

DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE MEDICHE  
GENERALI E SCIENZE DEI SERVIZI

Ciclo XXXIII

Settore Concorsuale: 06/H1

Settore Scientifico Disciplinare: MED/40

RUOLO DELLA RISONANZA MAGNETICA PRENATALE IN  
FETI CON VENTRICOLOMEGALIA ISOLATA NELL'ERA  
DELLA NEUROSONOGRAFIA: UNO STUDIO  
MULTICENTRICO

Presentata da: **Dott.ssa Ginevra Salsi**

Coordinatore Dottorato

**Prof. F. Piscaglia**

Supervisore

**Prof. G. Pilu**

Esame finale anno 2021

## **Abstract**

**Obiettivi:** Analizzare, in feti con riscontro all'ecografia prenatale di ventricolomegalia isolata lieve o moderata, il ruolo della risonanza magnetica fetale (RM) nell'identificazione di ulteriori anomalie cerebrali associate. Determinare se l'incidenza di tali anomalie associate sia correlata al grado ed alla lateralità della ventricolomegalia; stimare l'incidenza di anomalie associate diagnosticabili solo dopo la nascita e non identificate dalle metodiche di diagnostica prenatale (RM ed ecografia).

**Metodi:** Studio multicentrico, retrospettivo, di coorte, che ha coinvolto 15 centri in Italia, Regno Unito e Spagna. Sono state incluse donne in gravidanza sottoposte a risonanza magnetica dopo riscontro alla neurosonografia multiplanare di ventricolomegalia apparentemente isolata, fra gennaio 2010 e marzo 2019. Lo scopo principale è stato stabilire la prevalenza di anomalie del sistema nervoso centrale (SNC) individuabili esclusivamente tramite RM e confermate alla nascita. Come scopo secondario si è voluto stimare l'incidenza di anomalie aggiuntive identificate esclusivamente alla nascita e non diagnosticate con l'imaging prenatale (sia ecografia che RM). Sono state inoltre eseguite analisi di sottogruppi sulla base dell'epoca gestazionale a cui è stata eseguita la risonanza magnetica (prima vs dopo le 24 settimane di gravidanza), della lateralità della ventricolomegalia (mono vs bilaterale) e della severità della dilatazione (lieve vs moderata).

**Risultati:** sono stati inclusi 556 feti con diagnosi ecografica di ventricolomegalia isolata. L'età materna media è risultata  $32.0 \pm 5.9$  anni, il BMI medio  $24.6 \pm 4.1$  kg/m<sup>2</sup>. L'epoca gestazionale media al momento della RM è stata  $26.7 \pm 4.4$  settimane, con il 30.9% degli esami eseguito prima delle 24 settimane di gravidanza e il 69.1% ad un'epoca uguale o successiva alla 24<sup>a</sup> settimana. Dei feti inclusi nello studio, il 36.5% (95% CI 32.6-40.4; 203/556) era affetto da VM bilaterale, il 63.5% (95% CI 59.4-67.4; 353/556) monolaterale. La VM è stata classificata come lieve (10-12 mm) nell'80.0% dei casi (95% CI 76.5-83.2; 445/556) e moderata (13-15 mm) nel 20.0% (95% CI 16.9- 23.5; 111/556). I risultati della regressione logistica hanno evidenziato che il BMI materno (OR: 0.85, 95% CI 0.7- 0.99, p= 0.030), la presenza di VM moderata (OR: 5.8, 95% CI 2.6-13.4, p<0.001) e l'epoca esatta di esecuzione della RM dopo la 24<sup>a</sup> settimana (OR: 4.1, 95% CI 1.1-15.3, p= 0.038) risultano associati in maniera indipendente con la probabilità di individuare anomalie aggiuntive alla RM.

**Conclusioni:** Fra i feti con ventricolomegalia apparentemente isolata valutati mediante neurosonografia multiplanare, la percentuale di anomalie associate non diagnosticate con l'ecografia e riscontrate esclusivamente alla risonanza magnetica fetale è risultata più bassa di quanto precedentemente riportato in letteratura. La maggior parte dei difetti evidenziati tramite RM rientra nelle categorie dei disordini della migrazione neuronale e delle emorragie, particolarmente difficili da diagnosticare all'ecografia. Resta quindi opportuno proporre l'esecuzione di risonanza magnetica fetale in caso di riscontro di ventricolomegalia apparentemente isolata, sebbene le pazienti possano essere rassicurate riguardo la percentuale relativamente bassa di anomalie associate identificate da tale metodica.

## 1- INTRODUZIONE

1.1- L'ecografia per la diagnosi delle malformazioni fetali

1.2- La diagnosi prenatale delle anomalie del sistema nervoso centrale

1.3- La ventricolomegalia cerebrale fetale

1.4- Il ruolo della risonanza magnetica prenatale nell'era della neurosonografia fetale

## 2- OBIETTIVI DELLO STUDIO

### 3- MATERIALI E METODI

3.1- Disegno dello studio

3.2- Criteri di inclusione

3.3- Criteri di esclusione

3.4- Outcome e Metodi

3.5- Analisi statistica

## 4- RISULTATI

## 5- DISCUSSIONE

## 6- BIBLIOGRAFIA

## **1- INTRODUZIONE**

### **1.1 L'ecografia per la diagnosi delle malformazioni fetali**

Le anomalie congenite colpiscono circa il 2% dei nati vivi. Molte di queste anomalie sono sospettate in epoca prenatale a seguito di un esame ecografico, oppure diagnosticate mediante test invasivi come villocentesi o amniocentesi [1]. Nella maggior parte dei Paesi alle donne in gravidanza viene offerta l'esecuzione di uno screening ecografico del I trimestre e di una ecografia nel II trimestre (19-21 settimane) per la ricerca delle malformazioni. Il numero ed il tipo delle anomalie evidenziabili prima della nascita dipende dai test disponibili, dalla loro accuratezza, dalla qualità dei macchinari e dall'esperienza dell'operatore. Questi fattori subiscono continue modifiche e variano grandemente fra i diversi centri per la diagnosi prenatale. E' difficile definire con precisione la percentuale di anomalie diagnosticate in epoca prenatale sul totale dei feti realmente affetti, tuttavia alcuni dati ci vengono forniti dal registro Eurocat [1], che riporta per la regione Emilia Romagna una proporzione complessiva del 28% (Fig. 1). Bisogna però tenere conto che tale dato include sia anomalie ecografiche che genetiche, e va quindi contestualizzato in questo senso.

All Anomalies (Excluding genetic conditions)

