

Titel

Lille hovedomfang - herunder mikrocefali

Forfattere

Naja Becher	Afdelingslæge (genetik)	Skejby
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)	Skejby
Karen Linnet	Overlæge (neuropædiatri)	Skejby
Majken Lundstrøm	Overlæge	Herlev
Peter Ehlert Nielsen	Overlæge (neonatologi)	Odense
Pernille Nørgaard	Overlæge	Herlev
Laura Kirstine S. Roos	1. reservelæge (genetik)	Rigshospitalet
Hanne Rosbach	Overlæge	Odense
Puk Sandager	Overlæge	Skejby
Brian Stausbøl-Grøn	Overlæge (radiologi)	Skejby
Anne Nødgaard Sørensen	Overlæge	Aalborg
Pernille Tørring	Afdelingslæge (genetik)	Odense
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: 31.12.2016
Diskuteret af DFMS dato: 19.01.2017
Korrigeret udkast dato: 27.03.2017
Endelig guideline dato:
Guideline skal revideres seneste dato:

Externt review:

Guideline gennemgået af Charlotte Ekelund + Mette Fabricius forud for plenar-gennemgang på guidelinemødet 19.01.2017.

Indholdsfortegnelse:

Forkortelser	side 2
Indledning	side 2
Litteratursøgningsmetode	side 3
Evidensgradering	side 3
Resume af evidens	side 3
Kliniske rekommandationer (dansk, engelsk)	side 4

Baggrund og patologi	side 5
Måling af hovedomfang	side 6
Diagnose	side 8
Genetik	side 11
Virus infektioner og alkohol	side 12
Prognose	side 13
Supplerende undersøgelser	side 16
Resumé	side 18
Referencer	side 21

Forkortelser:

BPD: biparietaldiameter
CMA: chromosomal microarray
CMV: cytomegalovirus
CNS: centralnervesystemet
CP: cerebral parese
FAS: føtalt alkohol syndrom
GA: gestationsalder
HO: hovedomfang
IUFD: intrauterin fetal demise
IUGR: intrauterin growth retardation
MRI: Magnetic Resonance Imaging
OFC: occipitofrontal circumferens
OFD: occipotofrontal diameter
PPV: positiv prædiktiv værdi
SD: standarddeviationer
ULS: ultralydsskanning
WHO: World Health Organisation

Indledning:

Baggrund:

Ved fund af et lille hovedomfang (HO) i forbindelse med prænatal ultralydsundersøgelse er både diagnose og prognose vanskeligt at vurdere. Prædiktion af mikrocefali ved prænatal ultralydsundersøgelse er særdeles vanskelig, bl.a. fordi der ikke er fuldstændig overensstemmelse mellem mål foretaget prænatalt og mål foretaget postnatalt. Da mikrocefali endvidere i de fleste tilfælde først viser sig i graviditetens 3. trimester, eller i løbet af de første leveår, er diagnosen mikrocefali i forbindelse med 2. trimester skanningen oftest ikke mulig. Formålet med denne guideline er at fremme og ensrette niveauet af den prænatale undersøgelse og diagnose mhp. bedst mulige rådgivning og behandling ved fund af lille HO prænatalt.

Definitioner:

Mikrocefali er en tilstand, hvor hjernen ikke udvikler sig normalt, hvilket resulterer i et mindre hoved.

Definitionen er ikke ensartet. Som cut-off anvendes hyppigst $HO < -2 SD$ eller $HO < -3 SD$. WHO har i marts 2016 defineret et postnatalt $HO < -2 SD$ som kriterium for diagnosen.

Der er i litteraturen ikke konsensus om anvendelsen af definitionerne primær og sekundær mikrocefali. Definitionerne anvendes af nogle til at adskille mikrocefali opstået hhv. før og efter

fødslen, og af andre til at skelne mellem mikrocefali forårsaget af en udviklingsdefekt og mikrocefali forårsaget af destruktion af hjernen.

Primær mikrocefali: hjernens størrelse er reduceret ved fødslen / mikrocefali forårsaget af udviklingsdefekt.

Sekundær mikrocefali: et for lille hovedomfang der først manifesterer sig efter fødslen / erhverves pga destruktion.

Positiv prædiktiv værdi (PPV): sandsynligheden for, at en person med en positiv test faktisk er syg / sandsynligheden for at man er syg, hvis man har en positiv test.

Afgrænsning af emnet:

Denne guideline omhandler prænatalt fund af et lille hovedomfang – undersøgelse, supplerende udredning, information og prognose.

Litteratur søgningsmetode:

Litteratursøgning afsluttet dato: 09.11.2016

Databaser der er søgt i: Pubmed og Embase

Søgetermer/Meshterms: "microcephaly" AND "pregnancy" AND "outcome" NOT "zika"

Tidsperiode: 1980 - 2016

Sprogområde: dansk, engelsk, svensk og norsk

Antal artikler fundet:82

Antal artikler fremskaffet og læst:21

Desuden kædesøgning via referencelister

Evidensgradering:

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

Emneopdelt gennemgang

Problemstilling: Fund af lille hovedomfang ved prænatal ultralydsundersøgelse

Evidens:

Nedenfor er i tabel angivet resumé af evidens. Der er anvendt forskelligt cut-off for definition af mikrocefali, da det ikke på baggrund af den foreliggende litteratur er muligt at finde tilstrækkelig information med samme cut-off.

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Prænatalt HO < -3 SD forekommer hos ca. 0,2% af alle fostre i 20. graviditetsuge ⁹	2b
Forekomsten af mikrocefali postnalt (HO < -2 SD) estimeres til at forekomme hos ca. 1,5 - 15 pr. 10.000 fødte børn (0,015%) ⁵	2c

Ved prænatal ULS ses der tendens til overdiagnosticering af lille HO ^{18,29,30}	4
Forekomsten af kromosomafvigelse ved tilsyneladende isoleret lille HO (HO < -2,5 SD) i 2. trimester er fundet at være ca. 7% ³¹ .	3b
Forekomsten af associerede misdannelser (inklusiv kromosomafvigelser) ved lille HO (HO < -2,5 SD) prænatalt i 2. trimester er fundet at være ca. 26% ³¹ .	3b
MRI kan bidrage med supplerende patologi hos op til ca. 20% i 3.trimester ³⁹ , det er uvist hvor meget MR bidrager med i 2. trimester.	4
Børn som postnalt har HO < -3 SD har en risiko på ca. 50% for mental retardering (lavere risiko ved -3,1 SD og højere risiko jo mindre HO). Ved HO < -2 SD er risikoen for mental retardering ca. 10% (risikoen lavere ved -2,1 SD og højere ved -2,9 SD ¹² .	3b
Såfremt der er normalt HO ved fødslen er prognosen god ^{6, 8, 12} .	3b

Kliniske rekommandationer

Styrke

Ved prænatalt fund af HO < -2 SD bør der henvises til neurosonografisk undersøgelse og gennemskanning ved føtalmedicinere.	B
Ved HO < -2 SD og > -2,5 SD: <ul style="list-style-type: none"> føtal MRI bør tilbydes såfremt den neurosonografiske undersøgelse ikke er teknisk tilfredsstillende. invasiv diagnostik med kromosom mikroarray (CMA) bør overvejes. 	C
Ved HO < -2,5 SD: <ul style="list-style-type: none"> føtal MRI bør tilbydes uanset kvaliteten af neurosonografisk undersøgelse ved ULS. invasiv diagnostik med CMA bør tilbydes. 	C
Ved HO < -2 SD bør TORCH prøver tilbydes og hvis det er relevant undersøgelse for Zika virus.	D
Ved HO < -2 SD prænatalt bør fødslen finde sted på en obstetrisk afdeling med tilknyttet børneafdeling.	D

Clinical recommendations

Fetal head circumference (HC) < -2 SD at the 20 weeks scan should lead to an additional malformation scan and fetal neurosonography performed by a doctor	B
---	---

specialized in fetal medicine.	
<p>HC < -2 SD and > -2.5 SD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fetal MRI should be performed if fetal neuroanatomy is not adequately demonstrated by neurosonography. • Invasive testing including chromosomal microarray (CMA) should be considered. 	C
<p>HC < -2.5 SD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fetal MRI should be performed. • Invasive testing including CMA should be offered. 	C
HC < -2 SD maternal TORCH serology should be offered.	D
Fetuses with HC < -2 SD should be delivered in an obstetric department with pediatric service available.	D

Baggrund

Mikrocefali er betegnelsen for en tilstand, hvor hjernen er mindre end normalt, hvilket resulterer i et mindre hovedomfang. Definitionen af mikrocefali er ikke standardiseret, idet der anvendes forskellige standardkurver^{2-5,45} og desuden anvendes forskellige cut-offs. Mikrocefali og mikroencefali anvendes ofte synonymt da den underliggende årsag til mikrocefali langt oftest er en abnorm lille hjerne, mikroencefali. Mikrocefali kan være medfødt eller udvikles efter fødslen. Forekomsten af medfødt mikrocefali i den generelle befolkning er beskrevet i et stort europæisk multicenter studie baseret på 15 lande med mere end 570.000 fødsler pr år. I perioden 2003 - 2012 var forekomsten af mikrocefali i gennemsnit 1,5 pr. 10.000 fødte⁵ (0,4 - 4,2 afhængig af cut-off og nationalitet).

