

Derleme

# Fetal İzole Hafif Ventrikulomegali, Ne Kadar Önemli?

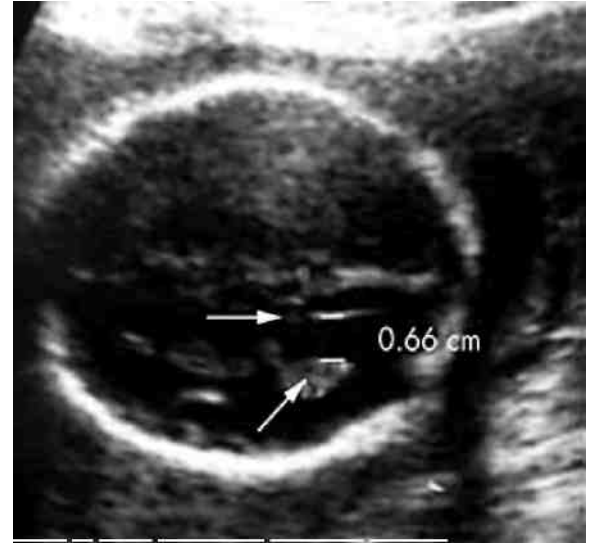
Banu Bingöl<sup>\*</sup>, Zehra Kurdoğlu<sup>\*\*</sup>, Faik Abike<sup>\*\*\*</sup>, Aydan Asyalı Biri<sup>\*\*\*\*</sup>

## Özet

İzole hafif fetal ventrikulomegali, perinatologların klinikte karşılaştıklarında, kafa karıştıran, ne sıklıkla ve nasıl takip edeceklerini tam netleştirmekte güçlük çektikleri bir patolojidir. Fetal hafif ventrikulomegali, ventriküler atrial genişliğin 10.0-15.0 mm arasında ölçülmesidir. İzole fetal ventrikulomegali ise ultrasonografik olarak bu bulguya başka bir patolojinin eşlik etmemesi olarak tanımlanır. Bu konuda yapılan yüzlerce araştırma göstermiştir ki; ventriküler atrium genişliğinin hafif artmış olması fetal nörolojik gelişmeyi negatif etkileyen bir prognostik faktör değildir. Her ne kadar bir fetusta izole fetal hafif ventrikulomegali tanısı konulmuşsa da, gerçekten bu patoloji izole midir, yoksa erken dönemde tespit edilemeyen ya da nörolojik gelişim aşamasında geç ortaya konulabilen ek bir patoloji var mıdır sorularına yanıt aranmalıdır. Gerçekten izole fetal hafif ventrikulomegali olan fetusların büyük bir kısmında; en azından bebeklik dönemlerindeki takiplerinde, normal nörolojik gelişim izlenmekle birlikte, uzun dönem takiplerinin olmayışı, bu patolojiyi değerlendirmemizi zorlaştırmaktadır. Bu derlemede, literatürdeki bu konu ile ilgili çalışmalar ışığında bir yaklaşım oluşturulmaya çalışılmış olsa da, bu konuda postnatal yeterli süre takiplerinin yapıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** İzole ventrikulomegali, atrium

Nörolojik sistemin incelemesi, günümüzde rutin fetal anomali taraması içinde çok önemli bir yer tutmaktadır. Fetal beyinde lateral serebral ventriküllerin içinde yer alan atrium genişliklerinin ölçümü de bu değerlendirme içinde yer almaktadır. Lateral ventrikül genişliği, aksiel planda frontal hornlar ve kavum septum pellusidi seviyesinde, koroid pleksusun görüldüğü kesitte, lateral atriumların medial ve lateral duvarlarının iç kısımlarından, lateral ventrikülün uzun eksenine dik olarak içten içe ölçülür (1) (Şekil 1). Bazı araştırmacılar, her iki atriumun aynı anda ölçümü için, koroid pleksusun en iyi görüldüğü kesitte; atriumların orta noktasından, ventrikül ekolarının iç kenarından ölçülmesini önermektedirler ve bu ölçümlerin magnetik rezonans incelemesi (MRI) ile en doğru sonuç olduğunu savunmaktadırlar (2).



