detaljeret sonografisk vurdering for at se efter intra- eller ekstrakranielle anomalier, herunder specielt misdannelser associeret med trisomi 18.



Multiple views of bilateral choroid plexus cysts (67).



Axial sonogram af foster i uge 25 med bilat. kompleks PCC med septa. Den højre PCC måler 30 x 17 mm og den venstre 29 x 15 mm og således lateralventrikler på henholdsvis 17 og 15 mm.

Reference: (42)

Udredning: MRI

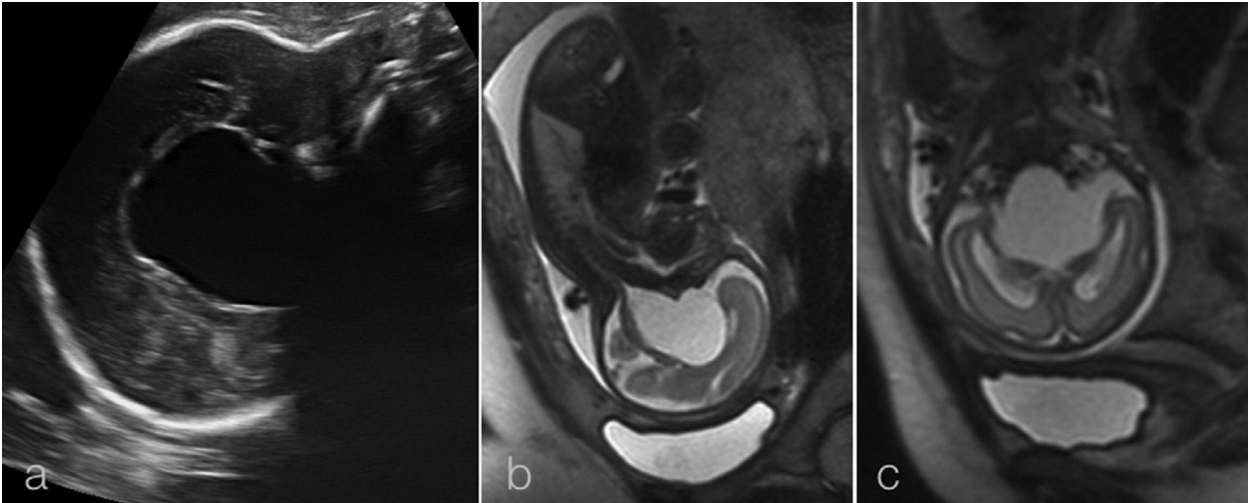
For at kunne give en korrekt prognose er det nødvendigt med en så præcis prænatal analyse af hjernens anatomi som muligt. MRI af foster CNS er derfor obligatorisk ved de intrakranielle cyster med undtagelse af de fleste plexus choroideus cyster.

Formålet med MRI er ikke kun at bekræfte den ultrasoniske diagnose, men også at foretage supplerende vurdering af specielt parenkymet. MRI kan bedre skelne mellem normalt og abnormt hjernevæv og dermed mellem primære og sekundære cyster.

Ved adipositas, avanceret GA og uhensigtsmæssig fosterstilling kan MRI med T2 vægtede sekvenser således give en bedre fremstilling af både parenkym, cortex og CSF hulrummene. Ved denne teknik fremstilles ligeledes hæmosiderin aflejring og cystevæggens konfiguration samt ikke mindst den nøjagtige lokalisation af cysten. Selve cystevæggen er oftest for tynd til at kunne visualiseres ved MRI (68).

Arachnoidea cyster: fremtræder ved MRI som en velafgrænset extra-axial væskeansamling eller cyste, som er isointens i forhold til CSF ved alle sekvenser. Diffusionvægtet MRI viser fri vand diffusion eller samme faciliterede diffusion, som der ses i CSF (69).

De mediale retrocerebellare cyster er de vanskeligste at differentiere fra andre cystiske processer i fossa posterior (mega cisterna magna og Dandy-Walker malformation).



a) Sagittal ULS af foster uge 28 viser en supracellulær arachnoidea cyste med normal CC.

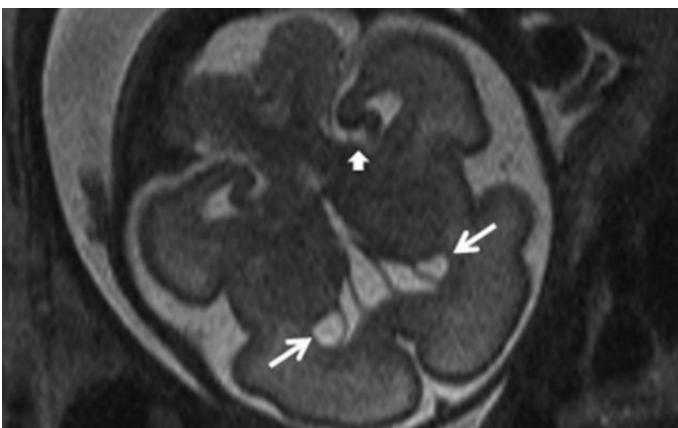
b) MRI T2 (sagittal) i uge 34 af cysten med kompression af CC.

c) MRI T2 (coronal) i uge 34 viser CC med kompression af midtlinjestrukturerne

Reference: (44)

Warner et al. publicerede i 2015 et retrospektivt, observationelt studie af fostre henvist til MRI pga. mistanke om CNS misdannelse på deres institution i UK mellem 2008 og 2011. Supratentorielle extra-axiale cyster var en sjælden henvisningsdiagnose (udgjorde kun 1,4%) og man fandt uoverensstemmelse mellem ULS og MRI diagnosen i alle tilfældene. Diagnosen blev nedgraderet i 4 cases, idet MRI ikke kunne påvise en cyste og dermed blev tolket som normal. Hos de øvrige 9 cases viste MRI mere signifikant patologi, oftest CC dysgenesi/agenesi. Det skal bemærkes, at studiet kun var en sammenligning af prænatal ULS og MRI uden outcome data (68).

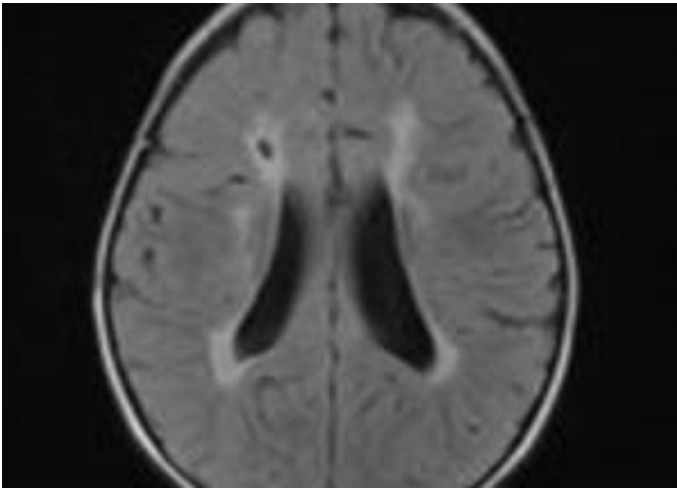
Periventrikulære pseudocyster: Esteban et al. gennemgik retrospektivt 50 cases med PVPC, hvoraf 28 både havde normal ULS og MRI af cerebrum fraset PVPC, 11 havde normal ULS, men abnorm MRI af cerebrum fraset PVPC og 9 havde både abnorm ULS og MRI. 2 gravide fik kun foretaget ULS. Det giver et billede af, at knap 28% (11 af 39) havde abnorm MRI trods normal ULS fraset PVPC. De fund man gjorde ved MRI og som ikke kunne ses ved ULS var i 9 ud af 11 tilfælde hvid substans abnormiteter og i et enkelt tilfælde abnorm gyrering (22).



MRI af periventrikulære pseudocyster.

