

Titel

Isolerede fossa posterior malformationer

Forfattere

Naja Becher	Afdelingslæge (genetik)	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
Mette Høj Lauridsen	Afdelingslæge (neonatologi)	Aarhus Universitetshospital
Karen Linnet	Overlæge (neuropædiatri)	Aarhus Universitetshospital
Majken Lundstrøm	Overlæge	Herlev
Peter Ehlert 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
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: 31.12.2016
Diskuteret af DFMS dato: 19.01.2017
Korrigeret udkast dato:
Endelig guideline dato:
Guideline skal revideres seneste dato:

Externt review

Guideline gennemgået af XX + YY forud for plenar-gennemgang på guidelinemødet 19.01.2017.

Indholdsfortegnelse

Kliniske rekommandationer (dansk, engelsk)	side 2
Forkortelser	side 3
Indledning	side 4

Litteratursøgningsmetode	side 6
Evidensgradering	side 6
Udredning: 2D- og 3D ULS	side 7
Udredning: MRI	side 10
Udredning: Genetik	side 13
Outcome	side 14
Opfølgning (graviditet, fødsel, postnatal)	side 17
Referencer	side 18
Appendiks 1: tabel 1 og tabel 3-6 fra D'Antonio et al. (part 1), 2016	side 22
Appendiks 2: tabel 4 fra D'Antonio et al. (part 2), 2016	side 24

Kliniske rekommandationer

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Ved mistanke om fossa posterior malformation ved ULS bør der henvises til detaljeret neurosonografisk undersøgelse ved føtalmediciner, hvor der samtidig skal foretages en grundig evaluering af den øvrige anatomi.	C
Ved DWM, bør der tilbydes invasiv diagnostik med kromosom mikroarray (CMA). Ved BPC, VH og MCM bør dette ligeledes overvejes.	B
Ved DWM, BPC og VH bør der tilbydes supplerende føtal cerebral MRI for at afklare om der er associerede cerebrale misdannelser. MRI bør ligeledes overvejes ved MCM.	C
Der bør foretages supplerende rådgivning ved pædiater med specialviden indenfor området vedrørende prognose og evt. postnatal plan ved alle fire isolerede fossa posterior malformationer.	D
Ved fossa posterior malformation bør der ved fortsat graviditet foretages ULS opfølgning for at vurdere evt. nyttilkomne forandringer.	D
Fostre med normalt HO kan gennemgå vaginal fødsel med sectio på vanlige indikationer.	D
Fostre med isolerede fossa posterior malformationer bør fødes på obstetrisk afdeling med tilknyttet børneafdeling.	D
Børn født med fossa posterior malformation 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 posterior fossa malformation by ultrasound a physician experienced in neurosonography should perform a comprehensive sonogram and look for associated anomalies.	C
In DWM an amniocentesis should be offered with chromosomal microarray (CMA). CMA should be considered in BPC, VH and MCM.	B
In DWM, BPC and VH a supplemental MRI should be offered to clarify whether there are associated cerebral malformations. MRI should be considered in MCM.	C
Additional counseling by a pediatrician experienced in neurology regarding prognosis and potential postnatal plan should be considered in all four posterior fossa malformations.	D
Follow-up ultrasound should be performed to reevaluate the malformation and assess any new 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 to establish a plan for follow-up.	D

Forkortelser

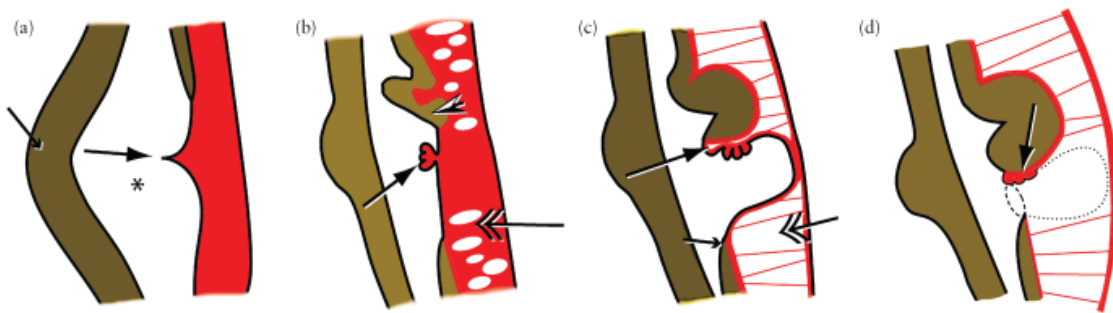
APVD	Anterior-Posterior Vermis Diameter
BPC	Blake's Pouch Cyste
CM	CisternaMagna
CMA	Chromosomal MicroArray
CNS	CentralNerveSystemet
CSF	CerebroSpinal Fluid
DWM	Dandy-Walker Malformation
GA	GestationsAlder
MCM	Mega Cisterna Magna
MRI	Magnetic Resonance Imaging
SIVD	Superior-Inferior Vermis Diameter
TCD	TransCerebralDiameter
ULS	UltraLydSkanning
VH	Vermis Hypoplasi

Indledning

Baggrund:

Fossa posterior afgrænses kaudalt af foramen magnum og kranielt af tentorium cerebelli. Fossa posterior omfatter således de 3 dele af hjernestammen: mesencefalon (midthjernen), pons (hjernebroen) og medulla oblongata (den forlængede marv) samt cerebellum/vermis med de væskefyldte hulrum: 4. ventrikel og cisterna magna (CM).

Fossa posterior malformationer omfatter en heterogen gruppe af tilstande kendetegnet ved en afvigende udvikling af de anteriore og posteriore membranøse områder, som opstår ved delingen af loftet i rhombencefalon. Vermis opstår fra den anteriore og midterste del af det cerebellare primordium og de cerebellare hemisfærer fra de laterale og posteriore dele (1). Udviklingen indenfor den billeddiagnostiske teknologi kombineret med dyremodeller har medført en større forståelse af disse malformationer, men der er endnu ikke fuld enighed omkring den embryologiske udvikling (2).



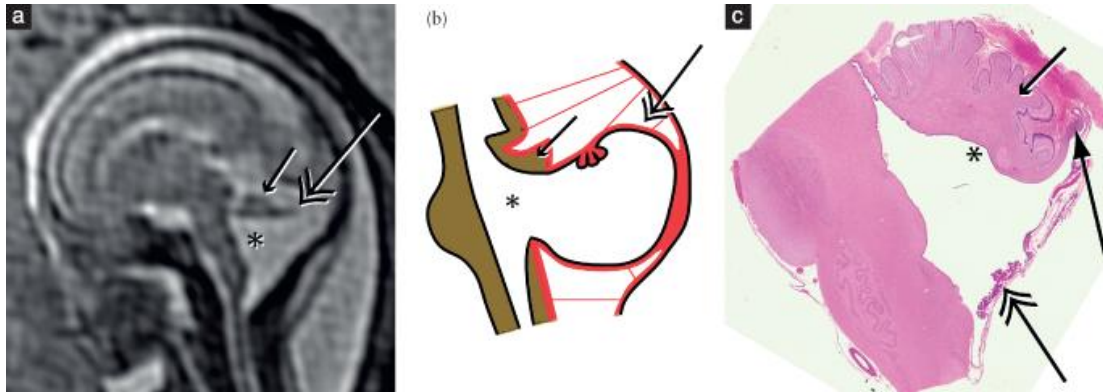
Figur 1 a) Under dannelsen af den dorsale pontine flexur (lille pil) dannes der i loftet af den rhombencefaliske blære (*) en transversel udposning (plica choroidea), som deler den i et anteriort (kranielt) og posteriort (caudalt) membranøst område. b) Vermis (spids pil) udvikles fra den rhombiske læbe i det superiore område af det anteriore membranøse område. Plexus choroideus udvikles i udposningen (pil) ved GA 7. Dannelse af en kavitet starter i det overliggende meninx cavitiva (dobbeltpil) for at danne subarachnoidal rummet. c) Ved cerebellums vækst inferiort buler det posteriore membranøse område ud mellem vermis (stor pil) og nucleus gracilis (lille pil) med dannelse af Blake's pouch ved GA 9. Subarachnoidalrummet forbliver trabekuleret ved pia-arachnoidea septeringer (dobbeltpil). d) Blakes pouch fenestreres (punkeret linje) og forbindelsen mellem Blake's pouch og 4. ventrikel bliver til foramen Magendie (stiplet linje). Plexus choroideus (pil) ses nu i cisterna magna (GA 10) (3).

Der menes nu at være evidens for at vermis udvikles i ventral til dorsal retning i stedet for superior til inferior retning, som man tidligere har antaget, hvorfor udtrykket ”inferior vermis hypoplasi” ikke bør anvendes, medmindre det kan bevises at det er den inferiore del af vermis, der er afvigende (3).

Definitioner:

Fossa posterior malformationer i denne guideline er defineret på basis af den morfologiske tilgang, som er foreslået af Tortori-Donati et al. (4) Her inddeles fossa posterior afvigelser i **cystiske malformationer**, som er karakteriseret ved tilstedeværelse af en abnorm CSF ansamling (resultatet af en aktiv ekspansion af CSF hulrummene) og **noncystiske malformationer**, hvor der enten ikke er ansamling af CSF eller hvor der er tale om en passiv ekspansion. Disse malformationer klassificeres desuden i **fokale** (isoleret vermis eller hemisfære involvering), **diffuse** (involvering af både vermis og hemisfærer) og **kombinerede** (involvering af cerebellum og hjernestamme).