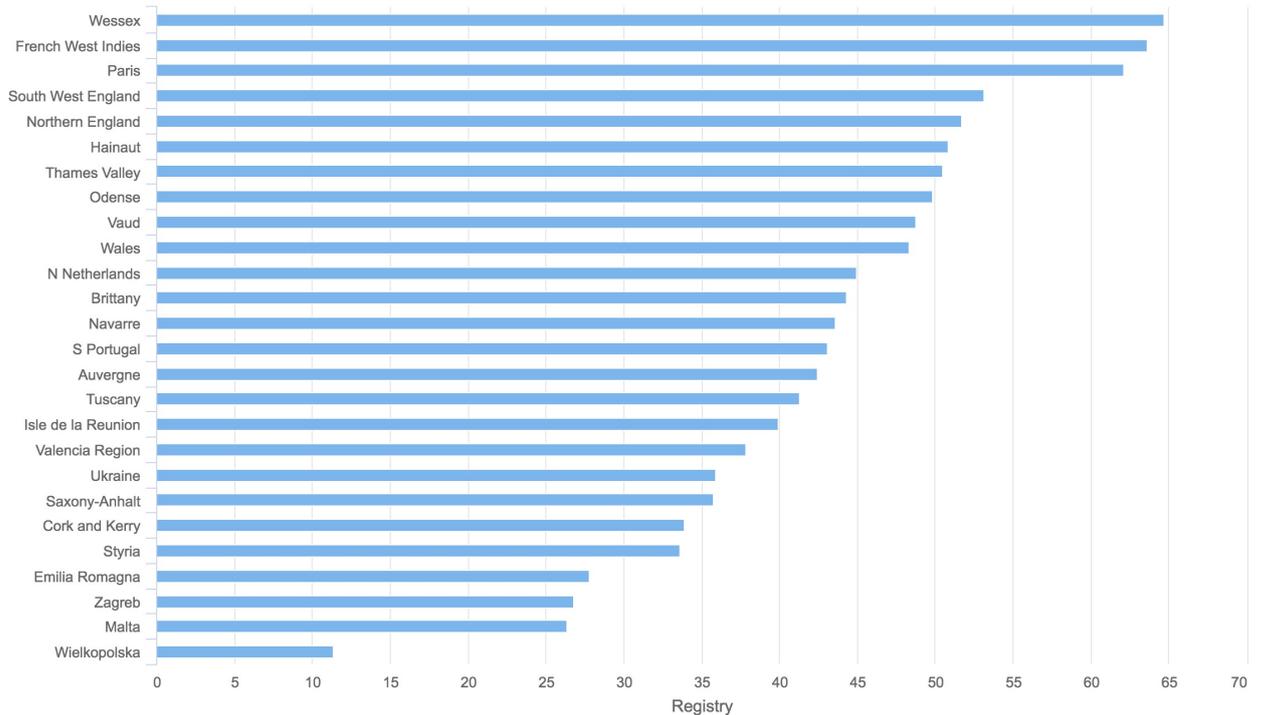
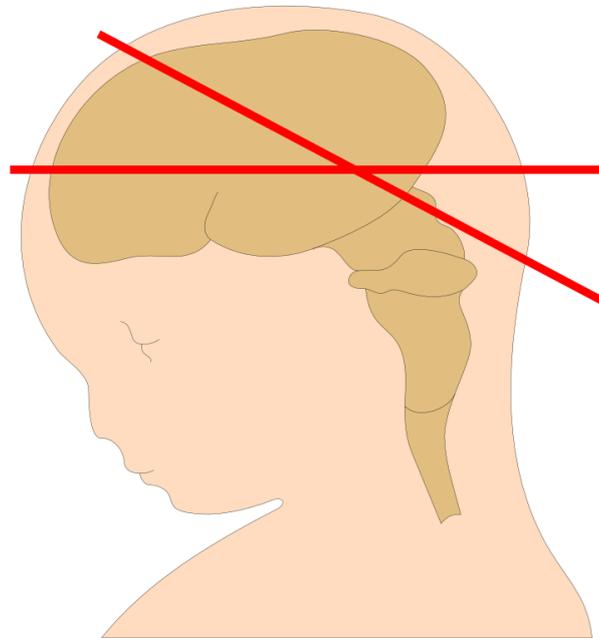


Fig. 1- *Proporzione di anomalie congenite diagnosticate in epoca prenatale in diverse regioni europee. Fonte EUROCAT. 2019.*

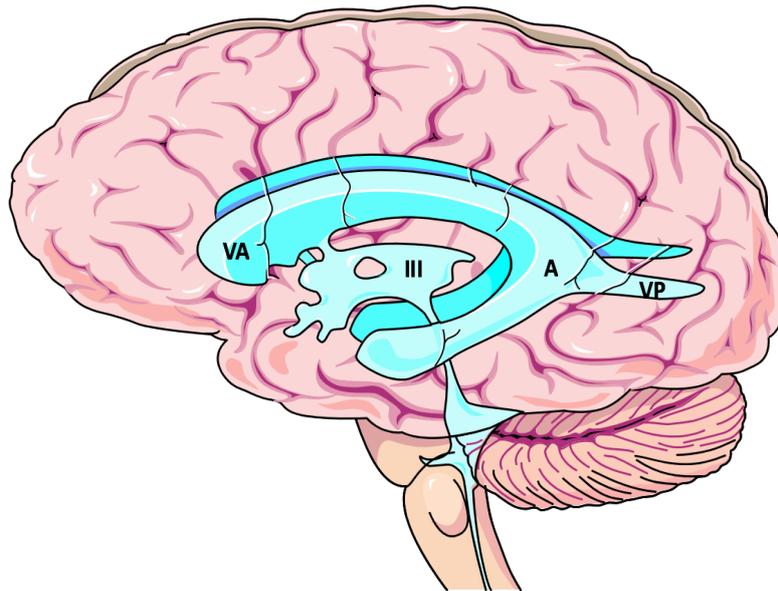
## 1.2 La diagnosi prenatale delle anomalie del sistema nervoso centrale

L'ecografia transaddominale (e talvolta transvaginale), ed in particolare l'ecografia morfologica eseguita a 19-21 settimane, è la metodica di scelta per la valutazione del sistema nervoso centrale (SNC) fetale, tramite lo studio sia della testa che della colonna vertebrale. Due piani assiali, quello trans-ventricolare e quello trans-cerebellare, vengono routinariamente utilizzati per la valutazione dell'integrità anatomica dell'encefalo fetale (Figure 2-5). Le strutture che dovrebbero essere osservate nel corso di tale valutazione sono i ventricoli cerebrali laterali, il cervelletto e la cisterna magna (CM), i talami, il cavo del setto pellucido (CSP) ed il corpo calloso. Si dovrebbe inoltre porre attenzione alla forma del calvario, alla continuità della linea mediana ed alla uniformità del parenchima cerebrale. Nel piano trans-ventricolare (Fig. 4) si possono dimostrare le porzioni anteriore e posteriore dei ventricoli cerebrali: le porzioni anteriori, definite corni frontali, sono cavità fluide a forma di virgola, separate fra loro medialmente dal cavo del setto pellucido; la porzione posteriore del ventricolo laterale viene definita ventricolo posteriore, ed è in realtà un complesso formato dall'atrio che continua posteriormente nei corni occipitali. L'atrio è

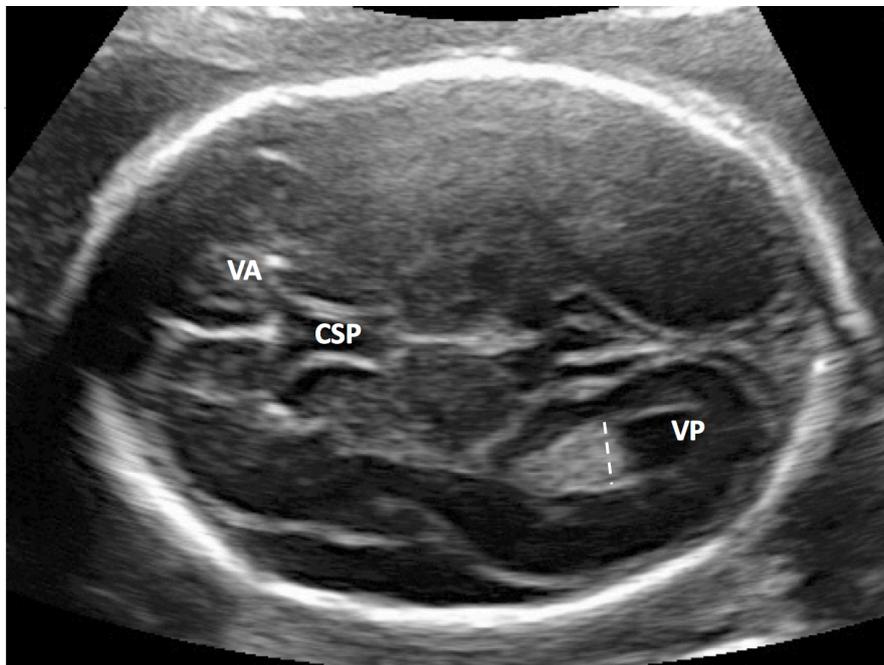
definito dalla presenza al suo interno del glomo del plesso corioideo, intensamente ecogenico, mentre il corno occipitale contiene fluido cerebrospinale e pertanto appare anecogeno. Particolarmente nel II trimestre, sia la parete mediale che quella laterale del ventricolo posteriore sono parallele alla linea mediana dell'encefalo e sono quindi piuttosto chiaramente visualizzabili all'ecografia come linee ecogene ben demarcate. Normalmente il glomo del plesso corioideo riempie la cavità ventricolare a livello del dell'atrio, in contatto con le pareti ventricolare mediale e laterale; tuttavia in alcuni casi pur normali è possibile visualizzare una piccola quantità di liquido cerebro-spinale interposta fra il plesso e le pareti del ventricolo (Fig. 3-4).



