

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA

**MEDICINA MATERNO INFANTILE E DELL'ETA'
EVOLUTIVA
Ciclo XXI**

Settore scientifico disciplinare di afferenza: MED 40

TITOLO TESI

**ACCURATEZZA NELLA DIAGNOSI PRENATALE
DI MALFORMAZIONE FETALE**

Presentata da: Dott.ssa MARIA SEGATA

Coordinatore Dottorato

Relatore

Prof. LUIGI BOLONDI

Prof. NICOLA RIZZO

Esame finale anno 2009

INDICE

INTRODUZIONE	3
PAZIENTI E METODI	7
RISULTATI	9
DISCUSSIONE	15
BIBLIOGRAFIA	18
TABELLE	22

INTRODUZIONE

Le **malformazioni congenite** sono difetti dello sviluppo embriogenetico che alterano la morfologia, l'organizzazione spaziale e la funzionalità di organi o apparati.

Si calcola che il 2-5% dei neonati (vivi e morti) presentino alla nascita malformazioni e, in particolare, il Registro delle malformazioni della Regione Emilia-Romagna (IMER), attivo dal 1978 riporta una prevalenza alla nascita di circa il 2% senza significative variazioni negli anni.

Le malformazioni congenite rappresentano una delle cause maggiori di mortalità infantile, soprattutto in prospettiva.

Nei paesi industrializzati il miglioramento delle condizioni generali di vita, dell'assistenza ostetrica e pediatrica ha determinato una riduzione importante dei decessi legati a cause tradizionali come la prematurità, le infezioni e i traumi ostetrici.

Le malformazioni, invece, si sono rivelate molto più difficili da controllare e la quota di mortalità legata strettamente alle anomalie è aumentata relativamente raggiungendo in molti paesi industrializzati, il 30% di tutti i decessi [1]. Nel 1997 le malformazioni congenite erano responsabili di 495'000 morti in tutto il mondo [1].

La morbilità legata ai difetti congeniti è difficile da quantificare. Sicuramente le anomalie congenite sono la prima causa di ricoveri pediatrici ripetuti, ed esistono pochi dubbi sul fatto che rappresentino una delle cause primarie di handicap.

Le malformazioni congenite si possono presentare in forma isolata o in combinazione. Circa il 3% dei neonati presenta gravi malformazioni isolate [2].

La prognosi delle malformazioni è comunque estremamente variabile in rapporto al tipo delle anomalie e al numero di queste [3]. A partire dagli anni '80 la diagnosi prenatale delle malformazioni è diventata sempre più frequente grazie all'introduzione dell'ecografia ostetrica [4].

Inizialmente le principali ragioni di impiego di questa indagine erano la datazione precisa della gravidanza, la visualizzazione di gravidanze multiple e la localizzazione della placenta. Negli ultimi quindici anni, invece, la ricerca di malformazioni fetali è diventata parte integrante del routinario esame ecografico.

In Europa, vengono effettuate di base una o più indagini ecografiche nel corso della gravidanza, una delle quali intorno alla ventesima settimana finalizzata anche a riconoscere eventuali anomalie fetali ed un'analisi critica dei dati suggerisce che, un esame ecografico standard eseguito intorno a venti settimane, permetta di identificare il 40% o meno delle malformazioni che sarebbero altrimenti riconosciute alla nascita [4].

Negli anni sono stati condotti molti studi multicentrici al fine di valutare l'accuratezza diagnostica dell'esame ecografico di routine del secondo trimestre dimostrando che la sensibilità nell'identificare le anomalie in epoca prenatale è estremamente variabile nei diversi studi andando dal 17-59% [5,6,7,8,9]. L'accuratezza diagnostica dell'ecografia prenatale dipende da molti fattori tra cui l'età gestazionale in cui viene effettuato l'esame, il body mass index, la

quantità di liquido amniotico, la posizione del feto al momento dell'esame, ma soprattutto l'abilità, l'esperienza e la preparazione dell'ecografista.

L'accuratezza diagnostica come le implicazioni cliniche e prognostiche variano enormemente a seconda del tipo e delle anomalie tuttavia i dati relativi all'accuratezza nella diagnosi del tipo specifico e del numero delle malformazioni sono, in realtà, frammentari e limitati.

