

ARTÍCULO ESPECIAL

1. Médico Gineco-Obstetra, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión-Callao. Centro de Medicina Fetal: CENMEF. Clínica Santa Isabel, Lima, Perú. ORCID: 0000-0003-3321-3355
2. Director de la Unidad de ultrasonido OB-GYN, Hospital Maternidad Lis. Tel Aviv Medical Center, Israel. ORCID: 0000-0003-0864-206X

Fuente de financiamiento: Autofinanciado

Conflicto de interés: Ninguno

Recibido: 20 junio 2021

Aceptado: 6 agosto 2021

Publicación en línea:

Correspondencia:

Rommel Lacunza Paredes

Av. Guardia Chalaca 2176, Bellavista, Callao

985436784

drllacunza@hotmail.com

Citar como: Lacunza Paredes R, Malinger G. Evaluación del cerebro fetal: nuevas herramientas. Rev Peru Ginecol Obstet. 2021;67(4). DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v67i2370>

Evaluación del cerebro fetal: nuevas herramientas

Fetal brain assessment: new tools

Rommel Lacunza Paredes¹, Gustavo Malinger²

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v67i2370>

RESUMEN

La evaluación del cerebro fetal es un punto imprescindible en el ultrasonido obstétrico, por la gran cantidad de malformaciones que pueden ser diagnosticadas. La guía de ISUOG nos brinda los cortes elementales para la sospecha de la patología cerebral; pero, podemos ampliar y mejorar nuestro ultrasonido con la visualización de estructuras fácilmente reproducibles, tales como el complejo anterior, cuerpo caloso, cisura de Silvio y el cuarto ventrículo. Presentamos algunas herramientas para complementar la evaluación del cerebro fetal.

Palabras clave. Feto, Desarrollo embrionario y fetal, Cerebro, Cuerpo caloso, Acueducto cerebral, Cuarto ventrículo.

ABSTRACT

The evaluation of the fetal brain is an essential point in obstetric ultrasound due to the large number of malformations that can be diagnosed. The ISUOG guide provides us with the elementary sections for the suspicion of brain pathology; but we can extend and improve our ultrasound with the visualization of easily reproducible structures, such as the anterior complex, corpus callosum, Sylvian fissure and the fourth ventricle. We present some tools to complement the assessment of the fetal brain.

Key words: Fetus, Embryonic and fetal development, Cerebrum, Corpus callosum, Cerebral aqueduct, Fourth ventricle.

INTRODUCCIÓN

Las patologías del cerebro fetal son frecuentes (1-2/1 000 nacidos vivos) y requieren en todos los casos una evaluación exhaustiva, debido no solo a las implicancias sino también a su repercusión a largo plazo. Actualmente, la gran mayoría de malformaciones cerebrales diagnosticadas durante el embarazo representan cuadros aparatosos y evidentes. Sin embargo, muchas malformaciones 'sutiles' o 'menores' -las cuales pueden llegar a tener graves repercusiones en el neurodesarrollo a largo plazo afectando la integración en la sociedad de estos niños- no son diagnosticadas durante la evaluación ultrasonográfica de rutina.

En la actualidad, la guía de evaluación rutinaria del cerebro fetal en el segundo trimestre⁽¹⁾, así como la guía para evaluación básica del cerebro fetal⁽²⁾, propuestas por ISUOG (*International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*), se limitan a un estudio transabdominal de cortes axiales del cerebro. Pero, como revisaremos a continuación, los alcances de esta evaluación tienen importantes limitaciones y generalmente deben ser ampliados cuando nos enfrentamos a una sospecha de patología cerebral fetal.

La presente revisión no pretende ser un manual de neurosonografía del cerebro fetal (examen amplio y dedicado), la cual es realizada por un experto con experiencia en la patología cerebral⁽²⁾, sino que tiene como objetivo proporcionar al operador, durante el cribado básico, los fundamentos para establecer una sospecha diagnóstica inicial y de esta forma poder referir a la paciente a un examen especializado. Sugeriremos y sustentaremos algunas herramientas que complementan, aunque no sustituyen, lo recomendado por ISUOG.

METODOLOGÍA DE LA BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Se realizó la búsqueda de artículos originales y revisiones en las bases de datos OVIDSP, ScienceDirect, SciELO y PUBMED, con los términos de búsqueda 'neurosonografía fetal', 'complejo anterior', 'cuerpo caloso', 'cisura de Silvio', 'cuarto ventrículo'. Se seleccionó los más relevantes en el ámbito prenatal y perinatal de los últimos 5 años; se incluyeron algunos de más de 10 años por su relevancia histórica y científica.

