

Titel

Corpus callosum agenese, prænatal diagnose og håndtering.

Forfattere

Navn:	Stilling:	Arbejdssted:
Naja Becher	Afdelingslæge (genetik)	Aarhus Universitetshospital
Anne-Mette Bæk Jensen	Overlæge (neonatologi)	Rigshospitalet
Lisa Neerup Jensen	Overlæge	Rigshospitalet
Vibeke Andree Larsen	Overlæge (neuroradiologi)	Rigshospitalet
Mette Høj Lauridsen	Afdelingslæge (neonatologi)	Aarhus Universitetshospital
Karen Linnet	Overlæge (neuropædiatri)	Aarhus Universitetshospital
Majken Lundstrøm	Overlæge	Herlev
Peter Ehlert Nielsen	Overlæge (neonatologi)	Odense Universitetshospital
Pernille Nørgaard	Overlæge	Herlev
Hanne Katrine Rosbach	Overlæge	Odense Universitetshospital
Puk Sandager	Overlæge	Aarhus Universitetshospital
Brian Stausbøl-Grøn	Overlæge (radiologi)	Aarhus Universitetshospital
Anne Nødgaard Sørensen	Overlæge	Aalborg Universitetshospital
Peter Uldall	Professor (neuropædiatri)	Rigshospitalet
Elsebet Østergaard	Overlæge (genetik)	Rigshospitalet

Samtlige af arbejdsgruppens medlemmer angiver ingen Conflict Of Interest

Korrespondance

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

Status

Første udkast: 19.12.15
Diskuteret af DFMS dato: 20.01.16
Korrigeret udkast dato: 14.01.17
Endelig guideline dato:
Guideline skal revideres seneste dato:

Externt review:

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

Indholdsfortegnelse

Kliniske rekommandationer (dansk og engelsk)	side 2
Forkortelser	side 3
Indledning	side 3
Litteratursøgningsmetode	side 3
Evidensgradering	side 4
Baggrund	side 5

Patologi	side 6
Genetik	side 6
Prænatal undersøgelse af CC og diagnosticering af CCA	side 7
Diagnose	side 12
Supplerende undersøgelser	side 13
Prognose	side 13
Postnatal opfølgning	side 15
Implementering	side 16
Kodning	side 16
Appendiks	side 17
Referencer	side 19

Kliniske rekommandationer

<ul style="list-style-type: none"> • Ved mistanke om misdannelse af corpus callosum bør der henvises til neurosonografisk undersøgelse ved føtalmedicinere. 	□
<ul style="list-style-type: none"> • Ved fortsat mistanke om misdannelse af corpus callosum bør der tilbydes føtal MR scanning af cerebrum for at bekræfte diagnosen og undersøge for andre cerebrale misdannelser. 	□
<ul style="list-style-type: none"> • Der bør ved misdannelse af corpus callosum tilbydes invasiv diagnostik med kromosom mikroarray. 	B
<ul style="list-style-type: none"> • Ved misdannelse af corpus callosum skal TORCH-prøver overvejes. 	D
<ul style="list-style-type: none"> • Ved misdannelse af corpus callosum bør der tilbydes samtale med pædiater med specialviden indenfor området, vedrørende prognose og evt. postnatal plan. 	□
<ul style="list-style-type: none"> • Fostre med corpus callosum agenesi bør fødes på obstetrisk afdeling med tilknyttet børneafdeling. 	D

□: Best practice.

God praksis, som bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, som har udarbejdet guideline. En anbefaling om god praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens. Derfor er denne type anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger.

Clinical recommendations

<ul style="list-style-type: none"> • In suspicion of malformation of the corpus callosum a fetal neurosonography should be performed by an experienced specialist in fetal medicine. 	□
<ul style="list-style-type: none"> • With ongoing suspicion of malformation of corpus callosum a fetal MRI of the cerebrum should be offered to confirm the diagnosis and evaluate for other cerebral malformations. 	□

<ul style="list-style-type: none">• In malformation of corpus callosum an amniocentesis with chromosomal microarray (CMA) should be offered.	B
<ul style="list-style-type: none">• In malformation of corpus callosum TORCH-serology should be considered.	D
<ul style="list-style-type: none">• A couple expecting a child with malformation of corpus callosum should be offered consultation concerning prognosis and plan for the postnatal period by a pediatrician with expertise within this field.	□

Forkortelser:

AC	Amniocentese
CC	Corpus Callosum
CCA	Corpus Callosum Agenesis
CMA	Cromosomal MicroArray
CNS	Central Nerve System
CSP	Cavum Septum Pellucidum
GA	Gestations Alder
HCA	Hypoplastisk Corpus Callosum
MRI	Magnetisk Resonans Imaging
ULS	UltraLydSkanning

Indledning

Baggrund:

CCA kan være vanskeligt at diagnosticere prænatalt, ligesom prognosen er vanskelig at forudsige prænatalt.

Formålet med denne guideline er at fremme og ensrette niveauet af den prænatale undersøgelse og diagnose af CCA mhp. bedst mulig rådgivning og behandling.

Definitioner:

- Komplet agenesi af corpus callosum: hele corpus callosum mangler
- Partiel agenesi af corpus callosum: corpus callosum med ufuldstændig størrelse, kortere.
- Hypoplasi af corpus callosum: corpus callosum tyndere end normalt
- Isoleret agenesi: agenesi af corpus callosum er den eneste konstaterede misdannelse
- Komplex corpus callosum agenesi: der er andre misdannelser, i CNS eller af andre organer eller der er kromosomafvigelse.

Afgrænsning af emnet:

Guideline omhandler prænatal diagnose af komplet og partiel corpus callosum agenesi – udredning og prognose.

Litteratur søgningsmetode

Litteratursøgning afsluttet dato: 23. november 2015

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

Der er til baggrundsafsnit ikke foretaget systematisk søgning, men søgt emnebaseret.

Tidsperiode: 1970-2015 (med vægt på 2007-2015)

Sprogområde: dansk, engelsk, norsk og svensk

Til følgende 2 spørgsmål – (i forlængelse af review fra 2012 (1)) er der foretaget systematisk søgning:

1. Hyppigheden af kromosom abnormiteter hos fostre med CCA
2. Forekomsten af associerede misdannelser detekteret postnalt hos fostre som prænalt blev diagnosticeret som isoleret CCA.

Søgetermer: Mesh og fritekst,

Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2016/12/31; Danish; English; Norwegian; Swedish

1. (((("Chromosome Aberrations"[Mesh]) OR (chromosome defect*[tw] OR chromosome abnormal*[tw] OR chromosome aberration[tw]))) AND (((((corpus callosum hypoplasi*[tw]) OR corpus callosum dysgenesi*[tw]) OR corpus callosum agenesi*[tw]) OR corpus callosum absence*[tw]) OR "Agenesis of Corpus Callosum"[Mesh]))

Pubmed:59

Embase:191

Sortering: Prænatal diagnostik af CCA, eksklusion af case reports med færre end 3 cases

2. ((corpus callosum hypoplasi*[tw]) OR corpus callosum dysgenesi*[tw]) OR corpus callosum agenesi*[tw]) OR corpus callosum absence*[tw]) OR "Agenesis of Corpus Callosum"[Mesh])) AND (("Prenatal Diagnosis"[Mesh]) OR (antenatal diagnos*[tw] OR prenatal diagnos*[tw])) AND isolate*[tw]

Pubmed:7

Embase:32

Sortering: Prænatal isoleret CCA, postnatal MRI, eksklusion af case reports med færre end 3 cases

Evidensgradering

Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence, <http://www.cebm.net> (dansk oversættelse ved SST) samt anvendelse af ”best practice”.