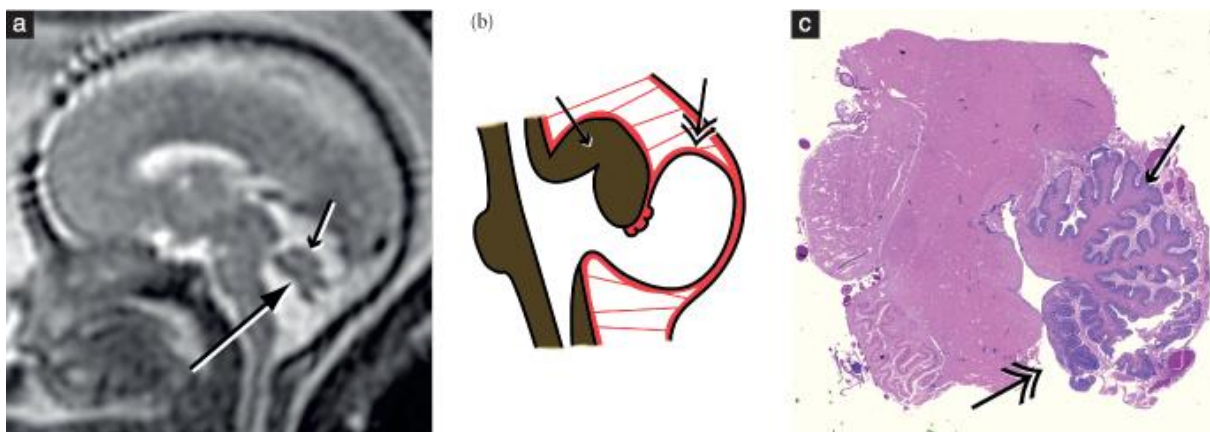
Dandy-Walker malformation (DWM) defineres ved den klassiske triade af komplet eller partiel agenesi af vermis, cystisk dilatation af 4. ventrikel og forstørret fossa posterior med eleveret tentorium, torcula og sinus transversus.



Figur 6 (a) Ved DWM er vermis eleveret og abnormt lobuleret (lille pil) med forstørrelse af 4. ventrikel (*) og Blake's pouch. Den forlængede nodulus og displacerede germinale matrix kan ses i den øverste margin af Blake's pouch (dobbeltpil). b) Tegning, der viser den lille vermis (lille pil), forstørret Blake's pouch (dobbeltpil) og 4. ventrikel. c) Histologisk præparat der viser abnorm vermis (lille pil) og plexus choroideus (dobbeltpil) displaceret ind i den inferiore væg af Blake's pouch, som forbliver intakt. Fastigium er abnormt dannet (*) og den germinale matrix (stor pil) er displaceret fra dets normale position lige under fastigium til den øverste afgrænsning af Blake's pouch (3).

Mega cisterna magna (MCM) defineres som en cisterna magna, der måler > 10 mm, med normal vermis.

Blake's pouch cyste (BPC) defineres som tilstedeværelse af en normal vermis, som er displaceret opad, normal fastigium, tentorium og cisterna magna.



Figur 7 a) Ved persistierende Blake's pouch er vermis eleveret i forhold til hjernestammen, men den primære fissur (lille pil), fastigium (stor pil) og lobuleringen fremstår normale. b) Tegning der viser Blake's pouch (dobbeltpil) og elevation af en normal vermis. c) Histologisk præparat af det samme foster med kollaberet Blake's pouch (dobbeltpil) og tilsyneladende normal vermis lobulering (pil) (3).

Isoleret vermis hypoplasi (VH) defineres som en vermis med normal form men med en for lille størrelse og i øvrigt normal størrelse og anatomi af fossa posterior.

Der foreligger en stor heterogenitet i definitionen vedrørende fossa posterior malformationer i den publicerede litteratur indenfor dette område. En præcis definition er essentiel for den prænatale rådgivning om outcome ved de forskellige former for fossa posterior malformationer.

Tilstedeværelse af evt. associerede malformationer er vigtig i forhold til outcome ved disse malformationer (5). Forekomst af ventrikulomegali i forbindelse med DWM betragtes ikke som en associeret CNS malformation, idet dette er et resultat af de dynamiske ændringer i CSF pga. masseeffekten af den cystiske malformation og findes hos ca. 80% af fostre med DWM (4).

Afgrænsning af emnet:

Denne guideline omhandler prænatal diagnose af **isolerede fossa posterior malformationer**, udredning og prognose.

Chiari malformationer vil således ikke blive gennemgået i denne guideline, ligesom arachnoidea cyster i fossa posterior vil blive beskrevet i guideline omhandlende de intracerebrale cyster. De ikke cystiske malformationer relateret til hjernestamme og cerebellare hemisfærer er ikke en del af denne guideline.

Litteratur søgningsmetode

Litteratursøgning afsluttet dato: 1.11.2016

Databaser der er søgt i: Medline, UpToDate

Søgetermer: systematisk søgning med kombinationer af relevante MeSH termer, fritekst ord og disses varianter indenfor 'posterior fossa', 'Dandy-Walker malformation', 'mega cisterna magna', 'Blake's pouch cyst', 'vermian hypoplasia' og 'outcome'

Tidsperiode: 2000-2016

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 enkelte udvalgte artikler.

Resume af evidens

Evidensgrad

Forekomsten af isoleret fossa posterior malformation ved 2. trimester skanning er ikke kendt. Den prænatale prevalens af DWM estimeres til 1:10.000-30.000. Der er ikke data for de øvrige malformationer (6, 7).

3b

Abnorm kromosomafvigelse ved isoleret DWM angives til 16,3%, ved BPC til 5,2% og ved VH til 6,5%. Ved isoleret MCM er der ingen sikker øget risiko for kromosomafvigelse (8).

3a

MRI har en bedre sensitivitet end ULS til diagnostik af associerede CNS malformationer ved DWM, idet der diagnosticeres anden CNS afvigelse ved supplerende MRI hos 13,7%. Der diagnosticeres sjældent andre misdannelser ved prænatal MRI ved de øvrige malformationer (8).

3a

Postnatalt diagnosticeres associerede cerebrale misdannelser hos 18,2% ved DWM og hos 14,2% ved VH, men ingen associerede misdannelser ved BPC og MCM (8).	3a
Den prænatale diagnose kan ikke bekræftes efter fødslen hos 28,2% ved DWM, 7,1% ved MCM, 9,8% ved BPC og 32,4% ved VH (8).	3a
Forekomsten af abnorm neurologisk udvikling angives til 58,15% ved DWM, 13,8% ved MCM, 30,7% ved VH. Der er ikke påvist association mellem BPC og abnorm neurologisk udvikling (49).	3a

Udredning: 2D og 3D ultralyd

2D: Ved 2. trimester gennemskanningen er et af de obligatoriske elementer evaluering af fossa posterior i det axiale cerebellare plan (9).

En normal fossa posterior ved ULS i axial plan: en normal CM, som ikke > 10 mm i dybden, en TCD svarende til GA (10) og en normal cerebellar anatomi incl. en tydelig vermis omgivet af to veldefinerede hemisfærer uden kommunikation mellem 4. ventrikel fortil og CM posteriort.

Ved mistanke om abnorm fossa posterior er der indikation for supplerende neurosonografisk undersøgelse med vurdering i de øvrige plan ved føtalmediciner med erfaring indenfor området.

Fossa posterior er vanskelig at vurdere i sagittalplanet og det kan være svært at afgøre om vermis er normal ved GA 20-22, idet den primære fissur ikke altid kan ses tydeligt. Det er ligeledes vanskeligt at visualisere hjernestammen optimalt ved denne GA og senere i graviditeten er det ikke altid muligt at fremstille et tilfredsstillende midtsagittalplan ved 2D ULS.

Der findes flere publikationer med biometriske data på TCD og CM i axialplanet. De fleste er dog af ældre dato og den teknologiske udvikling indenfor ULS udstyr med bedre opløsning og hermed mulighed for mere præcis måling er formentlig årsag til, at der ikke er helt overensstemmelse med de nyeste publikationer. De seneste publikationer med TCD nomogrammer viser således en større TCD i forhold til tidligere opgørelser, specielt når det drejer sig om måling i 3. trimester (10, 11). Det samme gælder nomogrammer for CM, hvor der er fundet højere værdier gennem hele graviditeten i forhold til tidligere publikationer (12).

Publikationer med data på biometri i sagittalplanet er begrænsede. Ginath S et al. publicerede i 2013 data for den longitudinelle udvikling af vermis, pons og hjernestamme fra 18.-29. uge, hvor det oftest vil kræve transvaginal ULS at kunne vurdere strukturerne i fossa posterior optimalt.

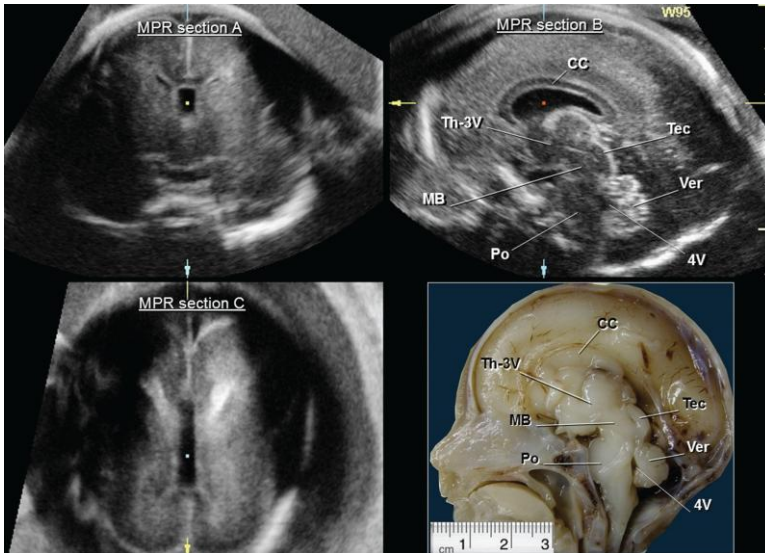
I dette studie angives diameter for vermis i det kranio-kaudale (SIVD) og anterior-posteriore plan (APVD) (13). Der findes desuden enkelte publikationer, som supplerer med målinger af vermis perimetri og overfladeareal (14).