Manchester et al.(1988) hanno evidenziato come l'ecografia prenatale, presenti limiti importanti nell'inquadramento delle anomalie. Nel loro studio, infatti, un terzo dei casi presentava alla nascita malformazioni addizionali rispetto a quelle visualizzate dall'ecografia prenatale [10]

Questo aspetto riveste una particolare importanza, in quanto la frequenza delle anomalie multiple è elevata e la malformazione identificata in prima istanza, all'indagine prenatale, potrebbe essere soltanto l'epifenomeno più evidente di un quadro più complesso.

Le implicazioni pratiche sono facilmente comprensibili.

Spesso la diagnosi delle anomalie è fatta nel secondo trimestre di gravidanza, quando esiste per la coppia la possibilità di una interruzione volontaria di gravidanza.

La decisione a questo proposito dipende da diversi fattori, ma soprattutto dal consiglio prenatale. Il livello di precisione della diagnosi, e la probabilità che alle anomalie individuate se ne associno altre, che potrebbero influenzare la prognosi, diventano elementi cruciali. I lavori scientifici su questo argomento sono pochi e alcuni studi, soprattutto basati sull'autopsia di feti abortiti o nati in

epoca prenatale, suggeriscono nel complesso una affidabilità elevata dell'ecografia prenatale, ma riportano comunque discordanze nell'ordine del 10% dei casi [11;12; 13; 14; 15]

L'**obiettivo** di questo studio è quello di valutare l'accuratezza dell'ecografia prenatale nella diagnosi delle malformazioni fetali isolate. A questo scopo è stato effettuato un confronto tra i dati ecografici prenatali e il follow-up postnatale o postmortem di un largo gruppo di casi.

PAZIENTI E METODI

Lo studio è stato condotto retrospettivamente su un gruppo di pazienti con feti malformati che sono stati seguiti presso il centro di Medicina dell'Età Prenatale del policlinico S.Orsola-Malpighi dal Gennaio 2002 al Dicembre 2007.

Sono stati utilizzati i seguenti criteri di selezione:

- diagnosi prenatale di malformazione fetale presso l'Unità Operativa di Medicina dell'Età Prenatale;
- parto o aborto eseguito presso la stessa sede.

Per ogni caso è stato ottenuto un dettagliato follow-up.

I dati derivati dalle autopsie, dalle indagini postnatali: cliniche, strumentali, laboratoristiche, citogenetiche e da interventi chirurgici, sono stati confrontati con le diagnosi ecografiche prenatali.

Durante il periodo in cui è stato eseguito lo studio gli strumenti ecografici utilizzati sono stati il Technos (Esaote, Genova, Italia) e il Voluson Expert 730 (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI) con sonde da 3.5-7.5 MHz. L'esame ecografico è stato eseguito sempre da ecografisti esperti utilizzando la tecnica transaddominale e quella transvaginale, quando era presente un'anomalia cardiaca fetale è stata eseguita un'ecocardiografia esperta insieme ai cardiologi pediatri. In molte occasioni è stata eseguita l'ecografia tridimensionale ed in alcuni la RMN fetale per completare la diagnosi.

Successivamente tutti i casi con una diagnosi prenatale definitiva di più di una malformazione e/o con anomalia cromosomica associata

o altrimenti persi al follow – up sono stati esclusi dal gruppo di studio ottenendo così un gruppo di feti con una presumibile malformazione isolata.

RISULTATI

Nel periodo compreso tra Gennaio 2002 e Dicembre 2007 sono stati diagnosticati in epoca prenatale 616 casi di malformazione fetale. 332 casi sono stati esclusi per la presenza di anomalie multiple, per la mancata esecuzione della autopsia o per l'epoca gestazionale precoce o per il rifiuto da parte della paziente ed altri casi sono stati persi al follow-up.

Il gruppo di studio pertanto ha compreso 284 feti con una presunta malformazione isolata. In un caso l'anomalia è regredita *in utero*.