Mikrocefali vil oftest først vise sig sent i graviditeten eller postnalt. Således vil størstedelen af mikrocefale børn først diagnosticeres efter det første leveår, og prænatal diagnostik af mikrocefali er således oftest ikke muligt. Flere studier viser, at der er en betydelig prænatal overdiagnostisering af postnalt lille HO på 35-80%^{7,89}. Forekomsten af HO < -3 SD er ca. 0,2% ved 2. trimester skanningen¹

Forekomsten af associerede misdannelser er relateret til hovedstørrelsen. Således ses der associerede misdannelser hos 50%¹⁰ til 76%¹¹ af de børn, der er født med mikrocefali (HO < -3SD). Disse misdannelser er fortrinsvis i CNS¹⁰.

Forekomsten af mental retardering og neurologisk sygdom er hyppig ved postnatal mikrocefali og korrelerer med antallet af standarddeviationer, som hovedomfanget er under gennemsnittet. Det er dog vigtigt at fremhæve, at et HO < -2 SD som regel ikke er forbundet med nedsatte mentale evner, men jo mindre hovedomfanget er, jo større risiko er der for neurologisk sygdom og mental

retardering. For en hovedstørrelse på $< -3SD$ ved fødslen vil der være 50% risiko for mental retardering mod ca. 10% ved $HO < -2 SD$ ¹².

Patologi

Mikrocefali forårsages af manglende udvikling af den cerebrale cortex og kan skyldes ødelæggelse eller mangelfuld proliferation af neurale stamceller.

Den intrauterine vækst af hjernen skyldes primært øget antal neuroner, og antallet af neuroner stiger kraftigt efter 20. uge. Den postnatale vækst af hjernen skyldes overvejende udvikling af dendritiske kontakter og myelinisering.

I en nylig opdatering vedrørende klassificering af kortikale misdannelser ved Barkovich et al.¹³ er mikrocefali kategoriseret i forhold til tidspunktet for, hvornår tilstanden opstår i forhold til den gliale og neuronale migrations fase. Præmigrations kategorien omfatter flere genetiske sygdomme, der manifesterer sig ved føtal og neonatal mikrocefali på grund af reduceret proliferation og øget apoptose af neuroner og gliaceller. Den postmigrations kategori er relateret til nedsat vækst af hjernen i sen gestationsalder eller den tidlige postnatale periode som følge af iskæmi, infektion, traumer, medfødte stofskiftesygdomme, teratogener eller genetiske faktorer. Sidstnævnte kategori udvikler sig i de første 2 år postnatalt, men prænatal diagnose kan være mulig, hvis HO har stagnerende vækst fra tidligt i tredje trimester. Patienter med isoleret genetisk mikrocefali (primær mikrocefali) er næsten altid født med en signifikant lille OFC, men bliver ikke nødvendigvis betragtet som havende mikrocefali ved fødslen. Mikrocefali associeret med genetisk syndrom bliver som regel først diagnosticeret postnatalt.

Måling af hovedomfang

Ifølge DFMS biometri guideline kan hovedomfang måles på 2 måder:

- 1) Beregnet ud fra 2 på hinanden vinkelrette diametre: BPD og OFD
- 2) Med ellipsen

Begge målemetoder kan anvendes (og anvender samme referencekurver), men ellipsen tenderer til at estimere omkredsen ca. 3% større end ved anvendelse af de to diametre¹⁴. Da måling ud fra 2 diametre også ofte er lidt hurtigere, anbefales denne metode i guidelinen som standard. Som reference kurver (både BPD og OFD) anbefales i Danmark Verburg et al⁴⁵.

BPD måles i et vandret plan vinkelret på falx cerebri. I det korrekte plan ses cavum septum pellucidum, thalamus og lateralventriklernes atrier. Kalibers placeres modsvarende den ydre begrænsning af kranieknoglen. OFD måles i samme plan. Kalibers placeres modsvarende den ydre begrænsning frontalt og occipitalt, således at forbindelseslinjen mellem de to punkter modsvarer falx cerebri.

I et nyligt studie af Napolitano et al.¹⁵ sammenlignes de forskellige anerkendte metoder til måling af HO: 1) BPD fra ydre til ydre + OFD, 2) BDP fra ydre til indre + OFD og 3) HC med ellipse.

Mean intra- og inter-observer forskelle var $< 2\%$ og 95% limits of agreement var $< 5\%$ for begge de to første metoder. Reproducerbarheden var antydningvis bedre for ellipsen.

I samme studie sammenlignes mål i trans-thalamisk (TT) plan versus trans-ventrikulært (TV) plan. HC med ellipse var marginalt større (0,09%) ved måling i TV plan i forhold til TT plan. Den forskel blev dog ikke observeret med anvendelse af BPD + OFD. Mean forskel i hovedmålene var $< 1\%$ og 95% limits of agreement var $< 8\%$ for både TV og TT plan. Hverken TT eller TV plan var associeret med konsekvent bedre reproducerbarhed.

Forfatterens konklusion er at anbefale anvendelse af BPD ydre-ydre + OFD med ellipse, da reproducerbarheden er antydningvis bedre. Målet fra ydre til ydre er desuden det, der bedst kan sammenlignes med HO målt postnatalet. Det trans-thalamiske plan anbefales pga. antydningvis bedre reproducerbarhed og da de eksisterende standarder er baseret herpå.

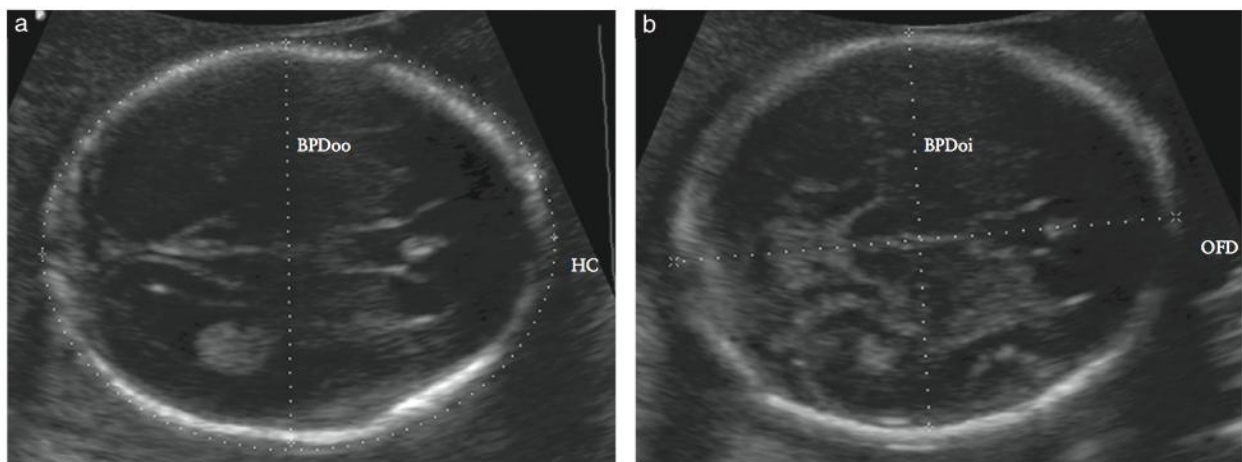
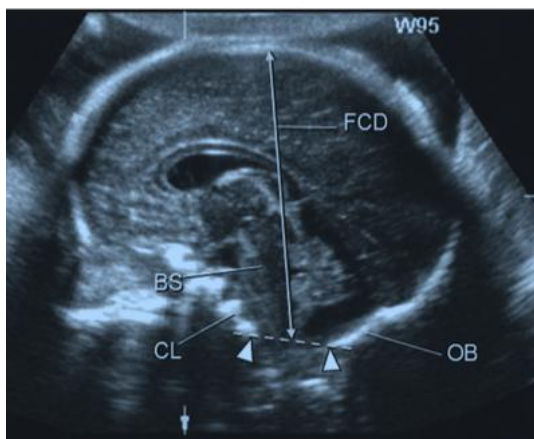


Figure 1 (a) Ultrasound image of biparietal diameter, measured using outer-to-outer caliper placement (BPDoo), and fetal head circumference (HC), measured using the ellipse facility, in the transventricular plane. (b) Ultrasound image of biparietal diameter, measured using outer-to-inner caliper placement (BPDoi), and occipitofrontal diameter (OFD) in the transthalamic plane.