Şekil 1. Fetal ventriküler atriumun ölçümü.

Fetal atriumların normal genişlik aralıklarının saptanması için yapılan çalışmalar, bu konudaki ilk çalışma olan Cardosa ve arkadaşlarının (3) yaptığı çalışma ile benzer sonuçlar vermiştir. Bu çalışmalara göre normal atrial genişlik, ikinci trimesterde <10 mm (ortalama  $\pm$  SD:  $7,6 \pm 0,6$  mm) olarak hesaplanmıştır (ortalama üzerine 4 SD eklenerek hesaplanmıştır) ve 20. - 40. gebelik haftaları arasında değişiklik görülmemiştir (4). Bu değerlendirmelerin yanısıra; 10-12 mm hafif

<sup>\*</sup>İstanbul Bilim Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İstanbul

<sup>\*\*</sup>Yüzüncüyıl Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Van

<sup>\*\*\*</sup>Ankara Medikana Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Ankara

<sup>\*\*\*\*</sup>Gazi Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Ankara

**Yazışma Adresi:** Dr. Zehra KURDOĞLU  
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum, Van  
Makalenin Geliş Tarihi: 31.01.2012  
Makalenin Kabul Tarihi: 29.02.2012

ventrikülomegali, 13-15 mm orta derecede ventrikülomegali, >15 mm ise ağır ventrikülomegali olarak sınıflandırılabilir (5). İzole ventrikülomegali tek taraflı olabileceği gibi çift taraflı da olabilir. Bu konu ile ilgili olarak, literatürdeki verilerin ışığında derleme hazırlanması amaçlanmıştır.

### Gelişme

Ultrasonografik olarak fetusun ilk değerlendirilmesi esnasında ventrikülomegali dışında ek bir malformasyon ya da aneuploidi göstergesi bulunmadığı durum, izole ventrikülomegali olarak tanımlanır. Düşük riskli popülasyondaki insidansın 1/50-1/1600 gibi geniş bir yelpazede tanımlanmasının arkasında yatan neden, teknik farklılıklar ve değerlendirilen gestasyonel haftaların farklı olmasıdır (6, 7).

Fetal hafif ventrikülomegali her ne kadar izole ve benign bir bulgu olabilirse de, kromozomal anomaliler, serebrovasküler kanamalar, diğer serebral ve ekstraserebral anomaliler ile birlikte olabilir ya da uzun dönem nörolojik sekellerle de kendini gösterebilir.

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, hafif ventrikülomegali vakaları %50 nöral ve ektranöral anomalilerle birlikte olabilir. Bu anomalilerden bazıları açık spina bifida gibi kolay tanınabilen anomaliler olabileceği gibi, korpus kallosum agenezisi ve kortikal malformasyonlar gibi ultrasonografik olarak tanınması daha güç lezyonlar da olabilir (8, 9). Bu nedenle fetusta izole hafif ventrikülomegali tespit edildiğinde, hasta bu konuda deneyimli tersiyer bir merkeze yönlendirilmelidir.

Bazı serebral anomalilerin (korpus kallosum agenezisi, kortikal malformasyonlar vb) standart aksiyel görüntülenmesi güç olduğundan, eğer fetus sefalik prezentasyonda ise vajinal ultrasonografi de değerlendirmeye eklenmelidir. Yüksek çözünürlümlü vajinal probalar bu konuda daha detaylı bilgi vermeye yardımcı olacaktır. Literatüre bakıldığında, magnetik rezonans incelemenin ultrasonografiye üstünlüğünü gösteren birçok çalışma görülmektedir (10-12). Bu konuda yapılan en geniş serili çalışmada, MRI kullanılarak, izole fetal hafif ventrikülomegali izlenen vakaların sadece %6'sında yaklaşımı etkileyecek ek bir sonuca ulaşılmıştır (10). Akılda tutulması gereken önemli hususlardan biri ise; ultrasonografinin kim tarafından yapıldığı ve MRI'nın kim tarafından yorumlandığıdır. Ayrıca değerlendirme sırasında fetal gestasyonel hafta da oldukça önemlidir. Fetal girusların değerlendirilmesi için en uygun dönem 30-32. gestasyonel haftalardır. Bu nedenle, MRI ileri gestasyonel haftalarda yapılmaktadır. İzole fetal

hafif ventrikülomegali, anormal serebral gelişim ile birlikte görülebilir, bu da MRI ile daha ayrıntılı olarak ortaya konulmaktadır.