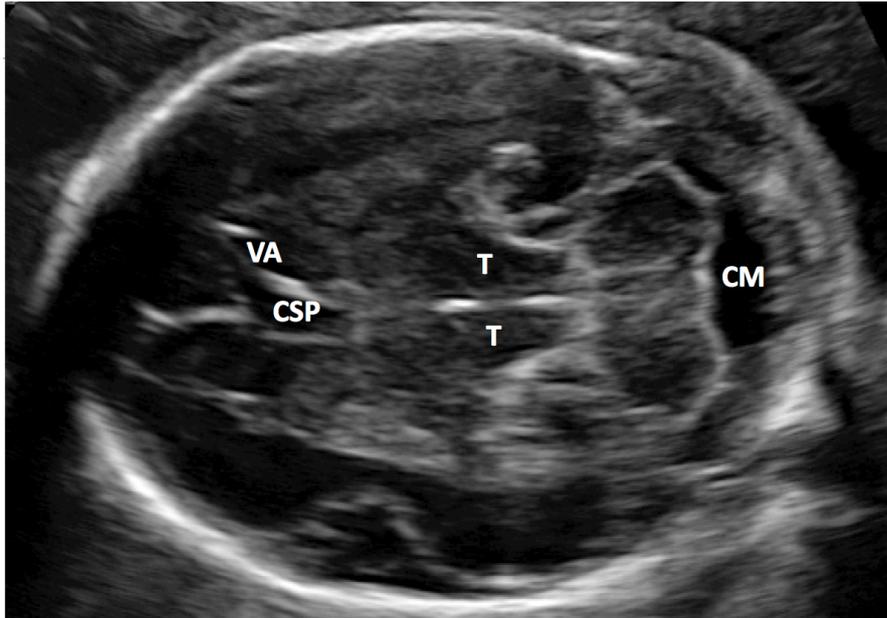
*Fig. 2- I due piani assiali previsti dalla valutazione di routine del SNC nel II trimestre.*



*Fig. 3- Sistema ventricolare cerebrale fetale. (VA: ventricolo anteriore; VP: ventricolo posteriore; III: terzo ventricolo; A: atrio)*



*Fig. 4- Piano trans-ventricolare, nel quale si evidenziano le porzioni anteriore e posteriore dei ventricoli laterali. (VA: ventricolo anteriore; CSP: cavo del setto pellucido; VP: ventricolo posteriore, misurato lungo la linea tratteggiata in corrispondenza del plesso corioideo)*



*Fig. 5- Piano trans-cerebellare. Ottenuto mediante lieve inclinazione della sonda verso l'occipite fetale, per evidenziare le strutture della fossa cranica posteriore. (VA: ventricolo anteriore; CSP: cavo del setto pellucido; T: talami; CM: cisterna magna o cerebello-midollare, spazio anecogeno posteriormente agli emisferi cerebellari).*

### **1.3 La ventricolomegalia cerebrale fetale**

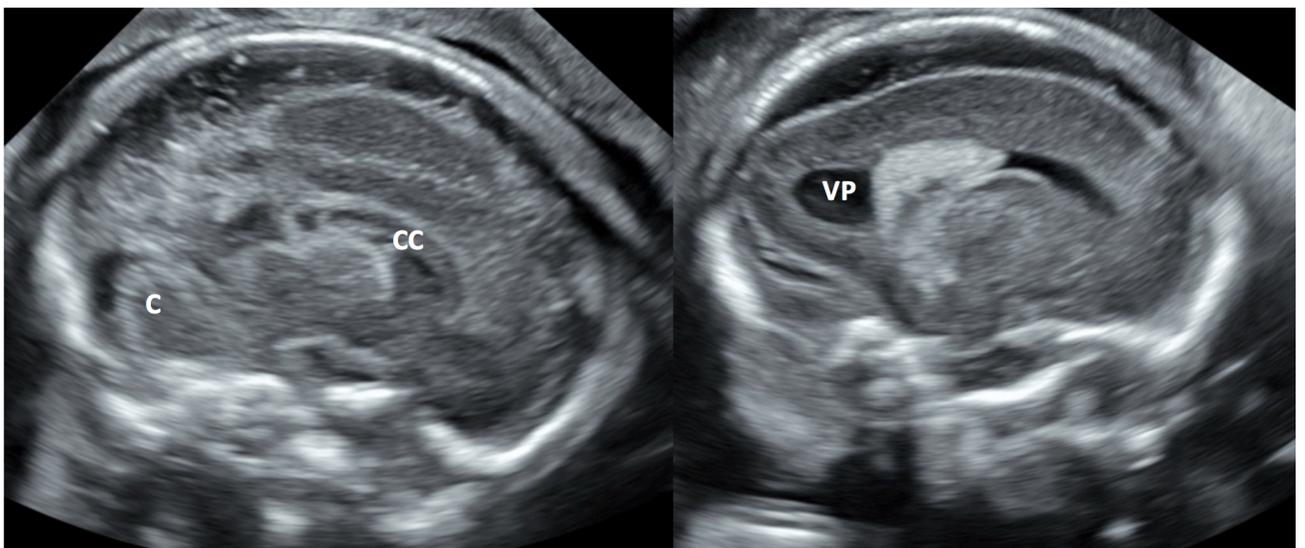
La ventricolomegalia (VM) è l'anomalia del SNC riscontrata più frequentemente in epoca prenatale e comprende un ampio spettro di condizioni accomunate dalla dilatazione dei ventricoli cerebrali. La misurazione del ventricolo posteriore, ed in particolare di quello situato distalmente rispetto alla sonda, è parte integrante della valutazione routinaria del sistema nervoso centrale nel corso dell'ecografia del secondo trimestre, dal momento che diversi studi suggeriscono che sia l'approccio più semplice ed efficace per determinare l'integrità del sistema ventricolare [2]. Tutte le principali linee guida delle società ecografiche internazionali raccomandano di effettuare questa misurazione a livello del globo del plesso corioideo, in corrispondenza dell'incisura parieto-occipitale, perpendicolarmente all'asse principale della cavità ventricolare, posizionando i *caliper* all'interno del bordo iperecogeno delle pareti ventricolari (Fig. 4). Questa misurazione rimane grossomodo stabile nel corso del secondo e iniziale terzo trimestre, con un diametro medio di 6-8 mm, ed è considerata normale per valori inferiori a 10 mm. [3]. Bisogna comunque tenere presente che l'ampiezza dei ventricoli tende talvolta a variare nel corso

della gravidanza, e che una moderata asimmetria fra i due ventricoli deve essere considerata normale se entrambi rimangono comunque inferiori a 10 mm. [4,5]