Reference: (45)

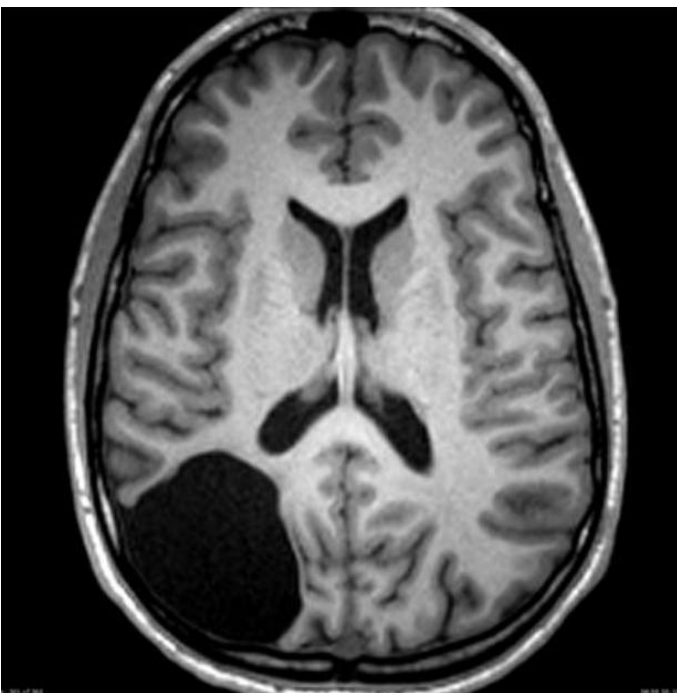
Periventrikulær leukomalaci: Sammenlignende studier viser, at MRI kan se de samme fokale læsioner som ULS i tilfælde af PVL. MRI kan imidlertid bedre detektere ikke cystisk PVL samt se udbredningen af evt. andre læsioner i den hvide substans (70, 71).



MRI af periventrikulær leukomalaci.

Reference: (72)

Porencefali: Ved MRI er porencefali velafgrænset og svarer oftest til et vaskulært forsyningsområde. Porencephali kan være svær at differentiere fra skizencefali og arachnoidea cyster på ULS. Ved MRI ses cysten at være omgivet af hvid substans i modsætning til de to andre cystiske forandringer, som er omgivet af grå substans. Som tidligere beskrevet ses cysten oftest at kommunikere med ventrikelsystemet eller det subarahnoidale rum



MRI af porencefali.
Læg mærke til at cysten er omgivet af hvid substans.

Reference: (73)

Sammenfattende vedrørende MRI og intrakranielle cyster:

Blandt eksperter indenfor diagnostik af CNS misdannelser er der fortsat ikke enighed om evidensen for udbytte af prænatal MRI i forhold til den neurosonografiske undersøgelse.

I et netop publiceret prospektivt, multicenter kohorte studie af Griffiths et al. i The Lancet fandt man en overall diagnostisk sikkerhed ved ULS på 68% og ved MRI på 93% samt at den supplerende MRI ændrede den prognostiske information i mere end 20% af tilfældene (74).

Flere neurosonografiske eksperter har efterfølgende kritiseret studiet, idet der mangler en detaljeret beskrivelse af ULS delen af studiet. De mener desuden, at mange af de misdannelser, der ikke blev diagnosticeret ved ULS, ville kunne ses ved en dedikeret neurosonografisk undersøgelse (75).

Arbejdsgruppen foreslår, at man **prænatalt supplerer med MRI efter den neurosonografiske undersøgelse ved fund af alle intrakranielle cyster**, fraset PCC. Der er således kun indikation for MRI ved meget store PCC, hvor der kan være usikkerhed omkring evt. associerede cerebrale malformationer.

Ved små isolerede CVI cyster, hvor det er muligt at foretage en optimal neurosonografisk undersøgelse, er indikationen for MRI usikker, men pga. den manglende evidens foreslås ligeledes MRI ved disse cyster.

MRI bør foretages **så sent i udredningsforløbet som muligt for de cyster, der diagnosticeres indenfor abortgrænsen** i DK for at give de mest optimale betingelser for en så nøjagtig billeddiagnostik som muligt. Da de intrakranielle cyster oftest først vil blive diagnosticeret i slutningen af 2. eller i 3. trimester vil anbefalet tidspunkt for den supplerende MRI afhænge af de kliniske omstændigheder.

Udredning: Genetik

Intrakranielle cyster er ofte sporadiske og kan have både genetiske og ikke-genetiske årsager. Af genetiske årsager er både kromosomafvigelser som aneuploidi og kopiantalsvariationer (CNV'er / *copy number variations*) og monogene årsager beskrevet.

Ekstra-aksiale cyster: Isolerede arachnoidea cyster er oftest sporadiske, men kan i sjældne tilfælde ses som en del af et genetisk syndrom, fx. neurofibromatosis type 1 og visse metaboliske sygdomme, fx glutarsyre aciduri type 1. Der er også beskrevet familær ophobning af arachnoidea cyster.

Ætiologien til isolerede glioependymale cyster er ukendt og genetiske årsager er ikke beskrevet. Ved CCA i association med midtlinje cyster bør Aicardi syndrom mistænkes (76). Aicardi syndrom ses næsten kun hos piger, da syndromet formentlig er letalt hos drengefostre. Den genetiske baggrund for Aicardi syndrom kendes ikke, men det antages at årsagen er *de novo* varianter i et endnu ikke kendt sygdoms-gen (77).

Intraventrikulære cyster: PCC blev først beskrevet ved prænatal ULS i 1984 i forbindelse med trisomi 18 hos et foster. Prænatal CMA anbefales kun, når der findes associerede misdannelser. Der foreligger talrige ældre artikler omkring PCC og risiko for kromosomafvigelse fra før år 2000, men kun få større undersøgelser herefter. Cheng et al. beskriver en population af fostre med PCC, der har fået foretaget risikoberegning i 1. og 2. trimester, hvor de ikke finder øget forekomst af kromosomafvigelse hos fostre med normal nakkefold (51).

Prævalensen af PCC hos fostre med trisomi 21 er 1,4%, hvilket stort set er den samme som hos baggrundsbefolkningen (ca. 1%). Hos fostre med trisomi 18 er prævalensen af PCC 44-50%. Der er enighed om, at faktorer som bilateralitet, størrelse, antal og kompleksitet ikke er relateret til risiko for aneuploidi (42).

Intraparenkymale cyster: Periventrikulære pseudocyster og cystisk periventrikulær leukomalaci kan i sjældne tilfælde være et resultat af en række sjældne metaboliske sygdomme, herunder Zellweger syndrom og mitokondriesygdomme fx pyruvat carboxylase defekt og pyruvat dehydrogenase defekt (78-80). Ved Zellwegers syndrom kan ses subependymale cyster – men sjældent som eneste fund.

Porencefale cyster/skizencefali kan skyldes COL4A1- og COL4A2-relateret vaskulopati (81). Der er hos enkelte patienter med skizencefali fundet mutation i holoprosencefali-generne SIX3 eller SHH. Man har tidligere påvist EMX2-varianter hos patienter med skizencefali, men sammenhængen har ikke kunnet bekræftes i senere studier (82).

Samlet set anbefales udredning med kromosom mikroarray ved intrakranielle cyster, fraset PCC hvor der ikke er indikation for genetisk udredning.

Aktuelt anbefales ikke udredning med fx exomsekventering under graviditet, men det kan overvejes aht fx prognose og planlægning af fødsel. Endvidere kan sekventering af enkeltgener overvejes ved mistanke om specifik genetisk sygdom. I disse tilfælde henvises til samtale på en klinisk genetisk afdeling.

Outcome

De fleste intrakranielle cyster er benigne læsioner, der i isolerede tilfælde er associeret med et favorabelt outcome. Mange cyster vil være stabile i størrelse, mens nogle vil regrediere. Selv store cyster, som kræver postnatal behandling, vil oftest have et godt outcome. Afhængig af lokalisation og størrelse af cysterne, vil de postnatale behandlingsmæssige alternativer være kraniotomibaserede procedurer, herunder excision, cystoperitoneal shunt eller endoskopisk fenestrering (5, 83, 84). Tre grupper af intrakranielle cyster vil ofte kræve operation: 1) de store cyster, 2) cyster lokaliseret i tæt relation til kanaler, der drænerer CSF (aqueductus cerebri, foramina interventrikulære (Monroi)), hvilket vil medføre hydrocefalus og 3) cyster med ruptur/blødning (84). Der er publiceret cases, hvor der er foretaget prænatal føtoskopisk cysto-cisternostomi. I flere af disse tilfælde har der været behov for sekundær kirurgisk behandling postnalt (53, 85).

EXTRA-AXIALE CYSTER:

Den prænatale rådgivning af et par, som venter barn med isolerede, intrakranielle extra-axiale cyster er vanskelig. Der foreligger således meget sparsom evidens på området, idet de fleste publikationer vedrørende prænatale intrakranielle cyster er kasuistiske med hver 1-2 cases og med relativ kort postnatal opfølgning.

1: Supratentorielle:

Ved gennemgang af litteraturen fandtes en nyere systematisk oversigtsartikel af Youssef et al. fra 2016 med formålet at afklare den perinatale og neurologiske udvikling hos fostre med prænalt diagnosticerede isolerede, supratentorielle, extra-axiale intrakranielle cyster (43).

Artiklen gennemgår outcome ved supratentorielle arachnoidea og CVI cyster med oplysninger om neurologisk outcome og forekomst af indikation for postnatal kirurgisk behandling.