<i>Resumé af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
CCA kan være vanskelig at diagnosticere ved ULS især partiel agenesi af CC, og der forekommer både under- og overdiagnosticering (14).	3b
Prænalt findes der associerede misdannelser hos op mod 50% af fostre med CCA, hovedsageligt andre CNS misdannelser, hvoraf flere dog først kan erkendes i 3.trimester (1,8,18).	3b
MRI har en bedre sensitivitet end ULS til diagnostik af CCA og associerede CNS misdannelser (1,36).	3b
Risiko for kromosomafvigelse er varierende men er fundet til 18% hos fostre med kompleks CCA (Review Tabel 2) (1).	3a
Postnalt diagnosticeres misdannelser hos op mod 20% af de fostre der prænalt var vurderet isolerede (Review Tabel 1) (1).	3b

<p>Prognosen, ved diagnose af isoleret komplet CCA ved skanning i ca. 20. graviditetsuge, vurderes at være god i ca. 75% af tilfældene. Blandt de 25%, som ikke har et normalt udkomme vil godt halvdelen være let til moderat psykomotorisk forsinkede, og den anden halvdel vil være svært psykomotorisk handicappede (33, 36, 37, 40).</p>	3b
<p>Hvis der fortsat ikke findes associerede misdannelser i 3. trimester bedres prognosen ved isoleret CCA til godt udkomme hos ca. 85% (36).</p>	3b
<p>Prognosen for isoleret partiel agenesi af CCA diagnosticeret i 20. uge er dårligere end for isoleret komplet CCA, idet kun 65% har godt udkomme (1,33).</p>	3b
<p>Prognosen er væsentligt dårligere ved kompleks CCA.</p>	3b

Baggrund

Hvad er corpus callosum?

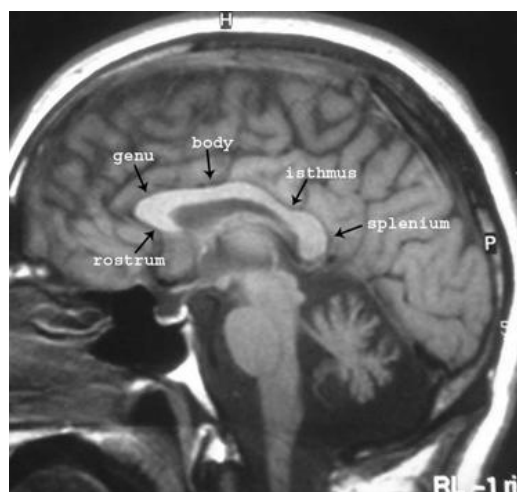
Corpus callosum eller hjernebjælken på dansk, er den vigtigste af de tre commissurer der passerer lamina terminalis. Commissurerne består af bundter af nervetråde, som krydser midtlinjen mellem højre og venstre hemisfære.

CC opstår i 10. udviklingsuge, og forbinder de ikke-olfaktoriske dele af højre og venstre cortex cerebri. I begyndelsen danner det et lille bundt i lamina terminalis. Men som følge af neopalliums fortsatte vækst, strækker det sig først anterior og derefter posterior, så det danner en bue over diencephalons tynde loft. Den udvikles som anført relativt sent og når først sin endelige form i 18.-20. gestationsuge, og bliver også derefter tykkere.

CC består af 4 dele. Fortil er den ganske smal og afsnittet kaldes rostrum. CC vider sig herefter ud og bøjer dorsalt i genu. Det næste afsnit kaldes truncus, og CC ender bagtil i splenium

CC indeholder ca. 200 millioner axoner, der krydser mellem den højre og venstre hemisfære. Den spiller en vigtig rolle, idet den integrerer information mellem de to hemisfærer. CC har således stor rolle for integration af motorisk og sensorisk information samt højere kognitive funktioner som sprog og abstrakt tænkning.

CC har både inhibitoriske og excitatoriske fibre overvejende excitatoriske, der integrerer information mellem de to hemisfærer (2).



Patologi

CCA kan være partiel eller komplet. Desuden kan CC være hypoplastisk (HCA), denne tilstand diagnosticeres dog kun sjældent prænalt. I flere studier beskrives komplet CCA som cirka dobbelt så hyppigt som partiel CCA. Dog er der formentlig en underdiagnosticering af partiel CCA, idet CSP oftest er intakt ved partiel CCA, hvorfor CCA formentlig underdiagnosticeres ved rutine gennemskanning i 20. graviditets uge. En del studier skelner ikke mellem de tre typer af CCA.

Hyppigheden af CCA varierer meget afhængigt af studie populationen. Et stort amerikansk studie viser, at hyppigheden af CCA diagnosticeret indenfor det første leveår er 1,4 pr. 10.000 fødte og hyppigheden af HCA er 0,4 pr 10.000 (3). Derimod er hyppigheden kun 0,5 pr 10.000 i et andet studie baseret på uselekterede autopsier (4), men op til 0,8% blandt børn henvist med neurologiske symptomer (5), og 2,3% hos mentalt handicappede individer (6).

Årsagen til komplet CCA er forstyrret embryologisk anlæggelse. Der findes to typer af manglende anlæggelse af CC, én type hvor axonerne er dannet, men i stedet for at krydse over forløber de langs mediale hemisfæres vægge. I den anden, sjældnere type, er axonerne ikke dannet.

Partiel CCA skyldes derimod ofte en destruktiv proces. Baggrunden for destruktionsen kan være genetisk, infektiøs (TORCH), toksisk (alkohol), vasculær eller metabolisk (laktat dehydrogenase mangel (2)). Årsagen til CCA forbliver dog ukendt i mere end halvdelen af tilfældene (7).

CCA kan ses i en *isoleret* form eller som led i en mere *kompleks* tilstand. I de komplekse tilfælde kan CCA være associeret til andre cerebrale misdannelser, andre ikke-cerebrale misdannelser, aneuploidi/kromosomabnormitet eller et kendt syndrom(2). I et stort tysk studie fra 2015 påviste man blandt 48.907 scanninger (selekterede høj-risiko graviditeter) CCA hos 140 fostre svarende til en prævalens på 0,29% i denne kohorte (8). Hos 29% af fostrene var CCA et isoleret fund og hos de resterende 71% blev CCA påvist som led i en mere kompleks tilstand. Denne skelnen er særdeles vigtig, idet prognosen er væsentlig forringet ved kompleks CCA sammenlignet med isoleret CCA. En sikker sondring mellem isoleret og kompleks CCA kan være vanskelig prænalt. Flere studier peger på at op til 20% af børn, som prænalt har fået diagnosticeret tilsyneladende isoleret CCA alligevel har associerede misdannelser ved postnatale undersøgelser. Review Tabel (1).

Forekomsten af fejldiagnosticeret isoleret CCA afhænger naturligvis af kvalitet og tidspunkt for de prænatale undersøgelser. CNS er under stadig udvikling intrauterint, og flere abnormiteter som f.eks. migrationsdefekter og kortikal dysplasi kan først diagnosticeres sikkert i 3. trimester. Disse diagnostiske udfordringer medfører en betydelig prognostisk usikkerhed, som derfor nødvendigvis skal være en del af informationen i forbindelse med isoleret CCA påvist ved 20. graviditetsuge.

Genetik

Kromosomt er CCA associeret med trisomi 18, trisomi 13, mosaik for trisomi 8 samt større ubalancerede strukturelle rearrangementer (2). I et review af 22 artikler fandt man hos fostre med CCA abnorm karyotype hos 17,8% (83/466) (range 0-29,3%) (1). Dette tal inkluderer både kompleks og isoleret CCA. I et andet studie, hvor 105 prænatale cases med kendt karyotype er opgjort, er hyppigheden af kromosomanomali størst, når CCA er associeret til andre misdannelser hos fosteret (27,0% (20/74)) sammenlignet med hyppigheden af kromosomanomali ved formodentlig isoleret CCA (3,2% (1/31)) (8).

Shaffer et al. beskrev i 2012, at man overordnet kan påvise klinisk betydende genomisk ubalance med kromosomal microarray (CMA) hos 6,2% af de fostre med misdannelser, hvor der tidligere er

fundet normal karyotype med standard kromosomanalyse (9). Det ekstra diagnostiske udbytte ved at foretage CMA sammenlignet med standard kromosomanalyse i tilfælde af CNS misdannelser generelt anføres i samme studie til at være 8,6%. Det ekstra diagnostiske udbytte specifikt for CCA afhænger af, om der ses andre misdannelser hos fosteret: Ved CCA i kombination med andre misdannelser fandt man med CMA klinisk betydende submikroskopisk ubalance, som ikke kunne detekteres med standardkromosomanalyse (dvs. < 10 Mb), hos 8,3% (2/24). Ved formodentlig isoleret CCA fandt man ingen betydende submikroskopisk ubalance. Samlet set var det diagnostiske udbytte af CMA ved CCA efter normal karyotype i dette studie 5,8 % (4/69) (9).