Ref: Napolitano R, Donadono V, Ohuma EO, Knight CL, Wanyonyi SZ, Kemp B, Norris T, Papageorgiou AT. Scientific basis for standardization of fetal head measurements by ultrasound: a reproducibility study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **48** : 80-85.

Leibovitz et al. præsenterer i et studie fra 2016 en ny metode til et vertikalt mål af kraniet, som kan supplere de transverselle mål af HO mhp. bedre prædiktion af mikrocefali og forebyggelse af falsk positiv diagnosticering af mikrocefali¹⁶. I midtsagittalt plan måles foramen magnum-til-kranium (FCD) afstanden.



Ref: Leibovitz et al. 2016

En vertikal deformering af kraniet blev fundet at være en hyppig årsag til falsk diagnose af mikrocefali. Den positive prædiktive værdi baseret på HO alene var i studiet 56%. Ved kombination med et vertikalt mål af kraniet øgedes PPV til 78%, antallet af falsk positive faldt og detektionsraten var bevaret. Dette studie skal naturligvis valideres i andre studier og populationer.

Diagnose

Diagnosen mikrocefali er som anført vanskelig at stille prænatalt, men lille HO målt ved ULS prænatalt bør medføre mistanke om tilstanden.

Der findes adskillige referencekurver for føtal vækst af HO. En del er dog baseret på ret små materialer og målinger med ældre udstyr. I Danmark anvendes som anført aktuelt Verburg et al.,⁴⁵ som indtil videre er den referencekurve, som er fundet at have bedst overensstemmelse med den danske population.

Definitionen på mikrocefali er ikke standardiseret. I litteraturen anvender nogle HO < -2 SD som definition, andre < -3 SD.^{3,8,17} WHO har i marts 2016 defineret HO < -2 SD postnatalt som kriterium for den postnatale diagnose.

Den prænatale diagnose er begrænset af usikkerheden ved mål foretaget med ULS prænatalt samt manglende konsistens mellem de vækstkurver, der anvendes prænatalt og postnatalt. Desuden anvendes – endnu – ikke customized kurver, som tager hensyn til køn, race osv. Der findes kun ganske få studier, der har undersøgt associationen mellem HO målt i 20. graviditetsuge og HO målt ved fødslen.

Den HO z-score der findes ved ULS prænatalt (udtrykt som antal SD under gennemsnittet for gestationsalderen), er fundet at vise mere ekstreme afvigelser fra normalområdet end den tilsvarende postnatale z-score. I et studie af Stoler-Poria et al.¹⁸ blev der målt normalt hovedomfang postnatalt hos 90 % af børn, der prænatalt havde et HO på mellem -2 og -3 SD. I et andet studie af Melamed et al.¹⁹ findes der bedre korrelation mellem mål ved ULS prænatalt og HO målt postnatalt ($r = 0,845$, $P < 0,001$). Mål ved ULS findes generelt at underestimere HO i forhold til postnatale mål.

Såfremt prænatalt HO < -2SD anvendes som kriterium for diagnosen mikrocefali, og HO er normalfordelt, vil forventeligt 2,3% af børn ved fødslen have et HO på < -2 SD. Opgørelser viser dog en lavere forekomst af HO < -2 SD hos nyfødte på kun ca. 0,55%^{12,20} Dette understøtter, at der formentligt sker en overdiagnosticering af mikrocefali prænatalt ved anvendelse af HO < -2 SD.

Kun få studier er designet mhp. at optimere prænatal prædiktions af postnatal mikrocefali. Leibovitz et al. sammenligner i et andet studie fra 2016⁹ den prænatale prædiktions af mikrocefali ved anvendelse af forskellige referencekurver, hhv. en ældre etableret referencekurve (Jeanty et al.⁴) i forhold til to nye referencekurver (Intergrowth-21st project⁵) samt en israelsk referencekurve (Daniel-Spiegel et al.¹).

Den positive prædiktive værdi (for postnatal HO < -2 SD) var 57,1% ved anvendelse af cut-off HO < -3 SD og Jeanty et al.'s referencekurve⁴. PPV med anvendelse af referencekurver fra hhv Intergrowth-21st studiet⁵ og Daniel-Spiegel et al.¹ var 61,5% og 66,7%, hvilket ikke var signifikant bedre. Afvigelse fra gennemsnittet var ved alle referencekurver signifikant større prænatalt end postnatalt. Det konkluderes i studiet, at der ved anvendelse af alle de anvendte referencer vil forekomme en betydelig overdiagnosticering af mikrocefali prænatalt.

I nedenstående tabel ses de positive prædiktive værdier (PPV) og falsk negativ raterne (FNR) ved anvendelse af de forskellige referencekurver, forskellige cut-off's og anvendelse af supplerende information om evt. væksthæmning og familiært forekommende mikrocefali.

Undersøgelserne og målene er i langt de fleste studier foretaget sent i 2. trimester eller i 3. trimester. Den gennemsnitlige GA ved diagnosen af prænatal mikrocefali i aktuelle studie var 32,6 uger (range: 22-38 uger), hvorfor de anførte prædiktive værdier må forventes at være lavere for diagnostik udført i 20. uge.

Table 1 Accuracy of fetal head circumference (HC) cut-offs and integrated parameters in predicting microcephaly at birth (micB) according to the applied references

Predictive criterion	PPV* (% (n/n))	FNR† (% (n/n))
<i>Jeanty et al.</i> ⁵		
HC ≤ mean – 3SD	57.1 (24/42)	NA‡
HC ≤ mean – 3SD and EFW < 10 th centile	62.9 (22/35)	8.3 (2/24)
HC ≤ mean – 3SD and EFW < 3 rd centile	66.7 (12/18)	50.0 (12/24)
HC ≤ mean – 3SD and fetal anomalies	70.0 (14/20)	41.7 (10/24)
HC ≤ mean – 3SD and familial microcephaly	100.0 (3/3)	87.5 (21/24)
HC ≤ mean – 4SD	100.0 (8/8)	66.7 (16/24)
<i>Papageorgiou et al.</i> ¹²		
HC ≤ mean – 3SD	61.5 (24/39)	0.0 (0/24)
HC ≤ mean – 3SD and EFW < 10 th centile	66.7 (22/33)	8.3 (2/24)
HC ≤ mean – 3SD and EFW < 3 rd centile	70.6 (12/17)	50.0 (12/24)
HC ≤ mean – 3SD and fetal anomalies	73.7 (14/19)	41.7 (10/24)
HC ≤ mean – 3SD and familial microcephaly	100.0 (3/3)	87.5 (21/24)
HC ≤ mean – 4SD	65.4 (17/26)	29.2 (7/24)
HC ≤ mean – 5SD	66.7 (8/12)	66.7 (16/24)
HC ≤ mean – 6SD	66.7 (4/6)	83.3 (20/24)
<i>Daniel-Spiegel et al.</i> ¹³		
HC ≤ mean – 2.3SD	66.7 (24/36)	0.0 (0/24)
HC ≤ mean – 2.3SD and EFW < 10 th centile	73.3 (22/30)	8.3 (2/24)
HC ≤ mean – 2.3SD and EFW < 3 rd centile	75.0 (12/16)	50.0 (12/24)
HC ≤ mean – 2.3SD and fetal anomalies	82.4 (14/17)	41.7 (10/24)
HC ≤ mean – 2.3SD and familial microcephaly	100.0 (3/3)	87.5 (21/24)
HC < 1 st centile	65.7 (23/35)	4.2 (1/24)
HC ≤ mean – 3SD	71.4 (15/21)	37.5 (9/24)
HC ≤ mean – 4SD	100.0 (4/4)	83.3 (20/24)

*Numbers in parentheses indicate the micB cases/(micB + normal head circumference at birth) cases, all fulfilling the specified condition. †Numbers in parentheses indicate the micB cases not fulfilling the specified condition/all micB cases. ‡This cut-off was the inclusion criterion. EFW, estimated fetal weight; FNR, false-negative rate; NA, not applicable; PPV, positive predictive value.

Ref: *Leibovitz et al.*⁹

Ved anvendelse af Jeanty's og Daniel-Spiegel et al's referencekurver opnåedes en PPV på 100% for postnatal mikrocefali ved cut-off på HO < -4 SD. Ved anvendelse af Intergrowth reference-kurven oversteg PPV ikke 67% selv med cut-off på < 6 SD.

Tabellen illustrerer også, at PPV øges ved at addere evt. forekomst af SGA og familiær forekomst af mikrocefali. Derfor foreslår forfatterne, at disse parametre overvejes i hvert enkelt tilfælde, da dette kan forbedre prædiktionen, også selvom dette er associeret med højere falsk negativ rate.