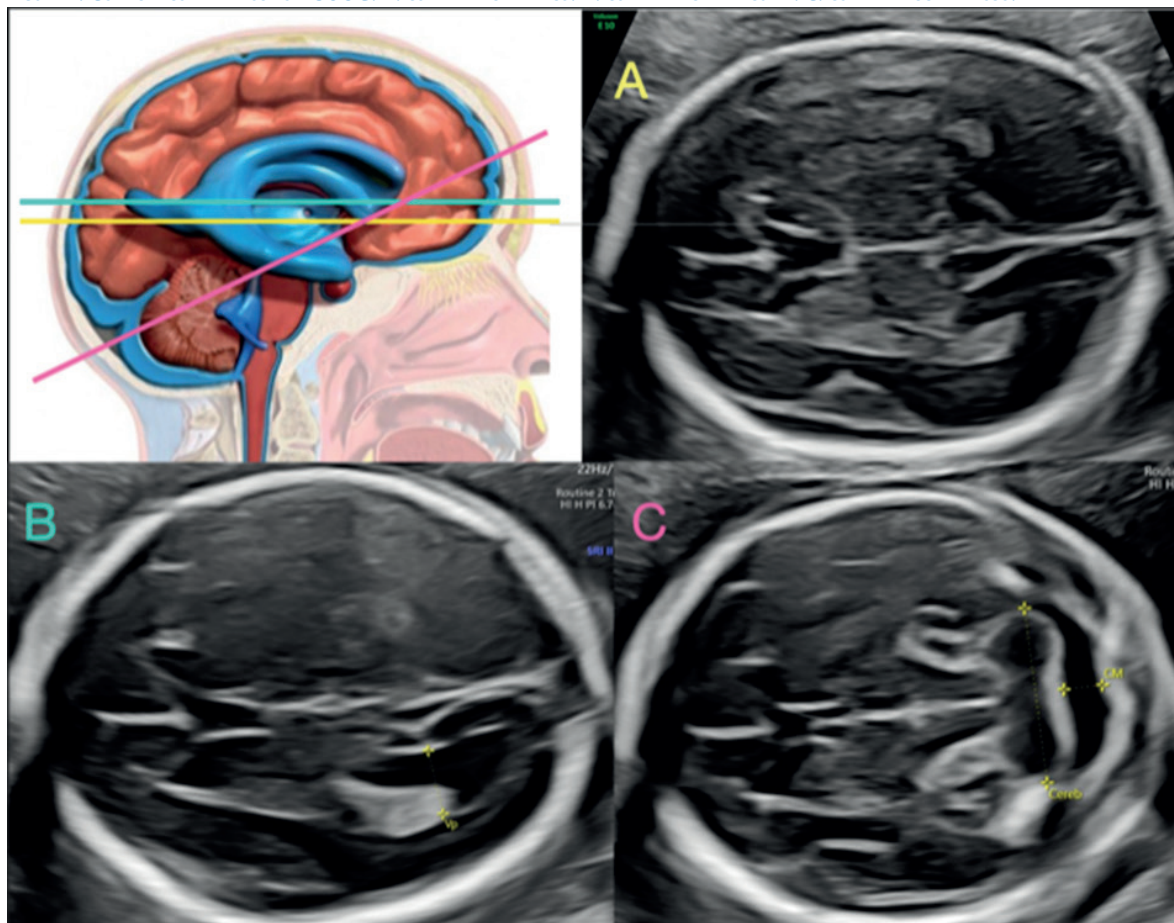
EVALUACIÓN DEL CEREBRO FETAL

La evaluación rutinaria del cerebro fetal comienza por la identificación de la línea media, forma e integridad del cráneo. Parte primordial de este primer estudio es la identificación de estructuras cerebrales tales como los tálamos y el cavum de septum pellucidum (CSP). Se realizan las biometrías cefálicas -diámetro biparietal y circunferencia cefálica-, siempre valoradas en percentiles según la edad gestacional (plano transtalámico o biparietal) (figuras 1A y 2A).

La segunda imagen cerebral requiere la identificación del sistema ventricular, en especial del atrio ventricular. Se establece un plano en el cual también se visualiza el CSP y las astas anteriores del sistema ventricular (plano transventricular). Se realiza con la intención de descartar dilataciones del sistema ventricular cerebral (ventriculomegalia, signo muy frecuente y común a muchas patologías cerebrales)⁽³⁻¹⁰⁾. Los reparos anatómicos para su correcta medida involucran la identificación de la cisura parieto-occipital, que marca el lugar donde se realiza la medida *in to in* de las paredes del atrio ventricular^(1,2); se sigue manteniendo el valor clásico de 9,9 mm como dogma de normalidad⁽³⁻⁵⁾(figuras 1B y 2B). Durante el primer trimestre y hasta la semana 20, este valor no debe ser tenido en cuenta. La sospecha diagnóstica se basa en la apreciación cualitativa del ventrículo lateral y su relación con el plexo coroideo, que normalmente debe ocupar todo el ancho del atrio^(11,12).

El tercer plano se enfoca en la fosa posterior: se identifica el cerebelo y se diferencia el vermis de

FIGURA 1. CORTES RECOMENDADOS POR ISUOG. A: CORTE TRANSTALÁMICO. B: CORTE TRANSVENTRICULAR. C: CORTE TRANSCEREBELOSO.





los hemisferios cerebelosos (estructura central hiperecogénica). Nuevamente, se exige un plano en el cual también se visualiza el CSP y las astas anteriores del sistema ventricular^(1,2). Se mide la cisterna magna (CM), que va desde el vermis hasta la tabla interna del hueso occipital (con valor de 2 a 10 mm en el segundo y tercer trimestre). Tanto el colapso como la dilatación son signos comunes a muchas patologías de la fosa posterior y la columna^(13,14). Así mismo, se mide el diámetro tranocerebeloso (valorando su tamaño en percentiles en relación a la edad gestacional), que incluye los hemisferios y vermis. De forma subjetiva se adiciona la normalidad del cerebelo valorando la forma de su contorno y la no ‘comunicación’ del cuarto ventrículo con la cisterna magna⁽¹⁵⁾ (figuras 1C y 2C).

EVALUACIÓN DEL ‘COMPLEJO ANTERIOR’

Durante la evaluación del cerebro, la identificación del CSP es un punto de reparo cardinal para los tres cortes recomendados por ISUOG^(1,2); sin em-

bargo, prestamos poca atención a la información que esta estructura nos ofrece. Debemos empezar a valorar la relación de los cuernos anteriores del sistema ventricular y el CSP, lo que Cagneaux y Guibaud⁽¹⁶⁾ denominaron ‘complejo anterior’. En este complejo anterior existen estructuras clave que debemos identificar, como la rodilla del cuerpo caloso, la integridad de la línea media y la forma de los cuernos anteriores (figura 3). Viñals⁽¹⁷⁾ describe la morfología normal del complejo anterior, dejando en claro que el CSP puede ser de forma rectangular o de un triángulo de base anterior, y las astas anteriores del sistema ventricular parecen una ‘coma’ o un triángulo (figuras 3B y 3C).