2D ULS vil oftest være insufficient til at stille definitive diagnoser vedrørende fossa posterior malformationer, hvorfor der bør foretages supplerende billeddiagnostik i form af 3D ULS og/eller MRI.

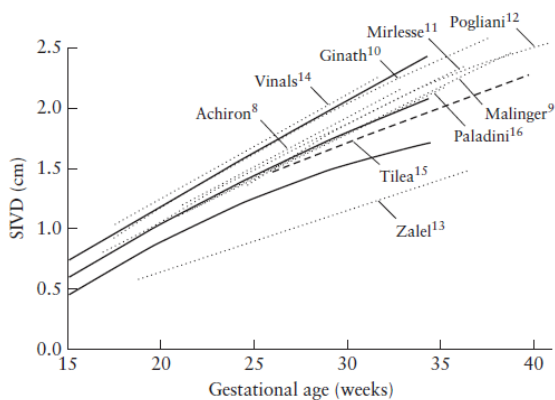
3D: Leibovitz et al. har i 2014 publiceret nomogrammer til vurdering af foster (GA 16-35 uger) midthjerne (MB) og baghjerne (HB) ved 3D-MPR (multiplanar rekonstruktion) i midtsagittal plan

(del 1) med anvendelse hos fostre med fossa posterior malformationer (del 2) (15). Der er således nomogrammer for SIVD, APVD og anterior-posteriore diameter af 4. ventrikel (APDFV). De fandt en afvigelse i APVD i forhold til nogle af de tidligere studier, som formentlig er relateret til forskelle i definition. I de fleste studier (incl. dette) defineres APVD som afstanden mellem fastigium til den bagerste kant af tuber.

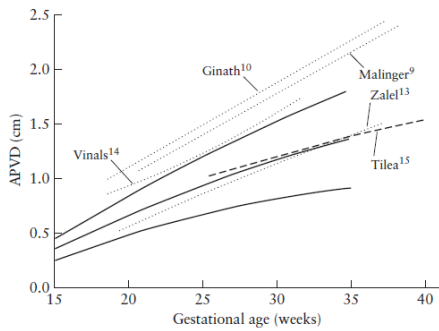
Det fremgår ligeledes, at værdierne ved 2D studierne (13, 16, 17) ligger højere, hvilket formentlig skyldes problemer med at komme i det eksakte midsagittale plan.



Figur 1 Midsagittale anatomiske landemærker af foster midt- og baghjerne. (a,b,c): 3D-multiplanar rekonstruktion (3D-MPR) af fosterhjerne ved GA 23 transvaginalt (probe, RIC 5-9H/OB). Caput er orienteret i tre ortogonale planer: (a) coronal, (b) midsagittal og (c) axial. (d) Anatomisk midsagittal præparat af 23 ugers abort. De korresponderende anatomiske landemærker er indikeret i (b) og (d): corpus callosum (CC), thalamus og 3. ventrikel (Th-3V), midthjerne (MB), tectum (Tec), pons (Po), vermis (Ver) and 4. ventrikel (4V) (15).

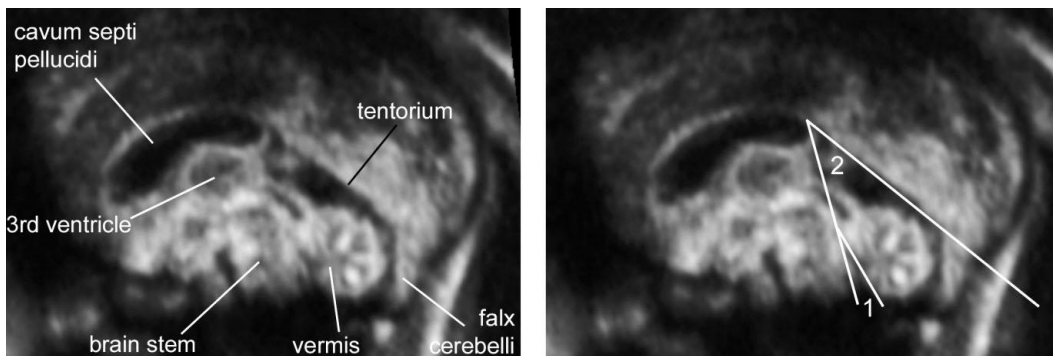


Figur 6 Graf for den supero-inferiore vermis diameter (SIVD) i cm i forhold til GA i uger. Solide linje viser mean (+/-) 2SD. For yderligere detaljer henvises til artikel (15).



Figur 7 Graf for den antero-posteriore diameter (APVD) i cm i forhold til GA i uger. Solide linjer viser mean(+/-) 2SD. For yderligere detaljer henvises til artikel. Bemærk at Malinger et al. og Ginath et al. målte APVD fra lingula anterior til den posteriore kant af tuber (15).

Måling af tværsnitsareal (axial plan ved Volumen Contrast Imaging (VCI) i C-planet 18-35 uger) angives i enkelte studier mere anvendelig end brugen af perimenter og SIVD ved de tidlige GA (18). Det er muligt at vurdere hjernestamme-vermis vinkel og hjernestamme-tentorium vinkel i 20-21. uge i forsøg på at vurdere niveau for tentorium insertion og vermis rotation. Den normale vermis ligger næsten parallelt med hjernestammen og en normal vinkel angives til en hjernestamme-vermis vinkel < 18 grader (19, 20). En betydeligt eleveret hjernestamme-vermis vinkel på > 40-45 grader og en supraelevation af tentorium insertionen ses typisk ved DWM.



Figur 1 Måling af hjernestamme-vermis (BV) og hjernestamme-tentorium (BT) vinkel. (a) 3D-volumen. (b) Der trækkes en linje tangentielt til hjernestammens dorsale afgrænsning og en anden linje trækkes tangentielt med den ventrale afgrænsning af vermis; vinklen imellem '1' er BV vinkel; BT vinklen '2' måles mellem den første linje og en tredje linje, som trækkes tangentielt med tentorium (19).

På trods af forsøg på at standardisere vurderingen af fossa posterior er den prænatale vurdering af ovenstående parametre stadig hovedsageligt kvalitativ og baseret på den subjektive erfaring hos undersøgeren.

3D ULS er endnu ikke en obligatorisk del af den ultrasoniske evaluering herhjemme. Der er derfor behov for en fortsat udvikling indenfor dette område. Indtil denne metode foreligger som et supplement til 2D ULS vil der være behov for at foretage MRI som led i den initiale udredning af fossa posterior malformationer.

Ved mistanke om fossa posterior malformation foreslår Guibaud anvendelse af nedenstående algoritme (21). Ved denne anatomiske/morfologiske tilgang vurderes tre billeddiagnostiske mønstre

– malformationer med en forstørret væskefyldt fossa posterior, malformationer med abnorm cerebellar biometri og malformationer med abnorm cerebellar anatomi:

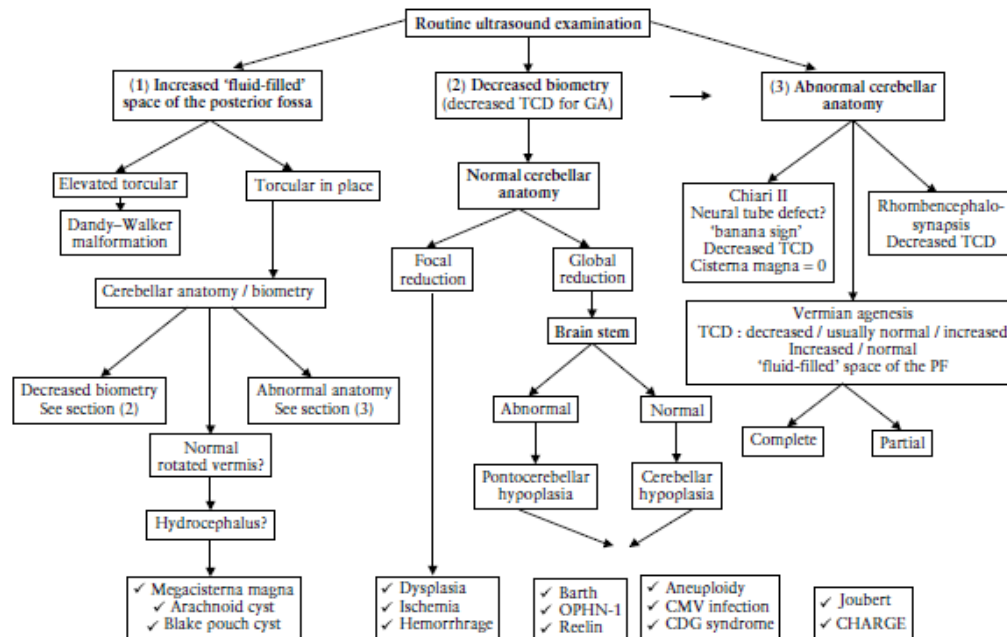


Figure 1 Algorithm showing an anatomical approach to classification of abnormalities of the posterior fossa according to main abnormal routine sonographic findings. CDG, congenital disorders of glycosylation; CMV, cytomegalovirus; GA, gestational age; PF, posterior fossa; TCD, transverse cerebellar diameter.

Der foreligger flere publikationer, hvor man ved vurdering af de tre posteriore væskefyldte hulrum (hjernestamme, 4. ventrikel eller "intracranial translucency" og CM) kan forudsige risiko for DWM allerede i 11.-14. uge (7, 22, 23).