Ved abnormt neurologisk outcome forstås en ikke alderssvarende neurologisk udvikling, hvor forfatterne har opdelt den neurologiske outcome i reviewet i artikler med oplysninger om motoriske afvigelser samt oplysninger om kognitiv eller sproglig udvikling. Abnorm neurologisk udvikling blev kun evalueret i de studier, hvor der var anvendt et objektivi redskab til at vurdere denne.

Forfatterne fandt indledningsvist 523 studier publiceret i perioden 1994-2015, men kun 10 studier omhandlende 47 børn opfyldte inklusionskriterierne (Artiklens tabel 1 nedenfor):

First author [Ref.]	Year	Country	Study design	Ga at diagnosis	Prenatal imaging	Cyst location	Patients, n	Isolated cysts, n
D'Addario [11]	2009	Italy	Retrospective case series	2–3 trimester	US	Midline (CVI)	5	4
Chen [12]	2007	Taiwan	Retrospective case series	3 trimester	US, MRI	Midline	2	1
Crimmins [20]	2006	France	Retrospective case series	2–3 trimester	US, MRI	Midline	9	9
Shah [13]	2005	Canada	Retrospective case series	3 trimester	US, MRI	Midline (CVI)	2	2
Eisenberg [15]	2003	Israel	Retrospective case series	2 trimester	US, MRI	Midline (CVI)	2	2
Blaicher [14]	2001	Austria	Retrospective case series	3 trimester	US, MRI	Midline, peripheral	2	1
Vergani [16]	1999	Italy	Retrospective case series	2–3 trimester	US	Midline (CVI)	14	7
Pilu [18]	1997	Italy	Retrospective case series	2–3 trimester	US, MRI	Midline	7	2
Hassan [17]	1996	UK	Retrospective case series	2 trimester	US	Midline	2	1
Langer [19]	1994	France	Retrospective case series	3 trimester	US	Midline, peripheral	2	2

Tabel 1. Generelle karakteristika af de inkluderede studier (Youssef et al. 2016).

Kun cases med fuld karyotype enten præ- eller postnalt indgik i reviewet.

Forekomsten af abnorm neurologisk udvikling blev kun vurderet i tilfælde med isolerede intrakranielle cyster, defineret som cyster uden associerede intra- eller ekstrakranielle malformationer.

Outcome fremgår af artiklens tabel 3 på næste side:

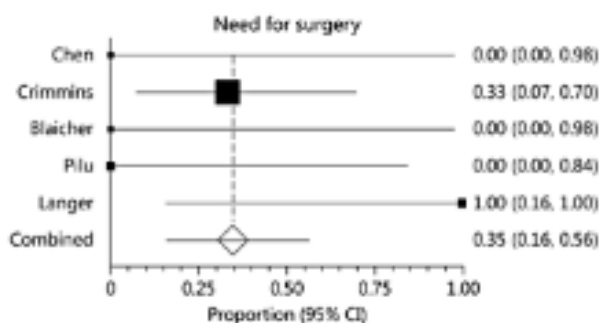
Tabel 3. Pooled proportions for outcome i det systematiske review (Youssef et al. 2016)

Outcome	Studies, n	Fetuses, n/N	Raw % (95% CI)	Pooled proportion ^a (95% CI)
Associated CNS anomalies (all cysts)	9	22/38	57.9 (40.8–73.7)	53.0 (34.2–71.4)
Arachnoid cysts only	6	17/22	77.3 (54.6–91.2)	73.7 (56.2–88.0)
CVI cysts only	4	5/16	31.3 (11.0–58.7)	31.1 (13.2–52.5)
Associated extra-CNS anomalies (all cysts)	9	3/38	7.9 (1.7–21.4)	12.5 (4.7–23.3)
Arachnoid cysts only	6	2/22	9.1 (1.1–29.2)	14.1 (3.9–29.1)
CVI cysts only	4	1/16	6.3 (0.2–30.2)	5.9 (0.1–28.7) ^b
Chromosomal abnormalities (all cysts)	9	2/19	10.5 (1.3–33.2)	16.8 (5.5–32.5)
Arachnoid cysts only	6	1/15	6.7 (1.7–31.9)	6.3 (0.1–30.2) ^b
CVI cysts only	3	1/4	NC	NC
Chromosomal abnormalities (isolated cysts)	7	0/10	0.0 (0.0–30.8)	0.0 (0.0–30.8) ^b
Arachnoid cysts only	4	0/7	0.0 (0.0–41.0)	0.0 (0.0–28.5) ^b
CVI cysts only	3	0/3	NC	NC
Additional anomalies detected only at prenatal MRI	4	2/7	28.6 (3.7–71.0)	33.2 (5.0–71.0)
Arachnoid cysts only	2	2/3	NC	NC
CVI cysts only	2	0/4	NC	NC
Associated anomalies detected only postnatally	9	4/34	11.8 (3.3–27.5)	13.1 (4.8–24.7)
Arachnoid cysts only	6	3/18	16.7 (3.6–41.4)	21.2 (1.0–57.3)
CVI cysts only	4	0/15	0.0 (0.0–21.8)	0.0 (0.0–21.8) ^b
Progression of the cyst in uterus	9	6/31	19.4 (7.5–37.5)	21.9 (10.5–36.2)
Arachnoid cysts only	5	4/16	25.0 (7.3–52.4)	28.3 (11.6–48.9)
CVI cysts only	4	2/15	13.3 (1.7–40.5)	16.6 (2.3–40.2)
Hydrocephaly				
Arachnoid cysts only	5	3/15	20.0 (4.3–48.1)	23.87 (8.3–44.4)
CVI cysts only	4	0/16	0 (0–20.6)	0 (0–20.6)
Mass effect				
Arachnoid cysts only	5	3/15	20.0 (4.3–48.1)	26.84 (4.0–60.1)
CVI cysts only	4	0/15	0 (0–20.6)	0 (0–20.6)
Intelligence/developmental delay				
Arachnoid cysts only	2	0/11	0 (0–28.5)	0 (0–28.5)
CVI cysts only	2	0/9	0 (0–33.6)	0 (0–33.6)
Motor disorders				
Arachnoid cysts only	5	0/15	0 (0–21.8)	0 (0–20.6)
CVI cysts only	4	0/16	0 (0–20.6)	0 (0–20.6)
Need for surgery				
Arachnoid cysts only	5	5/15	33.33 (11.8–61.6)	34.73 (16.0–56.4)
CVI cysts only	4	0/16	0 (0–20.6)	0 (0–20.6)

^a Using StatsDirect. ^b Using Meta-Disc. NC = Noncomputable (less than five observations overall).

Som det fremgår, var der 31 børn med isolerede cyster med oplysninger omkring den motoriske udvikling og alle disse børn udviklede sig normalt. Opfølgningstiden i artiklerne var mellem 9 mdr. og 9 år.

Der var behov for kirurgi hos 5 af børnene med arachnoidea cyster, men ingen af tilfældene med CVI cyster, hvilket fremgår af nedenstående uddrag fra figur 6 i reviewet:



Pooled proportion for symptomer med indikation for kirurgisk behandling ved arachnoidea cyster (Youssef et al. 2016).

Isolerede arachnoidea cyster:

De fleste af artiklerne i reviewet omhandler kun få cases med isolerede cyster. Den største opgørelse i reviewet er Crimmins et al., hvor man har vurderet 9 cases med isolerede supracellære cyster diagnosticeret prænatale. Det mediane cyste volumen var 4,6 cm³ (median 2,1-110). Efter fødslen blev 6 af de 9 børn behandlet konservativt, en af dem blev tabt af opfølgningen efter 2 måneder, men udviklede sig normalt indtil da. De 5 andre blev fulgt i en periode mellem 3 og 9 år (mean 42 måneder) og havde normal neurologisk udvikling og ingen symptomer. Af de 3 børn, som blev kirurgisk behandlet, fik 2 foretaget kirurgi pga. forhøjet ICP. Hos den sidste blev der påvist betydelig displacering af hjernestammen på postnatal MRI med behov for kirurgi. Alle patienter blev fulgt op med neuropsykologiske tests. Den mediane IQ var 96 (range 92-110) og således ikke signifikant afvigende i forhold til baggrundsbefolkningen. Forfatterne konkluderer således, at supracellære arachnoidea cyster har en god prognose og oftest er asymptomatiske (86).