Esta evaluación cualitativa rápida aporta importante información sobre la existencia de al menos una porción del cuerpo caloso, y la simetría del sistema ventricular y de la zona periventricular, que puede ser asiento de patología del desarrollo cortical, hemorrágica o infecciosa^(18,19). Todo esto lo posiciona como una herramienta con potencial para la detección de

FIGURA 2. ANÁLISIS DE IMAGEN VOLUMÉTRICA DEL CEREBRO FETAL, DONDE SE MUESTRA EL NIVEL DE CADA CORTE RECOMENDADO POR ISUOG. A: CORTE TRANS TALÁMICO. B: CORTE TRANSVENTRICULAR. C: CORTE TRANSCEREBELOSO.

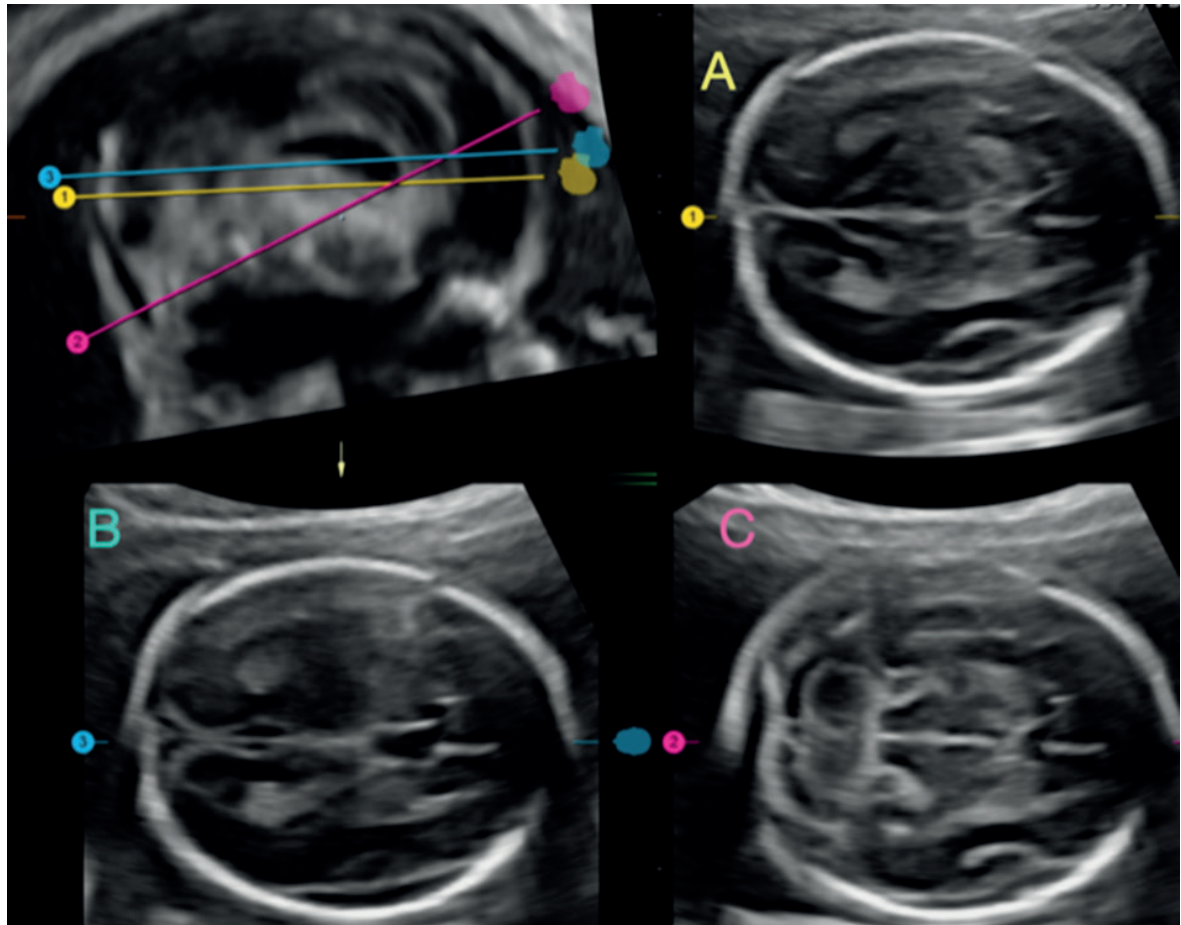
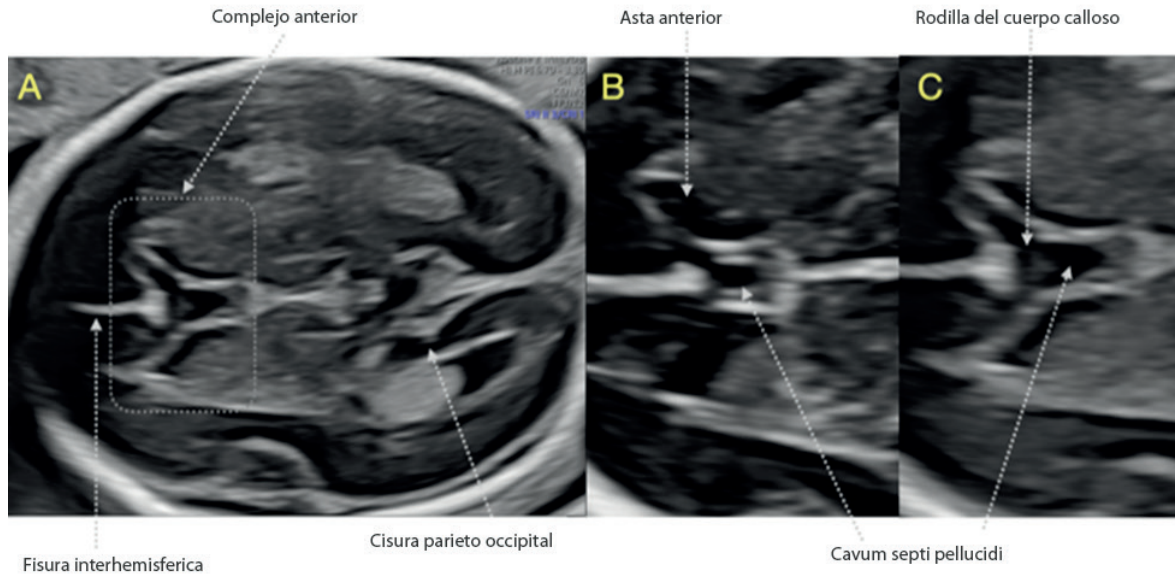