I nedenstående tabel vises den gennemsnitlige prænatale HO z-score ved anvendelse af de 3 referencer. Data er angivet for den samlede gruppe (Fmic) og opdelt svarende til den postnatale diagnose som hhv. mikrocefali (micB) eller normalt HO (NHCB).

Table 2 Head circumference (HC) Z-scores, according to the applied references in 42 fetuses with a prenatal diagnosis of microcephaly (Fmic) and the same fetuses, subdivided according to whether microcephaly was confirmed at birth (micB) or there was a normal head circumference at birth (NHCB)

Reference	Fmic (n = 42)	micB (n = 24)	NHCB (n = 18)
Jeanty <i>et al.</i> ⁵	-3.56 ± 0.65	-3.74 ± 0.75*	-3.33 ± 0.37
Papageorghiou <i>et al.</i> ¹²	-4.4 ± 1.12†	-4.56 ± 1.03†‡	-4.19 ± 1.24†
Daniel-Spiegel <i>et al.</i> ¹³	-3.16 ± 0.9	-3.45 ± 0.97§	-2.78 ± 0.65

Data given as mean ± SD. **P* < 0.04 *vs* NHCB cases. †*P* < 0.0001 *vs* Jeanty and Daniel-Spiegel references. ‡*P* = 0.3 *vs* NHCB cases. §*P* < 0.02 *vs* NHCB cases.

Ref: Leibovitz *et al.*⁹

Ætiologi

Ætiologien til mikrocefali er heterogen. Mikrocefali kan f.eks. forårsages af infektioner, væksthæmning, alkohol, rygning samt genetiske årsager, herunder medfødte stofskiftelidelser. Dahlgreen *et al.*²¹ viste i et retrospektivt studie af 21 cases (HO < -3SD), at man kun i 57% fandt årsagen til mikrocefali på trods af serologiske undersøgelser på blod og amnionvæske, genetiske undersøgelser, ULS og MRI.

Von der Hagen *et al.*¹¹ fandt årsagen til mikrocefali i 59% af tilfældene i en kohorte på 680 børn diagnosticeret med enten medfødt eller erhvervet mikrocefali (HO < -2SD). Hos halvdelen af børnene med kendt ætiologi, var der tale om en genetisk årsag.

Genetik

I dette afsnit fokuseres på genetisk betinget primær mikrocefali.

Af kendte genetiske årsager til mikrocefali kan nævnes:

1. Aneuploidy, såsom trisomi 13, trisomi 21, Klinefelter syndrom og Triple X syndrom.
2. Mikrodeletions/duplikations syndromer (Copy Number Variations (CNVs)), såsom 4p16 deletion (Wolff-Hirshhorn syndrom) og 1p36 deletionssyndrom.
3. Monogene årsager. Af de monogene årsager ses, blandt mange andre, syndromer som Angelman, Rett, og Cornelia de Lange^{11,22}. Herunder kan nævnes autosomal recessiv primær mikrocefali, en sjælden sygdom karakteriseret af mikrocefali, udviklingshæmning og i nogle tilfælde epilepsi, som hyppigst er forårsaget af mutationer i *ASPM* genet, men hvor der er beskrevet forårsagende mutationer i mere end 10 gener^{43,44}. Ifølge OMIM-databasen (Online Mendelian Inheritance in Man) per oktober 2016 indgår mikrocefali i mere end 1100 kendte genetiske syndromer.

I et ældre studie omhandlende prænatalt identificeret mikrocefali (cut-off på < 3 SD) påvistes hos 19 % (4/21) genetiske årsager. Heraf var der i to tilfælde abnorm karyotype (3p deletion og rearrangement involverende 9q) og to tilfælde syndromal årsag (Seckels og Neu-Laxova syndrom, begge autosomal recessivt nedarvede). Derudover mistænkte forfatterne, baseret på de kliniske fund, en genetisk årsag i endnu et tilfælde, men opnåede ikke en specifik diagnose²¹.

Hos fødte børn identificeres genetiske årsager til mikrocefali hos omtrent 15%. Heraf skyldes ca. halvdelen kromosomale afvigelser (aneuploidy eller CNVs) og den anden halvdel monogene tilstande. Herudover mistænkes genetiske årsager hos omkring yderligere 15% på basis af familiehistorie eller fænotype¹¹.

Virus infektioner

Der kan ikke findes information om, hvor stor en andel af tilfælde med mikrocefali, der er forårsaget af infektioner under graviditet.

Herunder omtales de infektioner, hvor der er en kendt årsagssammenhæng med mikrocefali.

Zika virus

I februar 2016 erklærede WHO, at der var mistanke om sammenhæng mellem et stort udbrud af Zika virus og en kraftig stigning af antallet af fostre født med mikrocefali i Sydamerika. G.Franca et al.²³ fandt, at jo tidligere i graviditeten de smittede kvinder havde udslæt/symptomer på Zika infektion, jo større var sandsynligheden for at deres børn udviklede mikrocefali. Dyremodeller har efterfølgende vist øget risiko for intrauterin udvikling af mikrocefali og IUGR med den Zika virus stamme, der i øjeblikket er til stede i Syd- og Mellemamerika. Intrauterin smitte med Zika virus vil udover mikrocefali hyppigt være associeret med andre CNS malformationer som forkalkninger, ventrikulomegali og hypoplasi af cerebellum²⁴.

CMV

Kongenit CMV estimeres til at forekomme hos 0,3 - 0,7% af alle levendefødte. Risikoen for transmission til fosteret er størst hos kvinder, der får en primær CMV infektion i graviditeten. Ca. 1/3 kvinder med erhvervet CMV infektion i graviditeten transmitterer virus videre til fosteret, men kun 13% af disse fostre får symptomatisk kongenit CMV infektion²⁵. Cerebrale anomalier associeret til CMV infektion hos fosteret kan være mikrocefali, ventrikulomegali, lissencefali og intracerebrale forkalkninger. Derudover kan ses ekstracerebrale ultralydsfund som ekkogen tarm, IUGR, hepatomegali, ascites og cardiomegali²⁵.

I Dahlgrens studie af 21 børn født med mikrocefali, fandt man at to af tilfældene var forårsaget af CMV²¹. CMV kan detekteres i amnionvæske fra GA 20 med PCR undersøgelse.

Rubella

Rubella virus infektion i 1. trimester vil føre til kongenit rubella syndrom i ca. 90% af tilfældene. Syndromet er karakteriseret ved mikrocefali, hjertemisdannelse, katarakt, mikroftalmi, IUGR og hepatosplenomegali. Maternel infektion efter 20. grav. uge øger ikke risikoen for misdannelser²⁶.

De fleste danske kvinder er vaccineret mod rubella. I Asien og Afrika er rubella dog hyppigt forekommende, og flere steder i Europa er der ikke samme vaccinationsdækning som i Danmark. Andre virus infektioner som Herpes, HIV, West Nile, andre flavivirus og chikungunya samt syfilis er også rapporteret at kunne forårsage mikrocefali.

Toxoplasmose

Kongenit toxoplasmose kan forårsage mikrocefali, døvhed, chorioretinitis, IUFD og udviklingshæmning. I et brasiliansk studie af Copogiango et al.⁴² fandt man, at 6,9% ud af 31 børn født med kongenit toxoplasmose havde mikrocefali. Risiko for smitte til fosteret er størst ved en primær infektion. 90% af smittede kvinder er asymptomatiske og 85% af nyfødte med kongenit toxoplasmose ligeledes asymptomatiske. Risikoen for at smitte fosteret stiger i løbet af graviditeten. Således er risikoen 15% i 1. trimester, 30% i 2. trimester og 60% i 3. trimester. Derimod er risikoen for symptomatisk kongenit Toxoplasmose størst ved smitte i 1. trimester. Toxoplasmose kan erkendes ved fostervandsprøve fra GA 18 og 4 uger efter at kvinden er smittet²⁷.

Alkohol

Føtal alkohol syndrom (FAS) er i 80% af tilfældene associeret med postnatal mikrocefali (SST 2015). Der foreligger få undersøgelser i forhold til prænatal diagnose for FAS. M. Kfir et al.²⁸ kunne i deres pilotstudie ikke påvise mindre BPD ved 2. trimester skanning. Derimod var afstanden ml. indersiden af frontal kranie til posterior grænse af cavum septum pellucidum signifikant mindre, tydende på at frontal cortex var mest påvirket. Derudover var femurlængden signifikant kortere i gruppen af kvinder med alkoholforbrug.

I perioden 1994 til 2010 blev der iflg. SSI diagnosticeret 153 børn med FAS i DK. Imidlertid forekommer der nok en del underdiagnosticering i og med at FAS kan være svær at diagnosticere. Medianalderen på diagnosetidspunktet var 5 år. For at udvikle FAS skal moderen have drukket mere end 6 genstande dgl. eller samlet mere end 45 genstande pr. måned i graviditeten (SST 2015).