Ifølge OMIM-databasen (Online Mendelian Inheritance in Man) indgår CCA i over 200 kendte syndromer. Den genetiske baggrund for disse syndromer er ikke altid kendt (2, 7). CCA kan forekomme både familiært og som et enkelt (sporadisk) tilfælde. Familiær forekomst af CCA er beskrevet ved både autosomal dominant, autosomal recessiv, X-bunden recessiv og polygen arvegang (10). Ofte lykkedes det ikke at påvise en monogen årsag til CCA, men ”next generation sequencing” (NGS) teknologi (gen-paneler, exom- og helgenom sekventering) synes nu at gøre en genetisk diagnose mulig. Også i de sporadiske tilfælde af CCA kan NGS formentlig være med til at påvise f.eks. nyopståede dominante mutationer (11). Ved sporadisk, isoleret CCA anslås gentagelsesrisikoen til 2-3% (2).

Prænatal undersøgelse af corpus callosum og diagnosticering af corpus callosum agenese

CC udvikles mellem gestationsuge ca. 11-20, og antager sin endelige form i gestationsuge 18-20 (12,13).

Prænatal vurdering af CC kan være en udfordring, da det kan være vanskeligt med ULS at visualisere CC og vurdere dens størrelse og form.

Sensitiviteten for diagnosticering af CCA ved ultralyd er ukendt, men er i et studie fra 2015 estimeret til ca. 60% (14). Den positive prædiktive værdi var 47% og den negative prædiktive værdi 97%. Undersøgelsen er baseret på ultralydsundersøgelser foretaget fra 2004-2011, og da kvaliteten af ultralydsdiagnostik er forbedret siden kan de aktuelle prædiktive værdier og sensitiviteten være højere i dag. Men sensitiviteten er formentlig lavere ved skanning i 18.-20. uge. Desuden er sensitiviteten ved ultralydskanning stærkt afhængig af erfaringen hos undersøgeren.

Screeningsundersøgelse i 18.-21. uge:

CC kan ikke ses og vurderes direkte ved ULS i de standard transverselle plan, som anvendes ved screeningsundersøgelse af cerebrum. Agenesen af CC medfører dog ofte andre forandringer i midtlinjen i cerebrum (tabel 1), som bør give mistanke om diagnosen og medføre henvisning til udvidet neurosonografisk undersøgelse. Disse forandringer er dog ikke specifikke og heller ikke altid tilstede ved CCA, specielt ikke ved partiel agenese, hvorfor ikke alle tilfælde af CCA vil blive detekteret ved screeningsundersøgelse (15,16).

Ved screeningsundersøgelsen/misdannelsesskanningen i 18-21. uge skal følgende strukturer visualiseres og vurderes (17):

- lateralventriklerne (inklusive plexus choroideus)
- CSP
- falx cerebri
- thalami
- cerebellum
- cisterna magna

Såfremt der ved rutine misdannelsesskanning er mistanke om CCA, skal der henvises til neurosonografisk undersøgelse ved føtalmedicinere.

CCA er ofte associeret med andre udviklingsdefekter i hjernen og/eller misdannelser af andre organer, eller optræder som del af et syndrom, hvorfor det ved mistanke om CCA er væsentligt at undersøge grundigt for andre misdannelser.

Arbejdsgruppen mener at man i fremtiden bør overveje om en fremstilling af CC i sagittalplanet skal integreres som en del af ULS screeningen i 20. uge.

Føtalmedicinsk undersøgelse:

Ved mistanke om CCA henvises til neurosonografisk undersøgelse ved føtalmedicinere, hvor der endvidere bør undersøges for andre cerebrale misdannelser, hvilket er vist at forekomme hos over 60% (18).

Ligeledes er der øget risiko for misdannelser af andre organer, og da dette har afgørende betydning for prognosen, bør der foretages grundig gennemskanning. Undersøgelse kan foretages ved abdominal skanning, og ved foster i hovedstilling kan der med fordel suppleres med transvaginal ultralydsskanning.

Der bør foretages skanning i 3 planer: transverselt, sagittalt og coronalt. Midtsagittale og midtcoronale plan er de bedste til visualisering af CC. I midtsagittalt plan ses CC som en tynd ekkofattig struktur omkranset superiort og inferiort af to ekkogene linier, fig 2. Også i disse plan kan det dog være vanskeligt at fremstille CC, hvorfor de indirekte tegn på agenesi af CC kan anvendes til at komme en diagnose nærmere. Arteria pericallosa kan for eksempel være en nyttig markør mhp visualisering af CC. Diagnosen CCA skal dog baseres på direkte visualisering/manglende visualisering af selve corpus callosum.

Tabel 1

Indirekte tegn på agenesi af corpus callosum (1):

- 1) Fravær af CSP
- 2) Abnorme lateralventrikler, dråbeformede
- 3) Abnormt forløb af arteria pericallosa
- 4) Breddeøget interhemisfærisk fissur
- 5) Midtlinielæsioner, - cyster og i 3.trimester lipomer

I 3.trimester endvidere:

- 6) Abnormt forløb af sulci over 3.ventrikels loft, - sulci spreder sig som stråler ud fra loftet af 3. ventrikel

Ad 1) Fravær af CSP (fig. 1):

Fravær af CSP er ikke specifikt for CCA, det kan også ses ved bl.a. holoprosencefali, hydrocefalus, encefalocel, porencefali og septo-optisk dysplasi (17).

Ved partiel CCA er CSP oftest tilstede.

Ad 2) Abnorme lateralventrikler:

Når CC mangler er der mere plads og de occipitale horn kan ekspandere og bl.a. medføre

dråbeformede forstørrede lateralventrikler (fig. 1).

Det er sjældent associeret med progressiv ventrikulomegali. Der findes CCA hos ca. 3% af fostre med ventrikulomegali, hos ca. 10% af fostre med mild ventrikulomegali.



Fig 1:

Manglende CSP og dråbeformede lateralventrikler.

<http://sonoworld.com/client/fetus/html/chapter-02/chapter-02/cns/cnsfmf.html>

I coronalt snit ses de mediale grænser af lateralventriklernes frontalhorn at være skubbet lateralt, og kommer til at ligne tyrehorn. 3. ventrikel er skubbet opad og er i niveau med lateralventriklerne (fig. 2 og 3).

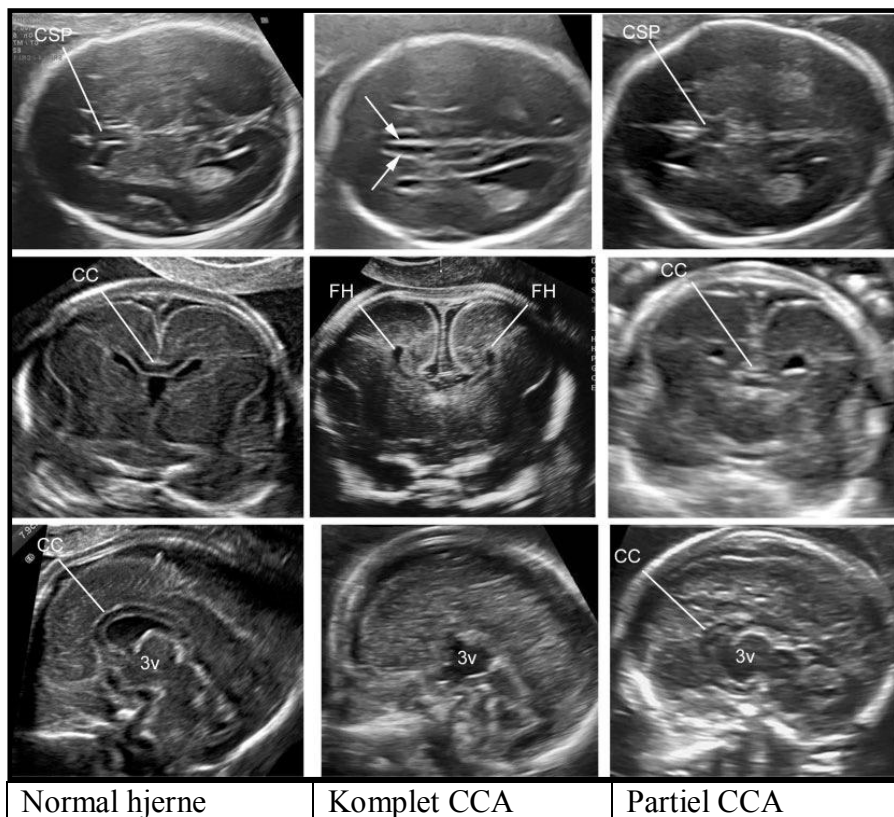


Fig. 2:

1. kolonne: normal hjerne, 2. kolonne: komplet CCA, 3. kolonne: partiel CCA
i 1. række transverselt plan, 2. række coronalt plan, 3. række midtsagittalt plan (1).

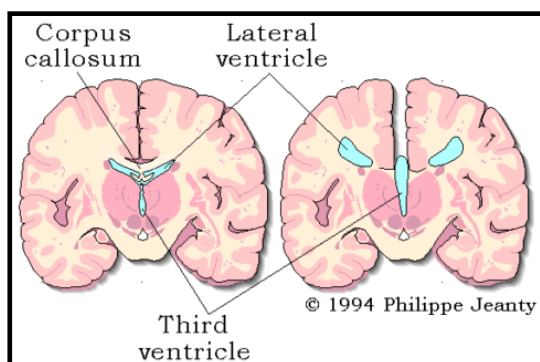


fig 3:

Illustration af den ændrede position og form af 3. ventrikel og lateralventriklerne ved CCA i coronalt snit.

Ad 3) Abnormt forløb af arteriae pericallosi:

De pericallosale arterier er grene af arteria cerebri anterior og forløber under normale forhold halvmåneformet hen langs den øvre overflade af CC.

Ved komplet agenesi af CC: grenene fra art cerebri anterior ascenderer lineært i stedet for at have det normale halvmåneformede forløb, fig 4.

Ved partiel agenesi af CC: arterien følger den anteriore del af CC, men mister derefter det halvmåneformede forløb fra der hvor CC forsvinder, og tager retning i et skråt posterioert forløb, fig 4.

Abnormt forløb af arterien forekommer også ved andre cerebrale misdannelser, f.eks. holoprocencephali, og et abnormt forløb kan således ikke anvendes til at stille den specifikke diagnose.



Fig 4:

øverst: normalt forløb af a. pericallosa.

(Cerekja A, Piazze J
<http://sonoworld.com/fetus/page.aspx?id=2746>
<http://voluson.info/product/item/voluson-e8>)

nederst:

Komplet CCA med abnormt forløb af a. pericallosa.

(Grochal F, Plank K
<http://sonoworld.com/fetus/page.aspx?id=3525>)

Ad 4) Breddeøget interhemisfærisk fissur:

Manglende CC medfører ofte en øget afstand mellem hemisfæerne med en fremtrædende interhemisfærisk fissur. UL billedet vil fremstå med 3 parallelle linier, hvor den midterste repræsenterer falx cerebri og de to laterale repræsenterer de mediale grænser af de to hemisfærer (fig. 2).

Ad 5) Intrakranielle cyster og lipomer er associerede til agenesi af corpus callosum:

Intrakranielt lipom er en sjældent forekommende medfødt misdannelse, som oftest først diagnosticeres i 3.trimester. Ved pericallosale intrakranielle lipomer er der ofte forstyrret udvikling af CC (20).

Ligeledes er intrakranielle cyster associerede til CCA. 45% af intrakranielle cyster opstår dog først efter uge 30 (21).

Ad 6) Abnormt forløb af sulci over 3. ventrikels loft:

Ved manglende CC vil de cerebrale sulci få et forløb som ligner stråler ud fra 3. ventrikels loft, fig. 5. Dette kan først vurderes i 3.trimester.

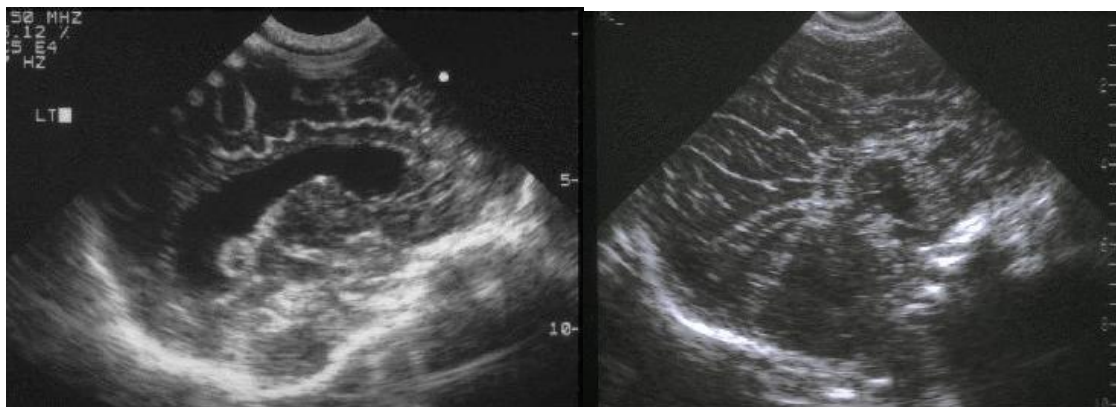


Fig 5:

Til venstre normalt gyralt mønster. Til højre dysgenesi af cingulære gyri med karakteristisk forløb af sulci som "stråler" ud fra 3.ventrikels loft.

<http://www.fetalultrasound.com/online/text/5-077.HTM>

3D.

3D-optagelser kan supplere undersøgelsen, men generelt er 3D skanning ikke vurderet at være 2D overlegen ved diagnosticering af CCA (22).

Undersøgelse af CC i tidlig gestationsalder.

Vurdering af CC før gestationsuge 18-20 er formentligt af begrænset værdi. CC kan nogle gange visualiseres ved ULS fra graviditetsuge 14 -16 (23,24), men CC er på dette tidspunkt ikke færdigdannet, hvorfor man ikke kan vurdere om udviklingen er normal. Man kan ligeledes i tidligere gestationsalder med color Doppler nogle gange visualisere det klassiske forløb af arteria pericallosa, og såfremt arterien ikke er synlig/har abnormt forløb, kan det lede til mistanke om CCA (25,26). Men diagnosen kan først stilles ved undersøgelser senere i graviditeten.

Da undersøgelserne i tidlig gestationsalder er behæftet med meget stor usikkerhed er de ikke en del af den tidlige gennemskanning.

Diagnose

Hvordan stilles diagnosen?

Diagnosen komplet agnesi af CC stilles ved at CC ikke er synlig i sagittal og/eller coronalt plan. Desuden evt. tilstedeværelse af de indirekte tegn nævnt i tabel 1 (27).

Diagnose af partiel agnesi:

De ultralydsmæssige fund ved partiel agnesis er mere diskrete. Når der er mistanke om anomali af CC bør vurderingen indeholde mål af længde og tykkelse. Hovedfundet er kortere anterior-posterior længde. I et enkelt studie blev der bemærket en abnorm facon af CC hos 27% med partiel agnesi (28). Der findes tabeller og normogrammer for CCs længde (figur 6) og tykkelse (29).

En tommelfingerregel er at AP-længden af CC skal være længere end gestationsalderen i uger.

Isoleret tyk eller tynd CC kan være en normal variant. Betydningen af en tyk CC er usikker, kan være forbigående og er ikke nødvendigvis forbundet med en dårlig prognose (22).