Isolerede CVI cyster:

I artiklen af Vergani et al. er inkluderet 7 fostre med isolerede interhemisfæriske cyster (velum interpositum). Cysterne var alle solitære med en median diameter på 10 mm (range 10-30). I to tilfælde var der en ganske mild ventrikulomegali med atriebredde på 10-11 mm. Ved den postnatale opfølgning forblev cysterne stabile eller regredierede. Den mediane postnatale opfølgning var 22 måneder (range 9-94 måneder) og alle børn havde normal neurologisk udvikling (2). D'Addario et al. inkluderede 4 fostre med isolerede CVI cyster. Gennemsnitlig cyste diameter var 12,4 mm (range 9-20) og i et enkelt af tilfældene var der en mild ventrikulomegali. Den neonatale opfølgning var fra 10-48 måneder; ingen havde behov for kirurgi og alle havde normal psykomotorisk udvikling (87).

Ingen af fostrene med isolerede arachnoidea eller CVI cyster i reviewet havde således abnormt neurologisk outcome og forfatterne konkluderer, at fostre med isolerede supratentorielle cyster generelt har et godt outcome, samt at hovedparten ikke kræver operativt indgreb efter fødslen.

Begrænsninger vedrørende neurologisk outcome:

Ovenstående oplysninger om normalt outcome er på baggrund af meget få studier med få inkluderede børn og kan derfor ikke stå alene i den prænatale rådgivning.

Det er vanskeligt prænalt med sikkerhed at garantere forældrene, at der er tale om en isoleret intrakraniell cyste. I reviewet havde 73% af fostrene med arachnoidea cyster og 31% af fostrene med CVI cysterne således associerede CNS malformationer. Hos fostrene med arachnoidea cyster blev en del af disse malformationer først påvist postnalt (21%).

Der er ingen oplysninger om cysternes evt. association til neuropsykiatriske lidelser i reviewet.

Glioependymale cyster:

Prognosen afhænger af evt. associerede malformationer og spænder således fra asymptomatisk til alvorlige neurologiske deficit (mental retardering, kramper, øget ICP) (88). Prognosen for CCA associeret med IHC er alvorligere end for isoleret CCA med øget risiko for abnormt neurologisk outcome, herunder epilepsi (58).

De fleste publicerede tilfælde af fostre med glioependymale cyster er associerede med CC dysgenesi/agenesi og der foreligger ingen systematiske opgørelser af isolerede tilfælde.

2: Infratentorielle:

Isolerede arachnoidea cyster:

Nogle forfattere mener, at arachnoidea cyster i fossa posterior oftere medfører symptomer end de supratentorielle cyster, samt at der ved progression ofte vil være behov for cystoperitoneal shunting mhp. dekompression af symptomatiske cyster (89).

Der er kun få publikationer omkring outcome hos fostre med isolerede infratentorielle arachnoidea cyster. I en undersøgelse af 12 fostre med arachnoidea cyster publiceret af Keersmaecker et al. i 2015 indgik i alt 3 tilfælde med isolerede fossa posterior cyster. Disse børn udviklede sig normalt ved en opfølgning på mellem 6 måneder og 4 år (44).

Dror et al havde i deres studie fra 2009 af 29 fostre med forstørret CM 10 børn med fossa posterior arachnoidea cyster. De fandt ingen signifikant forskel i den neurologiske udvikling hos disse børn i forhold til deres kontrolgruppe (90).

Endodermale cyster:

Der foreligger kun enkelte publicerede cases vedrørende prænalt diagnosticerede intrakranielle endodermale cyster (12) og således ingen systematiske opgørelser af isolerede tilfælde.

INTRAPARENCHYMALE CYSTER:

Periventrikulære pseudocyster: Malinger et al. beskriver outcome hos ni fostre med PVPC, som er diagnosticeret ved ULS mellem GA 16 og 37. Fem af fostrene fik foretaget prænatal MRI. Malinger beskriver ikke, hvorfor netop disse fostre fik foretaget MRI. I et tilfælde viste MRI migrationsdefekter, i de øvrige tilfælde fandtes ikke andre intracerebrale abnormiteter (23).

Nedenstående figur viser outcome for de ni fostre. Fire fostre havde PVPC som eneste fund. Af disse fire havde tre normalt outcome. Den sidste døde intrauterint i 31. uge. Man fandt senere, at moderen havde homocysteinuri.

Outcome hos ni fostre med PVPC (23):

Case	GA (weeks)	Cause of referral	Pseudocyst characteristics	Associated findings	Follow-up	Postnatal follow-up
1	16	Recurrent pregnancy loss	Unilateral, unilocular 4 mm, caudothalamic	Coarctation of the aorta, large 4th ventricle, IUGR	TOP 17w	PM confirmation
2	24	Asymmetric ventricles	Unilateral, unilocular 5 mm, caudate	Polymicrogyria, hemimegalencephaly	TOP 31w	PM confirmation
3	32	Routine ultrasound at 32w	Unilateral, bilocular 10 mm, caudate	No	Delivered	Clinically normal
4	35	Susp CP cysts at 31w	Bilateral, multilocular 8–10 mm, caudate	No	Delivered	Clinically normal, mild unilateral club foot
5	37	Routine ultrasound at 37w	Unilateral, multilocular 9 mm, caudate	No	Delivered	Clinically normal
6	36	Asymmetric ventricles at 24w	Unilateral, multilocular 15 mm, caudate left	Asymmetric ventricles MTHFR homozygous	Delivered	Clinically normal
7	30	Large 3rd ventricle	Unilateral, bilocular 6 mm, caudate	No	IUFD 31w	PM maceration maternal homocystinuria
8	24	Small BPD and HC periventricular echogenicities	Unilateral, unilocular 5 mm, caudothalamic	Mild ventriculomegaly	TOP 24w	PM CMV
9	33	Large 3rd ventricle	Unilateral, caudate, 6 mm	Retromicrognathia, vermian dysgenesis	Delivered PPD	Dysmorphic face, hypoplastic vermis

TOP, termination of pregnancy; w, weeks; PM, postmortem examination; GA, gestational age; IUGR, intrauterine growth restriction; CP, choroid plexus; MTHFR, methylenetetrahydrofolate reductase; IUFD, intrauterine fetal death; BPD, biparietal diameter; HC, head circumference; CMV, cytomegalovirus; PPD, postpartum death.

Esteban et al. beskriver outcome hos 50 fostre med PVPC. Esteban inddeler fostrene i 3 grupper. Gruppe 1 omfatter 29 fostre: 28 fik foretaget både ULS og MRI, det sidste kun ULS. Alle fostre havde normal ULS og MRI samt normalt outcome.

Gruppe 2 (tabel 1 fra artiklen nedenfor) omfatter 12 fostre: 11 fik foretaget både ULS og MRI, det sidste foster kun ULS. I denne gruppe er der diskrepans mellem ULS og MRI, idet ULS viser isoleret PVPC, men MRI finder yderligere CNS forandringer. Af disse fostre fik syv foretaget abort. Af de fem, der blev født, havde fire abnormt outcome og en blev tabt til follow-up.

Gruppe 3 (tabel 2 fra artiklen nedenfor) omfatter 9 fostre, som alle havde abnorm ULS og MRI. Alle 9 havde abnormt outcome (22).

Outcome hos 12 fostre med normal ULS fraset PVPC og abnorm MRI. Gruppe 2 (Table 1 (22))

Case	Family history	CMV seroconversion	GA at US screening (wks)	Reason for referral	GA at referral US (wks)	CNS US findings (except for SEPC)	Other US abnormalities	GA at MRI (wks)	MRI findings (except for SEPC)	Outcome	Final diagnosis
1	None	Yes	32	SEPC	34	None	Hepatomegaly	34	White-matter abnormalities	Delivery: 39 wks	Lost to follow-up at 18 months
2	None	None	26	SEPC	27	None	Renal multicystic dysplasia	NP	NP	TOP: 32 wks	Del 2p3.1
3	None	None	31	SEPC	33	None	None	33	White-matter abnormalities	TOP: 34 wks	Aminoacidopathy
4	None	None	26	SEPC	31	None	None	31	White-matter abnormalities	TOP: 39 wks	Aminoacidopathy
5	TOP (previous pregnancy)	None	24	SEPC	35	None	None	35	White-matter abnormalities	TOP: 37 wks	Aminoacidopathy
6	Consanguinity, microcephaly in sibling	None	32	Cloacal malformation	32	None	Cloacal malformation	32	None	Delivery: 40 wks, perinatal death	Cloacal malformation
7	None	Yes	35	SEPC	37	None	Hepatomegaly	37	Abnormal gyration	Delivery: 39 wks	Unexplained gigantism, lost to follow-up at 12 months
8	None	None	33	SEPC	35	None	None	35	White-matter abnormalities	TOP: 36 wks	Aminoacidopathy
9	None	None	34	IUGR	35	None	None	35	White-matter abnormalities	Delivery: 37 wks	Pseudo-TORCH syndrome
10	None	None	33	SEPC	34	None	None	35	White-matter abnormalities	TOP: 36 wks	Aminoacidopathy
11	None	None	34	SEPC	36	None	None	36	White-matter abnormalities	Delivery: 37 wks	White-matter abnormalities at postnatal MRI, lost to follow-up at 1 month
12	Consanguinity, neurodevelopmental disability in sibling	None	23	IUGR	31	None	None	31	White-matter abnormalities	TOP: 32 wks	Aminoacidopathy

CMV, cytomegalovirus; CNS, central nervous system; GA, gestational age; IUGR, intrauterine growth restriction; NP, not performed; TOP, termination of pregnancy; wks, weeks.