L'elenco dettagliato del tipo di anomalia isolata suddivisa per apparati, il loro numero e le relative percentuali sono riportate in tabella 1.

L'epoca gestazionale media alla diagnosi prenatale era 26 settimane \pm 6,4 giorni con un intervallo compreso tra 12 e 39 settimane. In 70 (25%) casi i genitori hanno deciso per l'interruzione volontaria di gravidanza. Di 212 (75%) gravidanze portate avanti, ci sono stati 83 (29%) parti spontanei con epoca gestazionale media di 39 settimane (intervallo 33-41 settimane) e 129 (46%) tagli cesarei con epoca gestazionale media di 37 settimane (intervallo 25-41 settimane). Una paziente ha abortito a 15 settimane spontaneamente.

Il confronto tra la diagnosi prenatale e i dati postnatali e quelli ricavati dall'autopsia ha dimostrato che in 251 su 283 (88,7%) feti è stata confermata la diagnosi di malformazione isolata, in dettaglio: 33 (12%) casi di anomalie del sistema nervoso centrale, 96 (34%)

casi di anomalia cardiovascolare, 29 (10%) casi di anomalia toracica, 13 (5%) casi di anomalia gastro-intestinale, 43 casi di anomalia genitourinaria (15%), 13 casi di anomalia scheletrica (5%), anomalie facciali in 3 casi (1%) ed altri difetti misti in 22 casi (8%) (tabella 2).

Di 283 casi, 8 feti (2,8%) sono risultati essere Falsi Positivi: 7 casi di sospetta coartazione istmica della aorta e un caso di sospetto difetto del setto interventricolare. Nessun feto ne era affetto alla diagnosi (tabella 2)

In 24 casi su 283 (8,5%) sono state diagnosticate successivamente altre anomalie associate (Tabella 2). In sedici casi le anomalie identificate dopo la nascita o all'autopsia erano lievi e/o non avrebbero modificato la prognosi: 6 casi di cardiopatia (difetto del setto atrio-ventricolare, tachiaritmia, ipoplasia del cuore sinistro, cuore univentricolare, coartazione aortica e tronco arterioso), 3 casi di anomalia del sistema nervoso centrale (2 agenesie del corpo calloso, 1 spina bifida), 2 casi di anomalie del sistema genitourinario (agenesia renale e displasia renale), 2 casi di onfalocele, un caso di artrogriposi, un caso di teratoma sacrococcigeo e un caso di arteria ombelicale singola. Tutte queste con le relative anomalie associate identificate successivamente sono mostrate in dettaglio in Tabella 3. In 8 casi (2,8%) le malformazioni severe individuate dopo la nascita o all'autopsia hanno cambiato la prognosi (tabella 4).

In una paziente secondigravida primipara di 27 anni, inviata al nostro centro per anomalie multiple, l'ecografia esperta ha diagnosticato un ernia diaframmatica sinistra nel feto con cariotipo normale. Dopo la nascita, avvenuta attraverso il taglio cesareo,

nella bimba di 2600 grammi si è riscontrato all'ecografia e alla RMN anche un'ipoplasia del corpo calloso con associata ventricolomegalia.

In un'altra paziente quartigravida secondipara di 45 anni, ricoverata in reparto a 31 settimane per diabete gestazionale e polidramnios, il feto era affetto da ernia diaframmatica sinistra. Non è stato eseguito cariotipo fetale per volontà della coppia. Il parto, avvenuto a 37 settimane con taglio cesareo, ha dato alla luce un neonato maschio di 2400 grammi che immediatamente è stato ricoverato in terapia intensiva neonatale (TIN). Gli esami clinici e strumentali postnatali e l'analisi del cariotipo hanno dimostrato un difetto del setto interventricolare e del setto interatriale, atrofia cerebrale e un'anomalia cromosomica simil Edward's syndrome: 46, XY, der(18) add (18) (pter) dup(18) (q12.1;q21.2). ish der(18) del(18) (pter) dup (18) (q22;qter) dup (18) (q12.1;q21.2) (wcp18+,tel18q++,tel18p-). Successivamente il bambino è deceduto a due mesi di vita per insufficienza cardiocircolatoria.