Prænatalt er det særdeles vanskeligt at skelne mellem partiel agnesi og hypoplasi.

Der foreligger hidtil ikke data som indikerer et cut-off for diagnose af partiel agnesi, og hvornår tykkelsen af CC er abnorm. I praksis er det kun muligt at vurdere at størrelsen er abnorm når der er stor afvigelse fra det normale, hvilket betyder at der er et diagnostisk dilemma ved mindre afvigelser, også fordi betydningen heraf er særdeles usikker (13,30).

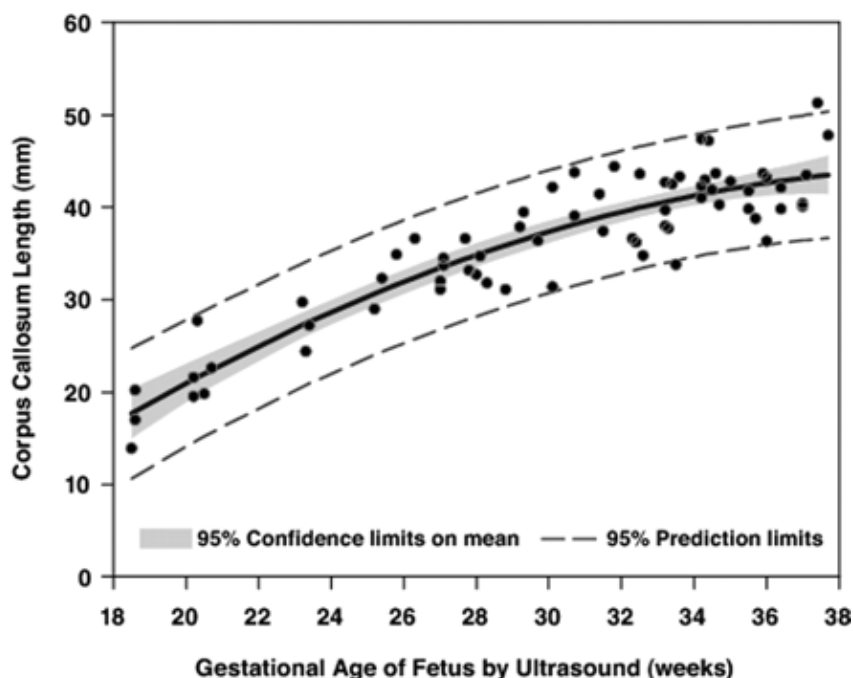


Fig 6: Normogram for længden af CC (30).

Associerede misdannelser.

Ved CCA ses der som anført hyppigt associerede hjerneanomalier. De hyppigste er abnorm

gyrering, migrationsdefekter, interhemisfæriske cyster og lipomer samt fossa posterior anomalier (1,31). Herudover neuralrørsdefekter. Non-CNS anomalier er blevet rapporteret hos op til 65%, hvoraf kranio-faciale er de hyppigste, macrocefali, hyperteleorisme, bred næseryg, læbe-ganespalte. Endvidere hjertemisdannelser og væksthæmning når CCA er del af et syndrom (32). Abnorm gyrering og migrationsdefekter kan ikke diagnosticeres før 3.trimester, og associerede cyster og lipomer optræder også hyppigst først i sidste halvdel af graviditeten (1).

Supplerende undersøgelser

MRI

MRI kan anvendes som supplerende undersøgelse efter uge 20. MRI kan bekræfte diagnosen mere sikkert og skelne mellem komplet og partiel CCA. Desuden kan MRI også reducere antallet af falsk positive CCA diagnoser. Falsk positivraten ved ULS er i studier fundet at være mellem 0 og 20%, hvorfor det vurderes vigtigt at diagnosen bekræftes ved MRI (1). Den negative prædiktive værdi ved ULS er til gengæld høj ca. 97% (14).

Ved prænatal MRI i 3.trimester findes der desuden associerede CNS-anomalier hos minimum 20% af de ved ULS tilsyneladende isolerede tilfælde (33).

Der foreligger ingen studier, som direkte belyser den diagnostiske værdi af prænatal MRI i 2.trimester. Men da CNS misdannelser såsom migrationsdefekter, abnorm gyrering samt heterotypi først kan diagnosticeres i 3.trimester, må det forventes at den diagnostiske værdi er lavere i 2.trimester end i 3. trimester. Den primære værdi af supplerende føtal MRI ved mistanke om CCA i 2.trimester vil således formentligt mest være at reducere antallet af falsk positive fund.

Det anbefales ikke rutinemæssigt at foretage fornyet MRI i 3.trimester, hvis der er foretaget MRI i 2.trimester.

AC

CCA er associeret med en lang række af kromosomafvigelser, hvorfor der bør tilbydes genetisk undersøgelse med CMA.

TORCH prøver

Det er uafklaret om screening for TORCH infektion er relevant ved mistanke om CCA.

CCA er beskrevet at være associeret med virus infektioner som cytomegalovirus, toxoplasmose, rubella og influenza virus. Dog er det overvejende kasuistiske meddelelser, der foreligger (34).

Sammenhæng mellem cytomegalovirus og hypoplasi samt agenesi af CC er beskrevet (35).

Imidlertid er TORCH infektioner beskrevet med multiple andre CNS misdannelser som også optræder sammen med CCA, hvorfor screening på den baggrund kan være relevant.

Prognose

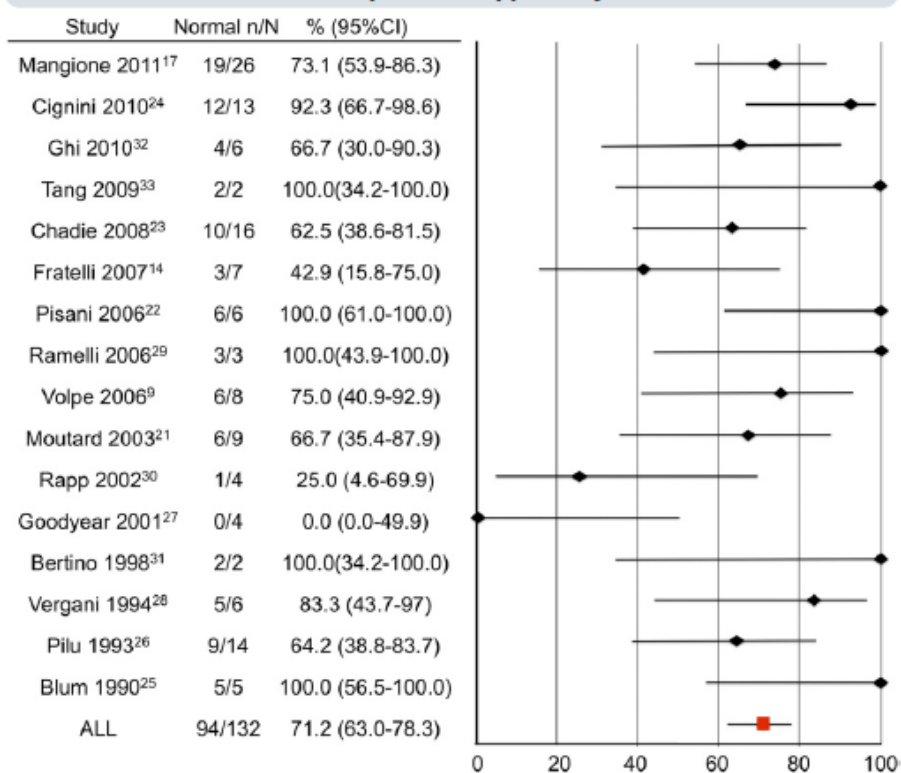
Symptomer, der er beskrevet associeret med CCA, er bl.a. mental retardering, adfærdsforstyrrelser og mild epilepsi. Det kliniske billede er dog meget varierende, strækkende sig fra ingen symptomer med normal intelligens til svær mental retardering.