Outcome hos 9 fostre med både abnorm ULS og MRI. Gruppe 3 (Table 2 (22))

Case	Family history	CMV seroconversion	GA at US screening (wks)	Reason for referral	GA at referral US (wks)	CNS US findings (except for SEPC)	Other US abnormalities	GA at MRI (wks)	MRI findings (except for SEPC)	Outcome	Final diagnosis
1	Maternal alcoholism	None	28	Maternal alcoholism	33	Thin CC, small cerebellum	Typical facial dysmorphism	33	Thin CC, small cerebellum	Delivery: 35 wks	Fetal alcohol syndrome
2	None	None	26	SEPC	31	Cerebellar hypoplasia	None	31	Pontocerebellar hypoplasia	TOP: 34 wks	Del 5p
3	CMV	Yes	24	Intestinal tract abnormalities	25	Abnormal gyration, microcephaly, intracranial calcifications	Hepatosplenomegaly, bowel loops hyperchogenicity	25	Abnormal gyration, microcephaly, intracranial calcifications	TOP: 26 wks	CMV
4	None	None	36	SEPC	37	Microcephaly	None	37	Microcephaly	TOP: 38 wks	Aminoacidopathy
5	None	None	24	SEPC, ventriculomegaly	31	Opercular dysplasia	None	32	Diffuse polymicrogyria, opercular dysplasia, white-matter abnormalities	TOP: 34 wks	Zellweger syndrome
6	CMV, HIV+	Yes	32	Ventriculomegaly	33	Ventriculomegaly	None	33	White-matter abnormalities	Delivery: 38 wks	CMV
7	CMV	Yes	26	Suspicion of cerebral hemorrhage	28	Polymicrogyria, opercular dysplasia, microcephaly	Hepatosplenomegaly	28	Polymicrogyria, opercular dysplasia, microcephaly, laminar necrosis	TOP: 28 wks	CMV
8	Consanguinity, TOP for CC abnormalities and multiple malformations	None	22	Ventriculomegaly, small cerebellum	26	Ventricular hemorrhage, microcephaly, abnormal gyration	None	26	Ventricular hemorrhage, microcephaly, abnormal gyration	TOP: 28 wks	Pyruvate dehydrogenase deficiency
9	None	None	34	SEPC	35	Small vermis	Bone dysplasia, polyhydramnios	35	Small vermis	TOP: 36 wks	Lysosomal storage disorder

CC, corpus callosum; CMV, cytomegalovirus; CNS, central nervous system; GA, gestational age; HIV+, positive for human immunodeficiency virus; TOP, termination of pregnancy; wks, weeks.

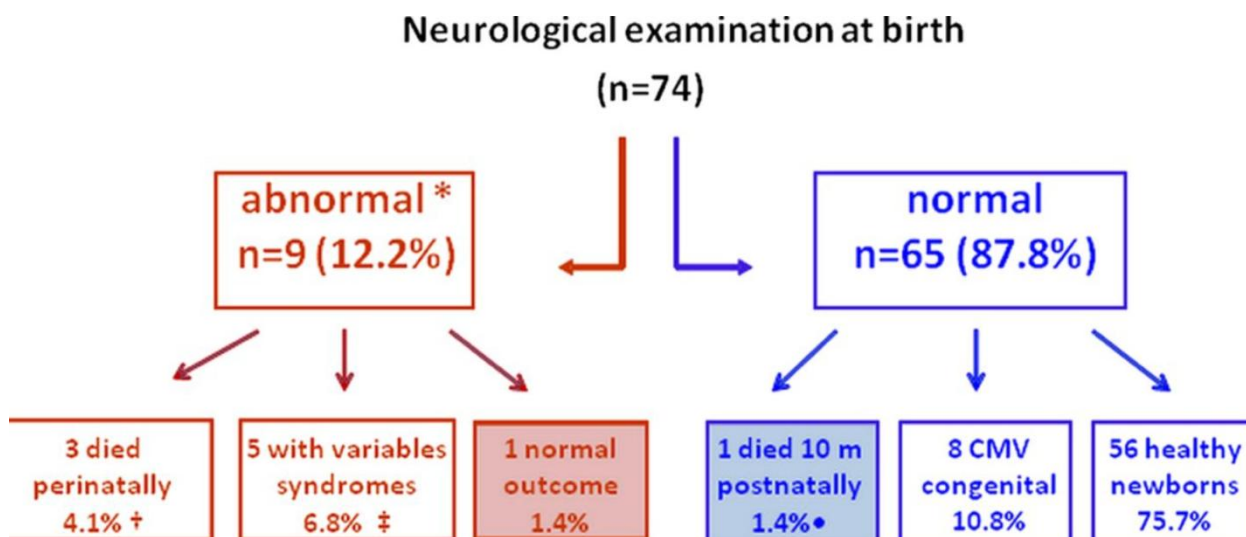
Cooper et al. undersøgte outcome hos 26 fostre, hvor PVPC var diagnosticeret ved prænatal MRI. Fostrene blev inddelt i 2 grupper: gruppe A, omfattende 8 fostre med PVPC som isoleret fund og gruppe B, omfattende 18 fostre, hvor PVPC ikke var et isoleret fund.

Alle fostre i gruppe A havde normalt outcome. I gruppe B endte 6 graviditeter med provokeret abort, 2 havde et abnormt outcome og de resterende 10 havde et normalt outcome.

Forfatterne fandt også, at fostre med PVPC og mild ventrikulomegali som eneste fund havde normalt outcome (46).

Cevey-Macherel et al. foretog en prospektiv undersøgelse, hvor han undersøgte den psykomotoriske udvikling i 6, 18 og 46 måneders alderen hos 74 børn med PVPC diagnosticeret ved postnatal ULS eller MRI. Nedenstående figur fra artiklen viser, at 9 børn havde abnorm neurologisk undersøgelse og 65 børn havde normal neurologisk undersøgelse på fødselstidspunktet. Den neurologiske undersøgelse var normal hos alle med isoleret PVPC undtagen en enkelt.

Forfatterne fandt ingen forskel på den neurologiske udvikling hos børn født med PVPC hhv. før og efter 32. gestationsuge. Lav GA var således ikke en prediktor for dårligere outcome (45).



Reference: (45)

Konklusivt inkluderer de 4 artikler (Malinge, Estaban, Cooper, Cevey-Macharel) ialt 159 fostre med PVPC, hvoraf 79 havde isoleret PVPC. Af de 79 fostre udviklede alle på nær ét enkelt barn sig normalt. Ved isoleret PVPC forstås normal ULS fraset PVPC, normal MRI af cerebrum, normale TORCH prøver og normal CMA.

Estebans undersøgelse finder desuden, at der hos 11 ud af 39 fostre med forventet isoleret PVPC ved ULS fandtes andre cerebrale abnorme fund ved MRI, som havde klinisk betydning for outcome (22).

Periventrikulær leukomalaci: PVL er associeret til forsinket neurologisk udvikling og cerebral parese. Børn med svære forandringer i den hvide substans har tendens til også at have svære motoriske og kognitive handicaps. I et **review af 12 ULS-studier udviklede 58% af 272 børn med periventrikulære cyster cerebral parese** sammenlignet med kun 2,6% af 655 børn med normal neurosonografisk undersøgelse (47).

I et andet studie med 127 overlevende præterme børn med PVL ved ULS, havde moderate til svære ekkogene forandringer i den hvide substans og store cyster en positiv og negativ prædiktiv værdi for at udvikle cerebral parese på hhv 90 og 93% (91).

Porencefali: Der findes ingen gode referencer omhandlende større case serier som beskriver prognosen. De børn, der fødes med porencefali, kan udvikle en **bred vifte af forskellige**

neurologiske symptomer som epilepsi, forsinket udvikling, nedsat intelligens eller hemiparese. Der er beskrevet børn med normal udvikling efter fund af porencefali. Det ser ud til, at prognosen er dårligere, hvis diagnosen stilles prænalt sammenlignet med postnalt (31, 32).