Nel terzo caso, una paziente primigravida di 43 anni inviata nel nostro centro a 22 settimane per una lieve ipercogenicità intestinale, l'esame ultrasonografico dettagliato ha identificato un'agenesia renale destra. La bimba nata da taglio cesareo a 38 settimane con peso di 3500 grammi è deceduta subito dopo la nascita per atresia tracheale congenita. L'autopsia oltre a identificare la causa del decesso ha rivelato altre anomalie associate: persistenza della vena cava di sinistra, piede sinistro torto, agenesia ovarica bilaterale, ipoplasia uterina e volvolo intestinale.

Un'arteria ombelicale singola fetale è stata diagnosticata all'esame di routine del terzo trimestre in una paziente primigravida di 33 anni. Successivamente la paziente ha eseguito a 36 settimane di gestazione un taglio cesario elettivo che ha portato alla nascita di una bambina di 2290 grammi ricoverata in terapia intensiva neonatale (TIN). Gli esami postnatali hanno identificato altre anomalie associate: dimorfismi facciali (accorciamento delle ossa frontali), ipoacusia bilaterale, 11 coste, displasia bilaterale congenita della anca, piede torto bilaterale, rene a ferro di cavallo e l'esame del cariotipo ha identificato una delezione del braccio lungo del cromosoma 5 (5p-).

Nel quinto caso una paziente primigravida di 28 anni inviata al nostro centro per una sospetta malformazione di Dandy Walker a 21 settimane ha eseguito un esame neurosonografico dettagliato che ha dimostrato una cisti di Blake a livello della fossa cranica posteriore confermata anche alla RMN fetale a 22 e 32 settimane di gestazione. Il cariotipo fetale eseguito è risultato euploide. A 31 settimane la paziente è stata ricoverata nel nostro reparto per restrizione di crescita fetale e dopo 3 settimane è stata sottoposta a taglio cesareo elettivo dando alla luce un bimbo di 1600 grammi trasferito in terapia intensiva neonatale (TIN). Durante il ricovero neonatale sono state diagnosticate anomalie facciali, oculari, neuromuscolari e scheletriche (microcefalia, fronte sfuggente, appiattimento nasale, micrognazia, microstomia, filtro nasale lungo e protrusione del labbro superiore, impianto basso delle orecchie, ipotonia assiale e contrattura in flessione degli arti inferiori,

cifoscoliosi). E' stata pertanto sospettata la Sindrome Cerebro-Oculo-Facio-Scheletrica (COFS).

Una paziente primigravida di 29 anni riferita al nostro centro per sospetta cardiopatia fetale ha eseguito un ecocardiografia che ha diagnosticato a 22 settimane una coartazione istmica della aorta. L'esame del cariotipo non è stato eseguito per volontà della coppia. Il monitoraggio ecografico ha identificato polidramnios e successivamente la paziente è ricoverata per rottura prematura precoce delle membrane a 33 settimane. La bimba nata di 2210 grammi è stata ricoverata in terapia intensiva neonate (TIN) e durante il ricovero sono state identificate altre anomalie: coloboma, atresia delle coane, grave ritardo di crescita, anomalie alle orecchie, reflusso gastroesofageo. La sindrome di CHARGE è stata diagnosticata e attualmente la bimba di un anno di età è affetta da un grave ritardo psicomotorio.

Nel settimo caso un esame di routine ha diagnosticato una coartazione aortica fetale con difetto del setto interventricolare in una terzigravida primipara di 41 anni, confermata all'ecocardiografia esperta. A 36 settimane di gestazione il feto ha sviluppato restrizione di crescita pertanto è stato eseguito a 38 settimane un taglio cesareo con la nascita di un bimbo di 2080 ricoverato in cardiologia pediatrica. Le indagini postnatali hanno rilevato dimorfismi facciali ed ipospadia. Attualmente il bimbo di 11 mesi di età è affetto da ritardo psicomotorio.

Nell'ultimo caso una paziente secondigravida primipara è stata inviata nel nostro centro per polidramnios a 35 settimane di gestazione. L'esame ecografico esperto ha rilevato labiopalatoschisi

bilaterale con polidramnios severo e successivamente la paziente è stata ospedalizzata.