Prognose

Indledning

Prognosen ved prænatal isoleret lille HO påvist i 20. graviditets uge er usikker, og den prænatale rådgivning på dette tidspunkt må nødvendigvis afspejle denne usikkerhed. Mikrocefali er en tilstand som udvikles i løbet af graviditeten, og derfor kan tilstanden ofte først diagnosticeres sent i graviditeten eller postnalt. Der findes kun få studier, som belyser sammenhængen mellem prænalt diagnosticeret lille HO og postnalt outcome. Det er velkendt, at prognosen ved reel mikrocefali er alvorlig med en risiko for mental retardering, som stiger med faldende hovedstørrelse. Ved HO < -3SD er der mere end 50% risiko for mental retardering¹², men denne prognose kan ikke uden videre overføres til fostre med prænalt påvist isoleret lille HO. Dette skyldes, at der er en betydelig prænatal overdiagnosticering af lille HO. Ved HO < -2 SD prænalt vil der være en PPV på 20-60%^{18,29,30} mod ca. 60% ved HO < -3 SD⁹. Desuden kan det være vanskeligt at afgøre om der er tale om en isoleret tilstand. Ca. 26% af fostre med HO < -2.5 SD i 20. uge vil have associerede misdannelser og/eller kromosomafvigelser³¹. Herunder beskrives de væsentligste studier på området, og afsluttende anføres et forslag til praktisk klinisk håndtering.

Postnatalt hovedomfang

Det er velkendt, at der er en sammenhæng mellem hovedomfang, hjernens størrelse og intelligens hos både børn og voksne samt at prognosen forringes med aftagende hovedstørrelse.

Et studie af 221 9-årige børn fandt dog ingen sammenhæng mellem IQ og HO målt enten prænatalt i 20. graviditetsuge eller ved fødslen, men derimod med HO målt efter 1 års alderen³².

Postnatal mikrocefali

Prognosen blandt børn med påvist mikrocefali afhænger af den undersøgte population. Således vil prognosen være dårligere, hvis den tager udgangspunkt i symptomatiske børn henvist til pædiatrisk udredning. Et større studie af knap 30.000 børn født til terminen (Down syndrom og spina bifida er ekskluderet) fandt 41 cases med HO < -3 SD ved mindst 3 målinger indtil 7 års alderen. Blandt disse børn fandt man i 7 års alderen mental retardering (IQ < 70) hos 50%, tilsvarende fandtes for HO < -2 SD at 10% havde IQ < 70¹². Prognosen er naturligvis et kontinuum, og således er prognosen betydeligt dårligere ved HO < -2,9 SD end ved HO < -2,1 SD.

Prænatalt hovedomfang

Sammenhængen mellem HO målt prænatalt og det postnatale outcome er kun sparsomt belyst. Et studie af 2014 børn fandt ingen association mellem HO målt prænatalt i graviditetsuge 12, 20 og 34 og den neuropsykologiske udvikling i 14 måneders alderen³³. Den manglende association kan skyldes, at en afgørende del af hjernens vækst og udvikling først foregår sent i graviditeten og postnatalt, samt at problemer med den neuropsykologiske udvikling ofte først vil vise sig i skolealderen. Desuden kan nogle fostre med lille HO have en kompensatorisk vertikal elongering af kraniet og derved bevare et normalt CNS volumen på trods af et lille HO. Begge dele kan således være medvirkende til den dårlige association mellem prænatalt lille HO og postnatalt outcome. Den vertikale længde af kraniet medtages normalt ikke i diagnostikken af mikrocefali, men den kan bedre diagnostikken, hvilket er demonstreret i et nyere studie af Leibovitz et al.³⁴.

Prænatalt lille hovedomfang

Sammenhængen mellem prænatalt påvist lille HO og postnatalt outcome er kun belyst i ganske få nyere studier, som gennemgås herunder.

Deloison et al.³¹ viser i et større studie af mere end 18.000 fostre, at 674 fostre (3,7%) fik påvist HO < 5th centile (z-score < -1,65) og 210 (1,1%) fik påvist HO < -2 SD i 2. trimester.

Tabellen nedenfor viser outcome som funktion af hovedstørrelsen i 20. uge. Major malformations defineres i dette studie som associerede misdannelser og/eller kromosomafvigelse.

Table 2 Outcome according to the fetal head circumference Z-score

	N (%)	Major malformations	TOP	IUFD and NND	LFU
Extremely small HC Zscore < -2.5	42 (6.2%)	11 (26.2%)	11 (26.2%)	6 (14.3%)	4 (10%)
Small HC Zscore between -2 and -2.5	168 (24.9%)	5 (3%)	5 (3%)	1 (0.6%)	46 (27%)
Subnormal HC Zscore between -1.645 and -2	464 (68.9%)	5 (1.1)	4 (0.9%)	0	129 (28%)
Normal HC Zscore > -1.645	2396	14 (0.58%)	11 (0.5%)	12 (0.5%)	

HC, head circumference; IUFD, intrauterine fetal death; NND, neonatal death; TOP, termination of pregnancy; LFU, lost to follow-up.

Idet nogle af fostrene med major malformations (associerede misdannelser og/eller abnorm karyotype) efterfølgende blev termineret, kan tabellen være lidt vanskelig at gennemskue. Men forekomsten af major malformations var markant højere blandt fostre med HO < -2,5 SD (26,2%) i forhold til fostre med HO mellem -2,5 SD og -2 SD (3%) og fostre med HO mellem -2 SD og -1,65 SD (1,1%). De hyppigst forekommende misdannelser i dette studie var spina bifida, hjertemisdannelser og CNS misdannelser. Tilsvarende blev forekomsten af kromosomafvigelse også undersøgt som funktion af hovedstørrelsen i 2. trimester, og her fandt man at 7,1% havde kromosomafvigelser (trisomier og mikrodeletioner) ved HO < -2,5 SD mod 0,65% for fostre med HO mellem -2 SD og -2,5 SD. Forekomsten af intrauterin og neonatal død var henholdsvis 14,3% og 0,6% i samme grupper.

Den Hollander et al.¹⁴ har publiceret et mindre studie af 30 fostre med lille HO < -3 SD påvist i 2. trimester. De fleste af disse fostre havde associerede misdannelser på diagnose tidspunktet, og der var således ikke tale om isoleret mikrocefali. Dette studie viste en forekomst af kromosomafvigelser på 23,3%, holoprosencefali hos 16,7%, genetiske syndromer hos 20% og IUGR hos 60%³⁵. Blot 9 (30%) af disse fostre blev født levende (9 blev termineret og 12 døde intrauterint). Alle fødte børn var mentalt retarderede. Blandt disse fostre havde alle også mikrocefali postnalt, hvilket er langt flere end i lignende studier. Muligvis skyldes dette eksklusion af fostre med IUGR og flowpåvirkning samt inklusion af ikke isolerede cases og et prænalt cut-off for lille HO < -3 SD.

Stoler-Poria et al.⁷ har publiceret et mindre studie af 20 fostre, som prænalt fik diagnosticeret tilsyneladende isoleret mikrocefali (HO < -2 SD). Dette studie viste, at blot 2 (10%) af disse fostre havde mikrocefali ved fødslen¹⁸. Den neuropsykologiske udvikling blandt fostre med prænalt diagnosticeret mikrocefali blev sammenlignet med en gruppe børn med normalt HO i 2. trimester. Her var der ingen forskel på kognitive funktioner samt sproglig og motorisk udvikling. Eneste signifikante forskel på grupperne var en overhyppighed af adfærdsmæssige problemer i mikrocefali gruppen.

Leibovitz et al.⁹ har publiceret et studie af 42 fostre, som prænalt havde fået diagnosticeret mikrocefali (HO < -3 SD). Heraf havde 24 (57%) også mikrocefali postnalt (HO < -2 SD). I dette studie blev forskellige outcomes undersøgt som funktion af det postnalt hovedmål. Hos 45,2% af samtlige 42 fostre blev der påvist associerede misdannelser, men forekomsten af associerede misdannelser var størst blandt de fostre, som også postnalt havde mikrocefali (58,3%). IUGR var

hyppigt forekommende med EFW < 10th centile hos 83,3%. Placenta patologi var kun til stede ved 16,7%, hvorfor væksthæmning i disse tilfælde formentligt ikke har placentær genese. I dette studie var det neurologiske outcome signifikant dårligere blandt børn født med mikrocefali sammenlignet med børn, hvor hovedstørrelsen efter fødslen var normaliseret, idet henholdsvis 84,6% og 11,1% havde abnorm neurologisk udvikling.