Bazı vakalarda, ventrikülomegalinin zamanla arttığı ve eşlik eden anomalilerin geç tanındığı görülmüştür. 167 izole fetal hafif ventrikülomegali tespit edilen olgunun %11'inde 3 mm'yi geçen ventrikülomegali artışı ve bu vakaların nörolojik gelişimlerinin daha geç olduğu gösterilmiştir. Ayrıca devam eden gebeliklerin %7'sinde takipler esnasında daha önceden tespit edilemeyen majör anomaliler tespit edilmiştir. Bu fetusların ne sıklıkta takip edilmesi gerektiği konusunda bir görüş birliği bulunmamakla birlikte, ventrikülomegali %16 oranında bir progresyon göstermekte, %13 vakada ilk incelemede anomaliler gözden kaçmaktadır (13). Tanının ortaya konulduğu gestasyonel yaşa bağlı olarak, en azından 24-34. haftalarda tekrar değerlendirilmeli, ek anomaliler ve ventrikülomegalinin progresyonu sorgulanmalıdır.

Akla gelen diğer bir soru da konjenital enfeksiyonlar için bir tarama yapılmasının gerekli olup olmadığıdır. Özellikle, toksoplazma, sitomegalovirüs (CMV) ve rubella, konjenital enfeksiyona yol açarak fetal ventrikülomegaliye neden olabilir. Bunlar arasında CMV, tanısı geç konulduğunda kötü fetal prognoz ile birlikte olduğu için öne çıkmaktadır (14). İntrauterin geçişi kanıtlanmış CMV vakalarının %18'inde ventrikülomegali saptanmıştır (15). Sonuç olarak maliyetinin düşük olması ve erken dönemde saptanan vakalarda yaklaşıma katkıda bulunabileceği gerçeği göz önüne alınarak, toksoplazma ve CMV testleri önerilmektedir.

Bu konuda yapılan birçok çalışma, izole ventrikülomegalinin başta trizomi 21 olmak üzere diğer kromozomal anomalilerle de birlikteliğini göstermektedir. Bu oran yaklaşık %2.8 olarak bildirilmiştir (6-8). Van Der Hof ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, izole fetal hafif ventrikülomegalinin öploid fetuslar arasında %0.15, trizomili fetuslarda ise %1.4 olarak izlendiği ve bu olasılığın 9 kat arttığı gösterilmiştir (16). Bu sonuçlar değerlendirildiğinde; hangi popülasyon üzerinde çalışılmış olursa olsun, bu vakalarda kromozomal anomaly riskinin arttığı görülmektedir ve karyotip analizi önerilmektedir.

Fetoneonatal alloimmun trombositopeni (FNAIT) düşük riskli popülasyonda 1/800-1/1000 sıklığında görülür (17) ve bu vakalarda nörolojik sekel ve intrauterin ölüm ile sonuçlanabilecek intrakraniyel hemoraji oluşma olasılığı %10-30 oranında izlenir (18). Bu vakalarda hemisferik porensfali, lateral ventrikülomegali, ventriküler