FIGURA 3. COMPLEJO ANTERIOR. A: CORTE TRANSVENTRICULAR DONDE SE VISUALIZA EL COMPLEJO ANTERIOR. B Y C: ESTRUCTURAS QUE SE IDENTIFICAN EN EL COMPLEJO ANTERIOR. NÓTESE LA DIFERENCIA DE LA MORFOLOGÍA NORMAL DEL CSP Y LAS ASTAS ANTERIORES ENTRE AMBAS IMÁGENES.



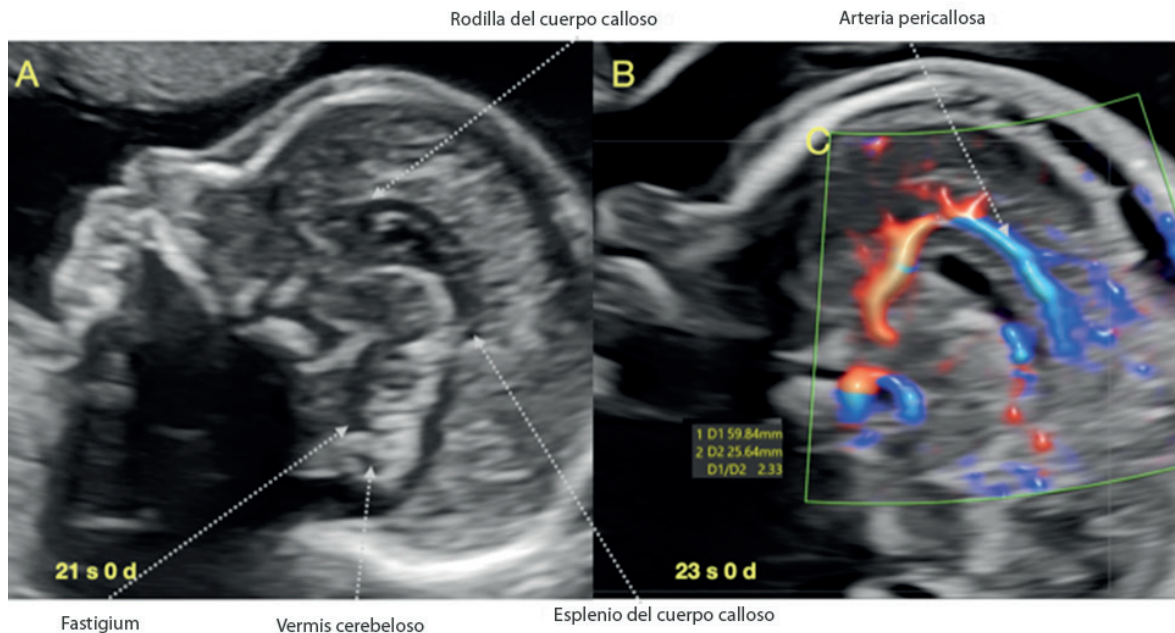
holoprosencefalia^(20,21), anomalías comisurales (agenesia completa del cuerpo caloso, displasia septo-preóptica)⁽²²⁻²⁸⁾, esquisencefalia⁽²⁹⁾ y barotrauma (ventriculomegalia obstructiva)^(30,31).

VISUALIZACIÓN DEL CUERPO CALOSO

Dentro de la evaluación de la cara fetal recomendada por ISUOG⁽¹⁾, el perfil fetal es una visión obligada, constituyendo una oportunidad valiosa para la visualización del cuerpo caloso (CC) (figu-

ra 4A). Si estamos en un estricto corte sagital y logramos aprovechar la sutura metópica o la fontanela anterior, la visualización del CC será generalmente adecuada, y de forma rápida podremos constatar su presencia, morfología normal y relación con estructuras cercanas, estableciendo sospecha de agenesia parcial, total o disgenesia⁽³²⁻³⁸⁾. Así también, como recomiendan Youssef y Pilu⁽³⁹⁾, podría adicionarse el uso del Doppler para facilitar la visualización por la forma de la vasculatura (arterias pericallosas) (figura 4B).

FIGURA 4. A: CORTE SAGITAL DEL CEREBRO FETAL DONDE SE LOGRA LA VISUALIZACIÓN DEL CUERPO CALOSO EN UN CORTE DE PERFIL FETAL. B: VISUALIZACIÓN DE LA ARTERIA PERICALLOSA.





Si quisiéramos aplicar alguna medida sencilla más allá de la visualización directa de la estructura, en relación a las dimensiones del CC, nos permitimos sugerir valorar la relación entre la longitud de cuerpo caloso con el diámetro anteroposterior, en un corte sagital. Esta relación se mantiene constante entre 3,4 y 3,8 desde la semana 20 hasta el término y guarda relación con los valores encontrados en neonatos⁽⁴⁰⁻⁴²⁾.