Il taglio cesareo eseguito a 37 settimane ha portato alla nascita di un bimbo di sesso maschile di 3100 grammi immediatamente trasferito in terapia intensiva neonatale (TIN). Le indagini postnatali hanno dimostrato: disfunzione esofagea, ipospadia e difetto del setto interventricolare. Il bambino è stato sottoposto a riparazione chirurgica del difetto facciale e del reflusso gastroesofageo. Attualmente ha 2 anni di età ed è affetto da ritardo psicomotorio ed seguito da un logopedista per problemi di disfunzione del linguaggio. Solo attraverso l'analisi genetica è stata diagnosticata infine la sindrome di Opitz.

DISCUSSIONE

L'ecografia per la diagnosi di anomalie fetali, si è ormai ben integrata nella pratica ostetrica ed occupa un ruolo di primo piano nell'assistenza alla gravidanza [11]. Il riscontro prenatale di una malformazione è ormai un evento comune.

Sulla base della diagnosi, i genitori vengono informati della prognosi e a questo punto esistono diverse alternative di comportamento che comprendono l'aborto selettivo, oppure la prosecuzione della gravidanza e il trattamento del feto.

Tuttavia, i dati relativi alla precisione diagnostica della metodica ecografia sono ancora limitati.

Studi presenti in letteratura hanno riportato che circa il 37% di questi feti mostrano alla nascita altre anomalie addizionali non diagnosticate *in utero* [10].

In particolare la diagnosi prenatale di una singola malformazione è un elemento cruciale in quanto la malformazione può essere realmente una entità singola o in alcuni casi essere parte di un quadro polimalformativo più complesso e/o sindromico. La capacità pertanto di escludere altre anomalie associate all'esame prenatale in questi casi incide significativamente per la prognosi prenatale e ovviamente nel counselling alla coppia.

I pochi studi presenti in letteratura che hanno valutato l'accuratezza della diagnosi prenatale nell'identificare una malformazione isolata sono stati condotti confrontando i dati ecografici prenatali con quelli derivati dalla autopsia fetale. In questi, il 90% delle malformazioni

fetali isolate sono state confermate dai controlli postnatali [12; 13; 14; 15].

Anche nella nostra esperienza la diagnosi di malformazione isolata è stata confermata nel 88,7% dei casi .

Gli 8 falsi positivi (2,8%) erano tutti riferibili alla diagnosi di coartazione istmica dell'aorta tranne uno che era un presunto difetto del setto interventricolare. La coartazione istmica della aorta viene sospettata generalmente per segni indiretti nel terzo trimestre, come ad esempio la predominanza delle sezioni cardiache destre e la presenza di un ridotto istmo aortico. I falsi positivi sono spesso riportati e in generale la diagnosi è solo formulata in modo presuntivo [16; 17; 18; 19; 20].

Le malformazioni che sono state riscontrate in aggiunta a quelle isolate sono eterogenee e comprendono anomalie scheletriche e viscerali.

Nella maggior parte dei casi le anomalie aggiuntive non erano tali da influire sulla prognosi. Si trattava in effetti o di anomalie lievi come piccoli difetti dei setti cardiaci, oppure di difetti gravi ma nel contesto di quadri comunque estremamente severi e con caratteristiche tali da ostacolare l'esame ecografico, come ad esempio l'agenesia renale.

Solo in 8 (2,8%) casi le malformazioni che sono state riscontrate in epoca postnatale hanno influito sull'esito clinico determinando una prognosi più severa rispetto a quella prevista in epoca prenatale

L'ecografia prenatale consente un'analisi molto dettagliata dell'anatomia fetale, ma presenta alcuni limiti. Questi sono legati in parte ai limiti fisici della metodica (anomalie di piccole dimensioni

non sono dimostrabili) e in parte alla storia naturale delle malformazioni, che non sempre sono chiaramente manifeste nel corso della vita intrauterina [25].