duvar kalınlaşması, intraventriküler ekolar oluşabileceğinden, bu vakaların MRI ile değerlendirilmesi faydalı olur (19). Trombosit alloimmunizasyonunun saptanması, genellikle trombositopenik bir fetusun doğumunu takiben yapılan araştırmalar esnasında olmaktadır. Breeze ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 30 hafif izole ventrikulomegali saptanan olgunun 2'sinde anti-HPA (insan trombosit antijeni) pozitif bulunmuş, bir hastada da doğum sonrası peteşi görülmesi üzerine yapılan neonatal ultrasonografide intrakraniyal kanama ve normal trombosit sayımı tespit edilmiştir. Bu nedenle Breeze ve arkadaşları; rutin pratik takipte izole hafif ventrikulomegali vakalarının hepsinde antiplatelet antikorların taranması gerektiğini savunmuşlardır (20). Literatüre bakıldığında bu savı destekleyen başka bir yayına rastlanmamıştır. Bu nedenle; görüntüleme esnasında intrakraniyal hemorajiyi düşündüren bir bulguya rastlanmış ise, anti-HPA antikorlarının araştırılması daha uygun görülmektedir.

Alagappan ve Achiron'un yaptıkları çalışmada, bu vakalarda nörolojik gelişme geriliği oluşma sıklığı yaklaşık %11 oranında bulunmuştur (6, 7). Bu çalışmaların kısıtlılığı ise; hafif, orta ve ağır nörolojik gelişmeyi sınıflandırmamış olmaları ve farklı yaş gruplarında yapılmış olmalarıdır. Bu konuda uzun dönem takipleri içeren tek çalışma, Signorelli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. Gerçekten izole hafif ventrikulomegali olan vakalarda nörolojik gelişme geriliği %10 civarında bulunmuştur. Fakat bu konuda daha güvenilir bilgi verebilmek için yeterli hasta sayısını içeren, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (21).

Bazı çalışmalar izole hafif ventrikulomegali vakalarının; otizm, dikkat eksikliği, hiperreaktivite sendromu, öğrenme güçlüğü ve şizofreni gibi nöropsikiyatrik bozukluklarla sonuçlandığını savunmuştur (22-25). Fakat bu çalışmalardaki hasta sayısının az olması ve somut bir sonuç sunulmaması nedeniyle gerçek bir sav olduğunu kanıtlayacak yeterli veri yoktur.

Literatürde tanı esnasındaki gestasyonel haftanın erken olmasının kötü obstetrik sonuç ile birlikte olabileceğini gösteren çalışmalar varsa da (26), intrauterin yaşamda ventrikulomegalisi olmayan vakaların daha iyi sonuçlanabileceğini gösteren yayınlar da mevcuttur (27). Falip ve arkadaşlarının 101 vaka üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda tanı sırasındaki gestasyonel hafta ile obstetrik sonuç arasında ilişki saptanmamıştır (28).

İzole hafif ventrikulomegali Pulu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada erkek

fetuslarda 1.7 kat daha sık görülmesine rağmen (9), Melchiorre ve arkadaşları kız predominansı olduğunu vurgulamışlardır (29).

Rıza ve arkadaşları, fetal ventrikulomegalisi olan 102 fetus üzerinde yaptıkları bir araştırmada, izole ventrikulomegali (%22.7) olan vakaların hepsinin 12. ay sonuna kadar sağlıklı geldiklerini ve prognozun eşlik eden anomaliler ve ventrikulomegali etyolojisine bağlı olduğunu göstermişlerdir (30).

Sethna ve arkadaşları; 454.080 gebenin takibi sırasında tespit edilen 355 hafif-orta ventrikulomegali olgusunda total prevalansı %7.8 olarak tespit etmişler ve izole vakalarda kromozomal anomali oranını %10.2 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada prenatal dönemde % 43.1 oranında ek yapısal anomaliler tespit edilmiştir. İzole fetal ventrikulomegali saptanan bir fetusta infant ölüm olasılığı %3 olarak hesaplanmıştır (31).