Som nævnt tidligere, så er det af afgørende betydning om CCA er isoleret eller kompleks. Denne skelnen er ikke entydig, og i gennemsnit vil 15% af de fostre som prænatalt fik diagnosticeret isoleret CCA vise sig, at have associerede CNS misdannelser ved efterfølgende postnatal undersøgelse (Review Tabel 1) (1). Generelt beskrives prognosen for partiel CCA dårligere end prognosen for komplet CCA. Dette skyldes formentlig, at partiel CCA tilskrives et resultat af en

destruktiv proces og derfor ofte er associeret med andre skader i CNS. En meta-analyse fra 2012 beskriver prognosen ved prænatalt diagnosticeret tilsyneladende isoleret CCA, og her angives prognosen som god hos 75% af fostre med komplet CCA og 65% af fostre med partiel CCA. Blandt de 25%, som ikke har et normalt udkomme vil godt halvdelen være borderline til moderat psykomotorisk forsinkede, og den anden halvdel vil være svært psykomotoriske handicappet (33).

FIGURE 1

Rates of normal neurodevelopment in apparently isolated ACC



Apparently isolated ACC; all cases—all studies. The *diamonds* represent the proportion (%) of live born children with normal neurodevelopment; the *horizontal lines* represent 95% confidence interval for each proportion.

ACC, agenesis of the corpus callosum.

Sotiriadis. Outcome in ACC. *Am J Obstet Gynecol* 2012.

Sotiriadis et al. 2012

I samme analyse pointeres det, at hvis CCA stadig vurderes isoleret efter struktureret neurosonografisk undersøgelse og supplerende MRI i 3. trimester, så bedres prognosen for isoleret CCA til godt udkomme hos mere end 80%, idet en større andel af de fostre som har associerede misdannelser og dermed kompleks CCA detekteres prænatalt (33).

Et større studie med 22 cases af isoleret CCA (både partiel og komplet CCA) viser udviklingskvotienterne for forskellige kompetence områder i forhold til en kontrol gruppe. I dette studie er opfølgningen 30–74 måneder, og der påvises signifikant nedsatte kvotienter for CCA cases indenfor grov og fin motorik, sprog, matematik og generel udvikling. Der blev desuden påvist forsinket udvikling hos 27% af CCA cases mod 1 ud af 44 normale kontroller (36).

Table 3 Development quotient (DQ) scores according to developmental area

Developmental area	DQ score (mean (SD))		P
	Prenatal isolated ACC group (n = 22)	Control group (n = 44)	
Social	96.0 (33.3)	104.4 (23.0)	0.233
Autonomy	97.4 (36.0)	99.8 (16.7)	0.706
Gross motor	88.9 (27.6)	100.3 (18.2)	0.049‡
Fine motor	88.4 (26.4)	99.5 (10.8)	0.018‡
Expressive language	93.0 (33.9)	103.0 (21.4)	0.148
Language comprehension	85.9 (26.2)	101.3 (21.7)	0.014‡
Letters*	88.8 (31.0)	100.0 (12.9)	0.066
Numbers	86.9 (27.1)	102.5 (14.6)	0.003‡
General development†	88.5 (27.7)	100.4 (9.9)	0.013‡

*For letters, test valid only for children above 38 months; number of subjects for this variable was 18 for ACC group and 36 for control group. †Six children in ACC group and one control had a general DQ score < 80 (Yates corrected chi-square = 6.40, d.f. = 1, P = 0.01). ‡Significant.

Mangione et al. 2011

Studier med længere postnatal opfølgning til skolealderen er ganske få, men et enkelt studie beskriver 10 års postnatal opfølgning i en mindre gruppe på 17 individer med isoleret (komplet og partiel) CCA (37).

Table 4 FSIQ of the general population compared with the CCA children

FSIQ	General population	CCA children
<69	2.2	0
70-79	6.7	33.33
80-89	16.1	16.66
90-109	50	33.33
110-119	16.1	8.3
120-129	6.7	8.3
>130	2.2	0

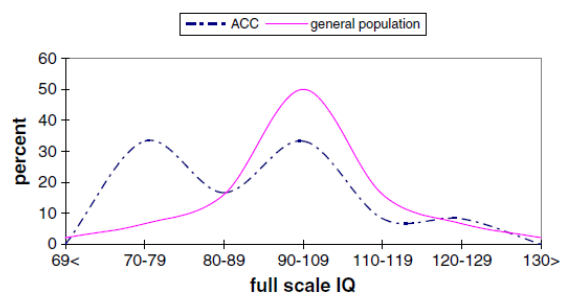


Figure 1 Comparison between the full scale IQ of children with isolated CCA and the IQ of the general population

Moutard et al. 2012

Dette studie finder gennemsnits IQ lavt i normalområdet, opmærksomhedsforstyrrelser hos 33% og diskrete indlæringsvanskeligheder hos op til 50%. Der var ingen kønsforskel i prognosen for CCA. Lidt overraskende var disse fund stærkt korreleret til maters uddannelsesniveau, hvilket indikerer at tidligt fokus på særlige behov og relevant indsats kan bedre udkomme (37).

Et systematisk review fra 2013 forsøger at beskrive en neuropsykologisk profil, som er karakteristisk for CCA (38). Der påvises IQ lavt i normalområdet, samt sproglige og matematiske problemer og opmærksomhedsforstyrrelser hos 30-80%. Der er dog meget stor divergens på området, hvilket kan skyldes at eksisterende studier er meget små, og at der er inkonsistent rapportering vedr. typen af CCA, associerede misdannelser og associerede kromosomanomalier. Desuden mangler der ofte en rask kontrol gruppe til sammenligning.

Postnatal opfølgning

Børn født med CCA forventes som udgangspunkt ikke at være påvirkede ved fødslen, hvorfor denne misdannelse ikke i sig selv indikerer tilstedeværelse af neonatolog ved fødslen. Den ikke

ubetydelige risiko for associerede misdannelser og behovet for et videre forløb i pædiatrisk regi medfører dog, at fødslen bør foregå på et sygehus med børneafdeling.

Det anbefales, at barnet undersøges af pædiater i løbet af de første dage efter fødslen mhp. associerede misdannelser.

Alle børn med CCA bør efterfølgende følges på lokal børneafdeling i neonatologisk /neuropædiatrisk ambulatorium med første kontrol ca. 3 mdr. gammel.

Yderligere udredning afhænger af de prænatale undersøgelser, den kliniske undersøgelse efter fødslen og barnets vækst og udvikling ved de efterfølgende kontroller. Følgende undersøgelser kan blive relevante, hvis barnet har symptomer:

- Øjenundersøgelser (p.gr.a. hyppig association til øjenforandringer)
- MRI af cerebrum (ved mistanke om migrationsdefekter eller andre cerebrale misdannelser)
- CMA (hvis ikke allerede foretaget prænatalt)
- TORCH-us. (hvis ikke allerede foretaget prænatalt)
- Metabolisk udredning: Urinmetabolisk screening, P-aminosyrer, lactat, pyruvat, meget langkædede fede syrer (adrenoleukodystrofi), CSF-lactat (pyruvat dehydrogenase mangel), CSF/plasma glycin ratio (non-ketotisk hyperglycinæmi), 7 dehydrocholesterol (Smith-Lemli-Opitz syndrom)
- Hypofysehormoner (ved mistanke om septo-optisk dysplasi)
- EEG (ved mistanke om epilepsi)

Implementering

Guidelinegruppe foreslår at der:

- 1) etableres retningslinjer for indholdet af den neurosonografiske undersøgelse ved føtalmediciner, og hvordan den udføres.
- 2) etableres undervisning i neurosonografisk undersøgelse, arbejdsgruppen deltager gerne i planlægning af dette.
- 3) etableres en CNS netværksgruppe med fokus på udvikling indenfor området.