Intraparenkymale cystiske hjernetumorer: Prognose hos nyfødte er generelt dårlig, men afhænger af tidspunktet for diagnosen og den histologiske type af tumoren (64). **Teratomer er den hyppigste hjernetumor hos fostre og deres prognose er meget dårlig (92).**

Issacs et al. gennemgik 250 tilfælde af hjernetumorer diagnosticeret i perinatal perioden og konkluderede, at choroid plexus papillomer, gliomer og lavt differentierede astrocytomer har den bedste prognose, mens teratomer og primitive neuroektoderm tumorer har den dårligste prognose. De fandt en samlet overlevelsesrate for alle perinatale diagnosticerede hjernetumorer på ca. 28% (49).

INTRAVENTRIKULÆRE CYSTER:

PCC: I en nyere Iransk artikel fra 2015 (93) havde 64 ud af 6240 2. trimester skannede fostre isoleret PCC. Male/female ratioen var 1:1. PCC var i 40 cases (62.5%) bilaterale, i 24 cases (37,5%) unilaterale. Cystestørrelsen varierede mellem 5-15 mm (5.71+/-0.29 mm). I alle cases regredierede PCC og der var normalt outcome. Det skal bemærkes, at ingen cases havde fået foretaget 1. trimester screening, men 30 havde fået foretaget doubletest og fem triplettest, der alle var normale. Derudover have 29 cases fået foretaget quadruple test (AFP, hCG, Estradiol og Inhibin-A), hvor 26 havde normal test. To ud af de resterende tre cases havde forhøjet risiko for DS og den sidste havde forhøjet niveau af alfa-føtoprotein, hvor AC viste normale kromosomer. Der blev foretaget otte AC pga. abnorme quadruple test, som alle viste normal karyotype. PCC forsvandt i 25. uge hos 60 ud af de 64 fostre. I de sidste 4 tilfælde var PCC forsvundet efter fødslen, hvor alle nyfødte blev undersøgt af en pædiater og var normale - inklusiv fostre med PCC > 10 mm. De fleste studier indikerer, at isoleret PCC ikke er associeret med øget risiko for aneuploidi, hvor få ældre studier har fundet en sammenhæng. (Tabel II fra artiklen nedenfor) (93)

Irani et al

Table II. Comparison of some studies about choroid plexus cyst

	Type of Study	Total Patients	Prevalence of CPC	isolated CPC	Gestational age(week)	Other investigations	Outcome
This Study	Cross sectional	6240	-	64(1.02%)	14th-birth	Mother Serum Screening, Fetal Echocardiography	All NL
Dipietro et al (2006)	Case Control	102	-	35(-)	18-22	Neurobehavioral development of fetuses	All NL
Cheng et al (2004)	Cross sectional	7795	98(1.25%)	82(1.05%)	16-22	NT	All NL
Coco et al (2004)	Cross sectional	12672	366(2.88%)	311(2.45%)	16-23	-	All NL
Bronsteen et al (2004)	Cross sectional	49435	1209(2.3%)	1060(2.14%)	15-25	-	All NL
Demasio et al (2002)	Meta analysis	106732	1235(1.2%)	1017(0.95%)	NA	-	All NL
Sullivan et al (1999)	Cross sectional	128	NA	112(-)	18-22	Triple test / serum α FP	1 T18
Ostlere et al (1999)	Cross sectional	11700	100(0.085%)	NA	NA	-	3 T18 & 1 Syndaktyly (all with other US findings)
Kupferminc et al(1994)	prospective	9100	102(1.12%)	98(1.07%)	NA	NA	1 T18, 2 T21

NA: Not Available

NL: Normal

CPC: Choroid plexus cyst

Coco et al. fandt i 12672 graviditeter over en 5-årsperiode 366 cases med PCC, heraf 311 isolerede cases. Alle isolerede cases var normale (94). Bronsteen et al. fandt ud af 49435 fostre, 1209 cases med PCC over en 11-årsperiode, heraf 1060 isolerede PCC og alle blev fundet normale (95). I et follow-up studie af PCC, nakkefold og andre sonografiske markører for aneuploidi hos 7795 gravide fandt Cheng et al. 98 cases med PCC, heraf 82 isolerede og 16 med forstørret nakkefold eller andre bløde markører. Alle cases med isoleret PCC var normale (51).

DiPietro et al. fandt i en 18 mdr. postnatal follow-up undersøgelse af 25 cases med prænatal isoleret PCC sammenlignet med en kontrolgruppe på 45, ingen signifikant forskel i hverken kognitiv eller motoriske udvikling hos børn med prænatal diagnosticeret med PCC sammenlignet med børn uden PCC. De konkluderede således, at isoleret PCC hos et foster ikke har negativ effekt på barnets udvikling efter fødslen (96).

Det samme konkluderede et Canadisk retrospektivt case-kontrol studie, hvor man sammenlignede 37 børn i alderen 3-8 år med prænatal diagnosticeret PCC med 48 børn uden PCC. Studiet viste, at isoleret PCC ikke var associeret med signifikant neurokognitiv forsinkelse i barnealderen (97).

Opfølgning: graviditet

Med undtagelse af PCC er der indikation for ULS opfølgning af fostre med intrakranielle cyster med regelmæssige intervaller. Hyppigheden af kontrol vil afhænge af den kliniske kontekst. Da der kan udvikles hydrocefalus ved intrakranielle cyster, er det relevant at kontrollere HO med 3-4 ugers interval gennem hele graviditeten. Begrænsninger i den tidlige diagnostik af CNS malformationer gør det ligeledes relevant at evaluere eventuelle nytilkomne CNS forandringer, som kan have betydning for planlægning af fødsel og den postnatale opfølgning. Der vil blive konfereret med neurokirurg i de tilfælde, hvor det skønnes relevant.

Ved isolerede intrakranielle cyster med normalt HO kan fødslen normalt foregå vaginalt med sectio på vanlige indikationer.

Opfølgning: postnatal

Fostre med intrakranielle cyster (fraset PCC) bør fødes på obstetrisk afdeling med tilknyttet børneafdeling. Der er normalt ikke behov for, at der pædiater med til selve fødslen, men der skal være mulighed for at tilkalde børnelæge ved behov.

Børn født med intrakranielle cyster (fraset PCC) bør undersøges af læge fra børneafdelingen indenfor de første levedøgn (på hverdag i dagtid) med stillingtagen til plan for opfølgning. Der foretages ULS af cerebrum inden udskrivelse, hvor tidspunkt for ULS og undersøgelse afhænger af klinik. Hovedomfang registreres, specielt ved ventrikulomegali og hydrocefalus – da plan for kontrol af HO kan være relevant. Man bør overveje tidlig postnatal MRI i mælkeanæstesi, hvis der ved prænatal ULS har været persisterende intrakranielt cyste eller progression af denne. Fostre som udvikler svær ventrikulomegali og tegn til hydrocefalus bør vurderes af en pædiater umiddelbart efter fødslen.

Afhængig af de postnatale billeddiagnostiske fund (MRI/ULS) planlægges opfølgende kontrol og involvering af relevante specialer (neurokirurgi, onkologi, neuropædiatri).

Implementering og monitorering

Fortsat optimering af sonografers vurdering af CNS både ved GS i 20. uge og senere i graviditeten.
Fortsat undervisning af føtalmedicinere i den neurosonografiske undersøgelse.