VISUALIZACIÓN DE LA CISURA DE SILVIO

La evaluación de la corteza cerebral siempre ha sido un tópico complejo y de sistematización esquiva⁽⁴³⁻⁵⁰⁾. Al momento de realizar la evaluación del atrio ventricular, visualizamos necesariamente la cisura parieto-occipital como un punto de referencia y tenemos una idea intuitiva de la correspondencia de su forma con la edad gestacional⁽⁴³⁻⁴⁵⁾. Podemos adicionar a esto la visualización de la cisura de Silvio (CS) en una visión axial fácilmente reproducible^(51,52).

Quarello⁽⁵³⁾, en el año 2008 valoró en 200 fetos la evolución de la relación entre la ínsula y el lóbulo temporal (operculización de la CS), desde las 22 a 32 semanas, y nos propone un puntaje de 0 a 10 relacionado a la edad gestacional. Esta evaluación se da en un corte axial, un poco más caudal a la vista transtalámica, en el cual debemos lograr visualizar tres puntos de estandarización del nivel de la CS: las columnas del fórnix en la parte inferior del CSP, tercer ventrículo en la parte central y la cisterna ambiens en la parte posterior (figura 5). Guibaud⁽⁵⁴⁾ simplifica la tabla de valoración de la CS (figura 5A) y la aplica contra diversas malformaciones cerebrales, mostrando que el anormal desarrollo de la operculización de la CS se encuentra no solo en malformaciones corticales sino también en patología comisural, defectos del tubo neural y de la fosa posterior^(47,49,52,55). Por ello, la evolución de la operculización de la CS es un elemento valioso, reproducible y efectivo en la sospecha de patología cerebral fetal.

FIGURA 5. IMÁGENES REPRESENTATIVAS DEL CAMBIO DE MORFOLOGÍA DE LA CISURA DE SILVIO CONFORME PROGRESA LA EDAD GESTACIONAL. A: ESQUEMA PROPUESTO POR GUIBAUD⁽⁵⁴⁾, PARA LA VALORACIÓN DE LA CISURA DE SILVIO.

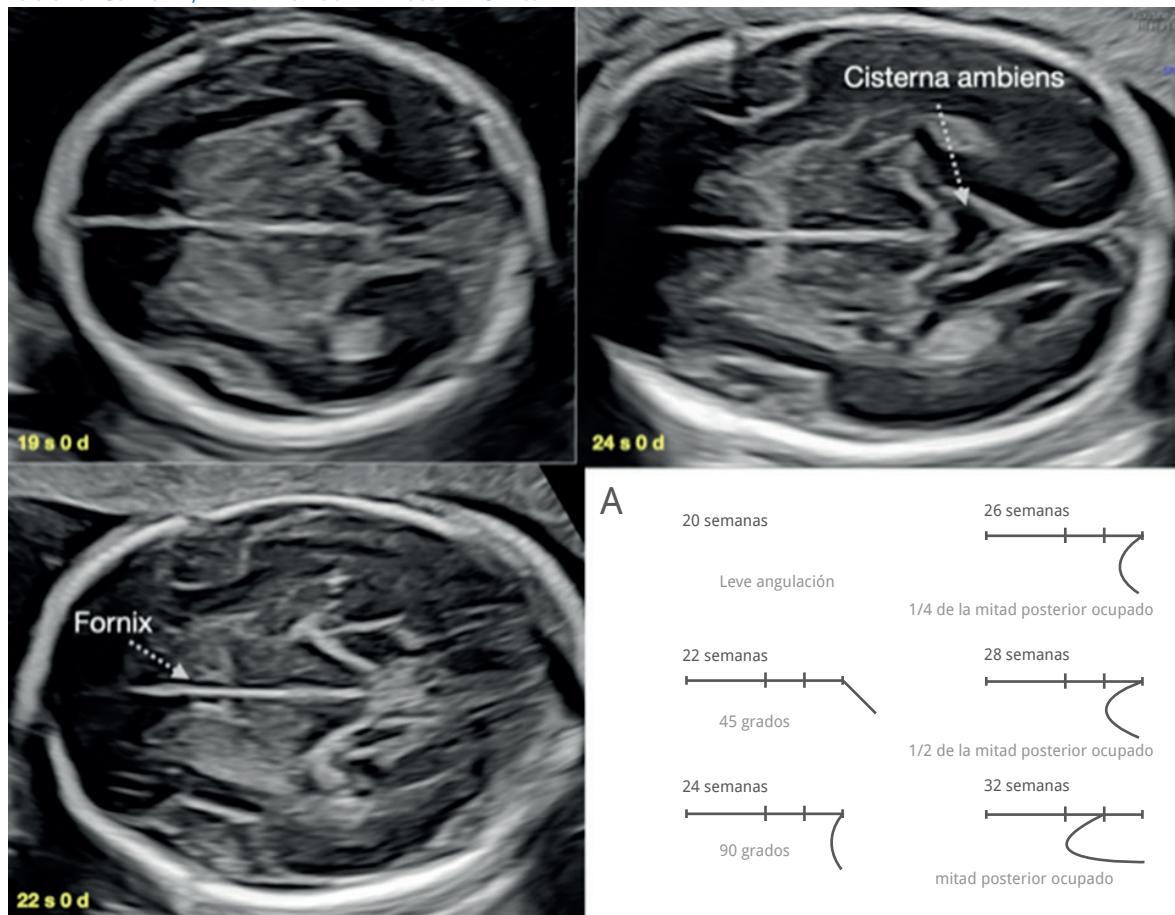
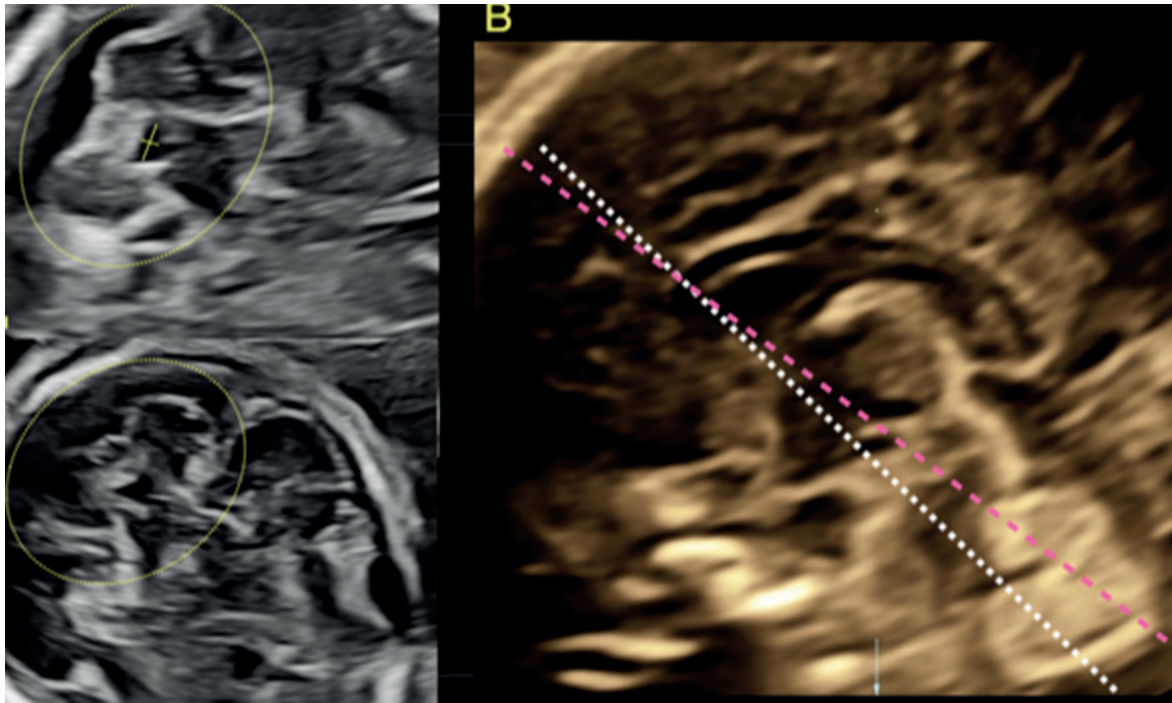