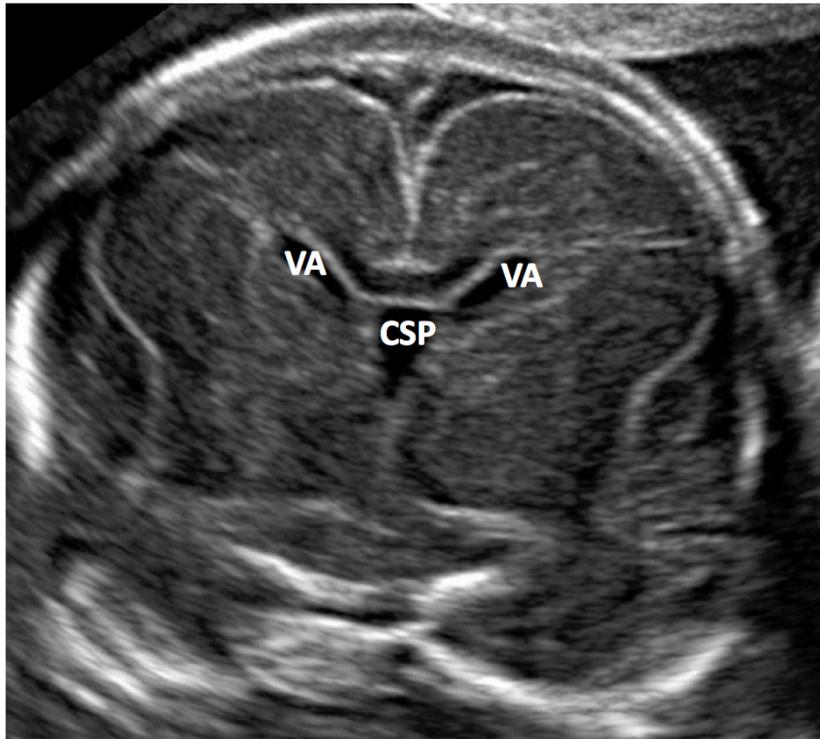
Tenendo presente che all'aumentare del diametro aumenta il rischio di disordini neurocomportamentali [6], la ventricolomegalia viene classificata sulla base della misurazione del ventricolo posteriore in

- Lieve: 10- 12 mm
- Moderata: 13-15 mm
- Severa: > 15 mm

Comunque, il principale fattore implicato nella determinazione della prognosi in caso di ventricolomegalia è la presenza (e la severità) di eventuali anomalie associate. Per questo motivo la Società Internazionale di Ecografia Ostetrica e Ginecologica (ISUOG) raccomanda l'esecuzione, in ogni feto affetto da VM, di una dettagliata neurosonografia con tecnica multiplanare mediante la valutazione, oltre che dei piani assiali precedentemente descritti, anche di scansioni sagittali e coronali dell'encefalo fetale (Fig. 6 e 7). E' raccomandato inoltre eseguire una valutazione del SNC mediante ecografia transvaginale ad alta risoluzione ogni volta che la posizione fetale lo consenta, così come una dettagliata valutazione della restante anatomia, inclusa un'ecocardiografia fetale [3].



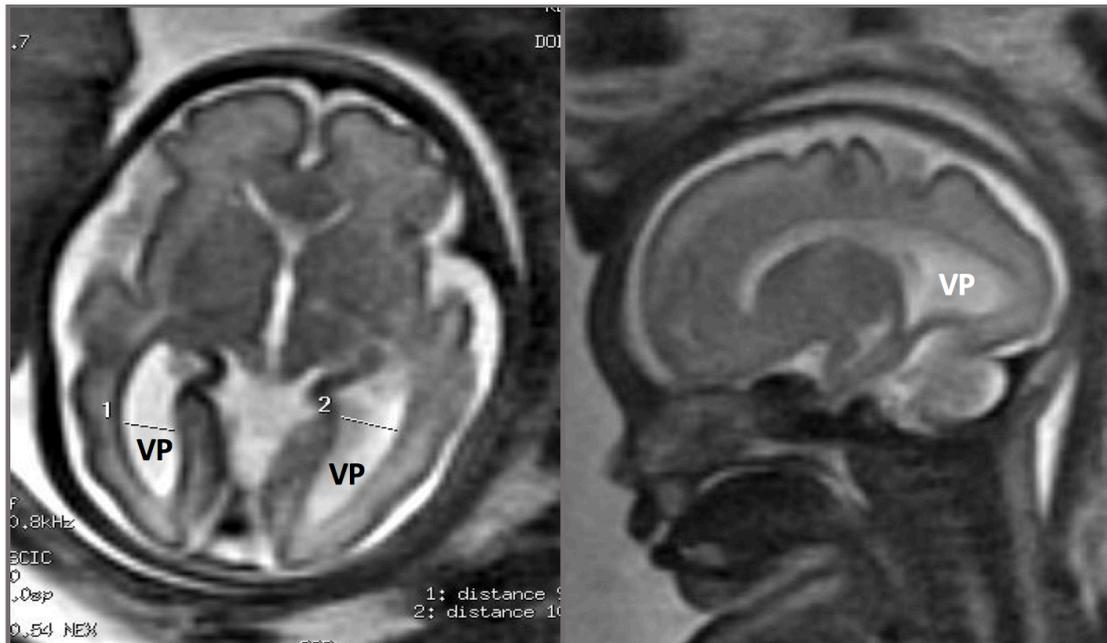
*Figura 6. Scansioni sagittali dell'encefalo fetale ottenute per via transavaginale: a sinistra scansione sagittale mediana (C. cervelletto, CC: corpo calloso), a destra scansione laterale in corrispondenza del ventricolo posteriore (VP)*



*Figura 7. Scansione coronale dell'encefalo fetale a livello dei ventricoli anteriori (VA) e del cavo del setto pellucido (CSP), ottenuta per via transvaginale.*

#### **1.4 Il ruolo della risonanza magnetica prenatale nell'era della neurosonografia fetale**

L'ecografia è la metodica di elezione per la valutazione dell'encefalo fetale; la risonanza magnetica fetale (RM) viene riservata ai casi in cui sia emerso all'ecografia il sospetto di una malformazione. E' una metodica di più difficile accesso, più costosa e meno tollerata dalle pazienti: tuttavia è stato riportato che sia in grado di evidenziare anomalie non visualizzabili all'ecografia nel 20-50% dei casi [7,8]. (Fig. 8)



*Figura 8. Risonanza magnetica di feto con ventricolomegalia monolaterale lieve (2), visualizzata sul piano assiale e sagittale. VP: ventricolo posteriore*

Nel 2017 è stato condotto un ampio studio prospettico multicentrico che ha visto coinvolti 16 centri nel Regno Unito (studio MERIDIAN) con lo scopo di valutare il ruolo diagnostico e clinico della risonanza magnetica in feti con un sospetto ecografico di anomalia del SNC [8]. I risultati di questo studio hanno evidenziato un'accuratezza diagnostica nettamente superiore per la RM rispetto all'ecografia (93% vs 68%), con il riscontro di malformazioni associate evidenziabili esclusivamente alla RM nel 49% dei casi di anomalie cerebrali ed in particolare nel 19.4% dei casi quando veniva considerato esclusivamente il sottogruppo di feti con ventricolomegalia lieve e moderata [9].