Hamburg'da 29.000 gebenin tarandığı retrospektif bir çalışmada, 3.8/1000 oranında fetal ventrikulomegali saptanmış, bunların %43'ü izole, %53'ü izole olmayan ventrikulomegali olarak tespit edilmiştir. İzole vakalar arasında 19 fetusta hafif, 28 vakada ağır ventrikulomegali bulunmuştur. Anormal nörolojik gelişim ventrikulomegalinin derecesinden bağımsız olmakla birlikte, eşlik eden anomalilerin varlığında artış izlenmiştir. Hafif izole ventrikulomegali vakalarında, 14 hastanın 13'ünde yaşla uyumlu normal psikolojik davranış görülmüştür. Asimetrik bilateral izole ventrikulomegali vakaları, genellikle daha ağır ventrikulomegali olgularından çıkmaktadır ve prognozları daha kötüdür. Sonuç olarak bu çalışmada, ventrikulomegali derecesi ile anormal nörolojik gelişim paralellik göstermektedir ve ek anomalilerin varlığı kötü prognostik faktördür. Bu da kötü postnatal sonuçlarla birliktelik göstermektedir (32).

Çin'de 18.200 gebe ile yapılan bir çalışmada, 20. gebelik haftasında yapılan ultrasonografi esnasında tespit edilen izole 200 ventrikulomegali vakası incelenmiştir. 148' inde hafif ventrikulomegali saptanmıştır. Bu hastalar grup A ve B olarak 2'ye ayrılmış, Grup A lateral ventrikül transvers çapı 10-11 mm (99 hasta) ve Grup B lateral ventrikül transvers çapı 12-15 mm (49 hasta) nörolojik gelişim açısından prospektif olarak 2-4 haftada bir takip edilmiştir. Total hafif izole ventrikulomegali oranı %0.08 olarak tespit edilmiş olup, Grup A' da bilateral ventrikulomegali oranı %20, Grup B'de % 51 olarak hesaplanmıştır. Fetal prognoza bakıldığında, 139 vakada 2 ve fazla ultrasonografik inceleme sırasında %41 vakada

izole hafif ventrikülomegali kaybolmuş, % 36.7 vakada aynı kalmış, % 13.7 vakada ilerlemiş, % 7.9 vakada ise gerilemiştir. Postnatal 5-12 aylık dönemde takip edilen 107 vakada psikomotor gelişme geriliği % 5.4 olarak bildirilmiş, ventrikülomegalisi ilerleyen grupta % 20, kaybolan grupta % 2.5, gerileyen grupta 0 (yok), stabil kalan grupta % 4.2 olup istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p < 0.05$ ) (33).

Fetal dönemde izole hafif ventrikülomegali ( $\leq 12$  mm) tespit edilen 86 vakanın postnatal nörolojik gelişiminin Battelle Developmental Inventory Screening Test (BDIST) ile değerlendirildiği çalışmada, 68 vaka diğer serebral anomaliler (n:40), ekstraserebral anomaliler (n:3), kromozomal defektler (n:4), dismorfik sendromlar (n:4), konjenital enfeksiyonlar (n:2), gebelik terminasyonu (9), intrauterin ölüm (2), yetersiz takip (n:4) nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. İzole hafif ventrikülomegalisi olan 18 vaka (1-8 yaş) takibe alınmıştır. 5 vakada nörolojik bozukluk izlenmiş (% 28), 3'ünde konuşma bozukluğu, 1'inde sol hemiparezi, 1'inde entellektüel zekada azalma tespit edilmiştir (34).

Ventriküllerin atrial genişliğinin arttıkça prognozun kötüleştiğini gösteren çalışmalar, atrial genişliğin 10.0 - 11.9 mm ise daha iyi prognoz, 12.0 - 15.0 mm ise daha kötü prognoza sahip olduğunu savunmaktadır (5, 8, 13). Fakat Melchiorre ve arkadaşlarının bu konuda yapılmış birçok çalışma üzerinde yaptıkları metaanaliz sonucunda; her iki sonuç arasında anormal nörolojik gelişim açısından bir fark bulunamamıştır. Ayrıca unilateral ve bilateral izole hafif ventrikülomegali arasında nörolojik gelişim açısından fark bulunmamıştır (29). Her iki atrial genişlik arasında  $>2$  mm fark olduğunda asimetric bilateral ventrikülomegali olarak isimlendirilir (28). Bilateral asimetric ve simetric ventrikülomegalii karşılaştıran çalışmalara bakıldığında; simetric olanlarda (%4), asimetric olanlara (%50) göre daha az nörolojik gelişme geriliği izlenmişse de vaka sayıları az olduğundan bu konuda yorum yapmak için daha fazla araştırmaya gerek vardır (5, 13).