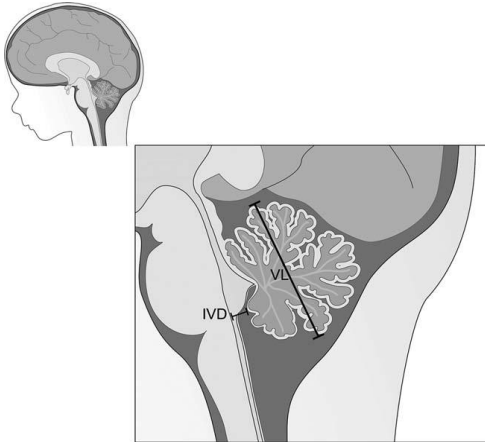
Da der i Danmark endnu ikke er et generelt tilbud om tidlig vurdering af misdannelser i forbindelse med nakkefoldsskanningen, vil de fleste fossa posterior misdannelser først blive diagnosticeret i forbindelse med GS i 20. uge eller senere.

Udredning: MRI

Der foreligger et begrænset antal publikationer på morfometriske MRI studier inden 24 uger. Parazzini C et al. publicerede i 2008 nomogrammer for vermis AP og SI diameter, desuden TCD og bredden af CM på fostre fra 20-24. uge (24). Der blev fundet god overensstemmelse mellem ULS og MRI på mål af TCD og vermis bredde, men der var konsistente forskelle i vurdering af vermis højden, hvor man ved MRI fandt højere værdier end ved ULS. Der blev desuden observeret en individuel variation i de biometriske værdier for CNS ved denne GA. Der er talrige publikationer med biometriske data for fossa posterior i 3. trimester, hvor der i de fleste studier som supplement til ovenstående parametre anvendes vermis overfladeareal til vurdering af fossa posterior. Ved denne GA er der ligeledes mulighed for en nærmere vurdering af vermis' fissurer og lobulering (5, 25, 26).

En anden metode er publiceret af Xi Y et al. med data for vermislængde (VL) og inferior vermis afstand (IVD) ved MRI for fostre mellem 13 og 40 uger og relaterer dette til neurologisk outcome.

MRI mål af en kort, eleveret vermis karakteriseret ved en vermis længde (craniocaudal) ≥ 4 mm under den forventede værdi eller en absolut inferior vermis afstand til hjernestammen på ≥ 4 mm blev fundet associeret til abnormt neurologisk outcome (27).



VL: craniocaudal diameter fra culmen superiort til uvula inferiort. IVD: anteroposterior diameter fra den mest anteriore og inferiore del af vermis til hjernestammen (27).

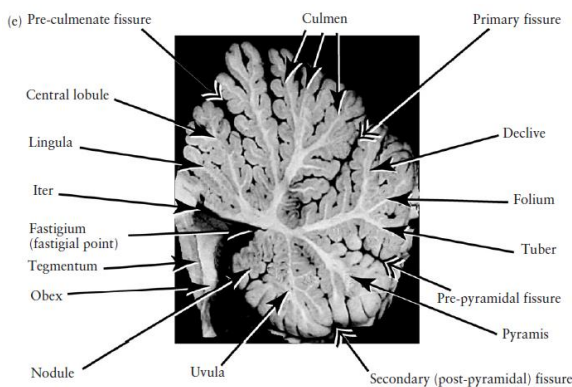


MRI hos foster med VH ved 21 uger. VL og IVD måler begge 7 mm. (27)

Ber R et al. Publicerede i 2015 nye MRI biometriske data for fostre fra 25 uger med 6 kendte og 8 nye parametre med måling af cerebellar perimetri og cerebellar tværsnitsareal (28). Forfatterne foreslår, at der suppleres med disse nye data for at øge den diagnostiske sikkerhed ved vurderingen af fossa posterior, men flere af disse målinger har ingen relevans før 22. uge og kan derfor ikke anvendes i den initiale vurdering i Danmark.

Der er således ikke konsensus omkring metode til optimal vurdering af fossa posterior ved MRI. Vermis' morfologi, herunder lobulering, er helt afgørende i klassificeringen af fossa posterior malformationer, idet det har vist sig at korrelere med prognosen.

Vurderingen er således fortsat hovedsageligt baseret på den **subjektive vurdering** og hermed afhængig af undersøgerens erfaring. Da der findes nomogrammer for **vermis AP og SI diameter samt vermis-hjernestamme vinkel** indgår disse som en del af vurderingen ved føtal MRI på de to steder, hvor der foretages MRI af fostre i Danmark.



Figur 5 (a) I 20. uge ses kun en lobulus (declive) mellem den primære og præ-pyramidale fissur.
(b) Samme foster senere i graviditeten: den samme enkelte lobulus kan nu opdeles i tre lobuli (declive, folium og tuber).
(c) 3D-ULS rekonstruktion i sagittal plan, hvor man netop kan adskille de tre lobuli (lille pil) under den primære fissur (stor pil).
(e) Præparat (voksen) med alle fissurer og lobuli (3).

Der foregår på talrige centre rundt omkring i verden forsøg på at udvikle metoder til forbedring af diagnostikken af CNS malformationer, herunder avancerede MRI teknikker som Diffusion Tensor Imaging (DTI) og tractografi (FT), metoder som menes at kunne bidrage til en bedre forståelse af udviklingen af fossa posterior i fremtiden (29-31).

D'Antonio et al. har netop publiceret et systematisk review med data omkring den diagnostiske sikkerhed ved den prænatale diagnostik af isolerede fossa posterior malformationer. Generelle karakteristika ved de 22 studier inkluderet i reviewet fremgår af artiklens tabel 1 (appendix 1). Det ses, at der i de fleste studier både er foretaget prænatal ULS og MRI.

Ved **formodet isoleret DWM** var prævalensen af associerede CNS malformationer, fundet ved MRI og ikke ved ULS prænatalt, 13,7%. Prævalensen af associerede CNS malformationer, som ikke blev diagnosticeret ved den prænatale billeddiagnostik og kun fundet postnatalt var 18,2%. Den prænatale diagnose blev ikke bekræftet efter fødslen hos 28,2%. I relation til disse tal skal det

bemærkes at der ikke blev foretaget prænatal MRI i alle studier og at en del af de malformationer, som findes postnalt, ikke kan diagnosticeres ved MRI i 2. trimester.

Ved **formodet isoleret MCM** fandt man ikke yderligere malformationer ved supplerende prænatal eller postnatal MRI. Den prænatale diagnose blev ikke bekræftet postnalt hos 7,1%.

Ved **formodet isoleret BPC** blev der ikke fundet associerede CNS malformationer ved den prænatale MRI og heller ikke postnalt. Den prænatale diagnose blev ikke bekræftet i 9,8% af tilfældene. I et enkelt af studierne er det således vist, at der kan foregå en forsinket fenestrering af Blakes pouch i 24-26. uge i > 50% af tilfældene med normalisering af forholdene i fossa posterior inden fødslen (32).

Ved **formodet isoleret VH** blev der ikke fundet associerede CNS malformationer ved den prænatale MRI, men der blev ved postnatal MRI påvist yderligere CNS misdannelser hos 14,2%. Den prænatale diagnose blev ikke bekræftet postnalt i 32,4% af tilfældene (8). Dette viser, at der er en stor usikkerhed omkring diagnose af VH ved prænatal MRI. I det største studie med 20 formodede isolerede tilfælde af VH (GA: 18,4-26,0) blev kun 12 bekræftet ved postnatal MRI, idet 6 var normale og 2 viste mere udbredte forandringer svarende til CNS (33).

Tabeller fra reviewet for de fire fossa posterior malformationer er vedhæftet i appendiks 1 med supplerende information omkring diskrepans mellem den præ- og postnatale diagnose.

I et enkelt af studierne i reviewet har man fundet at ULS performer ligeså godt som MRI ved udredning af de fire fossa posterior malformationer < 24 uger. Der er i dette studie tale om føtalmedicinere med meget stor erfaring indenfor 3D-ULS vurdering af CNS (34).

Arbejdsgruppen foreslår, at man **prænalt supplerer med MRI efter den neurosonografiske undersøgelse ved alle fire fossa posterior malformationer**. MRI bør foretages **så sent i forløbet som muligt indenfor abortgrænsen** for at give de mest optimale betingelser for en så nøjagtig billeddiagnostik som muligt ved denne tidlige GA. Det er væsentligt at pointere, at det ikke er alle tilfælde af fossa posterior malformationer, der kan endeligt afklares inden uge 22+6.

Udredning: Genetik

Isolerede fossa posterior malformationer kan formentlig skyldes både genetiske og ikke-genetiske årsager. Af genetiske årsager er både kromosomafvigelser som aneuploidi og kopiantalsvariationer, CNV'er (copy number variations), beskrevet.

Det systematiske review af F. D'antonio et al. (8) med 22 studier fra 2000-2014 inkluderede 531 fostre med fossa posterior malformationer. Kun cases med fuld karyotype præ- eller postnalt indgik. Af disse havde 226 fostre ingen yderligere strukturelle anomalier ved skanningen og repræsenterer hermed det systematiske review. Data for de enkelte malformationer refereres nedenfor.

Dandy-Walker malformation (DWM):

Af kendte genetiske årsager til DWM findes både aneuploidi såsom trisomi 13, 18 og 9, mikrodeletioner samt monogene sygdomme (35). Af enkeltgener associeret med isoleret DWM kendes mindst tre (FOXC1, ZIC1, ZIC4). Mutationer i disse gener er formentlig kun ansvarlige for en lille andel af tilfældene af DWM.

Derudover indgår DWM i 51 syndromer med kendt gen eller locus (OMIM søgning, clinical synopsis, november 2016).