Kodning

DQ040A Agenesis corporis callosi

Appendiks

Review Tabel 1

Artikler som beskriver hyppigheden af postnatale associerede misdannelser detekteret hos fostre med prænatalt diagnosticeret isoleret CCA

<i>Author</i>	<i>Year</i>	<i>Cases (n)</i>	<i>Type of prenatal examination</i>	<i>Duration of follow-up(range)</i>	<i>Diagnosed as not isolated postnatally (n (%))</i>
Li (39)	2012	9	USS and MRI	1-5 y	3 (33.3)
Moutard(37,39)	2003/2012	17	USS and MRI	3-10y	0 (0)
Mangione(36)	2011	23	USS and MRI	2, 5-6, 2 y	4 (17.4)
Ghi(16,36)	2011	4	USS and MRI ^c	1-10 y	1 (25)
Manfredi(41)	2010	6	MRI	-	1 (16.6)
Cignini(42)	2010	13	USS	4 y	0 (0)
Franscesco(43)	2009	7	USS	2-16 y	1 (16.6)
Chadie(34)	2008	17	USS and MRI ^c	3-16 y	4 (23.5)
Fratelli(44)	2007	11	USS and MRI ^c	1-5 y	0 (0)
Ramelli(45)	2006	3	USS	2-10 y	0 (0)
Volpe(15)	2006	9	USS and MRI ^c	1-6 y	1 (11.1)
Bennett(46)	1996	10	USS	6 m -6 y	3 (30)
Vergani(47)	1994	7	USS	6 m-8 y	2 (28.6)
Pilu(27)	1993	11	USS	6 m-11 y	0 (0)
Bertino(48)	1988	5	USS	0m-5 y	3 (60)
Total		152		0 m-16y	23 (15.1)

(m= months; y= years)

Review Tabel 2. Artikler som omhandler incidensen af kromosom anomalier hos fostre med CCA

Author	Year	Cases (n) ^a	Type ACC	Chromosomal abnormalities (n (%))						
				Total	T 8	T13	T18	T21	Triploidy	Other
Li (39)	2012	41	Complete	12 (29.3)	3 (25)	-	1 (8.3)	-	-	8 (66.7)
Cignini (42)	2010	17	Complete	1 (5.9)	1 (100)	-	-	-	-	-
Chadie (34)	2008	13	Both	0 (0)	-	-	-	-	-	-
Schell-Apacik(12)	2008	41	Both	8 (19.5)	2 (25)	-	-	-	-	6 (75)
Fratelli (44)	2007	117	Complete	33 (28.2)	-	1 (3)	23 (69.7)	1 (3)	2 (6)	6 (18.1)
Bedeschi (49)	2006	62	Both	7 (11.3)	-	-	-	1 (14.3)	-	6 (85.7)
Volpe (15)	2006	18	Partial	3 (16.7)	-	-	2 (66.7)	-	-	1 (33.3)
Franscesco (43)	2006	9	Complete	0 (0)	-	-	-	-	-	-
Dos Santos (50)	2002	17	Complete	3 (17.6)	3 (100)	-	-	-	-	-
Shevell (51)	2002	24	Both	3 (12.5)	-	-	-	-	-	3 (100)
Marszal (52)	2000	7	ns	2 (28.6)	-	1 (50)	-	-	-	1 (50)
D'Ercole (53)	1998	14	Both	0 (0)	-	-	-	-	-	-
Benett (46)	1996	10	Both	2 (20)	-	-	1 (50)	-	-	1 (50)
Vergani (47)	1994	14	Both	1 (7.1)	-	1 (100)	-	-	-	-
Pilu (27)	1993	29	Both	6 (20.7)	3 (50)	-	2 (33.3)	-	-	1 (17.7)
Serur (54)	1988	33	Both	2 (6.1)	2 (100)	-	-	-	-	-
Total		466		83 (17.8)	14 (3)	3 (0.6)	29 (6.2)	2 (0.4)	2 (0.4)	33 (7.1)

Referenceliste

- (1) Santo S, D'Antonio F, Homfray T, Rich P, Pilu G, Bhide A, et al. Counseling in fetal medicine: agenesis of the corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012 Nov;40(5):513-521.
- (2) Palmer EE, Mowat D. Agenesis of the corpus callosum: a clinical approach to diagnosis. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2014 Jun;166C(2):184-197.
- (3) Glass HC, Shaw GM, Ma C, Sherr EH. Agenesis of the corpus callosum in California 1983-2003: a population-based study. *Am J Med Genet A* 2008 Oct 1;146A(19):2495-2500.
- (4) Grogono JL. Children with agenesis of the corpus callosum. *Dev Med Child Neurol* 1968 Oct;10(5):613-616.
- (5) Gupta SN, Belay B. Intracranial incidental findings on brain MR images in a pediatric neurology practice: a retrospective study. *J Neurol Sci* 2008 Jan 15;264(1-2):34-37.
- (6) Jeret JS, Serur D, Wisniewski K, Fisch C. Frequency of agenesis of the corpus callosum in the developmentally disabled population as determined by computerized tomography. *Pediatr Neurosci* 1985 -1986;12(2):101-103.
- (7) Edwards TJ, Sherr EH, Barkovich AJ, Richards LJ. Clinical, genetic and imaging findings identify new causes for corpus callosum development syndromes. *Brain* 2014 Jun;137(Pt 6):1579-1613.
- (8) Ruland AM, Berg C, Gembruch U, Geipel A. Prenatal Diagnosis of Anomalies of the Corpus Callosum over a 13-Year Period. *Ultraschall Med* 2015 Aug 14.
- (9) Shaffer LG, Rosenfeld JA, Dabell MP, Coppinger F, Bandholz AM, Ellison JW, Ravnani JB, Torchia BS, Ballif BC, Fisher AJ. Detection rates of clinically significant genomic alterations by microarray analysis for specific anomalies detected by ultrasound. *Prenat Diagn* 2012 Oct;32(10):986-995.
- (10) Romaniello R, Marelli S, Giorda R, Bedeschi MF, Bonaglia MC, Arrigoni F, Triulzi F, Bassi MT, Borgatti R. Clinical characterization, genetics and long term follow-up of a large cohort of patients with agenesis of the corpus callosum. *J Child Neurol* 2016 Sep 28 (Epub ahead of print).
- (11) Jouan L, Ouled Amar Bencheikh B, Daoud H, Dionne-Laporte A, Dobrzyniecka S, Spiegelman D, et al. Exome sequencing identifies recessive CDK5RAP2 variants in patients with isolated agenesis of corpus callosum. *Eur J Hum Genet* 2015 Jul 22.
- (12) Schell-Apacik CC, Wagner K, Bihler M, Ertl-Wagner B, Heinrich U, Klopocki E, et al. Agenesis and dysgenesis of the corpus callosum: clinical, genetic and neuroimaging findings in a series of 41 patients. *Am J Med Genet A* 2008 Oct 1;146A(19):2501-2511.
- (13) Achiron R, Achiron A. Development of the human fetal corpus callosum: a high-resolution, cross-sectional sonographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001 Oct;18(4):343-347.

- (14) Craven I, Bradburn MJ, Griffiths PD. Antenatal diagnosis of agenesis of the corpus callosum. *Clin Radiol* 2015 Mar;70(3):248-253.
- (15) Volpe P, Paladini D, Resta M, Stanziano A, Salvatore M, Quarantelli M, et al. Characteristics, associations and outcome of partial agenesis of the corpus callosum in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006 May;27(5):509-516.
- (16) Ghi T, Carletti A, Contro E, Cera E, Falco P, Tagliavini G, et al. Prenatal diagnosis and outcome of partial agenesis and hypoplasia of the corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010 Jan;35(1):35-41.
- (17) Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, et al. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011 Jan;37(1):116-126.
- (18) Glenn OA, Goldstein RB, Li KC, Young SJ, Norton ME, Busse RF, et al. Fetal magnetic resonance imaging in the evaluation of fetuses referred for sonographically suspected abnormalities of the corpus callosum. *J Ultrasound Med* 2005 Jun;24(6):791-804.
- (19) Malinger G, Lev D, Oren M, Lerman-Sagie T. Non-visualization of the cavum septi pellucidi is not synonymous with agenesis of the corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012 Aug;40(2):165-170.
- (20) Truwit CL, Barkovich AJ. Pathogenesis of intracranial lipoma: an MR study in 42 patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990 Jul-Aug;11(4):665-674.
- (21) Pierre-Kahn A, Hanlo P, Sonigo P, Parisot D, McConnell RS. The contribution of prenatal diagnosis to the understanding of malformative intracranial cysts: state of the art. *Childs Nerv Syst* 2000 Nov;16(10-11):619-626.
- (22) Malinger G, Lev D, Lerman-Sagie T. The fetal corpus callosum. 'The truth is out there'. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007 Aug;30(2):140-141.
- (23) Achiron R, Lipitz S, Achiron A. Sex-related differences in the development of the human fetal corpus callosum: in utero ultrasonographic study. *Prenat Diagn* 2001 Feb;21(2):116-120.
- (24) Zhang HC, Yang J, Chen ZP, Ma XY. Sonographic study of the development of fetal corpus callosum in a Chinese population. *J Clin Ultrasound* 2009 Feb;37(2):75-77.
- (25) Pati M, Cani C, Bertucci E, Re C, Latella S, D'Amico R, et al. Early visualization and measurement of the pericallosal artery: an indirect sign of corpus callosum development. *J Ultrasound Med* 2012 Feb;31(2):231-237.
- (26) Diaz-Guerrero L, Giugni-Chalbaud G, Sosa-Olavarria A. Assessment of pericallosal arteries by color Doppler ultrasonography at 11-14 weeks: an early marker of fetal corpus callosum development in normal fetuses and agenesis in cases with chromosomal anomalies. *Fetal Diagn Ther* 2013;34(2):85-89.