FIGURA 6. A: VISUALIZACIÓN DEL CUARTO VENTRÍCULO Y COMO REALIZAR LA MEDICIÓN DE LOS DIÁMETROS. B: LÍNEA ROSA REPRESENTA EL NIVEL DEL CORTE TRANSCEREBELOSO, LÍNEA BLANCA ES EL NIVEL DEL CORTE PARA LA VISUALIZACIÓN DEL CUARTO VENTRÍCULO. C: NÓTESE LA MORFOLOGÍA EN FORMA DE BOOMERANG DEL CUARTO VENTRÍCULO



EVALUACIÓN DEL CUARTO VENTRÍCULO CEREBRAL FETAL

La evaluación de la fosa posterior presenta limitaciones, especialmente en los casos que tienen medidas de CM menores a 10 mm, dado que se tiende a evaluar únicamente la presencia del vermis superior, dejando de lado las alteraciones en posición (rotación) y forma⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾. La valoración de la forma del cuarto ventrículo en una visión axial puede darnos información adicional, al ser un indicador indirecto de la normalidad en el vermis y mesencéfalo (pedúnculos cerebrales), aunque la valoración sagital es lo ideal para una evaluación avanzada⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾.

En 1994, Baumeister⁽⁶²⁾ describió la técnica para la evaluación del cuarto ventrículo en un corte axial, por medio de la inclinación del corte del diámetro transcerebeloso hasta lograr la visualización del cuarto ventrículo y los hemisferios cerebelosos (figuras 6A y 6C). Se identifica 3 formas: ovoide, triangular y boomerang (figuras 6A y 6B). Quarello⁽⁶³⁾ resalta la forma normal cuadrangular del cuarto ventrículo con el diámetro transversal de mayor tamaño que el antero-posterior y, en los casos con síndrome de Joubert, observó que la forma del cuarto ventrículo era alargada. Haratz⁽⁶⁴⁾, en base a estos

estudios, en una serie prospectiva de 384 fetos normales propone la valoración rápida del cuarto ventrículo por la relación entre diámetro latero-lateral y antero-posterior, denominándolo índice del cuarto ventrículo (*fourth ventricle index - 4VI*), el cual es mayor de 1 en fetos normales, independiente de la edad gestacional (figura 6A). Por medio de esa evaluación se podría lograr la detección de patologías como el síndrome de Joubert, romboencefalosinapsis, hipoplasia pontocerebelar y malformaciones corticales de tipo adquinado⁽⁶⁵⁻⁷⁰⁾.