In **conclusione** la nostra esperienza in un gruppo molto ampio di casi suggerisce che la diagnosi prenatale delle malformazioni fetali isolate ha una accuratezza intorno al 90%. Esiste una probabilità piccola ma tangibile, nell'ordine del 3%, che il quadro complessivo alla nascita si riveli più severo rispetto a quello previsto in epoca prenatale. Questi dati sono particolarmente rilevanti per il consiglio che viene offerto alle coppie che hanno una diagnosi prenatale di una malformazione fetale presumibilmente isolata.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. *World health Report 1998*. Geneva: WHO, 1998; 43-47.
2. Charles H. Rodeck, Martin J Whittle *Fetal Medicine. Basic science and clinical practice*. Cap. Ultrasound screening for fetal abnormalities.
3. F. A. Catione, A. Ianniruberto, P. Mastrantonio *Prima hominis imago. Ostetricia per immagini*. Cap. Difetti congeniti.
4. G. Pilu *La diagnosi ecografica prenatale delle malformazioni nel secondo trimestre di gravidanza: stato dell'arte e analisi critica delle esperienze disponibili*. Bollettino SIEOG; ottobre 2004.
5. E. Garne et al. *Prenatal Diagnosis of severe structural congenital malformations in Europe* *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005; 25: 6-11
6. Levi S, Schaaps JP, De Havay P, Defoort P *End- result of routine ultrasound screening for congenital anomalies: the Belgium multicentre study 1984-92*. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 366-371
7. Ewigman BG, Crane JP, Frigoletto FD, LeFevre ML, Bain RP, Mc Nellis D and the RADIUS Study Group *Effect of Prenatal Ultrasound Screening on Perinatal Outcome*. *N. Engl. Med. J.* 1993; 329: 821-827
8. Crane JP, LeFevre ML, Winborn RC et al. and the RADIUS Study Group *A Randomized Trial of Prenatal Ultrasonographic Screening: Impact on Detection, Management and Outcome*

- of Anomalous Fetuses*. Am. J. Obstet Gynecol. 1994; 171: 392-399.
9. Levi S, Hyjazi Y, Schaaps JP, Defoort P, Coulon R, Buekens P. *Sensitivity and specificity of routine antenatal screening for congenital anomalies by ultrasound: the Belgian multicentric study*. Ultrasound Obstet Gynecol 1991; 1: 102-110
 10. David K. Manchester et al. *Accuracy of ultrasound diagnoses in pregnancies complicated by suspected fetal anomalies*. Prenat Diagn 1988; 8: 109-117
 11. C.V. Isaksen, S.H. Eik-Nes, H.G. Blaas and S. Torp *Comparison of prenatal ultrasound and post-mortem findings in fetus and infants with central nervous system anomalies*. Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 11: 246-253
 12. Nina Johns, Wasim Al-Salti, Philip Cox, Mark D. Kilby *A comparative study of prenatal ultrasound findings and post-mortem examination in a tertiary referral centre*. Prenat Diagn 2004; 24: 339-346.
 13. C.V. Isaksen, S.H. Eik-Nes, H.G. Blaas, E. Tegnander and S. Torp *Comparison of prenatal ultrasound and post-mortem findings in fetuses and infants with congenital heart defects*. Ultrasound Obstet Gynecol 1999; 13:117-126
 14. C.V. Isaksen, S.H. Eik-Nes, H.G. Blaas, S.H. Torp, C.B. Van Der Hagen and E. Ormerod *A correlative study of prenatal ultrasound and post-mortem findings in fetuses and infants with an abnormal karyotype*. Ultrasound Obstet Gynecol 2000; 16: 37-45