Kodning

Medfødte cerebrale cyster: DQ046

Fossa posterior cyster: DQ048D

Referenceliste

1. Bornstein E T-TI, Monteagudo A. Intracranial cysts; in Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Pilu G, Malinger G. *Ultrasonography of Prenatal Brain*. 3 ed: McGraw Hill, New York; 2012.
2. Vergani P, Locatelli A, Piccoli MG, Ceruti P, Patane L, Paterlini G, et al. Ultrasonographic differential diagnosis of fetal intracranial interhemispheric cysts. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(2 Pt 1):423-8.
3. Halani SH, Safain MG, Heilman CB. Arachnoid cyst slit valves: the mechanism for arachnoid cyst enlargement. *J Neurosurg Pediatr*. 2013;12(1):62-6.
4. Pappalardo EM, Militello M, Rapisarda G, Imbruglia L, Recupero S, Ermito S, et al. Fetal intracranial cysts: prenatal diagnosis and outcome. *J Prenat Med*. 2009;3(2):28-30.
5. Pierre-Kahn A, Sonigo P. Malformative intracranial cysts: diagnosis and outcome. *Childs Nerv Syst*. 2003;19(7-8):477-83.
6. Chen CP. Prenatal diagnosis of arachnoid cysts. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2007;46(3):187-98.
7. Al-Holou WN, Yew AY, Boomsaad ZE, Garton HJ, Muraszko KM, Maher CO. Prevalence and natural history of arachnoid cysts in children. *J Neurosurg Pediatr*. 2010;5(6):578-85.
8. Kier LE. The evolutionary and embryologic basis for the development and anatomy of the cavum veli interpositi. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21(3):612-4.
9. Uematsu Y, Kubo K, Nishibayashi T, Ozaki F, Nakai K, Itakura T. Interhemispheric neuroepithelial cyst associated with agenesis of the corpus callosum. A case report and review of the literature. *Pediatr Neurosurg*. 2000;33(1):31-6.
10. Muhler MR, Hartmann C, Werner W, Meyer O, Bollmann R, Klingebiel R. Fetal MRI demonstrates gliependymal cyst in a case of sonographic unilateral ventriculomegaly. *Pediatr Radiol*. 2007;37(4):391-5.
11. Hassan J, Sepulveda W, Teixeira J, Cox PM. Gliependymal and arachnoid cysts: unusual causes of early ventriculomegaly in utero. *Prenat Diagn*. 1996;16(8):729-33.
12. Chen PY, Wu CT, Lui TN, Jung SM. Endodermal cyst presenting as a prenatally diagnosed large intracranial cyst. Case report and review of the literature. *J Neurosurg*. 2007;106(6 Suppl):506-8.
13. Lu JH, Emons D, Kowalewski S. Connatal periventricular pseudocysts in the neonate. *Pediatr Radiol*. 1992;22(1):55-8.
14. Ramenghi LA, Domizio S, Quartulli L, Sabatino G. Prenatal pseudocysts of the germinal matrix in preterm infants. *J Clin Ultrasound*. 1997;25(4):169-73.
15. Russel IM, van Sonderen L, van Straaten HL, Barth PG. Subependymal germinolytic cysts in Zellweger syndrome. *Pediatr Radiol*. 1995;25(4):254-5.

16. Takenouchi T, Raju GP. Germinal matrix hemorrhage in Zellweger syndrome. *J Child Neurol.* 2010;25(11):1398-400.
17. Cohen HL, Sloves JH, Laungani S, Glass L, DeMarinis P. Neurosonographic findings in full-term infants born to maternal cocaine abusers: visualization of subependymal and periventricular cysts. *J Clin Ultrasound.* 1994;22(5):327-33.
18. De Keersmaecker B, Albert M, Hillion Y, Ville Y. Prenatal diagnosis of brain abnormalities in Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Prenat Diagn.* 2002;22(5):366-70.
19. Heibel M, Heber R, Bechinger D, Kornhuber HH. Early diagnosis of perinatal cerebral lesions in apparently normal full-term newborns by ultrasound of the brain. *Neuroradiology.* 1993;35(2):85-91.
20. Shen EY, Huang FY. Subependymal cysts in normal neonates. *Arch Dis Child.* 1985;60(11):1072-4.
21. Correa F, Lara C, Carreras E, Vazquez E, Serra V. Evolution of fetal subependymal cysts throughout gestation. *Fetal Diagn Ther.* 2013;34(2):127-30.
22. Esteban H, Blondiaux E, Audureau E, Sileo C, Moutard ML, Gelot A, et al. Prenatal features of isolated subependymal pseudocysts associated with adverse pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(6):678-87.
23. Malinger G, Lev D, Ben Sira L, Kidron D, Tamarkin M, Lerman-Sagie T. Congenital periventricular pseudocysts: prenatal sonographic appearance and clinical implications. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20(5):447-51.
24. JJ V. *Neurology of the Newborn.* 4th ed: Philadelphia: WB Saunders; 2001.
25. Rorke LB. Anatomical features of the developing brain implicated in pathogenesis of hypoxic-ischemic injury. *Brain Pathol.* 1992;2(3):211-21.
26. Yoon BH, Park CW, Chaiworapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy. *BJOG.* 2003;110 Suppl 20:124-7.
27. Mebius MJ, Kooi EMW, Bilardo CM, Bos AF. Brain Injury and Neurodevelopmental Outcome in Congenital Heart Disease: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2017;140(1).
28. Graham DI LP. *Greenfield's Neuropathology:* London: Arnold; 2002.
29. Stevenson DK, Wright LL, Lemons JA, Oh W, Korones SB, Papile LA, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1993 through December 1994. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(6 Pt 1):1632-9.
30. Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, Howard K, Inder TE. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *N Engl J Med.* 2006;355(7):685-94.
31. Govaert P. Prenatal stroke. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14(5):250-66.
32. Carletti A, Colleoni GG, Perolo A, Simonazzi G, Ghi T, Rizzo N, et al. Prenatal diagnosis of cerebral lesions acquired in utero and with a late appearance. *Prenat Diagn.* 2009;29(4):389-95.
33. Moinuddin A, McKinsty RC, Martin KA, Neil JJ. Intracranial hemorrhage progressing to porencephaly as a result of congenitally acquired cytomegalovirus infection--an illustrative report. *Prenat Diagn.* 2003;23(10):797-800.
34. Simonazzi G, Segata M, Ghi T, Sandri F, Ancora G, Bernardi B, et al. Accurate neurosonographic prediction of brain injury in the surviving fetus after the death of a monochorionic cotwin. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(5):517-21.
35. Plaisier E RP. COL4A1-Related Disorders GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7046/2009> Jun 25 [Updated 2016 Jul 7].

36. Stiller CA, Bunch KJ. Brain and spinal tumours in children aged under two years: incidence and survival in Britain, 1971-85. *Br J Cancer Suppl.* 1992;18:S50-3.
37. Cassart M, Bosson N, Garel C, Eurin D, Avni F. Fetal intracranial tumors: a review of 27 cases. *Eur Radiol.* 2008;18(10):2060-6.
38. Becker LE. Central neuronal tumors in childhood: relationship to dysplasia. *J Neurooncol.* 1995;24(1):13-9.
39. Lopez JA, Reich D. Choroid plexus cysts. *J Am Board Fam Med.* 2006;19(4):422-5.
40. Naeini RM, Yoo JH, Hunter JV. Spectrum of choroid plexus lesions in children. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192(1):32-40.
41. Radaideh MM, Leeds NE, Kumar AJ, Bruner JM, Sawaya R. Unusual small choroid plexus cyst obstructing the foramen of monroe: case report. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002;23(5):841-3.
42. Fong K, Chong K, Toi A, Uster T, Blaser S, Chitayat D. Fetal ventriculomegaly secondary to isolated large choroid plexus cysts: prenatal findings and postnatal outcome. *Prenat Diagn.* 2011;31(4):395-400.
43. Youssef A, D'Antonio F, Khalil A, Papageorghiou AT, Ciardulli A, Lanzone A, et al. Outcome of Fetuses with Supratentorial Extra-Axial Intracranial Cysts: A Systematic Review. *Fetal Diagn Ther.* 2016;40(1):1-12.
44. De Keersmaecker B, Ramaekers P, Claus F, Witters I, Ortibus E, Naulaers G, et al. Outcome of 12 antenatally diagnosed fetal arachnoid cysts: case series and review of the literature. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;19(2):114-21.
45. Cevey-Macherel M, Forcada Guex M, Bickle Graz M, Truttmann AC. Neurodevelopment outcome of newborns with cerebral subependymal pseudocysts at 18 and 46 months: a prospective study. *Arch Dis Child.* 2013;98(7):497-502.
46. Cooper S, Bar-Yosef O, Berkenstadt M, Hoffmann C, Achiron R, Katorza E. Prenatal Evaluation, Imaging Features, and Neurodevelopmental Outcome of Prenatally Diagnosed Periventricular Pseudocysts. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016;37(12):2382-8.
47. Holling EE, Leviton A. Characteristics of cranial ultrasound white-matter echolucencies that predict disability: a review. *Dev Med Child Neurol.* 1999;41(2):136-9.
48. Pilu G MG, Buyukkurt S. Porencephaly
<http://www.visuog.com/Page/view.jsp?id=8346587616551062791>: Visual Encyclopedia of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology; 2011 [cited 2018 03/01].
49. Isaacs H, Jr. II. Perinatal brain tumors: a review of 250 cases. *Pediatr Neurol.* 2002;27(5):333-42.
50. Schlembach D, Bornemann A, Rupprecht T, Beinder E. Fetal intracranial tumors detected by ultrasound: a report of two cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;14(6):407-18.
51. Cheng PJ, Shaw SW, Soong YK. Association of fetal choroid plexus cysts with trisomy 18 in a population previously screened by nuchal translucency thickness measurement. *J Soc Gynecol Investig.* 2006;13(4):280-4.
52. Bretelle F, Senat MV, Bernard JP, Hillion Y, Ville Y. First-trimester diagnosis of fetal arachnoid cyst: prenatal implication. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20(4):400-2.
53. Andre A, Zerah M, Roujeau T, Brunelle F, Blauwblomme T, Puget S, et al. Suprasellar Arachnoid Cysts: Toward a New Simple Classification Based on Prognosis and Treatment Modality. *Neurosurgery.* 2016;78(3):370-9; discussion 9-80.
54. Blasi I, Henrich W, Argento C, Chaoui R. Prenatal diagnosis of a cavum veli interpositi. *J Ultrasound Med.* 2009;28(5):683-7.