CONCLUSIÓN

En la evaluación del cerebro fetal durante el tamizaje con ultrasonido, es factible examinar el complejo anterior, cuerpo calloso, cisura de Silvio y cuarto ventrículo (no es obligada su evaluación de acuerdo a las guías ISUOG). Ello potencialmente tiene impacto en la sospecha diagnóstica de algunas de las principales anomalías neurológicas fetales. Estas visualizaciones son complementarias a las recomendadas por ISUOG y, al ser generalmente reproducibles en la práctica clínica diaria, pueden ampliar nuestra capacidad de detección de patología cerebral fetal.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salomon LJ, Alfrevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, et al. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(1):116-26. doi:10.1002/uog.8831
2. Malinger G, Paladini D, Haratz KK, Monteagudo A, Pilu G, Timor-Tritsch IE. 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;56:476-84. Doi:10.1002/uog.22145
3. Pisapia JM, Sinha S, Zarnow DM, Johnson MP, Heuer GG. Fetal ventriculomegaly: Diagnosis, treatment, and future directions. *Childs Nerv Syst.* 2017;33(7):1113-23. doi:10.1007/s00381-017-3441-y
4. Guibaud L, Lacalm A, Rault E. Fetal ventriculomegaly: diagnostic, ethical and semantic considerations. *Childs Nerv Syst.* 2017;33(11):1863-4. doi:10.1007/s00381-017-3500-4
5. Malinger G, Lerman-Sagie T. Fetal neurology. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018;22(6):895-7. doi:10.1016/j.ejpn.2018.11.004
6. D'Antonio F, Zafeiriou DI. Fetal ventriculomegaly: What we have and what is still missing. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018;22(6):898-9. doi:10.1016/j.ejpn.2018.11.005
7. Griffiths PD, Bradburn M, Campbell MJ, Cooper CI, Graham R, Jarvis D, et al. Use of MRI in the diagnosis of fetal brain abnormalities in utero (MERIDIAN): a multicentre, prospective cohort study. *Lancet.* 2017;389(10068):538-46. doi:10.1016/S0140-6736(16)31723-8
8. Paladini D, Malinger G, Pilu G, Timor-Trisch I, Volpe P. The MERIDIAN trial: caution is needed. *Lancet.* 2017;389(10084):2103. doi:10.1016/S0140-6736(17)31337-5
9. 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(2):165-73. doi:10.1002/uog.19038
10. Scala C, Familiari A, Pinas A, Papageordhiou AT, Bhide A, Tghilaganathan B, Khalil A. Perinatal and long-term outcomes in fetuses diagnosed with isolated unilateral ventriculomegaly: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(4):450-9. doi:10.1002/uog.15943
11. Manegold-Brauer G, Oseledchik A, Floeck A, Berg C, Gembruch U, Geipel A. Approach to the sonographic evaluation of fetal ventriculomegaly at 11 to 14 weeks gestation. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16(12):3. doi:10.1186/s12884-016-0797-z
12. Chaoui R, Benoit B, Entezami M, Frenzel W, Heling KS, Laddendorf B, et al. Ratio of fetal choroid plexus to head size: simple sonographic marker of open spina bifida at 11-13 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(1):81-6. doi:10.1002/uog.20856
13. Wüest A, Surbek D, Wiest R, Weisstanner C, Bonel H, Steinlin M, Raió L, Tutschek B. Enlarged posterior fossa on prenatal imaging: differential diagnosis, associated anomalies and postnatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(7):837-43. doi:10.1111/aogs.13131
14. Garel C. Posterior fossa malformations: main features and limits in prenatal diagnosis. *Pediatr Radiol.* 2010;40(6):1038-45. doi:10.1007/s00247-010-1617-7
15. Leibovitz Z, Guibaud L, Garel C, Massoud M, Karl K, Malinger G, et al. The cerebellar "tilted telephone receiver sign" enables prenatal diagnosis of PHACES syndrome. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018;22(6):900-9. doi:10.1016/j.ejpn.2018.08.006
16. Cagneaux M, Guibaud L. From cavum septi pellucidi to anterior complex: how to improve detection of midline cerebral abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(4):485-6. doi:10.1002/uog.12505
17. Viñals F, Correa F, Gonçalves-Pereira PM. Anterior and posterior complexes: a step towards improving neurosonographic screening of midline and cortical anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(5):585-94. doi:10.1002/uog.14735
18. Levy M, Lev D, Leibovitz Z, Kashanian A, Gindes L, Tamarkin M, et al. Periventricular pseudocysts of noninfectious origin: Prenatal associated findings and prognostic factors. *Prenat Diagn.* 2020;40(8):931-41. doi:10.1002/pd.5704
19. Khalil A, Sotiriadis A, Chaoui R, da Silva Costa F, D'Antonio F, Heath PT, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in congenital infection. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(1):128-51. doi:10.1002/uog.21991
20. Winter TC, Kennedy AM, Woodward PJ. Holoprosencephaly: a survey of the entity, with embryology and fetal imaging. *Radiographics.* 2015;35(1):275-90. doi:10.1148/rg.351140040
21. Malinger G, Lev D, Kidron D, Heredia F, Hershkovitz R, Lerman-Sagie T. Differential diagnosis in fetuses with absent septum pellucidum. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(1):42-9. doi:10.1002/uog.1787
22. Malinger G, Lev D, Oren M, Lerman-Sagie T. Non-visualization of the cavum septi pellucidi is not synonymous with agenesis of the corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(2):165-70. doi:10.1002/uog.11206
23. Borkowski-Tillman T, Garcia-Rodriguez R, Viñals F, Branco M, Kradjen-Haratz K, Ben-Sira L, et al. Agenesis of the septum pellucidum: Prenatal diagnosis and outcome. *Prenat Diagn.* 2020;40(6):674-80. doi:10.1002/pd.5663
24. Ben M'Barek I, Tassin M, Guët A, Simon I, Mandelbrot L, Ponce O. Antenatal diagnosis of absence of septum pellucidum. *Clin Case Rep.* 2020;8(3):498-503. doi:10.1002/ccr3.2666
25. Sundarakumar DK, Farley SA, Smith CM, Maravilla KR, Dighe MK, Nixon JN. Absent cavum septum pellucidum: a review with emphasis on associated commissural abnormalities. *Pediatr Radiol.* 2015;45(7):950-64. doi:10.1007/s00247-015-3318-8
26. Maduram A, Farid N, Rakow-Penner R, Ghassemi N, Khanna PC, Robbins SL, Hull A, Gold J, Pretorius DH. Fetal ultrasound and magnetic resonance imaging findings in suspected septo-optic dysplasia: a diagnostic dilemma. *J Ultrasound Med.* 2020;39(8):1601-14. doi:10.1002/jum.15252
27. Pilliod RA, Pettersson DR, Gibson T, Gievers L, Kim A, Schaefer R, Oh KY, Shaffer BI. Diagnostic accuracy and clinical outcomes associated with prenatal diagnosis of fetal absent cavum septi pellucidi. *Prenat Diagn.* 2018;38(6):395-401. doi:10.1002/pd.5247