Ud af 217 fostre i 11 studier i det systematiske review havde 60 fostre isoleret DWM. Af disse havde 9 fostre kromosomabnormitet svarende til 16,3% . Deletioner var de mest hyppige (7,6%) En del af disse fostre er dog kun undersøgt med kromosomanalyse og ikke CMA (8).

Genetisk udredning ved DWM: Det anbefales, at der ved fund af DWM tilbydes invasiv diagnostik med CMA da denne analyse både kan detektere trisomier, som vil være det hyppigste fund, samt submikroskopiske kromosomafvigelser. Der vil derfor være et øget diagnostisk udbytte i forhold til standard kromosomanalyse (36).

Mega cisterna magna (MCM):

MCM som isoleret fund er ikke fundet at være associeret med aneuploidier (8).

Ud af 144 fostre inkluderet i 10 studier i det systematiske review havde 76 fostre isoleret MCM. Ingen fostre testet prænatalt havde kromosomabnormitet (8).

MCM er beskrevet kasuistisk ved flere forskellige kromosomafvigelser (37-40), men i disse tilfælde associeret med andre misdannelser. MCM er i et enkelt tilfælde fundet hos et foster med spinal muskelatrofi (41).

Blake's pouch cyste (BPC):

Ved isoleret BPC findes i det store review ét tilfælde af kromosomafvigelse (trisomi 21) blandt de 45 fostre med isoleret BPC, der blev undersøgt (8). BPC kan være associeret med monogene syndromer indenfor DWM spektret. BPC er i ét tilfælde fundet hos et foster med spinal muskelatrofi (42).

Vermis hypoplasi (VH):

Ved isoleret VH findes i det systemiske review ét tilfælde af kromosomafvigelse blandt de 30 fostre med isoleret VH, der blev undersøgt (8). VH er beskrevet kasuistisk ved flere forskellige kromosomafvigelser (43-47), men i disse tilfælde associeret med andre misdannelser. Derudover indgår VH i 59 syndromer med kendt gen eller locus (OMIM søgning, clinical synopsis, november 2016).

Genetisk udredning ved MCM, BPC og VH:

Ved isoleret MCM, BPC og VH er der ikke evidens for at anbefale invasiv diagnostik med CMA eller øvrig genetisk udredning rutinemæssigt.

Der er dog manglende viden på området: I det systematiske review af d'Antonio et al. omtales kromosomafvigelser ifm. fossa posterior malformation i 22 studier. I mindst 5 af de 22 studier forelå ikke karyotype på alle fostre, og der var i de fleste tilfælde udelukkende foretaget kromosomanalyse, ikke CMA (8). Donnely et al. undersøgte udbyttet af array-CGH ift. kromosomanalyse i en gruppe af ca. 1000 fostre med ultrasonisk påviste abnormiteter. I gruppen af 48 fostre med fossa posterior malformation med og uden ventrikulomegali fandtes 2 fostre med CNV påvist med array-CGH (36). Tilsvarende undersøgte Shaffer et al. udbyttet af CMA i en gruppe på over 2000 fostre med specifikke abnorme ULS fund. Ud af 326 fostre med CNS malformationer fandtes betydende kromosomafvigelse hos 23 (7,1%). Den højeste detektionsrate ved isoleret specifik anomali blev fundet ved cerebellar hypoplasi (16,7%) mens den samlede detektionsrate ved isoleret CNS malformation kun var 6,5% (48).

Man kan derfor ikke udelukke at detektionsraten af kromosomafvigelser (herunder submikroskopiske afvigelser) er større, hvis alle fostre systematisk undersøges med CMA.

Outcome

Forekomsten af abnormt neurologisk outcome hos børn med prænatal diagnosticeret isoleret fossa posterior malformation?

Ved gennemgang af litteraturen fandtes en systematisk oversigtsartikel af D'Antonio et al. fra 2016 med overskriften: Systematic review and meta-analysis of isolated posterior fossa malformations on prenatal imaging (part 2): neurodevelopmental outcome (49).

Artiklen gennemgår outcome ved 4 fossa posterior malformationer: Dandy –Walker malformation (DWM), mega cisterna magna (MCM), Blake´s pouch cyste (BPC) og vermian hypoplasi (VH). De fire malformationer defineres som foreslået af Tortori-Donati et al. (4). Det er den samme definition, som vi foreslår anvendt i denne guideline.

Ved isoleret fossa posterior malformation forstås en fossa posterior malformation med normal karyotype og uden andre CNS malformationer eller malformationer udenfor CNS diagnosticeret præ- eller postnatalet. Ved forekomst af ventrikulomegali anses fossa posterior malformationen fortsat som isoleret, idet ventrikulomegali i de fleste tilfælde vil være en direkte følge af fossa posterior malformationen.

Ved abnormt neurologisk outcome forstås en ikke alderssvarende neurologisk, motorisk, kognitiv eller sproglig udvikling.

Kun studier publiceret efter år 2000 indgår i reviewet. Man fandt indledningsvis 1640 studier, men kun 16 studier omhandlende 158 børn mødte kriterierne for inklusion i reviewet.

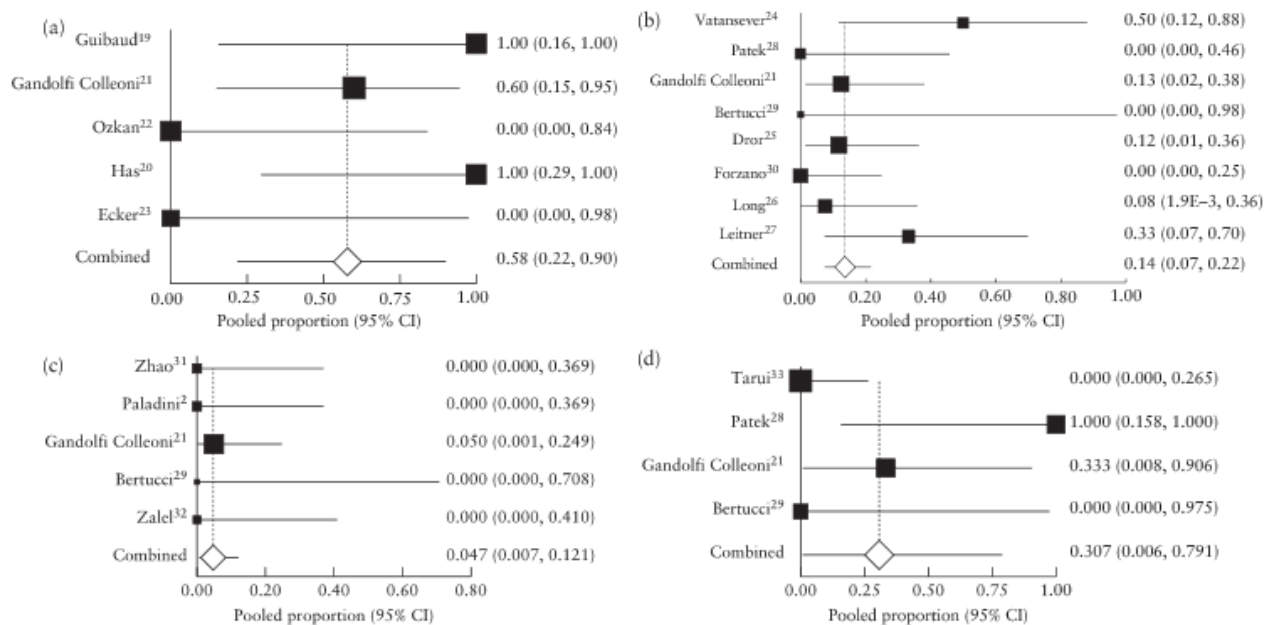
Nedenstående tabel 3 fra artiklen viser forekomsten af abnorm neurologisk udvikling for de 4 undersøgte fossa posterior anomalier: DWM, MCM, BPC og VH.

Anomaly	Studies (n)	Fetuses (n/N)	Raw (95% CI) (%)	I ² (%)	PP (95% CI) (%)
DWM	5	8/13	61.54 (31.6–86.1)	54.2	58.15 (21.8–90.0)
MCM	8	11/81	13.58 (7.0–23.0)	36.2	13.8 (7.3–21.9)
BPC	5	1/46	2.17 (0.1–11.5)	0.0	4.7 (0.7–12.1)
VH	4	3/18	16.67 (3.6–41.4)	77.7	30.7 (0.6–79.1)

BPC, Blake's pouch cyst; DWM, Dandy–Walker malformation; MCM, mega cisterna magna; VH, vermian hypoplasia.

Tabel 3 fra D'Antonio et al. part 2, 2016 (49)

Og nedenstående figur 2 fra artiklen viser andelen af børn med abnorm neurologisk udvikling i det enkelte studie samt den poolede andel at børn med abnorm neurologisk udvikling for de 4 undersøgte fossa posterior anomalier: a: DWM, b: MCM, c: BPC og d: VH.



Figur 2 fra D'Antonio et al. (part 2) 2016 (49)

DWM: Kun 5 studier inkluderende 13 børn indgår i reviewet. Forekomsten af abnorm neurologisk udvikling var 58.15%. Denne varierede fra 0% til 100% afhængigt af studie. De 2 studier af Ozkan (50) og Ecker (51), som fandt normal neurologisk udvikling, inkluderer hhv. to og et barn. Ozkan angiver ikke i hvilken alder de evaluerede børnene. Eckert evaluerede det eneste inkluderede barn 6 uger gammelt, dvs før man ville forvente at se gang eller talevanskeligheder.

68.0% af børnene med DWM udviklede ventrikulomegali enten prænatalt eller postnatalt. Af disse krævede 62.7% shuntbehandling pga øget intrakranielt tryk.