15. C. V. Isaksen, S.H. Eik-Nes, H.G. Blaas and S.H. Torp *Fetuses and infant with congenital urinary system anomalies: correlation between prenatal ultrasound and post-mortem findings.* Ultrasound Obstet Gynecol 2000; 15: 177-185
16. A. Perolo, D. Prandstraller, T. Ghi, G. Gargiulo, O. Leone, L. Bovicelli and G. Pilu *Diagnosis and management of fetal cardiac anomalies: 10 years of experience at a single institution.* Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 18:615-618
17. A. Shub, C. Ward, A. Lee-Tannock, R. Justo and R. Cincotta *Fetal echocardiography: are we getting it right?* Prenat Diagn 2004; 24: 972-976
18. Achiron R., Glaser J., Gelernter I., Hegesh J., Yagel S. *Extended fetal echocardiographic examination for detecting cardiac malformations in low risk pregnancies.* Br Med J 1992; 304: 671-4
19. Bromley B., Estroff JA., Sanders SP., Parad R., Roberts D., Frigoletto FD., Benacerraf BR. *Fetal echocardiography: accuracy and limitations in a population at high and low risk for heart defects.* Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 1473-81
20. Chang AC, Huhta JC, Yoon GY et al. *Diagnosis, transport and outcome in fetuses with left ventricular outflow tract obstruction.* J Thorac. Cardiovasc. Surg. 1991; 102: 841-848.
21. Pilu G, Sandri F, Perolo A, Pittalis MC, Grisolia G, Cocchi G, Foschini MP, Salvioli GP, Bovicelli L. *Sonography of fetal agenesis of the corpus callosum: a survey of 35 cases.* Ultrasound Obstet Gynecol 1993; 3: 318-329

22. P. Volpe, D. Paladini, M. Resta, A. Stanziano, M. Salvatore, M. Quarantelli, V. De Robertis, A. L. Buonadonna, G. Caruso and M. Gentile *Characteristics, associations and outcome of partial agenesis of the corpus callosum in the fetus*. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006 May;27(5):509-16
23. Gupta JK, Litford RJ *Assessment and management of fetal agenesis of the corpus callosum*. *Prenat. Diagn*. 1995; 15: 301-312.
24. Moutard ML, Kieffer V et al. *Agenesis of corpus callosum: prenatal diagnosis and prognosis*. *Childs Nerv Syst* 2003; 19: 471-476
25. T. Ghi, A. Perolo, C. Banzi, G. Contratti, B. Valeri, L. Savelli, G. P. Morselli, L. Bovicelli and G. Pilu *Two-dimensional ultrasound is accurate in the diagnosis of fetal craniofacial malformation*. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 543-551

Tab 1. Type of isolated malformations prenatally detected (number of cases and relative percentage)

Type of malformation	Cases (n =283)	%
CNS defects	37	13
Ventriculomegaly or hydrocephaly	10	
Spina bifida	4	
Agenesis/ipoplasia of the corpus callosum	6	
Dandy-Walker complex/ Blake's pouch	6	
Anencephaly/acrania	3	
Holoprosencephaly	1	
Others	7	
Cardiovascular defects	112	40
Coarctation of aorta	24	
Complex	11	
Univentricular Heart.	12	
Tetralogy of Fallot	10	
Pulmonary hypoplasia/atresia stenosis	11	
Transposition of the great arteries	9	
Hypoplastic left ventricle	7	
Double outlet right ventricle	10	
Atrioventricular septal defect	5	
Arterovenous malformations	5	
Truncus arteriosus	5	
Rhabdomyoma	1	
Tachyarrhythmias	2	
Thoracic defects	30	11
Diaphragmatic hernia	14	
Cystic adenomatoid malformation	11	
Pulmonary sequestration	4	
Hydrothorax	1	
Gastrointestinal defects	15	5
Exomphalos	4	
Gastroschisis	5	
Others	6	
Genitourinary defects	46	16
Pyelectasia/hydronephrosis	19	
Dysplastic kidneys	10	
Ovaric cyst /kidney's mass	7	
Renal agenesis	5	
Megacystis	3	
Duplication of renal pelvis and ureter	2	
Skeletal defects	14	5
Club foot	4	
Thanatophoric dysplasia	2	
Arthrogryposis	4	
Hypophosphatasia	1	
Achondroplasia	2	
Radial aplasia	1	
Facial defects	4	1
Cleft lip and palate	3	
Micrognathia	1	

Miscellaneous	25	9
Lymphangioma, teratoma	8	
Cystic hygroma	3	
Single umbilical artery	5	
Umbilical cord cyst	4	
Others	5	

Tab 2. Prenatal and postnatal diagnosis of 283 isolated malformations.