Per quanto riguarda il ruolo della risonanza magnetica in particolare in feti con ventricolomegalia isolata, in una recente revisione sistematica della letteratura è riportato che la prevalenza di anomalie associate evidenziabili esclusivamente alla RM è probabilmente più bassa di quanto precedentemente ipotizzato, se la risonanza viene eseguita dopo una neurosonografia multiplanare [10, 3]. Comunque, l'eterogeneità fra i diversi studi inclusi nella revisione ha reso difficile finora ottenere risultati conclusivi.

Su questi presupposti si è sviluppata l'idea per condurre questo studio.

## **2- OBIETTIVO DELLO STUDIO**

L'obiettivo principale dello studio è stato quello di analizzare il ruolo della risonanza magnetica fetale nell'identificazione di ulteriori anomalie cerebrali associate in feti con riscontro all'ecografia prenatale di ventricolomegalia isolata lieve o moderata. Ulteriori obiettivi sono stati quello di determinare se l'incidenza di tali anomalie associate fosse in qualche misura correlata al grado ed alla lateralità della ventricolomegalia e quello di stimare l'incidenza di anomalie associate diagnosticabili solo dopo la nascita e non identificate dalle metodiche di diagnostica prenatale (RM ed ecografia).

### **3- MATERIALI E METODI**

#### **3.1 Disegno dello studio**

Si tratta di uno studio multicentrico, retrospettivo, di coorte, che ha visto coinvolti 15 centri in Italia, Regno Unito e Spagna. Sono state incluse donne in gravidanza sottoposte a risonanza magnetica dopo esecuzione di neurosonografia multiplanare con riscontro di ventricolomegalia apparentemente isolata, fra gennaio 2010 e marzo 2019. Sono stati inclusi solo i casi per i quali risultassero disponibili immagini diagnostiche eseguite in epoca post-natale o, in caso di interruzione volontaria della gravidanza, il riscontro autoptico. I dati necessari sono stati raccolti mediante consultazione di cartelle cliniche nei diversi centri partecipanti e raccolti in un unico database.

#### **3.2- Criteri di inclusione**

- Feti con riscontro all'ecografia prenatale di ventricolomegalia cerebrale lieve (10-12 mm) o moderata (12-15 mm) isolata, ovvero in assenza di altre anomalie a carico del sistema nervoso centrale (SNC) o di altri distretti.
- Esecuzione di dettagliata neurosonografia fetale mediante approccio multiplanare come indicato dalle linee guida dell'International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) [3].
- Esclusione di altre anomalie mediante esecuzione di dettagliata ecografia fetale, inclusa ecocardiografia.
- Cariotipo fetale normale (incluso microarray quando disponibile)
- Assenza di infezioni materno-fetali dopo screening mirato (inclusa ricerca citomegalovirus e toxoplasma).
- Età materna > 18 anni
- Epoca gestazionale superiore a 18 settimane

#### **3.3- Criteri di esclusione**

- Feti con riscontro ecografico di ventricolomegalia severa (> 15 mm)
- Casi con riscontro di anomalie al cariotipo o alle analisi genetiche (microarray)

- Feti con diagnosi di ulteriori anomalie associate al momento della diagnosi di ventricolomegalia, sia a carico del SNC che di altri distretti
- Riscontro di infezioni congenite
- Protocollo di esecuzione dell'esame ecografico non chiaro o non disponibile

### **3.3- Metodi**

Lo scopo principale è stato stabilire la prevalenza di anomalie del SNC individuabili esclusivamente tramite RM e confermate alla nascita in feti con ventricolomegalia apparentemente isolata diagnosticata con l'ecografia prenatale. Come scopo secondario si è voluto stimare l'incidenza di anomalie aggiuntive identificate esclusivamente alla nascita e non diagnosticate con l'imaging prenatale (sia ecografia che RM). Sono state inoltre eseguite analisi di sottogruppi sulla base dell'epoca gestazionale a cui è stata eseguita la risonanza magnetica (prima vs dopo le 24 settimane di gravidanza), della lateralità della ventricolomegalia (mono vs bilaterale) e della severità della dilatazione (lieve vs moderata).

Le anomalie del SNC associate sono state classificate in:

- Anomalie del corpo calloso, ovvero agenesia parziale e completa (ACC), ipoplasia (ICC) e disgenesia.
- Anomalie del setto pellucido, ovvero tutte le anomalie caratterizzate da un difetto primitivo del setto con un corpo calloso normalmente rappresentato
- Anomalie della fossa cranica posteriore, ovvero tutti i difetti a carico del verme cerebellare e/o degli emisferi.
- Emorragia intraventricolare
- Anomalie corticali, incluse tutte quelle associate ad un difetto primitivo della migrazione neuronale verso la corteccia cerebrale
- Eterotopia nodulare periventricolare
- Altre anomalie della sostanza bianca
- Cisti periventricolari
- Anomalie cerebrali complesse, ovvero difetti caratterizzati dalla presenza di anomalie intracraniche multiple
- Altre anomalie cerebrali

Non sono state considerate anomalie associate eventuali variazioni nella biometria della teca cranica o delle strutture intracraniche, quali mega cisterna magna.

### 3.4- Analisi statistica

Abbiamo analizzato la relazione fra la presenza di anomalie strutturali associate alla ventricolomegalia e diagnosticate tramite RM e una serie di caratteristiche materne e fetali, quali età materna, indice di massa corporea (BMI), severità e lateralità della ventricolomegalia, ed epoca gestazionale alla quale erano state eseguite ecografia e RM.

Come outcome secondario, abbiamo analizzato la relazione fra le stesse variabili materno-fetali e la diagnosi post-natale di anomalie associate alla ventricolomegalia in bambini con imaging negativo in epoca prenatale.

Inizialmente la potenziale associazione fra le variabili materno-fetali analizzate e i due outcome è stata indagata mediante classiche analisi bivariate (test chi<sup>2</sup> per variabili categoriche; test di Kruskal-Wallis per variabili continue). Non è stato possibile eseguire analisi multivariate sull'outcome secondario perché il numero di neonati con una diagnosi esclusivamente post-natale di anomalie strutturali è stato di soli 11 bambini, pertanto il rischio di overfitting sarebbe stato troppo alto.

Riguardo l'outcome primario, abbiamo indagato potenziali fattori predittivi indipendenti di ventricolomegalia mediante un approccio in due step. In primis abbiamo eseguito una regressione logistica multilivello a intercette casuali, usando la regione dell'ospedale come unità di secondo livello. Per identificare i fattori predittivi dell'esito, è stato utilizzato il metodo di selezione *stepwise forward*, adottando i seguenti criteri su quattro covariate a ogni step, per evitare l'overfitting: (1) p-value <0.05; (2) significatività clinica; (3) inclusione a priori dell'intervallo fra ecografia e risonanza, espresso in settimane.

Per evitare multi-collinearità fra la dilatazione media dei ventricoli cerebrali (espressa in mm) e la severità della ventricolomegalia (classificata come lieve o moderata), solo quest'ultima covariata è stata inclusa nel modello come variabile categorica. Sono state svolte verifiche a posteriori sul modello finale per confermarne la validità; nello specifico, è stata testata la multicollinearità con il *variance inflation factor* e la presenza di valori anomali con i residui standardizzati di Pearson e i residui di devianza [11, 12].

Secondariamente, tutte le analisi sono state ripetute dopo imputazioni multiple dei valori mancanti utilizzando tecniche di ricampionamento *bootstrap*, dal momento che il BMI delle pazienti non era riportato nel 37% dei casi. I risultati del modello con imputazione

multipla sono apparsi sovrapponibili a quelli del modello iniziale, pertanto abbiamo riportato solo i risultati del modello senza imputazioni mancanti per evitare ridondanze. La significatività statistica è stata posta al 5% per tutte le analisi [13], che sono state eseguite con Stata, versione 13.1 (Stata Corp., College Station, Texas, USA, 2013). Lo studio è stato eseguito in conformità con le linee guida STROBE [14].