MCM: 8 studier inkluderende 81 børn indgår i reviewet. Forekomsten af abnorm neurologisk udvikling var her 13.8% med en variation fra studie til studie på mellem 0% og 50%. Ventrikulomegali forekom hos 2.7% af børnene, men ingen havde brug for shuntbehandling.

BPC: 5 studier inkluderende 46 børn indgår i reviewet. Man fandt ingen association mellem BPC og abnorm neurologisk udvikling. Man fandt ventrikulomegali hos 12.4%, men ingen af tilfældene krævede shuntbehandling.

VH: Kun 4 studier inkluderende 18 børn indgik i reviewet. Der var en høj heterogenecitet mellem de 4 studier, hvorfor man kom frem til en ikke-signifikant forekomst af abnorm neurologisk udvikling på 30.7%. Bemærkelsesværdigt fandt det største studie af Tarui (33), som er et

prospektivt follow-up studie af 12 børn med postnalt verificeret VH, at alle børn med isoleret VH havde normal neurologisk udvikling.

I appendix 2 ses en gennemgang af samtlige studier i reviewet, herunder antallet af inkluderede børn, i hvilken alder og med hvilket værktøj de blev evalueret samt hvor mange % der udviste abnormt neurologisk udvikling og hvordan deres udvikling afveg fra det normale (49).

Begrænsninger vedrørende neurologisk outcome:

De ovenstående tal er på baggrund af meget få studier og få inkluderede børn og må derfor ses på med en vis skepsis. Af tabel 3 og figur 2 fra artiklen fremgår det dog, at der synes at være størst overensstemmelse mellem studierne vedrørende MCM og BPC, idet de har den laveste heterogenecitet og det mindste konfidensinterval.

Konklusivt synes DWM og VH at have dårlig prognose, MCM at have en rimelig god prognose og endelig er der ikke fundet nogen association mellem BPC og abnorm neurologisk udvikling.

Opfølgning: graviditet

Der er indikation for ULS opfølgning af fostre med fossa posterior malformation med regelmæssige intervaller. Hyppigheden af kontrol vil afhænge af den kliniske kontekst. Da der oftest udvikles hydrocefalus ved DWM er det relevant at kontrollere HO med 3-4 ugers interval gennem hele graviditeten. Begrænsninger i den tidlige diagnostik af fossa posterior malformationer gør det ligeledes relevant at evaluere eventuelle nyttilkomne CNS forandringer, som kan have betydning for planlægning af fødsel og den postnatale opfølgning.

Ved isoleret fossa posterior malformation med normalt HO kan fødslen foregå vaginalt med sectio på vanlige indikationer.

Opfølgning: postnatal

Fostre med fossa posterior malformation 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 fossa posterior malformation bør undersøges af læge fra børneafdelingen indenfor de første levedøgn (på hverdag i dagtid) med stillingtagen til plan for opfølgning. Fostre med svær ventrikulomegali og tegn til hydrocefalus bør vurderes af en pædiater umiddelbart efter fødslen.

ULS af cerebrum foretages indenfor 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 fossa posterior malformation.

Hvis børneundersøgelse, HO og ULS af cerebrum er normal kan barnet følges op på vanlig vis hos sundhedsplejerske og egen læge.

Der bør foretages opfølgende MRI postnalt ved formodet isoleret DWM og VH. Ved BPC og MCM kan man overveje postnatal MRI, hvis der ikke er foretaget opfølgning prænalt i 3. trimester (8).

Ved DWM skal der bestilles MRI af både cerebrum og columna totalis, da DWM kan være associeret med neuralrørsdefekter, som ikke har været mulige at diagnosticere prænatalt. Der bør ligeledes foretages ekkokardiografi for at udelukke hjerteabnormiteter.

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

Implementering og monitorering

Optimering af sonografers vurdering af fossa posterior, herunder måling af TCD og CM ved GS i 20. uge.

Fortsat undervisning af føtalmedicinere i den neurosonografiske undersøgelse herunder kursus i 3D-ULS af CNS.

Kodning

DWM: DQ031C

VH: Cerebellar hypoplasi DQ048C

BPC: Fossa posterior cyster DQ048D

MCM: Ingen separat kode

Referenceliste

1. Garel C. Posterior fossa malformations: main features and limits in prenatal diagnosis. *Pediatr Radiol.* 2010;40(6):1038-45.
2. Doherty D, Millen KJ, Barkovich AJ. Midbrain and hindbrain malformations: advances in clinical diagnosis, imaging, and genetics. *Lancet Neurol.* 2013;12(4):381-93.
3. Robinson AJ. Inferior vermian hypoplasia--preconception, misconception. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(2):123-36.
4. Tortori-Donati P RA, Biancheri R, Raybaud C. *Pediatric Neuroradiology, Brain Malformations.* New York: Springer; 2005.
5. Klein O, Pierre-Kahn A, Boddaert N, Parisot D, Brunelle F. Dandy-Walker malformation: prenatal diagnosis and prognosis. *Childs Nerv Syst.* 2003;19(7-8):484-9.
6. Long A, Moran P, Robson S. Outcome of fetal cerebral posterior fossa anomalies. *Prenat Diagn.* 2006;26(8):707-10.
7. Lachmann R, Sinkovskaya E, Abuhamad A. Posterior brain in fetuses with Dandy-Walker malformation with complete agenesis of the cerebellar vermis at 11-13 weeks: a pilot study. *Prenat Diagn.* 2012;32(8):765-9.
8. D'Antonio F, Khalil A, Garel C, Pilu G, Rizzo G, Lerman-Sagie T, et al. Systematic review and meta-analysis of isolated posterior fossa malformations on prenatal ultrasound imaging (part 1): nomenclature, diagnostic accuracy and associated anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(6):690-7.
9. Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the 'basic examination' and the 'fetal neurosonogram'. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(1):109-16.
10. Verburg BO, Steegers EA, De Ridder M, Snijders RJ, Smith E, Hofman A, et al. New charts for ultrasound dating of pregnancy and assessment of fetal growth: longitudinal data from a population-based cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(4):388-96.

11. Chavez MR, Ananth CV, Smulian JC, Yeo L, Oyelese Y, Vintzileos AM. Fetal transcerebellar diameter measurement with particular emphasis in the third trimester: a reliable predictor of gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(3):979-84.
12. Brown RN. Reassessment of the normal fetal cisterna magna during gestation and an alternative approach to the definition of cisterna magna dilatation. *Fetal Diagn Ther.* 2013;34(1):44-9.
13. Ginath S, Lerman-Sagie T, Haratz Krajden K, Lev D, Cohen-Sacher B, Bar J, et al. The fetal vermis, pons and brainstem: normal longitudinal development as shown by dedicated neurosonography. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(8):757-62.
14. Katorza E, Bertucci E, Perlman S, Taschini S, Ber R, Gilboa Y, et al. Development of the Fetal Vermis: New Biometry Reference Data and Comparison of 3 Diagnostic Modalities-3D Ultrasound, 2D Ultrasound, and MR Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016;37(7):1359-66.
15. Leibovitz Z, Shkolnik C, Haratz KK, Malinger G, Shapiro I, Lerman-Sagie T. Assessment of fetal midbrain and hindbrain in mid-sagittal cranial plane by three-dimensional multiplanar sonography. Part 1: comparison of new and established nomograms. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(5):575-80.
16. Achiron R, Kivilevitch Z, Lipitz S, Gamzu R, Almog B, Zalel Y. Development of the human fetal pons: in utero ultrasonographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24(5):506-10.
17. Malinger G, Ginath S, Lerman-Sagie T, Watemberg N, Lev D, Glezerman M. The fetal cerebellar vermis: normal development as shown by transvaginal ultrasound. *Prenat Diagn.* 2001;21(8):687-92.
18. Bertucci E, Gindes L, Mazza V, Re C, Lerner-Geva L, Achiron R. Vermian biometric parameters in the normal and abnormal fetal posterior fossa: three-dimensional sonographic study. *J Ultrasound Med.* 2011;30(10):1403-10.
19. Volpe P, Contro E, De Musso F, Ghi T, Farina A, Tempesta A, et al. Brainstem-vermis and brainstem-tentorium angles allow accurate categorization of fetal upward rotation of cerebellar vermis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(6):632-5.
20. Ghi T, Contro E, De Musso F, Farina A, Conturso R, Bonasoni P, et al. Normal morphometry of fetal posterior fossa at midtrimester: brainstem-tentorium angle and brainstem-vermis angle. *Prenat Diagn.* 2012;32(5):440-3.
21. Guibaud L, des Portes V. Plea for an anatomical approach to abnormalities of the posterior fossa in prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(5):477-81.
22. Egle D, Strobl I, Weiskopf-Schwendinger V, Grubinger E, Kraxner F, Mutz-Dehbalaie IS, et al. Appearance of the fetal posterior fossa at 11 + 3 to 13 + 6 gestational weeks on transabdominal ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(6):620-4.
23. Volpe P, Muto B, Passamonti U, Rembouskos G, De Robertis V, Campobasso G, et al. Abnormal sonographic appearance of posterior brain at 11-14 weeks and fetal outcome. *Prenat Diagn.* 2015;35(7):717-23.
24. Parazzini C, Righini A, Rustico M, Consonni D, Triulzi F. Prenatal magnetic resonance imaging: brain normal linear biometric values below 24 gestational weeks. *Neuroradiology.* 2008;50(10):877-83.
25. Garel C. Fetal cerebral biometry: normal parenchymal findings and ventricular size. *Eur Radiol.* 2005;15(4):809-13.
26. Tilea B, Alberti C, Adamsbaum C, Armoogum P, Oury JF, Cabrol D, et al. Cerebral biometry in fetal magnetic resonance imaging: new reference data. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(2):173-81.
27. Xi Y, Brown E, Bailey A, Twickler DM. MR imaging of the fetal cerebellar vermis: Biometric predictors of adverse neurologic outcome. *J Magn Reson Imaging.* 2016;44(5):1284-92.