### Sonuç

Literatürde bu konuda ulaşılabilen tüm çalışmaları derleyerek elde edilen bilgiye göre, bu vakalarda %16 progresyon izlenmektedir. Progresyon izlenen vakalarda, stabil kalan ya da gerileme izlenen vakalarla kıyaslandığında, prognoz daha kötüleşmektedir. İzole hafif ventrikülomegalide en önemli prognostik faktörler; tanı esnasında eşlik eden anomaliler ve ventrikülomegalinin progresyonudur. Her ne

kadar bazı yazarlar  $>12$  mm olan ventrikülomegalinin kötü prognostik faktör olduğunu savunsa da, bu konuda güçlü bir kanıt yoktur. Literatürde bazı yayınlarda kız (2) bazı yayınlarda erkek predominansı gösterilmiştir (29). Bazı çalışmalar kızlarda prognoz daha kötü seyrettiğini göstermiş olup (2) bazı çalışmalarda iki cinsiyet arasında fark bulunmamıştır (29). Bilateral ventrikülomegalinin asimetri derecesinin prognozu kötüleştirdiğine dair çalışmalarda ise hasta sayıları az olduğundan karar vermek zordur (29).

Postnatal dönemde yenidoğan ayrıntılı şekilde bir uzman tarafından değerlendirilerek prenatal olarak atlanmış olabilecek ek anomaliler araştırılmalıdır. Bu bebekler en az 6 yaşlarına kadar takip edilerek dikkat eksikliği, hiperaktivite sendromları ve öğrenme güçlüğü açısından incelenmelidir (27, 35). Nörolojik performans; Bayley ve Griffiths skalaları tarafından değerlendirilmeli, yaş becerileri takvimleri ile karşılaştırılmalıdır (36, 37, 38). Bir yaşında ise MRI ile beyaz cevher incelemesini de içeren nörolojik değerlendirilme tekrar yapılarak, intrauterin dönemde ve erken postnatal dönemde gözden kaçmış olabilecek anomaliler taranmalıdır.

Sonuç olarak, bu konuda yapılmış çalışmaların genellikle retrospektif olması, çalışmalardaki hasta sayılarının az olması, farklı gestasyonel haftalarda yapılmaları, çoğu çalışmanın tersiyer merkezde yapılması nedeniyle bias içermektedir. Bu çalışmaların bazılarında MRI kullanılmış, bazı çalışmalar henüz bugünkü kadar resolüsyonu olan ultrason cihazları yokken yapılmaya başlanmış, çalışmalara kontrol grubu alınmamış ve uzun dönem takipleri yapılamamıştır. Bu konuda kesin sonuçlara ulaşılabilmesi için çok merkezli, geniş serili, prospektif çalışmalar yapılmalı ve yenidoğanların postnatal dönemde nörolojik gelişimleri uzun süre takip edilmelidir.

### Isolated Mild Fetal Ventriculomegaly: How Much is it Important?

#### Abstract

*Isolated fetal ventriculomegaly is a confusing pathology which perinatologists come face to face in routine fetal examinations. Fetal mild ventriculomegaly is defined as a ventricular atrial width of 10.0 - 15.0 mm, and it is considered isolated if there is no associated ultrasound abnormalities. There is not enough evidence to suggest that the width of the ventricular atria contributes to the risk of neurodevelopmental outcome in fetuses with mild ventriculomegaly. The real question must be if ventriculomegaly is really isolated or not. Most*

*infants with the diagnosis of isolated mild ventriculomegaly have normal neurological development at least in infancy, but the lack of good-quality postnatal follow-up unables the perinatologists to consultate these patients. We aimed to provide a useful guide as a review by using all available data in the literature about this subject. But stil there is need for prospective collabarative studies with control groups about this pathology.*