## 4- RISULTATI

### 4.1- Caratteristiche della popolazione

Sono stati inclusi nell'analisi 556 feti con diagnosi ecografica prenatale di ventricolomegalia isolata. Le caratteristiche generali della popolazione in studio sono riassunte nella tabella 1. L'età materna media è risultata  $32.0 \pm 5.9$  anni, mentre il BMI medio  $24.6 \pm 4.1$  kg/m<sup>2</sup>. L'epoca gestazionale media al momento della RM è stata  $26.7 \pm 4.4$  settimane, con il 30.9% degli esami eseguito prima delle 24 settimane di gravidanza e il 69.1% ad un'epoca uguale o successiva alla 24<sup>a</sup> settimana.

Dei feti inclusi nello studio, il 36.5% (95% CI 32.6-40.4; 203/556) era affetto da VM bilaterale, il 63.5% (95% CI 59.4-67.4; 353/556) monolaterale.

Infine, la VM è stata classificata come lieve (10-12 mm) nell'80.0% dei casi (95% CI 76.5-83.2; 445/556) e moderata (13-15 mm) nel 20.0% (95% CI 16.9- 23.5; 111/556).

Variabili	N= 556
<i>Caratteristiche generali</i>	
Età materna media (anni, DS)	32.0 (5.9)
BMI materno medio (kg/m <sup>2</sup> , DS)	24.6 (4.1)
Epoca gestazionale alla diagnosi di anomalie associate alla RM (settimane)	
- Epoca gestazionale media alla diagnosi (DS)	26.7 (4.4)
- Diagnosi prima di 24 settimane (%)	30.9
- Diagnosi $\geq$ 24 settimane (%)	69.1
Intervallo di tempo fra ecografia e RM (settimane)	
- Intervallo medio (DS)	2.2 (2.5)
- $\leq$ 2 settimane (%)	75.5
- 3-5 settimane (%)	11.3
- $\geq$ 6 settimane (%)	13.2
<i>Caratteristiche ecografiche</i>	
Ventricolomegalia bilaterale (%)	36.5
Severità	
- Lieve (%)	80.0

- Moderata (%)	20.0
Dilatazione media del ventricolo (mm, DS)	
- Complessiva	11.6 (1.3)
- In ventricolomegalia lieve	11.1 (0.7)
- In ventricolomegalia moderata	13.8 (0.8)
Dilatazione media del ventricolo controlaterale (mm, DS)**	11.8 (1.4)

**Tabella 1.** Caratteristiche generali e fetali della popolazione con diagnosi ecografica prenatale di ventricolomegalia. DS: deviazione standard

\*\* Dati basati su 203 feti con ventricolomegalia bilaterale

#### 4.2- Sintesi dei risultati

I risultati che riguardano gli outcome primario e secondari dello studio sono riassunti nella tabella 2.

<b>Outcome</b>	
Feti con anomalie associate identificate alla RM prenatale (%)	5.4
Tipo di anomalia identificata in epoca prenatale (%)*	
- Emorragia	26.7
- Polimicrogiria	20.0
- Lissencefalia	13.3
- Ipoplasia del corpo calloso	6.7
- Eterotopia periventricolare	6.7
- Altre	26.6
Neonati con anomalie associate identificate alla RM postnatale (%)**	3.8

**Tabella 2.** Outcome primari e secondari

\*N= 30 feti con anomalie associate identificate alla RM prenatale

\*\* Analisi eseguita su 289 neonati (sono stati esclusi feti con diagnosi prenatale di anomalie strutturali e neonati non sottoposti a RM post natale)

Anomalie strutturali aggiuntive sono state individuate dalla risonanza magnetica nel 5.4% dei casi (95% CI 3.8-7.6; 30/556).

Ripartendo l'analisi in base al tipo di anomalie, una emorragia intracranica sopra-tentoriale è stata visualizzata esclusivamente con la RM nel 26.7% dei casi (8/30), mentre polimicrogiria e lissencefalia nel 20.0% (6/30) e 13.3% (4/30) rispettivamente. Un'agenesia del corpo calloso è stata identificata solo dalla RM del 6.7% dei casi (2/30), mentre una disgenesia nel 3.3% (1/30).

La proporzione di anomalie associate identificate esclusivamente mediante RM è stata significativamente maggiore fra i feti con ventricolomegalia moderata (60.0%), rispetto a quelli con VM lieve (17.7%) ( $p < 0.001$ ); invece non è stata riscontrata una differenza significativa fra i feti con ventricolomegalia mono o bilaterale ( $p = 0.2$ ).

La maggior parte dei feti con anomalie associate aveva eseguito RM ad un'epoca superiore o uguale alle 24 settimane di gravidanza.

I risultati della regressione logistica hanno evidenziato che il BMI materno (OR: 0.85, 95% CI 0.7- 0.99,  $p = 0.030$ ), la presenza di VM moderata (OR: 5.8, 95% CI 2.6-13.4,  $p < 0.001$ ) e l'epoca esatta di esecuzione della RM dopo la 24<sup>a</sup> settimana (OR: 4.1, 95% CI 1.1-15.3,  $p = 0.038$ ) risultano associati in maniera indipendente con la probabilità di individuare anomalie aggiuntive alla RM (Tabella 3).

<b>Covariata</b>	<b>OR aggiustato (IC 95%)</b>	<b>P- value</b>
Modello 1*		
BMI materno (aumento di 1 unità)	0.85 (0.74-0.99)	0.030
Severità della VM (moderata vs lieve)	5.84 (2.55-13.4)	<b>&lt; 0.001</b>
Intervallo ecografia-RM (variazione di 1 settimana)	1.00 (0.84-1.21)	0.919
Epoca gestazionale alla RM ( $\geq$ 24 settimane vs $<$ 24)	4.07 (1.09-15.3)	<b>0.038</b>

**Tabella 3.** Regressione logistica volta ad analizzare potenziali predittori indipendenti di diagnosi mediante RM di anomalie associate

\* Regressione logistica multilivello a intercette casuali, usando la regione dell'ospedale come unità di secondo livello

Dopo la nascita, nel 3.8% dei casi (11/278) di ventricolomegalie definite isolate anche alla RM sono state riscontrate invece anomalie associate all'imaging post-natale (ecografia encefalica e/o risonanza magnetica post-natale). L'entità media della dilatazione ventricolare è risultata significativamente maggiore in questa popolazione di neonati rispetto a quelli in cui non sono state riscontrate anomalie associate in epoca post-natale ( $13.0 \pm 1.5$  vs  $11.5 \pm 1.3$ ,  $p = 0.002$ ). Inoltre, feti con un riscontro post-natale di anomalie associate sono risultati associati ad una maggiore probabilità di una sottostante VM bilaterale (81.8% vs 50.0%,  $p = 0.04$ ) e moderata (63.6% vs 18.7%,  $p < 0.001$ ) rispetto a quelli con ventricolomegalia confermata come isolata dopo la nascita.

## **5- DISCUSSIONE**

### **5.1 Riepilogo dei risultati principali**

I risultati di questo studio evidenziano in feti con diagnosi alla neurosonografia prenatale di ventricolomegalia isolata, un tasso di anomalie strutturali aggiuntive diagnosticate

esclusivamente mediante risonanza magnetica fetale del 5.4 %. Le principali anomalie non diagnosticate all'ecografia sono risultate emorragie intracraniche sopra-tentoriali e disordini della migrazione neuronale. Fattori indipendenti che sono risultati associati ad una maggior incidenza di anomalie associate diagnosticabili esclusivamente mediante RM sono un'epoca gestazionale > 24 settimane all'esecuzione della RM, una dilatazione ventricolare moderata (piuttosto che lieve) ed un BMI materno maggiore. Infine, la percentuale di anomalie associate identificate esclusivamente dopo la nascita è risultata del 3.8%.