Mikrocefali og IUGR

Mikrocefali ses ofte i forbindelse med væksthæmning og præmaturitet. Blandt 1249 præmature børn født før uge 28 var knap 10% mikrocefale³⁶ ved et cut-off på HO < - 2SD. Follow-up i samme kohorte viste, at 71% af disse mikrocefale børn ved 2 års alderen havde udviklet et normalt hovedomfang og blandt dem var den kognitive og motoriske udvikling normal. Blandt de 29%, som stadig havde mikrocefali (HO < -2SD), havde mere end 50% IQ < 70 og 30% havde cerebral parese³⁷. I denne gruppe var hovedomfanget ved 2 års alderen og ikke ved fødslen mest afgørende for den psykomotoriske udvikling. Et andet studie af 42 fostre med mikrocefali viste en forekomst af IUGR (EFW < 10th centile) på 83,3%⁹. Outcome for mikrocefali kombineret med væksthæmning er undersøgt i flere studier. Et studie af 41 mikrocefale viser overraskende et bedre outcome ved lav fødselsvægt sammenlignet med normal fødselsvægt¹². Baggrunden herfor kunne være, at normal vægt indikerer en asymmetrisk vækst, hvor HO er væsentligt mindre end de øvrige biometrier, hvilket er forbundet med en dårligere prognose end symmetrisk væksthæmning. Denne hypotese støttes af et studie baseret på knap 1400 væksthæmmede præmature børn (født i uge 23 - 37), hvor postnatal opfølgning i 5 og 8 års alderen har vist en øget forekomst af forsinket kognitiv udvikling hos børn født med asymmetrisk væksthæmning sammenlignet med symmetrisk væksthæmning³⁸.

Supplerende undersøgelser:

MRI

Det er velkendt, at der efter fødslen erkendes associerede misdannelser (heraf en del cerebrale) hos en del af de børn, der prænatalet er vurderet at have isoleret lille HO. Undersøgelse for associerede misdannelser er derfor relevant. Der foreligger ikke specifikke studier, hvor kun mikrocefali er undersøgt både med MRI og neurosonogram før GA 24 i forhold til, om man opnår yderligere information ved MRI i forhold til ULS. Derimod foreligger der en del undersøgelser, hvor MRI er udført ved senere gestationsaldre.

Et nyt studie fra 2016³⁹ har sammenlignet MRI og ULS hos 633 patienter. Heraf var de 52,9% cases med primære CNS malformationer. Det gennemsnitlige tidspunkt for MRI var efter GA 31 i denne gruppe. Der var en undergruppe med 55 cases med mikrocefali, makrocefali i 21 cases og forsinket udvikling af sulci hos 6 cases. MRI påviste yderligere patologi hos 19,5% i denne gruppe. Der var også en gruppe, der havde været udsat for TORCH: 108 for CMV, samt en case for hhv. rubella, varicella og toxoplasmose. I denne gruppe fandt man abnorme fund hos 21,6% af de undersøgte fostre. Det skal nævnes, at denne gruppe ikke primært var henvist pga. mistanke om CNS-misdannelse men udelukkende pga. TORCH infektion.

I et review af Rossi et al.⁴⁰ medtagende 13 artikler blev i alt 710 fostre med forskellige CNS malformationer undersøgt med både ULS og MRI. MRI konfirmerede ultralydsdiagnosen i 65,4%

af tilfældene og viste supplerende fund i 22,1%. Hos 18% af fostrene fandt man misdannelse, som ikke var opdaget ved ULS. I 2% var ULS bedre end MRI. Samlet sensitivitet af MRI var 97% (95% CI, 95-98%) og samlet specificitet var 70% (95% CI, 58-81%).

D. Paladini et al.⁴¹ 2014 analyserede 773 fostre henvist til tertiært center med forskellige CNS malformationer i forhold til at benytte MRI som second-line procedure i udredningen. Der blev foretaget MRI af 126 fostre, efter der var udført neurosonogram. MRI blev foretaget før GA 24 i en tredjedel af tilfældene. De prænatale diagnoser blev sammenholdt med obduktionsfund og postnatale diagnoser. De fandt at neurosonogram alene stillede den korrekte diagnose i 83,7% af tilfældene. Ved MRI fandt man i 7,9% af tilfældene yderligere klinisk relevante fund, der ikke var fundet ved neurosonografisk undersøgelse. Der var især tale om læsioner, der medførte forstyrrelse af hjernes anatomi og fossa posterior malformationer. Desuden fandt de, at CNS malformationen var isoleret i 51,9% af tilfældene og var associeret med andre malformationer i 48,1% af tilfældene. De konkluderede, at i et center med stor ekspertise i neurosonografi, gav MRI kun yderligere information i en begrænset del af tilfældene før GA 24, men at MRI vil være mere brugbar efter 24. gestationsuge i forhold til associerede misdannelser, f.eks. migrationsforstyrrelser og abnorm gyrering. I den undersøgelse indgik 17 tilfælde med mikrocefali hvoraf de 11 havde associerede misdannelser. Ingen af de 17 tilfælde fik foretaget MRI.

Sammenfattende konkluderes af gruppen, at hvis der er foretaget et tilfredsstillende neurosonogram ved tilsyneladende isoleret lille HO i 2. trimester, er det usikkert, om MRI kan bidrage væsentligt med yderligere informationer i 2. trimester. Dog anbefaler gruppen MRI ved HO < -2,5 SD, da ULS af CNS kan være vanskelig og da den prænatale rådgivning om prognosen er afhængig af forekomsten af associeret CNS misdannelse.

Det er dog væsentligt at være opmærksom på, at en del af de associerede CNS misdannelser og udviklingsdefekter først kan diagnosticeres sent i 3. trimester eller evt. postnatalt. Man må i hvert enkelt tilfælde overveje, om MRI sent i graviditeten vil få nogen behandlingsmæssig konsekvens. Såfremt der ikke opnås et teknisk optimalt neurosonogram, eller ved uafklaret mistanke om associeret misdannelse i CNS bør supplerende MRI udføres i 2. trimester.

Genetik

I en kohorte på 680 børn med mikrocefali fandt man genetisk årsag hos 28,5% af børnene¹¹.

Formentlig vil man kunne påvise en endnu større andel af genetiske årsager til prænatalt lille HO, hvis man benytter CMA fremfor konventionel karyotype.

Jævnfør Deloison et al.³¹ var der blandt fostre med lille HO i 2. trimester en forekomst af kromosomafvigelser hos 7,1% ved HO < -2,5 SD og 0,7% hos fostre med HO mellem -2,5 SD og -1,65 SD. Dahlgren et al. fandt genetisk årsag ved 19% ved cut off på HO < -3SD²¹.

Ved HO mellem -2 SD og -2,5 SD bør man overveje tilbud om invasiv diagnostik med CMA.

Ved HO under -2,5 SD bør man tilbyde invasiv diagnostik med CMA.

Ligeledes bør der tilbydes CMA ved HO under -2 SD og associerede misdannelser.

Det anbefales, at der ved fund af lille HO tilbydes invasiv diagnostik med CMA, da denne både kan detektere trisomier og CNVs. Hvis der ikke påvises en årsag vha. CMA og/eller der påvises øvrige misdannelser hos fostret, kan det videre udredningsforløb evt. planlægges i samarbejde med Klinisk Genetisk Afdeling. Hvis dette findes indiceret, er der mulighed for at udføre yderligere genetiske tests vha. single-gen sekventering eller, formodentlig fortrinsvis, next generation sequencing (NGS) gen-panel analyser.

TORCH prøver og undersøgelse for Zika

Ved HO < -2 SD bør pt. tilbydes udredning med TORCH prøver og man bør optage rejseanamnese. Ved rejse i område med kendt Zika virus bør der også udredes for dette, se særskilt instruks. Ved positiv maternel serologisk undersøgelse for Toxoplasmosis, CMV eller Zika virus kan der foretages supplerende amniocentese mhp. PCR undersøgelse for virus i amnionvæsken.

RESUMÉ

Mikrocefali viser sig i de fleste tilfælde først i graviditetens 3. trimester eller i løbet af de første leveår, hvorfor diagnose af mikrocefali i forbindelse med 2. trimester skanningen ofte ikke er mulig.

Ved fund af et lille HO i forbindelse med prænatal ULS er både diagnose og prognose vanskelig at vurdere, bl.a. fordi der ikke er fuldstændig overensstemmelse mellem mål foretaget prænatalt og postnalt. Der er tendens til at mål af HO prænatalt underestimeres således, at der er en overdiagnosticering af lille HO ved prænatale undersøgelser. Den positive prædiktive værdi for mikrocefali (postnalt HO < -2 SD) ved anvendelse af et prænatalt cut-off på HO < -3 SD er ca. 60%. Først når HO er under -5 SD eller der er en slående disproportion mellem HO, krop og ekstremiteter kan man med sikkerhed udtale sig om diagnosen mikrocefali ved den prænatale undersøgelse. Desuden er det vanskeligt prænatalt at afgøre, om tilstanden er isoleret. Ca. 26% af de fostre, som ved ultralydsskanning i 20. uge får påvist HO < -2,5 SD, vil have associerede misdannelser og/eller kromosomafvigelse.