28. Ber R, Bar-Yosef O, Hoffmann C, Shashar D, Achiron R, Katorza E. Normal fetal posterior fossa in MR imaging: new biometric data and possible clinical significance. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36(4):795-802.
29. Robinson AJ, Ederies MA. Diagnostic imaging of posterior fossa anomalies in the fetus. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(5):312-20.
30. Poretti A, Boltshauser E, Huisman TA. Pre- and Postnatal Neuroimaging of Congenital Cerebellar Abnormalities. *Cerebellum.* 2016;15(1):5-9.
31. Vatanserver D, Kyriakopoulou V, Allsop JM, Fox M, Chew A, Hajnal JV, et al. Multidimensional analysis of fetal posterior fossa in health and disease. *Cerebellum.* 2013;12(5):632-44.
32. Paladini D, Quarantelli M, Pastore G, Sorrentino M, Sglavo G, Nappi C. Abnormal or delayed development of the posterior membranous area of the brain: anatomy, ultrasound diagnosis, natural history and outcome of Blake's pouch cyst in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(3):279-87.
33. Tarui T, Limperopoulos C, Sullivan NR, Robertson RL, du Plessis AJ. Long-term developmental outcome of children with a fetal diagnosis of isolated inferior vermian hypoplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(1):F54-8.
34. Gandolfi Colleoni G, Contro E, Carletti A, Ghi T, Campobasso G, Rembouskos G, et al. Prenatal diagnosis and outcome of fetal posterior fossa fluid collections. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(6):625-31.
35. Imataka G, Yamanouchi H, Arisaka O. Dandy-Walker syndrome and chromosomal abnormalities. *Congenit Anom (Kyoto).* 2007;47(4):113-8.
36. 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.
37. Liu AP, Tang WF, Lau ET, Chan KY, Kan AS, Wong KY, et al. Expanded Prader-Willi syndrome due to chromosome 15q11.2-14 deletion: report and a review of literature. *Am J Med Genet A.* 2013;161A(6):1309-18.
38. Cetin Z, Mihci E, Yakut S, Karaali K, Luleci G, Keser I. Interstitial deletion of 13q22-q32: a case with choanal atresia and mega-cisterna magna and review of the literature. *Genet Couns.* 2011;22(3):313-6.
39. Wu YC, Fang JS, Lee KF, Estipona J, Yang ML, Yuan CC. Prenatal diagnosis of occipital encephalocele, mega-cisterna magna, mesomelic shortening, and clubfeet associated with pure tetrasomy 20p. *Prenat Diagn.* 2003;23(2):124-7.
40. Robin NH, Taylor CJ, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Bingham P, Collins KJ, et al. Polymicrogyria and deletion 22q11.2 syndrome: window to the etiology of a common cortical malformation. *Am J Med Genet A.* 2006;140(22):2416-25.
41. Giannopoulou EZ, Martin T, Wirth B, Yilmaz U, Gortner L, Meyer S. Tongue fasciculations in an infant with spinal muscular atrophy type 1. *Clin Case Rep.* 2015;3(10):832-4.
42. Shohoud SA, Azab WA, Alsheikh TM, Hegazy RM. Blake's pouch cyst and Werdnig-Hoffmann disease: Report of a new association and review of the literature. *Surg Neurol Int.* 2014;5(Suppl 4):S282-8.
43. Morris CA, Mervis CB, Paciorkowski AP, Abdul-Rahman O, Dugan SL, Rope AF, et al. 7q11.23 Duplication syndrome: Physical characteristics and natural history. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(12):2916-35.
44. Xiao B, Xu H, Ye H, Hu Q, Chen Y, Qiu W. De novo 11q13.4q14.3 tetrasomy with uniparental isodisomy for 11q14.3qter. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(10):2327-33.

45. Salpietro V, Ruggieri M, Mankad K, Di Rosa G, Granata F, Loddo I, et al. A de novo 0.63 Mb 6q25.1 deletion associated with growth failure, congenital heart defect, underdeveloped cerebellar vermis, abnormal cutaneous elasticity and joint laxity. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(9):2042-51.
46. Mordaunt D, Oftedal BE, McLauchlan A, Coates D, Waters W, Scott H, et al. 8q13.1-q13.2 deletion associated with inferior cerebellar vermian hypoplasia and digital anomalies: a new syndrome? *Pediatr Neurol*. 2015;52(2):230-4 e1.
47. Aldinger KA, Kogan J, Kimonis V, Fernandez B, Horn D, Klopocki E, et al. Cerebellar and posterior fossa malformations in patients with autism-associated chromosome 22q13 terminal deletion. *Am J Med Genet A*. 2013;161A(1):131-6.
48. Shaffer LG, Rosenfeld JA, Dabell MP, Coppinger J, Bandholz AM, Ellison JW, et al. Detection rates of clinically significant genomic alterations by microarray analysis for specific anomalies detected by ultrasound. *Prenat Diagn*. 2012;32(10):986-95.
49. D'Antonio F, Khalil A, Garel C, Pilu G, Rizzo G, Lerman-Sagie T, et al. Systematic review and meta-analysis of isolated posterior fossa malformations on prenatal imaging (part 2): neurodevelopmental outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(1):28-37.
50. Ozkan ZS, Gilgin H, Aygun HB, Deveci D, Simsek M, Kumru S, et al. Our clinical experience about prenatal diagnosis and neonatal outcomes of fetal central nervous system anomalies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(3):502-5.
51. Ecker JL, Shipp TD, Bromley B, Benacerraf B. The sonographic diagnosis of Dandy-Walker and Dandy-Walker variant: associated findings and outcomes. *Prenat Diagn*. 2000;20(4):328-32.

Appendiks

Appendiks 1: tabel 1 og tabel 3-6 fra Antonio et al. part 1, 2016 (8):

Table 1 General characteristics of 22 studies reporting on isolated posterior fossa malformations included in systematic review

Study	Country	Study design	Prenatal imaging	GA at US	Anomalies analyzed	US plane used for diagnosis
Tarui (2014) ²⁰	USA	Prospective	MRI	II–III trimester	VH	Multipplanar
Tonni (2014) ²¹	Italy/Chile	Prospective	US, MRI	II–III trimester	BPC, VH	Multipplanar
Ghali (2014) ²²	Australia	Retrospective	US, MRI	II–III trimester	DWM, MCM, BPC	Multipplanar
Zhao (2013) ²³	China	Prospective	US, MRI	II–III trimester	BPC	Multipplanar
Vatansever (2013) ²⁴	UK	Prospective	MRI	II–III trimester	MCM	Multipplanar
Guibaud (2012) ²⁵	France	Retrospective	US, MRI	II–III trimester	DWM	Multipplanar
Gandolfi Colleoni (2012) ²⁶	Italy	Retrospective	US, MRI	II–III trimester	DWM, BPC, MCM, VH	Multipplanar
Paladini (2012) ²⁷	Italy	Retrospective	US, MRI	II–III trimester	BPC	Multipplanar
Patek (2012) ²⁸	USA	Retrospective	US, MRI	II–III trimester	DWM, MCM, VH	Multipplanar
Bertucci (2011) ²⁹	Italy/Israel	Prospective	US, MRI	II–III trimester	DWM, BPC, MCM, VH	Multipplanar
Egle (2011) ³⁰	Austria	Prospective	US	I–III trimester	BPC	Multipplanar
Ozkan (2011) ³¹	Turkey	Retrospective	US	II–III trimester	DWM	Multipplanar
Rizzo (2011) ³²	Multicenter	Prospective	US, MRI	II–III trimester	DWM, MCM, BPC	Multipplanar
Dror (2009) ³³	Israel	Prospective	US, MRI	II–III trimester	MCM	Multipplanar
Kontopoulos (2008) ³⁴	USA	Retrospective	US	II–III trimester	DWM	Not stated
Forzano (2007) ³⁵	UK	Retrospective	US, MRI	II trimester	MCM	Multipplanar
Long (2006) ³⁶	UK	Retrospective	US	II–III trimester	MCM	Multipplanar
Zalel (2006) ³⁷	Israel	Retrospective	US, MRI	II–III trimester	BPC	Multipplanar
Has (2004) ³⁸	Turkey	Retrospective	US, MRI	II–III trimester	DWM	Multipplanar
Leitner (2004) ³⁹	Israel	Retrospective	US	II–III Trimester	MCM	Axial plane
Ecker (2000) ⁴⁰	USA	Retrospective	US	II–III trimester	DWM	Axial plane
Kölbl (2000) ⁴¹	Switzerland	Retrospective	US	I–III trimester	DWM	Axial plane

Only first author of each study is given. BPC, Blake's pouch cyst; DWM, Dandy–Walker malformation; GA, gestational age; MCM, mega cisterna magna, MRI, magnetic resonance imaging; US, ultrasound; VH, vermian hypoplasia.

Table 3 Pooled proportions (PP) for outcomes in fetuses with isolated Dandy–Walker malformation assessed prenatally for additional anomalies

Outcome	Studies (n)	Fetuses (n/N)	I ² (%)	Raw (95% CI) (%)	PP (95% CI) (%)
Chromosomal anomalies	11	9/60	0	15.00 (7.1–26.6)	16.32 (8.7–25.7)
Additional anomalies detected only at prenatal MRI	4	2/18	56.1	11.11 (1.4–34.7)	13.72 (0.2–42.6)
Additional anomalies detected only postnatally					
CNS anomalies	6	3/21	0	14.29 (3.1–36.3)	18.19 (6.2–34.6)
Extra-CNS anomalies	5	3/20	0	15.00 (3.2–37.9)	18.93 (6.3–36.2)
Discrepancy between pre- and postnatal diagnosis	6	7/33	54.9	21.21 (9.0–38.9)	28.18 (8.5–53.9)

CNS, central nervous system; MRI, magnetic resonance imaging.