## **5.2 Punti di forza e limitazioni dello studio**

I principali punti di forza dello studio sono rappresentati dalla numerosità relativamente ampia del campione, dall'inclusione esclusivamente di casi sottoposti a neurosonografia multiplanare come da linee guida ISUOG e dalla stratificazione dell'analisi statistica sulla base del grado e della lateralità della ventricolomegalia.

La maggiore limitazione dello studio è invece costituita dalla tipologia, trattandosi di uno studio retrospettivo non randomizzato, che ha comportato talvolta difficoltà nell'ottenere tutti i dettagli necessari riguardo la diagnostica di alcuni feti nei diversi centri partecipanti, alcuni casi di follow up incompleto e alcuni dati mancanti, principalmente per quanto riguarda eventuali esami diagnostici post natali o indagini genetiche.

Inoltre, nonostante il 75.5% dei feti sia stato sottoposto a RM entro due settimane dall'esecuzione dell'ecografia, nel 24.5% dei casi la risonanza è stata eseguita dopo 3-6 settimane o più; pertanto è possibile che un tale intervallo di tempo prolungato fra ecografia e RM possa aver influenzato i nostri risultati.

## **5.3 Implicazioni per la clinica e la ricerca**

La ventricolomegalia isolata rappresenta un dilemma diagnostico non indifferente, dal momento che può trattarsi di un riscontro benigno ma può anche essere associata ad anomalie cromosomiche, infezioni congenite, accidenti cerebro-vascolari, emorragie ed altre anomalie cerebrali o extra-cerebrali [15-17].

Anche quando isolata, la ventricolomegalia sembra comportare un aumento del rischio di ritardo neuro-comportamentale in età infantile ed adolescenziale. Tuttavia la prevalenza di

disordini dello sviluppo neuro-comportamentale in caso di VM isolata, sia mono che bilaterale, è riportata essere solo lievemente superiore rispetto alla popolazione generale [18-21]. Al contrario, in caso di ventricolomegalia associata ad altre anomalie a carico del SNC o in caso di ventricolomegalia severa (> 15 mm), il rischio di ritardo neuro-comportamentale è significativamente più alto [21-23].

Le linee guida ISUOG sull'ecografia cerebrale fetale (neurosonografia) consigliano di eseguire un esame dettagliato multiplanare in tutti i casi in cui una anomalia cerebrale sia sospettata all'esame ecografico di I livello [3]. Inoltre la Società per la Medicina Materno-Fetale (SMFM) ha recentemente affermato che la risonanza magnetica cerebrale fetale può essere presa in considerazione in caso di ventricolomegalia lieve o moderata, sebbene il suo valore risulti probabilmente più limitato nei casi in cui la paziente sia già stata sottoposta a neurosonografia eseguita da un operatore esperto in questo campo [6].

In confronto all'ecografia, la risonanza ha una migliore risoluzione spaziale, grazie alla quale risulta teoricamente superiore all'ecografia nell'identificazione di anomalie dello sviluppo corticale. Al momento è consigliata l'esecuzione di eventuale risonanza magnetica alla fine del secondo o inizio del terzo trimestre di gravidanza, nonostante la letteratura non sia uniforme nell'indicare con precisione in quali circostanze e con che tempistiche eseguire questo tipo di esame. La RM è invece l'indagine di scelta per la diagnosi di anomalie cerebrali in epoca post-natale.

La maggior parte degli studi sulla risonanza prenatale non specifica quale tipo di protocollo sia stato impiegato nell'eseguire la neurosonografia fetale, sebbene questa informazione sia fondamentale dal momento che la maggior parte delle anomalie del sistema nervoso centrale non possono essere identificate mediante la semplice visualizzazione del piano assiale standard [9-10, 24-29].

I risultati dello studio MERIDIAN hanno evidenziato un'accuratezza diagnostica nettamente superiore per la RM rispetto all'ecografia (93% vs 68%), con il riscontro di malformazioni associate evidenziabili esclusivamente alla RM nel 49% dei casi di anomalie cerebrali ed in particolare nel 19.4% dei casi considerando esclusivamente il sottogruppo di feti con ventricolomegalia lieve e moderata [9]. La prevalenza di anomalie del corpo calloso riscontrate esclusivamente alla RM è risultata inferiore nella coorte del nostro studio rispetto allo studio MERIDIAN (10% vs 55% di casi di difetti della commissurazione) [9].

La maggior parte delle anomalie riscontrate esclusivamente alla RM prenatale rientrava fra i difetti della migrazione neuronale (lissencefalia, eterotopia nodulare periventricolare) o le

anomalie acquisite (come l'emorragia intracranica), che risultano effettivamente difficili da diagnosticare all'ecografia [30-34].

Possiamo pertanto affermare che la risonanza magnetica si sia rivelata utile per la diagnosi di eventuali anomalie associate, tuttavia in caso di ventricolomegalia apparentemente isolata è altresì possibile rassicurare ragionevolmente le pazienti riguardo la bassa probabilità di nuovi riscontri nel corso di questo esame.

Fra le pazienti di questo studio l'esecuzione di RM ad un'epoca gestazionale superiore o uguale alle 24 settimane è risultata essere un fattore predittivo indipendente associato con un aumentato rischio di anomalie cerebrali evidenziabili solo alla risonanza: questo risultato sembra piuttosto intuitivo dal momento che alcune anomalie, come i disordini della migrazione neuronale o le emorragie, possono evidenziarsi solo in una fase tardiva della gravidanza. Infatti, come atteso, le tipologie più frequenti di patologie diagnosticate esclusivamente alla RM sono state proprio emorragie e disordini della migrazione neuronale, tipicamente evolutive [35]. Comunque, alcuni autori hanno suggerito che una risonanza eseguita più precocemente, ed in particolare prima della 24<sup>a</sup> settimana, risulterebbe di accuratezza comparabile a quelle eseguite più tardivamente [9-10], recando però tutti i vantaggi connessi ad una diagnosi più precoce, specialmente in paesi come l'Italia nei quali la gravidanza non può essere interrotta dopo il secondo trimestre.

#### **5.4- Conclusioni**

Fra i feti con ventricolomegalia apparentemente isolata valutati mediante neurosonografia multiplanare, la percentuale di anomalie associate non diagnosticate con l'ecografia e riscontrate esclusivamente mediante risonanza magnetica fetale è risultata più bassa di quanto precedentemente riportato in letteratura. La maggior parte dei difetti evidenziati tramite RM rientra nelle categorie dei disordini della migrazione neuronale e delle emorragie, particolarmente difficili da diagnosticare all'ecografia. Questi dati confermano come sia opportuno proporre l'esecuzione di risonanza magnetica fetale in caso di riscontro di ventricolomegalia apparentemente isolata, sebbene le pazienti possano essere rassicurate riguardo la percentuale relativamente bassa di anomalie associate identificate da tale metodica. Rimane comunque auspicabile l'esecuzione di ulteriori studi di tipo prospettico volti a definire con maggior precisione i nostri dati ed anche a stabilire il timing ideale per l'esecuzione della risonanza magnetica prenatale.