Sammenfattende omkring prognosen ved prænatalt diagnosticeret lille HO, så forringes prognosen med antallet af SD hovedomfanget ligger under det normale for gestationsalderen. Selvom prognosen oftest angives ved cut-off på enten -2 SD eller -3 SD, vil den naturligvis være et kontinuum således, at prognosen er betydeligt dårligere ved HO < -2,9 SD end ved HO < -2,1 SD. Desuden forringes prognosen betydeligt ved associerede misdannelser, infektion eller abnorm karyotype.

Prognosen ved prænatal diagnosticeret tilsyneladende isoleret lille HO er dog stadig vanskelig, idet nogle af disse fostre vil vise sig alligevel at have associerede misdannelser postnalt og dermed dårligere prognose end forventet. Omvendt vil en stor del af disse fostre vise sig at have normalt HO postnalt og dermed en bedre prognose end ventet.

Serielle målinger til undersøgelse af hovedets vækst samt MRI i 3. trimester vil formentlig kunne bidrage yderligere til at fastlægge prognosen, men desværre foreligger resultatet af disse jo først sent i graviditeten.

Prognose

Ved prænatalt lille HO (20. graviditetsuge):

-1,6 SD > HO > -2 SD:

- Associerede misdannelser hos ca. 0,6% og således ikke væsentligt øget i forhold til baggrundsbefolkningen.

-2 SD > HO > -2,5 SD:

- Såfremt HO er < -2 SD ved fødslen forekommer mental retardering (IQ < 70) hos ca. 10% .
 - Risikoen er et kontinuum af HO, således er risikoen < 10% ved HO = -2,1 SD og > 10% ved HO = -2,9 SD.
- Den positive prædiktive værdi for postnatal mikrocefali er ved cut-off for prænatalt HO < -2 SD ca. 30-60%. Der er således en tendens til overdiagnosticering af lille HO prænatalt.
- Med hensyntagen til PPV på ca. 30-60% vil der estimeret være en risiko for mental retardering på ca. 3-6% ved fund af HO < -2 SD i uge 20.
 - Risikoen bedres ved fravær af kromosomafvigelse og associerede misdannelser
- Associerede misdannelser forekommer i graviditetsuge 20 hos ca. 3%. Der er muligvis en let øget forekomst af kromosomafvigelser, men vi afventer opgørelse af danske data.
- Risiko for intrauterin og neonatal død: ca. 0,6%.

-2,5 SD > HO > -3 SD:

- Kromosomafvigelser hos ca. 7%.
- Associerede misdannelser (inkl. kromosomafvigelse) hos ca. 26%.
- Intrauterin og neonatal død forekommer hos ca. 4%.
- Risikoen for mental retardering må formodes at være mellem 10-50%.

HO < -3 SD:

- Såfremt HO er < -3 SD ved fødslen forekommer mental retardering (IQ < 70) hos ca. 50%.
- Den positive prædiktive værdi for postnatal mikrocefali er ved prænatalt HO < -3 SD mindst 60%.
- Med PPV på ca. 60% vil der estimeret være en generel risiko for mental retardering på ca. 30% ved fund af HO < -3 SD prænatalt.
 - Risikoen forbedres ved normal CMA og fravær af associerede misdannelser

- Associerede misdannelser findes hos ca. 45%.
- Generelt (inkl. tilfælde med påviste associerede misdannelser) findes kromosomafvigelse hos 23%.
- Øget risiko for intrauterin og neonatal død.

Supplerende prænatale undersøgelser

Ved prænatalt fund af HO under -2 SD bør der henvises til neurosonografisk undersøgelse og gennemskanning ved føtalmedicinere.

Anamnese mht. evt. familiært forekommende mikrocefali samt ekspositioner: virus sygdomme, medicin og alkohol.

Maternel serologisk undersøgelse for TORCH bør tilbydes.

Ved HO < -2 SD og > -2,5 SD:

- føtal MRI bør tilbydes, såfremt den neurosonografiske undersøgelse ikke er teknisk tilfredsstillende.
- invasiv diagnostik med CMA bør overvejes.

Ved HO < -2,5 SD:

- føtal MRI bør tilbydes uanset kvaliteten af neurosonografisk undersøgelse.
- invasiv diagnostik med CMA bør tilbydes, og der kan i så fald foretages TORCH prøver på fostervand.

Postnatal opfølgning

Børn med isoleret lille HO (HO < -2 SD) forventes som udgangspunkt ikke at være påvirkede ved fødslen, hvorfor denne misdannelse ikke i sig selv indikerer tilstedeværelse af børnelæge ved fødslen.

Hvis børneundersøgelse og HO er normal (HO \geq -2 SD for alder), kan barnet overgå til vanlig opfølgning hos sundhedsplejerske og egen læge.

Ved bekræftet HO < 2 SD afhænger opfølgningen af lokal praksis. Den videre udredning afhænger af den kliniske undersøgelse efter fødslen og barnets vækst og udvikling ved de efterfølgende kontroller.

Følgende undersøgelser kan overvejes postnatalt afhængigt af postnatalt HO og eventuelle symptomer:

- ULS af hjernen

- Øjenundersøgelser (pga hyppig association til øjenforandringer)
- MRI af hjernen (ved mistanke om migrationsdefekter eller andre cerebrale misdannelser)
- TORCH-us. (hvis ikke allerede foretaget prænatalet)
- CMA (hvis ikke allerede foretaget prænatalet)
- Metabolisk udredning: vejledt af klinikken
- EEG (ved mistanke om epilepsi)

Anbefaling vedrørende fødested:

Fostre med HO < -2 SD bør fødes på en obstetrisk afdeling med tilknyttet børneafdeling.

Implementering og monitorering

Behov for netværksgruppe: CNS gruppe

Behov for systematisk undervisning: neurosonografisk undersøgelse

Kodning

Mikrocefali DO029

Referenceliste

[1] Chitty LS, Altman DG, Henderson A, Campbell S. Charts of fetal size: 2. Head measurements. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; **101** : 35-43.

[2] Chervenak FA, Jeanty P, Cantraine F, Chitkara U, Venus I, Berkowitz RL, Hobbins JC. The diagnosis of fetal microcephaly. *Am J Obstet Gynecol* 1984; **149** : 512-517.

[3] Jeanty P, Coussaert E, Hobbins JC, Tack B, Bracken M, Cantraine F. A longitudinal study of fetal head biometry. *Am J Perinatol* 1984; **1** : 118-128.

[4] Papageorgiou AT, Ohuma EO, Altman DG, Todros T, Cheikh Ismail L, Lambert A, Jaffer YA, Bertino E, Gravett MG, Purwar M, Noble JA, Pang R, Victora CG, Barros FC, Carvalho M, Salomon LJ, Bhutta ZA, Kennedy SH, Villar J, International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* 2014; **384** : 869-879.

[5] Morris JK, Rankin J, Garne E, Loane M, Greenlees R, Addor MC, Arriola L, Barisic I, Bergman JE, Csaky-Szunyogh M, Dias C, Draper ES, Gatt M, Khoshnood B, Klungsoyr K, Kurinczuk JJ, Lynch C, McDonnell R, Nelen V, Neville AJ, O'Mahony MT, Pierini A, Randrianaivo H, Rissmann A, Tucker D, Verellen-Dumoulin C, de Walle HE, Wellesley D, Wiesel A, Dolk H. Prevalence of microcephaly in Europe: population based study. *BMJ* 2016; **354** : i4721.

[6] Stoler-Poria S, Lev D, Schweiger A, Lerman-Sagie T, Malinger G. Developmental outcome of isolated fetal microcephaly. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **36** : 154-158.

[7] Chervenak FA, Rosenberg J, Brightman RC, Chitkara U, Jeanty P. A prospective study of the accuracy of ultrasound in predicting fetal microcephaly. *Obstet Gynecol* 1987; **69** : 908-910.