Supplerende oplysninger om de 7 cases med formodet isoleret DWM prænalt, som ikke kunne bekræftes ved postnatal MRI:

2 normale

1 BPC

1 VH

1 Joubert syndrom

1 fossa posterior blødning

1 DWM med kortikale forandringer

Table 4 Pooled proportions (PP) for outcomes in fetuses with isolated mega cisterna magna assessed prenatally for additional anomalies

Outcome	Studies (n)	Fetuses (n/N)	I ² (%)	Raw (95% CI) (%)	PP (95% CI) (%)
Chromosomal anomalies	9	0/76	0	0.00 (0.0–4.7)	0.00 (0.0–4.7)*
Additional anomalies detected only at prenatal MRI	5	0/29	0	0.00 (0.0–11.9)	0.00 (0.0–11.9)*
Additional anomalies detected only postnatally					
CNS anomalies	6	1/60	0	1.67 (0.04–8.9)	3.65 (0.5–9.5)
Extra-CNS anomalies	5	1/40	0	2.50 (0.1–13.2)	4.66 (0.5–12.7)
Discrepancy between pre- and postnatal diagnosis	8	4/59	43.2	6.78 (1.9–16.5)	7.14 (2.3–14.5)

*Using Meta-Disc statistical analysis. CNS, central nervous system; MRI, magnetic resonance imaging.

Supplerende oplysninger om de 4 cases med formodet isoleret MCM prænatalt, som ikke kunne bekræftes ved postnatal MRI:

3 normale

1 arachnoidea cyste

Table 5 Pooled proportions (PP) for outcomes in fetuses with isolated Blake's pouch cyst assessed prenatally for additional anomalies

Outcome	Studies (n)	Fetuses (n/N)	I ² (%)	Raw (95% CI) (%)	PP (95% CI) (%)
Chromosomal anomalies	8	1/45	0	2.22 (0.1–11.8)	5.16 (0.9–12.7)
Additional anomalies detected only at prenatal MRI	8	0/56	0	0.00 (0.0–6.4)	0.00 (0.0–6.4)*
Additional anomalies detected only postnatally					
CNS anomalies	6	0/41	0	0.00 (0.0–8.6)	0.00 (0.0–8.6)*
Extra-CNS anomalies	5	0/21	0	0.00 (0.0–16.1)	0.00 (0.0–16.1)*
Discrepancy between pre- and postnatal diagnosis	6	3/39	33.9	7.69 (1.6–20.9)	9.79 (2.9–20.1)

*Using Meta-Disc statistical analysis. CNS, central nervous system; MRI, magnetic resonance imaging.

Supplerende oplysninger om de 3 cases med formodet isoleret BPC prænatalt, som ikke kunne bekræftes ved postnatal MRI:

1 normal

1 arachnoidea cyste

1 MCM

Table 6 Pooled proportions (PP) for outcomes in fetuses with isolated vermian hypoplasia assessed prenatally for additional anomalies

Outcome	Studies (n)	Fetuses (n/N)	I ² (%)	Raw (95% CI) (%)	PP (95% CI) (%)
Chromosomal anomalies	4	1/30	0	3.33 (0.1–17.2)	6.54 (0.8–17.1)
Additional anomalies detected only at prenatal MRI	3	0/6	0	0.00 (0.0–45.9)	0.00 (0.0–45.9)*
Additional anomalies detected only postnatally					
CNS anomalies	3	2/18	0	11.11 (1.4–34.7)	14.20 (2.9–31.9)
Extra-CNS anomalies	3	0/18	0	0.00 (0.0–18.5)	0.00 (0.0–18.5)
Discrepancy between pre- and postnatal diagnosis	4	10/32	0	31.25 (16.1–50.0)	32.44 (18.3–48.4)

*Using Meta-Disc statistical analysis. CNS, central nervous system; MRI, magnetic resonance imaging.

Supplerende oplysninger om de 10 cases med formodet isoleret VH prænatalt, som ikke kunne bekræftes ved postnatal MRI:

9 normale

1 VH med kortikale forandringer

Appendiks 2: tabel 4 fra D'Antonio et al. part 2, 2016 (49)

Table 4 Summary of studies reporting on the rate of abnormal neurodevelopmental outcome in infants with prenatal diagnosis of isolated Dandy-Walker malformation (n=5), mega cisterna magna (n=8), Blake's pouch cyst (n=5) or vermian hypoplasia (n=4)

Study	Patients assessed (n)	Ab neurodev outcome (n (%))	Age at follow-up	Neurodevelopmental tool	Outcome in cases of abnormal development
Dandy-Walker malformation					
Guibaud (2012) ¹⁹	2	2 (100)	1.9-4 years	Clinical exam and early development scale	Case 1: Walking at 15 months; last visit at 32 months: two-word sentences, clumsy left-hand grip, upgaze impairment. Hydrocephaly at 1 month and ventriculoperitoneal shunting Case 2: Walking at 13 months; last visit at 4 years: good non-verbal reasoning (visuospatial IQ, 109; verbal IQ, 78), good receptive and weak expressive language (under speech therapy). Hydrocephaly at 4 months and ventriculoperitoneal shunting
Gandolfi Colleoni (2012) ^{21*}	5	3 (60)	2-10 years	Basic neurological exam	Case 1: Severe intellectual and motor impairment at 2 years (cerebral heterotopia diagnosed postnatally) Case 2: Severe neurological (mostly psychomotor) impairment at 2 years Case 3: Mild language and psychomotor impairment, postnatal diagnosis of Ritscher-Schinzel syndrome
Ozkan (2011) ^{22*}	2	—	NS	Basic neurological exam	
Has (2004) ^{20*}	3	3 (100)	3-5.5 years	Basic neurological exam	Case 1: 3.5 years old with neuromotor impairment and abnormal electroencephalography findings, under anticonvulsive therapy Case 2: 3.0 years old with neuromotor impairment and cystoperitoneal shunt at 7 months, under anticonvulsive therapy Case 3: 5.5 years old with neuromotor impairment and cystoperitoneal shunt at 2 months
Ecker (2000) ^{23*}	1	—	6 weeks	Basic neurological exam	
Mega cisterna magna					
Vatansver (2013) ²⁴	6	3 (50.0)	1-2.1 years	Griffith Mental Developmental Scale (revised), Bailey Scales of Infant Development (3 rd edn)	Visuospatial perception and attention problems
Gandolfi Colleoni (2012) ^{21*}	16	2 (12.5)	2-10 years	Basic neurological exam	Case 1: Mild language disorder at 2 years 10 months Case 2: Mild language and motor disorder at 3 years (facial dysmorphism, no specific genetic diagnosis)
Patek (2012) ^{28*}	6	—	1.4-3.3 years	Basic neurological exam and parental report	
Bertucci (2011) ^{29*}	1	—	6 months	Basic neurological exam	
Dror (2009) ^{25*}	17	2 (11.8)	16-57 months	Gessell Developmental Schedules and Peabody Developmental Motor Scale	Case 1: (cisterna magna: 12 mm during pregnancy) 23 months of age; 4-5-month general delay in all developmental aspects Case 2: (cisterna magna: 14 mm during pregnancy) 22 months of age; all developmental milestones delayed. Achieved independent walking at 20 months. The most affected aspects of development were language and communication. Currently under evaluation for autistic spectrum disorder
Forzano (2007) ^{30*}	13	—	2 days to 3 months	Basic neurological exam	
Long (2006) ^{26*}	13	1 (7.7)	4 years	Basic neurological exam	Delayed motor development (poor feeding and delayed walking at 29 months)
Leitner (2004) ²⁷	9	3 (33.3)	3 months to 3 years	Telephone interview	Case 1: Delayed motor development Case 2: Delayed motor development Case 3: Delayed motor development and language deficits

Table 4 Continued

Study	Patients assessed (n)	Ab neurodev outcome (n (%))	Age at follow-up	Neurodevelopmental tool	Outcome in cases of abnormal development
Blake's pouch cyst					
Zhao (2013) ³¹	8	—	1-3 years	Basic neurological exam	
Paladini (2012) ^{2*}	8	—	1 month to 3.5 years	Basic neurological exam	
Gandolfi Colleoni (2012) ^{21*}	20	1 (5)	2-10 years	Basic neurological exam	Mild psychomotor disorder at 3 years, normal intellectual and language function
Bertucci (2011) ^{29*}	3	—	6 months	Basic neurological exam	
Zalel (2006) ³²	7	—	1-7.5 years	Basic neurological exam	
Vermian hypoplasia					
Tarui (2014) ^{33*}	12	—	Mean 6.1 years	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (3 rd or 4 th edn), Vineland Adaptive Behaviour Scale-II, Behavior Rating Inventory of Executive Function, Child Behavior Checklist, Social Communication Questionnaire	
Patek (2012) ^{28*}	2	2 (100)	2.2-5.5 years	Basic neurological exam and parental report	Case 1: Seizures and developmental delay based on parental report Case 2: Developmental delay based on parental report NS
Gandolfi Colleoni (2012) ^{21*}	3	1 (33.3)	2-10 years	Basic neurological exam	
Bertucci (2011) ^{29*}	1	—	6 months	Basic neurological exam	

Only first author of each study is given. *Additional information provided by the authors. Ab neurodev, abnormal neurodevelopmental; IQ, intelligence quotient; NS, not stated.