**Key words:** *Isolated ventriculomegaly, atrium*

### Kaynaklar

1. International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology Education Committee. Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the 'basic examination' and the 'fetal neurosonogram'. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29(1):109-116.
2. Garel C, Alberti C. Coronal measurement of the fetal lateral ventricles: comparison between ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27(1):23-27.
3. Cardoza JD, Goldstein RB, Filly RA. Exclusion of fetal ventriculomegaly with a single measurement: the width of the lateral ventricular atrium. *Radiology* 1988; 169(3):711-714.
4. Almog B, Gamzu R, Achiron R, Fainaru O, Zalel Y. Fetal lateral ventricular width: what should be its upper limit? A prospective cohort study and reanalysis of the current and previous data. *J Ultrasound Med* 2003; 22(1):39-43.
5. Signorelli M, Tiberti A, Valseriati D, Molin E, Cerri V, Groli C, et al. Width of the fetal lateral ventricular atrium between 10 and 12 mm: a simple variation of the norm? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23(1):14-18.
6. Alagappan R, Browning PD, Laorr A, McGahan JP. Distal lateral ventricular atrium: reevaluation of normal range. *Radiology* 1994; 193(2):405-408.
7. Achiron R, Schimmel M, Achiron A, Mashiach S. Fetal mild idiopathic lateral ventriculomegaly: is there a correlation with fetal trisomy? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993; 3(2):89-92.
8. Vergani P, Locatelli A, Strobelt N, Cavallone M, Ceruti P, Paterlini G, et al. Clinical outcome of mild fetal ventriculomegaly. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178(2):218-222.
9. Pilu G, Falco P, Gabrielli S, Perolo A, Sandri F, Bovicelli L. The clinical significance of fetal isolated cerebral borderline ventriculomegaly: report of 31 cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14(5):320-326.
10. Salomon LJ, Ouahba J, Delezoide AL, Vuillard E, Oury JF, Sebag G, et al. Third-trimester fetal MRI in isolated 10- to 12-mm ventriculomegaly: is it worth it? *BJOG* 2006; 113(8):942-947.
11. Morris JE, Rickard S, Paley MN, Griffiths PD, Rigby A, Whitby EH. The value of in-utero magnetic resonance imaging in ultrasound diagnosed foetal isolated cerebral ventriculomegaly. *Clin Radiol* 2007; 62(2):140-144.
12. Benacerraf BR, Shipp TD, Bromley B, Levine D. What does magnetic resonance imaging add to the prenatal sonographic diagnosis of ventriculomegaly? *J Ultrasound Med* 2007; 26(11):1513-1522.
13. Ouahba J, Luton D, Vuillard E, Garel C, Gressens P, Blanc N, et al. Prenatal isolated mild ventriculomegaly: outcome in 167 cases. *BJOG* 2006; 113(9):1072-1079.
14. Benoist G, Salomon LJ, Jacquemard F, Daffos F, Ville Y. The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with cytomegalovirus. *BJOG* 2008; 115(7):823-829.
15. Enders G, Bäder U, Lindemann L, Schalasta G, Daiminger A. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome. *Prenat Diagn* 2001; 21(5):362-337.
16. Van den Hof MC, Wilson RD. Diagnostic Imaging Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; Genetics Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Fetal soft markers in obstetric ultrasound. *J Obstet Gynaecol Can* 2005; 27(6):592-636.
17. Kaplan C. Immune thrombocytopenia in the foetus and the newborn: diagnosis and therapy. *Transfus Clin Biol* 2001; 8(3):311-314.
18. Póvoa AM, Ramalho C, Machado AP, Matias A, Montenegro N. Congenital posthemorrhagic hydrocephalus: a case of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Fetal Diagn Ther* 2007; 22(5):321-324.
19. Elchalal U, Yagel S, Gomori JM, Porat S, Beni-Adani L, Yanai N, et al. Fetal intracranial hemorrhage (fetal stroke): does grade matter? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26(3):233-243.
20. Breeze AC, Dey PK, Lees CC, Hackett GA, Smith GC, Murdoch EM. Obstetric and neonatal outcomes in apparently isolated mild fetal ventriculomegaly. *J Perinat Med* 2005; 33(3):236-240.
21. Signorelli M, Taddei F, Franceschetti L, Palai N, Groli C. Isolated mild ventriculomegaly: outcome in 176 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30:389.
22. Piven J, Arndt S, Bailey J, Haverkamp S, Andreassen NC, Palmer P. An MRI study of brain size in autism. *Am J Psychiatry* 1995; 152(8):1145-1149.