	Prenatal diagnosis	Postnatal or postmortem diagnosis		
		Isolated malformation	False positive	Multiple anomalies
CNS defects	37	33	-	4
Cardiovascular defects	112	96	8	8
Thoracic defects	30	28	-	2
Gastrointestinal defects	15	13	-	2
Genitourinary defects	46	43	-	3
Skeletal defect	14	13	-	2
Facial defects	4	3	-	1
Miscellaneous	25	22	-	2
Total	283	251(88.7%)	8 (2.8%)	24 (8.5%)

Tab 3. Cases where additional malformations wouldn't have changed the prognosis.

Cases	GA	Prenatal ultrasound findings	Postnatal or postmortem additional findings	outcome
1	22	Atrioventricular septal defect	Dysmorphic face	TOP
2	30	Tachyarrhythmias	Club foot	C/S at 34 weeks
3	22	Hypoplastic left heart	Micrognathia	TOP
4	14	Exomphalos	Unilateral renal agenesis	TOP
5	12	Exomphalos	Atrioventricular septal defect	C/S at 38 weeks
6	19	Renal agenesis	Multiple anomalies (ACC, hypoplastic cerebellum, ectrodactylia, SUA, anal atresia, ambiguous genitalia)	TOP
7	22	Spina bifida	Adrenal agenesis	TOP
8	20	Arthrogryposis	Intestinal volvulus	TOP
9	22	ACC	Dandy Walker Syndrome	TOP
10	21	SUA	ASD	C/S at 31 weeks
11	15	Sacrocoogygeal teratoma	OEIS complex	SA at 15 weeks
12	25	Coarctation of aorta	ASD, bicuspid aortic valve	C/S at 37 weeks
13	22	Univentricular heart	Dysmorphic face	TOP
14	22	Truncus arteriosus	Auricular appendages	TOP
15	21	Dysplastic kidneys	Bilateral adrenal gland agenesis/hypoplasia	TOP
16	21	ACC	Unilateral hydronephrosis	TOP

GA: gestational age, TOP: termination of pregnancy; C/S: caesarian section; ACC: corpus callosum agenesis; SUA: single umbilical artery; ASD: atrioventricular septal defect ; OEIS: omphalocele, extrophy of the bladder, imperforate anus, spinal abnormalities, SA: spontaneous abortion;

Tab 4. Cases where additional malformations would have changed the prognosis.

Cases	GA	Prenatal ultrasound findings	Postnatal or postmortem additional findings	outcome
1	23	Diaphragmatic hernia	hypoplasia of the corpus callosum with mild ventriculomegaly	C/S at 36 weeks alive
2	25	Diaphragmatic hernia	Edwards like Syndrome, VSD, ASD, cerebral atrophy, chromosomal aberration(*)	C/S at 39 weeks NND
3	22	Right renal agenesis	Multiple anomalies (tracheal atresia with TE fistula, club foot, bilateral ovarian agenesis, hypoplasia of uterus, intestinal volvulus)	C/S at 37 weeks NND
4	35	Umbilical cord cyst	Multiple anomalies (club foot craniofacial anomalies, horse kidneys, bilateral hypoacusia), del 5q-COFS Syndrome	C/S at 36 weeks alive
5	21	Blake's pouch.	COFS Syndrome	C/S at 34 weeks alive
6	22	Coarctation of aorta	CHARGE Syndrome	S/D at 33 weeks alive
7	22	Coarctation of aorta	ASD, dysmorphic face, hypospadias	C/S at 38 weeks alive
8	36	Cleft lip and palate	Opitz Syndrome	C/S at 37 weeks alive

GA: gestational age, VSD: ventricular septal defect, ASD atrial septal defect; NND: neonatal death; TE: tracheoesophageal fistula, COFS: cerebroocular facioskeletal syndrome; CHARGE: coloboma of the eye, heart defects, atresia of the choanae, retarded mental and growth development, genital anomalies, ear anomalies; *46, XY, der(18)add(18)(pter)dup (18)(q12.1;q21.2).ish der(18) del(18) (pter)dup(18)(q22;qter)dup(18)(q12.1;q21.2) (wcp18+,tel18q++,tel18p-).