## BIBLIOGRAFIA

1. European Platform on Rare Diseases Registration. From <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence/>, accessed on 15/10/2020. Data uploaded 10/12/2019. (C) European Union, 2020
2. Cardoza JD, Goldstein RB, Filly RA. Exclusion of fetal ventriculomegaly with a single measurement: the width of the lateral ventricular atrium. *Radiology* 1988; 169: 711–714
3. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic examination of the fetal central nervous system. Part 1: performance of screening examination and indications for targeted neurosonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56: 476–484
4. Atad-Rapoport M, Schweiger A, Lev D, Sadan-Strul S, Malinger G, Lerman-Sagie T. Neuropsychological follow-up at school age of children with asymmetric ventricles or unilateral ventriculomegaly identified in utero. *BJOG* 2015; 122: 932 – 938.
5. Sadan S, Malinger G, Schweiger A, Lev D, Lerman-Sagie T. Neuropsychological outcome of children with asymmetric ventricles or unilateral mild ventriculomegaly identified in utero. *BJOG* 2007; 114: 596 – 602.
6. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Fox NS, Monteagudo A, Kuller JA, Craigo S, Norton ME. Mild fetal ventriculomegaly: diagnosis, evaluation, and management. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219:B2-B9.
7. 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.
8. Griffiths PD, Bradburn M, Campbell MJ, Cooper CL, Graham R, Jarvis D, Kilby MD, Mason G, Mooney C, Robson SC, Wailoo A; MERIDIAN collaborative group. Use of MRI in the diagnosis of fetal brain abnormalities in utero (MERIDIAN): a multicentre, prospective cohort study. *Lancet* 2017; 389:538–546.
9. Griffiths PD, Brackley K, Bradburn M, Connolly DJ, Gawne-Cain ML, Griffiths DI, Kilby MD, Mandefield L, Mooney C, Robson SC, Vollmer B, Mason G. Anatomical subgroup analysis of the MERIDIAN cohort: ventriculomegaly. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50:736-744.
10. Di Mascio D, Sileo FG, Khalil A, Rizzo G, Persico N, Brunelli R, Giancotti A, Benedetti Panici P, Acharya G, D'Antonio F. Systematic review and meta-analysis on the role of prenatal magnetic resonance imaging in the era of fetal neurosonography: mild and moderate ventriculomegaly. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 54:164-171.
11. Pizzi C, Costa GM, Santarella L, Flacco ME, Capasso L, Bert F, Manzoli L. Depression symptoms and the progression of carotid intima-media thickness: A 5-year follow-up study. *Atherosclerosis* 2014; 233:530-536.
12. White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. *Stat Med* 2011; 30:377-399.

13. McNamee R. Regression modelling and other methods to control confounding. *Occup Environ Med* 2005; 62:500-506.
14. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP for the STROBE Initiative. The strengthening the reporting of the observational studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 2007; 370:1453-1457.
15. Signorelli M, Tiberti A, Valsariati D, Molin E, Cerri V, Groli C, Bianchi UA. Width of fetal lateral ventricular atrium between 10 and 12 mm: a simple variation of the norm? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:14-18.
16. Melchiorre K, Bhide A, Gika AD, Pilu G, Papageorghiou AT. Counseling in isolated mild fetal ventriculomegaly. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34:212-224.
17. Shizuo OI. Controversies in definition and classification of hydrocephalus. *Neurol Med Chir* 2010; 50:859-869.
18. Scala C, Familiari A, Pinas A, Papageorghiou AT, Bhide A, Thilaganathan B, Khalil A. Perinatal and long-term outcome in fetuses diagnosed with isolated unilateral ventriculomegaly: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49:450-459.
19. Pagani G, Thilaganathan B, Prefumo F. Neurodevelopmental outcome in isolated mild fetal ventriculomegaly: Systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44:254-260.
20. Thorup E, Jensen LN, Bak GS, Ekelund CK, Greisen G, Jorgensen DS, Hellmuth SG, Wulff C, Petersen OB, Pedersen LH, Tabor A. Neurodevelopmental disorder in children believed to have isolated mild ventriculomegaly prenatally. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 54:182-189.
21. Weichert J, Hartge D, Krapp M, Germer U, Gembruch U, Axt-Fliedner R. Prevalence, characteristics and perinatal outcome of fetal ventriculomegaly in 29.000 pregnancies followed at a single institution. *Fetal Diagn Ther* 2010; 27:142-148.
22. Carta S, Kaelin Agten A, Belcaro C, Bhide A. Outcome of fetuses with prenatal diagnosis of isolated severe bilateral ventriculomegaly: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52:165-173.
23. Dall'Asta A, van Oostrum NHM, Basheer SN, Paramasivam G, Ghi T, Galli L, Groenenberg IA, Tangi A, Accorsi P, Echevarria M, Angeles Rodríguez Perez M, Albaiges Baiget G, Prefumo F, Frusca T, Go AT, Lees CC. Etiology and Prognosis of Severe Ventriculomegaly diagnosed at late gestation. *Ultraschall Med* 2018; 39: 675-689.
24. Griffiths P, Reeves M, Morris J, Mason G, Russell S, Paley M, Whitby E. A prospective study of fetuses with isolated ventriculomegaly investigated by antenatal sonography and in utero MR imaging. *Am J Neuroradiol* 2010; 31:106-111.

25. Lavongtheung A, Jedraszak G, Naepels P, Tourneux P, Gondry-Jouet C, Le Moing AG, Gondry J, Chevreau J. Should isolated fetal ventriculomegaly measured below 12 mm be viewed as a variant of the norm? Results of a 5-year experience in a prenatal referral center. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31:2325–2331.
26. Mehlhorn, AJ, Morin CE, Wong-You-Cheong JJ, Contag SA. Mild fetal cerebral ventriculomegaly: prevalence, characteristics, and utility of ancillary testing in cases presenting to a tertiary referral center. *Prenat Diagn* 2017; 37:647–657.
27. Kandula T, Fahey M, Chalmers R, Edwards A, Shekleton P, Teoh M, Clark J, Goergen SK. Isolated ventriculomegaly on prenatal ultrasound: what does fetal MRI add? *J Med Imaging Radiat Oncol* 2015; 59:154–162.
28. Morris JE, Rickard S, Paley MNJ, Griffiths PD, Rigby A, Whitby EH. The value of in-utero magnetic resonance imaging in ultrasound diagnosed foetal isolated cerebral ventriculomegaly. *Clin Radiol* 2007; 62:140–144.
29. Gezer NS, Gezer C, Ekin A, Yesilirmak DC, Solmaz U, Dogan A, Guleryuz H. Obstetric and neurodevelopmental outcome in fetal cerebral ventriculomegaly. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2016; 43:490–494.
30. Dhouib A, Blondiaux E, Moutard ML, Billette de Villemeur T, Chalard F, Jouannic JM, Ducou le Pointe H, Garel C. Correlation between pre- and postnatal cerebral magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38:170–178.
31. Pugash D, Henderson G, Dunham CP, Dewar K, Money DM, Prayer D. Sonographic assessment of normal and abnormal patterns of fetal cerebral lamination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40:642–651.
32. Greco P, Resta M, Vimercati A, Dicuonzo F, Loverro G, Vicino M, Selvaggi L. Antenatal diagnosis of isolated lissencephaly by ultrasound and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12:276–279.
33. Blondiaux E, Sileo C, Nahama-Allouche C, Moutard ML, Gelot A, Jouannic JM, Ducou le Pointe H, Garel C. Periventricular nodular heterotopia on prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42:149–155.
34. Ghi T, Simonazzi G, Perolo A, Savelli L, Sandri F, Bernardi B, Santini D, Bovicelli L, Pilu G. Outcome of antenatally diagnosed intracranial hemorrhage: case series and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:121–130.
35. Malinger G, Lerman-Sagie T, Waternberg N, Rotmensch S, Lev D, Glezerman N. A normal second-trimester ultrasound does not exclude intracranial structural pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20:51–56.