- [8] Leibovitz Z, Daniel-Spiegel E, Malinger G, Haratz K, Tamarkin M, Gindes L, Schreiber L, Ben-Sira L, Lev D, Shapiro I, Bakry H, Weizman B, Zreik A, Egenburg S, Arad A, Tepper R, Kidron D, Lerman-Sagie T. Prediction of microcephaly at birth using three reference ranges for fetal head circumference: can we improve prenatal diagnosis? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47** : 586-592.
- [9] Daniel-Spiegel E, Weiner E, Yarom I, Doveh E, Friedman P, Cohen A, Shalev E. Establishment of fetal biometric charts using quantile regression analysis. *J Ultrasound Med* 2013; **32** : 23-33.
- [10] Krauss MJ, Morrissey AE, Winn HN, Amon E, Leet TL. Microcephaly: an epidemiologic analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; **188** : 1484-9; discussion 1489-90.
- [11] von der Hagen M, Pivarcsi M, Liebe J, von Bernuth H, Didonato N, Hennermann JB, Buhner C, Wiczorek D, Kaindl AM. Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature. *Dev Med Child Neurol* 2014; **56** : 732-741.
- [12] Dolk H. The predictive value of microcephaly during the first year of life for mental retardation at seven years. *Dev Med Child Neurol* 1991; **33** : 974-983.
- [13] Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology* 2005; **65** : 1873-1887.
- [14] den Hollander NS, Wessels MW, Los FJ, Ursem NT, Niermeijer MF, Wladimiroff JW. Congenital microcephaly detected by prenatal ultrasound: genetic aspects and clinical significance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; **15** : 282-287.
- [15] Napolitano R, Donadono V, Ohuma EO, Knight CL, Wanyonyi SZ, Kemp B, Norris T, Papageorgiou AT. Scientific basis for standardization of fetal head measurements by ultrasound: a reproducibility study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **48** : 80-85.
- [16] Leibovitz Z, Shiran C, Haratz K, Tamarkin M, Gindes L, Schreiber L, Malinger G, Ben-Sira L, Lev D, Shapiro I, Bakry H, Weizman B, Zreik A, Kidron D, Egenburg S, Arad A, Lerman-Sagie T. Application of a novel prenatal vertical cranial biometric measurement can improve accuracy of microcephaly diagnosis in utero. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47** : 593-599.
- [17] Kurtz AB, Wapner RJ, Rubin CS, Cole-Beuglet C, Ross RD, Goldberg BB. Ultrasound criteria for in utero diagnosis of microcephaly. *J Clin Ultrasound* 1980; **8** : 11-16.
- [18] Stoler-Poria S, Lev D, Schweiger A, Lerman-Sagie T, Malinger G. Developmental outcome of isolated fetal microcephaly. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **36** : 154-158.
- [19] Melamed N, Yogev Y, Danon D, Mashiach R, Meizner I, Ben-Haroush A. Sonographic estimation of fetal head circumference: how accurate are we? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37** : 65-71.
- [20] Vargas JE, Allred EN, Leviton A, Holmes LB. Congenital microcephaly: phenotypic features in a consecutive sample of newborn infants. *J Pediatr* 2001; **139** : 210-214.
- [21] Dahlgren L, Wilson RD. Prenatally diagnosed microcephaly: a review of etiologies. *Fetal Diagn Ther* 2001; **16** : 323-326.
- [22] Passemard S, Kaindl AM, Verloes A. Microcephaly. *Handb Clin Neurol* 2013; **111** : 129-141.
- [23] Franca GV, Schuler-Faccini L, Oliveira WK, Henriques CM, Carmo EH, Pedi VD, Nunes ML, Castro MC, Serruya S, Silveira MF, Barros FC, Victora CG. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *Lancet* 2016; **388** : 891-897.

- [24] Carvalho FH, Cordeiro KM, Peixoto AB, Tonni G, Moron AF, Feitosa FE, Feitosa HN, Araujo Junior E. Associated ultrasonographic findings in fetuses with microcephaly because of suspected Zika virus (ZIKV) infection during pregnancy. *Prenat Diagn* 2016; **36** : 882-887.
- [25] Naing ZW, Scott GM, Shand A, Hamilton ST, van Zuylen WJ, Basha J, Hall B, Craig ME, Rawlinson WD. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2016; **56** : 9-18.
- [26] Yazigi A, De Pecoulas AE, Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L, Ayoubi JM, Picone O. Fetal and neonatal abnormalities due to congenital rubella syndrome: a review of literature. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; : 1-5.
- [27] Feldman DM, Keller R, Borgida AF. Toxoplasmosis, Parvovirus, and Cytomegalovirus in Pregnancy. *Clin Lab Med* 2016; **36** : 407-419.
- [28] Kfir M, Yevtushok L, Onishchenko S, Wertelecki W, Bakhireva L, Chambers CD, Jones KL, Hull AD. Can prenatal ultrasound detect the effects of in-utero alcohol exposure? A pilot study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **33** : 683-689.
- [29] Wilson RD, Hitchman D, Wittman BK. Clinical follow-up of prenatally diagnosed isolated ventriculomegaly, microcephaly and encephalocele. *Fetal Ther* 1989; **4** : 49-57.
- [30] Chervenak FA, Rosenberg J, Brightman RC, Chitkara U, Jeanty P. A prospective study of the accuracy of ultrasound in predicting fetal microcephaly. *Obstet Gynecol* 1987; **69** : 908-910.
- [31] Deloison B, Chalouhi GE, Bernard JP, Ville Y, Salomon LJ. Outcomes of fetuses with small head circumference on second-trimester ultrasonography. *Prenat Diagn* 2012; **32** : 869-874.
- [32] Gale CR, O'Callaghan FJ, Bredow M, Martyn CN, Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. The influence of head growth in fetal life, infancy, and childhood on intelligence at the ages of 4 and 8 years. *Pediatrics* 2006; **118** : 1486-1492.
- [33] Alamo-Junquera D, Sunyer J, Iniguez C, Ballester F, Garcia-Esteban R, Forns J, Turner MC, Lertxundi A, Lertxundi N, Fernandez-Somoano A, Rodriguez-Dehli C, Julvez J. Prenatal head growth and child neuropsychological development at age 14 months. *Am J Obstet Gynecol* 2015; **212** : 661.e1-661.11.
- [34] Leibovitz Z, Shiran C, Haratz K, Tamarkin M, Gindes L, Schreiber L, Malinger G, Ben-Sira L, Lev D, Shapiro I, Bakry H, Weizman B, Zreik A, Kidron D, Egenburg S, Arad A, Lerman-Sagie T. Application of a novel prenatal vertical cranial biometric measurement can improve accuracy of microcephaly diagnosis in utero. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47** : 593-599.
- [35] den Hollander NS, Wessels MW, Los FJ, Ursem NT, Niermeijer MF, Wladimiroff JW. Congenital microcephaly detected by prenatal ultrasound: genetic aspects and clinical significance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; **15** : 282-287.
- [36] McElrath TF, Allred EN, Kuban K, Hecht JL, Onderdonk A, O'Shea TM, Paneth N, Leviton A, ELGAN Study Investigators. Factors associated with small head circumference at birth among infants born before the 28th week. *Am J Obstet Gynecol* 2010; **203** : 138.e1-138.e8.
- [37] Kuban KC, Allred EN, O'Shea TM, Paneth N, Westra S, Miller C, Rosman NP, Leviton A. Developmental correlates of head circumference at birth and two years in a cohort of extremely low gestational age newborns. *J Pediatr* 2009; **155** : 344-9.e1-3.
- [38] Guellec I, Marret S, Baud O, Cambonie G, Lapillonne A, Roze JC, Fresson J, Flamant C, Charkaluk ML, Arnaud C, Ancel PY. Intrauterine Growth Restriction, Head Size at Birth, and Outcome in Very Preterm Infants. *J Pediatr* 2015; **167** : 975-81.e2.

- [39] Gat I, Hoffmann C, Shashar D, Yosef OB, Konen E, Achiron R, Brandt B, Katorza E. Fetal Brain MRI: Novel Classification and Contribution to Sonography. *Ultraschall Med* 2016; **37** : 176-184.
- [40] Rossi AC, Prefumo F. Additional value of fetal magnetic resonance imaging in the prenatal diagnosis of central nervous system anomalies: a systematic review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; **44** : 388-393.
- [41] Paladini D, Quarantelli M, Sglavo G, Pastore G, Cavallaro A, D'Armiento MR, Salvatore M, Nappi C. Accuracy of neurosonography and MRI in clinical management of fetuses referred with central nervous system abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; **44** : 188-196.
- [42] Capobiango JD, Breganó RM, Navarro IT, Neto CPR, Casella AMB; Mori FM, Pagliari F, Inoué IT, Reiche EM. Congenital Toxoplasmosis in a reference center of Panará, Southern Brazil. *Braz J infect Dis* 2014;**18** : 364-371.
- [43] Mahmood S, Ahmad W, Hassan MJ. Autosomal recessive primary microcephaly (MCPH): Clinical manifestations, genetic heterogeneity and mutation continuum. *Orphanet J Rare Dis*.2011;**6**:39.
- [44] Faheem M, Naseer MI, Rasool M, Chaudhary AG, Kumosani TA, Ilyas AM. Molecular genetics of human primary microcephaly: An overview. *BMC Medical Genomics* 2015; **8** (Suppl 1): S4.
- [45] Verburg BO, Steegers EA, De Ridder M, Smith E, Hofman A. New charts for Ultrasound dating of pregnancy and assesment of fetal growth: longitudinal data from a population-based cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 Apr;**31**(4):388-96.