23. Gilmore JH, van Tol J, Kliewer MA, Silva SG, Cohen SB, Hertzberg BS, et al. Mild ventriculomegaly detected in utero with ultrasound: clinical associations and implications for schizophrenia. *Schizophr Res* 1998; 33(3):133-140.
24. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157(1):16-25.
25. Gilmore JH, van Tol JJ, Lewis Streicher H, Williamson K, Cohen SB, Greenwood RS, et al. Outcome in children with fetal mild ventriculomegaly: a case series. *Schizophr Res* 2001; 48(2-3):219-226.
26. Wilhelm C, Keck C, Hess S, Korinthenberg R, Breckwoldt M. Ventriculomegaly diagnosed by prenatal ultrasound and mental development of the children. *Fetal Diagn Ther* 1998; 13(3):162-166.
27. Mercier A, Eurin D, Mercier PY, Verspyck E, Marpeau L, Marret S. Isolated mild fetal cerebral ventriculomegaly: a retrospective analysis of 26 cases. *Prenat Diagn* 2001; 21(7):589-595.
28. Falip C, Blanc N, Maes E, Zaccaria I, Oury JF, Sebag G, et al. Postnatal clinical and imaging follow-up of infants with prenatal isolated mild ventriculomegaly: a series of 101 cases. *Pediatr Radiol* 2007; 37(10):981-989.
29. Melchiorre K, Bhide A, Gika AD, Pilu G, Papageorgiou AT. Counseling in isolated mild fetal ventriculomegaly. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34(2):212-224.
30. Madazli R, Sal V, Erenel H, Gezer A, Ocak V. Characteristics and outcome of 102 fetuses with fetal cerebral ventriculomegaly: experience of a university hospital in Turkey. *J Obstet Gynaecol* 2011; 31(2):142-145.
31. Sethna F, Tennant PW, Rankin J, C Robson S. Prevalence, natural history, and clinical outcome of mild to moderate ventriculomegaly. *Obstet Gynecol* 2011; 117(4):867-876.
32. Weichert J, Hartge D, Krapp M, Germer U, Gembruch U, Axt-Flidner R. Prevalence, characteristics and perinatal outcome of fetal ventriculomegaly in 29,000 pregnancies followed at a single institution. *Fetal Diagn Ther* 2010; 27(3):142-148.
33. Xie AL, Wang YH, Zhao YP, Ye Y, Chen XM, Jin HP, et al. Outcome and prognosis of isolated mild fetal ventriculomegaly in uterus. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2011; 46(6):418-421.
34. Gómez-Arriaga P, Herraiz I, Puente JM, Zamora-Crespo B, Núñez-Enamorado N, Galindo A. Mid-term neurodevelopmental outcome in isolated mild ventriculomegaly diagnosed in fetal life. *Fetal Diagn Ther* 2012; 31(1):12-18.
35. Laskin MD, Kingdom J, Toi A, Chitayat D, Ohlsson A. Perinatal and neurodevelopmental outcome with isolated fetal ventriculomegaly: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 18(5):289-298.
36. Bayley N. Bayley Scales of Infant Development (2. edn). Harcourt Brace: San Antonio, TX, 1993.
37. Griffiths R. The Abilities of Young Children. The Test Agency: High Wycombe, 1984.
38. Bellman M, Lingam S, Aukett A. Schedule of Growing Skills. NFER-Nelson Publishing: Windsor, 1996.