- (26) Pilu G, Sandri F, Perolo A, Pittalis MC, Grisolia G, Cocchi G, et al. Sonography of fetal agenesis of the corpus callosum: a survey of 35 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993 Sep 1;3(5):318-329.
- (28) Shen O, Gelot AB, Moutard ML, Jouannic JM, Sela HY, Garel C. Abnormal shape of the cavum septi pellucidi: An indirect sign of partial agenesis of the corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015 Jan 7.
- (29) Pashaj S, Merz E, Wellek S. Biometry of the fetal corpus callosum by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013 Dec;42(6):691-698.
- (30) Malinger G, Zakut H. The corpus callosum: normal fetal development as shown by transvaginal sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1993 Nov;161(5):1041-1043.
- (31) Tang PH, Bartha AI, Norton ME, Barkovich AJ, Sherr EH, Glenn OA. Agenesis of the corpus callosum: an MR imaging analysis of associated abnormalities in the fetus. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009 Feb;30(2):257-263.
- (32) Bedeschi MF, Bonaglia MC, Grasso R, Pellegrini A, Garghentino RR, Battaglia MA, et al. Agenesis of the corpus callosum: clinical and genetic study in 63 young patients. *Pediatr Neurol* 2006 Mar;34(3):186-193.
- (33) Sotiriadis A, Makrydimas G. Neurodevelopment after prenatal diagnosis of isolated agenesis of the corpus callosum: an integrative review. *Am J Obstet Gynecol* 2012 Apr;206(4):337.e1-337.e5.
- (34) Chadie A, Radi S, Trestard L, Charollais A, Eurin D, Verspyck E, et al. Neurodevelopmental outcome in prenatally diagnosed isolated agenesis of the corpus callosum. *Acta Paediatr* 2008 Apr;97(4):420-424.
- (35) Chiappini E, Galli L, Paganelli S, de Martino M. Congenital cytomegalovirus infection associated with corpus callosum agenesis. *Pediatr Neurol* 2007 Apr;36(4):277.
- (36) Mangione R, Fries N, Godard P, Capron C, Mirlesse V, Lacombe D, et al. Neurodevelopmental outcome following prenatal diagnosis of an isolated anomaly of the corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011 Mar;37(3):290-295.
- (37) Moutard ML, Kieffer V, Feingold J, Lewin F, Baron JM, Adamsbaum C, et al. Isolated corpus callosum agenesis: a ten-year follow-up after prenatal diagnosis (how are the children without corpus callosum at 10 years of age?). *Prenat Diagn* 2012 Mar;32(3):277-283.
- (38) Siffredi V, Anderson V, Leventer RJ, Spencer-Smith MM. Neuropsychological profile of agenesis of the corpus callosum: a systematic review. *Dev Neuropsychol* 2013;38(1):36-57.
- (39) Li Y, Estroff JA, Khwaja O, Mehta TS, Poussaint TY, Robson CD, et al. Callosal dysgenesis in fetuses with ventriculomegaly: levels of agreement between imaging modalities and postnatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012 Nov;40(5):522-529.

- (40) Moutard ML, Kieffer V, Feingold J, Kieffer F, Lewin F, Adamsbaum C, et al. Agenesis of corpus callosum: prenatal diagnosis and prognosis. *Childs Nerv Syst* 2003 Aug;19(7-8):471-476.
- (41) Manfredi R, Tognolini A, Bruno C, Raffaelli R, Franchi M, Pozzi Mucelli R. Agenesis of the corpus callosum in fetuses with mild ventriculomegaly: role of MR imaging. *Radiol Med* 2010 Mar;115(2):301-312.
- (42) Cignini P, D'Emidio L, Padula F, Girgenti A, Battistoni S, Vigna R, et al. The role of ultrasonography in the diagnosis of fetal isolated complete agenesis of the corpus callosum: a long-term prospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010 Dec;23(12):1504-1509.
- (43) Francesco P, Maria-Edgarda B, Giovanni P, Dandolo G, Giulio B. Prenatal diagnosis of agenesis of corpus callosum: what is the neurodevelopmental outcome? *Pediatr Int* 2006 Jun;48(3):298-304.
- (44) Fratelli N, Papageorghiou AT, Prefumo F, Bakalis S, Homfray T, Thilaganathan B. Outcome of prenatally diagnosed agenesis of the corpus callosum. *Prenat Diagn* 2007 Jun;27(6):512-517.
- (45) Ramelli G, Zanda N, Wyttenbach M, Bronz L, Schnider A. The prognosis of agenesis of the corpus callosum might mostly be favourable. *Swiss Med Wkly* 2006 Jun 24;136(25-26):404-405.
- (46) Bennett GL, Bromley B, Benacerraf BR. Agenesis of the corpus callosum: prenatal detection usually is not possible before 22 weeks of gestation. *Radiology* 1996 May;199(2):447-450.
- (47) Vergani P, Ghidini A, Strobelt N, Locatelli A, Mariani S, Bertalero C, et al. Prognostic indicators in the prenatal diagnosis of agenesis of corpus callosum. *Am J Obstet Gynecol* 1994 Mar;170(3):753-758.
- (48) Bertino RE, Nyberg DA, Cyr DR, Mack LA. Prenatal diagnosis of agenesis of the corpus callosum. *J Ultrasound Med* 1988 May;7(5):251-260.
- (49) Bedeschi MF, Bonaglia MC, Grasso R, Pellegrini A, Garghentino RR, Battaglia MA, et al. Agenesis of the corpus callosum: clinical and genetic study in 63 young patients. *Pediatr Neurol* 2006 Mar;34(3):186-193.
- (50) dos Santos AC, Middleton SR, Fonseca RL, dos Santos SR, Llerena JC, Jr, Vargas FR. Clinical, neuroimaging and cytogenetic findings in 20 patients with corpus callosum dysgenesis. *Arq Neuropsiquiatr* 2002 Jun;60(2-B):382-385.
- (51) Shevell MI. Clinical and diagnostic profile of agenesis of the corpus callosum. *J Child Neurol* 2002 Dec;17(12):896-900.
- (52) Marszal E, Jamroz E, Pilch J, Kluczevska E, Jablecka-Deja H, Krawczyk R. Agenesis of corpus callosum: clinical description and etiology. *J Child Neurol* 2000 Jun;15(6):401-405.
- (53) d'Ercole C, Girard N, Cravello L, Boubli L, Potier A, Raybaud C, et al. Prenatal diagnosis of fetal corpus callosum agenesis by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Prenat Diagn* 1998 Mar;18(3):247-253.

(54) Serur D, Jeret JS, Wisniewski K. Agenesis of the corpus callosum: clinical, neuroradiological and cytogenetic studies. *Neuropediatrics* 1988 May;19(2):87-91.