55. Eisenberg VH, Zalel Y, Hoffmann C, Feldman Z, Achiron R. Prenatal diagnosis of cavum velum interpositum cysts: significance and outcome. *Prenat Diagn.* 2003;23(10):779-83.
56. Oh KY, Kennedy AM, Selden NR, McLean L, Sohaey R. Asymmetric ventriculomegaly, interhemispheric cyst, and dysgenesis of the corpus callosum (AVID): an imaging triad. *J Ultrasound Med.* 2012;31(11):1811-20.
57. Barkovich AJ, Simon EM, Walsh CA. Callosal agenesis with cyst: a better understanding and new classification. *Neurology.* 2001;56(2):220-7.
58. Cagneaux M, Lacalm A, Huissoud C, Allias F, Ville D, Massardier J, et al. Agenesis of the corpus callosum with interhemispheric cyst, associated with aberrant cortical sulci and without underlying cortical dysplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(5):603-5.
59. Gaillard PF. Caudothalamic groove www.Radiopaedia.org2010.
60. Zoppi MA. Prenatal detection of pseudocysts by ultrasound: diagnosis and outcome. *Perinatal medicine.* Published online 26-4-2012.
61. Ultrasound AoO. Pilu PG, editor. The International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.
62. Salam H. www.radiopaedia.org 2009.
63. Harding JAGBN. Developmental Neuropathology: The International Society of Neuropathology; 2004.
64. Pooh RK PK. Antenatal assessment of CNS anomalies, including neural tube defects. 4th ed. Philadelphia: Elsevier2009.
65. I M. Tumors of the Brain. 3rd ed: McGrawHill: New York; 2012.
66. Kawamata T, Kubo O, Hori T. Histological findings at the boundary of craniopharyngiomas. *Brain Tumor Pathol.* 2005;22(2):75-8.
67. Courtesy of Ana Monteagudo M. Graphic 50051 Version 2.0.
68. Warner HM, Griffiths PD. Analysis of supratentorial cystic abnormalities using in utero MR imaging. *Br J Radiol.* 2016;89(1058):20150395.
69. Bosemani T, Orman G, Boltshauser E, Tekes A, Huisman TA, Poretti A. Congenital abnormalities of the posterior fossa. *Radiographics.* 2015;35(1):200-20.
70. Inder TE, Anderson NJ, Spencer C, Wells S, Volpe JJ. White matter injury in the premature infant: a comparison between serial cranial sonographic and MR findings at term. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24(5):805-9.
71. Maalouf EF, Duggan PJ, Counsell SJ, Rutherford MA, Cowan F, Azzopardi D, et al. Comparison of findings on cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in preterm infants. *Pediatrics.* 2001;107(4):719-27.
72. al RDM. www.radiology.org.
73. al. DR SaDM-LHe. www.radiopaedia.org.
74. Griffiths PD, Bradburn M, Campbell MJ, Cooper CL, Graham R, Jarvis D, et al. Use of MRI in the diagnosis of fetal brain abnormalities in utero (MERIDIAN): a multicentre, prospective cohort study. *Lancet.* 2017;389(10068):538-46.
75. Paladini D, Malinger G, Pilu G, Timor-Trisch I, Volpe P. The MERIDIAN trial: caution is needed. *Lancet.* 2017;389(10084):2103.
76. Hergan B, Atar OD, Poretti A, Huisman TA. Serial fetal MRI for the diagnosis of Aicardi syndrome. *Neuroradiol J.* 2013;26(4):380-4.
77. Glasmacher MA, Sutton VR, Hopkins B, Eble T, Lewis RA, Park Parsons D, et al. Phenotype and management of Aicardi syndrome: new findings from a survey of 69 children. *J Child Neurol.* 2007;22(2):176-84.

78. Garcia-Cazorla A, Rabier D, Touati G, Chadeaux-Vekemans B, Marsac C, de Lonlay P, et al. Pyruvate carboxylase deficiency: metabolic characteristics and new neurological aspects. *Ann Neurol*. 2006;59(1):121-7.
79. Mochel F, Grebille AG, Benachi A, Martinovic J, Razavi F, Rabier D, et al. Contribution of fetal MR imaging in the prenatal diagnosis of Zellweger syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(2):333-6.
80. Pirot N, Crahes M, Adle-Biasette H, Soares A, Bucourt M, Boutron A, et al. Phenotypic and Neuropathological Characterization of Fetal Pyruvate Dehydrogenase Deficiency. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2016;75(3):227-38.
81. Meuwissen ME, Halley DJ, Smit LS, Lequin MH, Cobben JM, de Coo R, et al. The expanding phenotype of COL4A1 and COL4A2 mutations: clinical data on 13 newly identified families and a review of the literature. *Genet Med*. 2015;17(11):843-53.
82. Hehr U, Pineda-Alvarez DE, Uyanik G, Hu P, Zhou N, Hehr A, et al. Heterozygous mutations in SIX3 and SHH are associated with schizencephaly and further expand the clinical spectrum of holoprosencephaly. *Hum Genet*. 2010;127(5):555-61.
83. Tamburrini G, D'Angelo L, Paternoster G, Massimi L, Caldarelli M, Di Rocco C. Endoscopic management of intra and paraventricular CSF cysts. *Childs Nerv Syst*. 2007;23(6):645-51.
84. Ali M, Bennardo M, Almenawer SA, Zagzoog N, Smith AA, Dao D, et al. Exploring predictors of surgery and comparing operative treatment approaches for pediatric intracranial arachnoid cysts: a case series of 83 patients. *J Neurosurg Pediatr*. 2015;16(3):275-82.
85. Di Rocco F, Andre A, Roujeau T, Selek L, Ville Y, Garel C, et al. [Diagnosis, evolution and prognosis of prenatally diagnosed suprasellar cysts]. *Neurochirurgie*. 2016;62(6):300-5.
86. Crimmins DW, Pierre-Kahn A, Sainte-Rose C, Zerah M. Treatment of suprasellar cysts and patient outcome. *J Neurosurg*. 2006;105(2 Suppl):107-14.
87. D'Addario V, Pinto V, Rossi AC, Pintucci A, Di Cagno L. Cavum veli interpositi cyst: prenatal diagnosis and postnatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34(1):52-4.
88. Tange Y, Aoki A, Mori K, Niiijima S, Maeda M. Interhemispheric gliependymal cyst associated with agenesis of the corpus callosum--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2000;40(10):536-42.
89. Tortori-Donati P, RA BR, Raybaud C. *Pediatric Neuroradiology, Brain Malformations*: New York: Springer; 2005.
90. Dror R, Malinger G, Ben-Sira L, Lev D, Pick CG, Lerman-Sagie T. Developmental outcome of children with enlargement of the cisterna magna identified in utero. *J Child Neurol*. 2009;24(12):1486-92.
91. Pidcock FS, Graziani LJ, Stanley C, Mitchell DG, Merton D. Neurosonographic features of periventricular echodensities associated with cerebral palsy in preterm infants. *J Pediatr*. 1990;116(3):417-22.
92. Milani HJ, Araujo Junior E, Cavalheiro S, Oliveira PS, Hisaba WJ, Barreto EQ, et al. Fetal brain tumors: Prenatal diagnosis by ultrasound and magnetic resonance imaging. *World J Radiol*. 2015;7(1):17-21.
93. Irani S, Ahmadi F, Javam M, Vosough Taghi Dizaj A, Niknejad F. Outcome of isolated fetal choroid plexus cyst detected in prenatal sonography among infertile patients referred to Royan Institute: A 3-year study. *Iran J Reprod Med*. 2015;13(9):571-6.
94. Coco C, Jeanty P. Karyotyping of fetuses with isolated choroid plexus cysts is not justified in an unselected population. *J Ultrasound Med*. 2004;23(7):899-906.

95. Bronsteen R, Lee W, Vettraino IM, Huang R, Comstock CH. Second-trimester sonography and trisomy 18: the significance of isolated choroid plexus cysts after an examination that includes the fetal hands. *J Ultrasound Med.* 2004;23(2):241-5.
96. DiPietro JA, Cristofalo EA, Voegtline KM, Crino J. Isolated prenatal choroid plexus cysts do not affect child development. *Prenat Diagn.* 2011;31(8):745-9.
97. Bernier FP, Crawford SG, Dewey D. Developmental outcome of children who had choroid plexus cysts detected prenatally. *Prenat Diagn.* 2005;25(4):322-6.