28. Paladini D, Birnbaum R, Donarini G, Maffeo I, Fulcheri E. Assessment of fetal optic chiasm: an echoanatomic and reproducibility study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(6):727-32. doi:10.1002/uog.17227
29. Braga VL, da Costa MDS, Riera R, Dos Santos Rocha LP, de Oliveira Santos BF, Matsumura Hondo TT, et al. Schizencephaly: A review of 734 patients. *Pediatr Neurol.* 2018;87:23-9. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2018.08.001
30. Rault E, Lacalm A, Massoud M, Massardier J, Di Rocco F, Gaucherand P, Guibaud L. The many faces of prenatal imaging diagnosis of primitive aqueduct obstruction. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018;22(6):910-8. doi:10.1016/j.ejpn.2018.07.015
31. Kline-Fath BM, Arroyo MS, Calvo-Garcia MA, Horn PS, Thomas C. Congenital aqueduct stenosis: Progressive brain findings in utero to birth in the presence of severe hydrocephalus. *Prenat Diagn.* 2018;38(9):706-12. doi:10.1002/pd.5317
32. Malinger G, Lev D, Lerman-Sagie T. The fetal corpus callosum. 'The truth is out there'. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(2):140-41. doi:10.1002/uog.4095
33. Lerman-Sagie T, Ben-Sira L, Achiron R, L Schreiber, G Hermann, D Lev, et al. Thick fetal corpus callosum: an ominous sign? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(1):55-61. doi:10.1002/uog.6356
34. Kidron D, Shapira D, Ben Sira L, Malinger G, Lev D, Cioca A, Sharony R, Lerman Sagie T. Agenesis of the corpus callosum. An autopsy study in fetuses. *Virchows Arch.* 2016;468(2):219-30. doi:10.1007/s00428-015-1872-y
35. Shinar S, Har-Toov J, Lerman-Sagie T, Malinger G. Thick corpus callosum in the second trimester can be transient and is of uncertain significance. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(4):452-7. doi:10.1002/uog.15678
36. Masmajan S, Blaser S, Keunen J, Seaward G, Windrim R, Kelly E, Ryan G, Baud D, Van Mieghem T. Natural history of ventriculomegaly in fetal agenesis of the corpus callosum. *J Ultrasound Med.* 2020;39(3):483-8. doi:10.1002/jum.15124
37. Karl K, Esser T, Heling KS, Chaoui R. Cavum septi pellucidi (CSP) ratio: a marker for partial agenesis of the fetal corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(3):336-41. doi:10.1002/uog.17409
38. Schupper A, Konen O, Halevy A, Cohen R, Aharoni S, Shuper A. Thick corpus callosum in children. *J Clin Neurol.* 2017;13(2):170-4. doi:10.3988/jcn.2017.13.2.170
39. Youssef A, Ghi T, Pilu G. How to image the fetal corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(6):718-20. doi:10.1002/uog.12367
40. Malinger G, Zakut H. The corpus callosum: normal fetal development as shown by transvaginal sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 1993;161(5):1041-3. doi:10.2214/ajr.161.5.8273605
41. Tepper R, Leibovitz Z, Garel C, Sukenik-Halevy R. A new method for evaluating short fetal corpus callosum. *Prenat Diagn.* 2019;39(13):1283-90. doi:10.1002/pd.5598
42. Gao Y, Yan K, Yang L, Cheng G, Zhou W. Biometry reference range of the corpus callosum in neonates: An observational study. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(24):e11071. doi:10.1097/MD.00000000000011071
43. Cohen-Sacher B, Lerman-Sagie T, Lev D, Malinger G. Sonographic developmental milestones of the fetal cerebral cortex: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(5):494-502. doi:10.1002/uog.2757
44. Toi A, Lister WS, Fong KW. How early are fetal cerebral sulci visible at prenatal ultrasound and what is the normal pattern of early fetal sulcal development? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24(7):706-15. doi:10.1002/uog.1802
45. Pistorius LR, Stoutenbeek P, Groenendaal F, de Vries L, Manten G, Mulder E, Visser G. Grade and symmetry of normal fetal cortical development: a longitudinal two- and three-dimensional ultrasound study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(6):700-8. doi:10.1002/uog.7705
46. Malinger G, Kidron D, Schreiber L, Ben-Sira L, Hoffmann C, Lev D, et al. Prenatal diagnosis of malformations of cortical development by dedicated neurosonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(2):178-91. doi:10.1002/uog.3906
47. Malinger G, Lev D, Lerman-Sagie T. Abnormal sulcation as an early sign for migration disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24(7):704-5. doi:10.1002/uog.1795
48. Chen X, Li SL, Luo GY, Norwitz ER, Ouyang S-Y, Wen H-X, et al. Ultrasonographic characteristics of cortical sulcus development in the human fetus between 18 and 41 weeks of gestation. *Chin Med J (Engl).* 2017;130(8):920-8. doi:10.4103/0366-6999.204114
49. Pooh RK, Machida M, Nakamura T, Uenishi K, Chiyo H, Itoh K, et al. Increased Sylvian fissure angle as early sonographic sign of malformation of cortical development. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(2):199-206. doi:10.1002/uog.20171
50. Poon LC, Sahota DS, Chaemsaitong P, Nakamura T, Machida M, et al. Transvaginal three-dimensional ultrasound assessment of Sylvian fissures at 18-30 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(2):190-8. doi:10.1002/uog.20172
51. Lerman-Sagie T, Malinger G. Focus on the fetal Sylvian fissure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(1):3-4. doi:10.1002/uog.5398
52. Guibaud L, Lacalm A. Etiological diagnostic tools to elucidate 'isolated' ventriculomegaly. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(1):1-11. doi:10.1002/uog.14687
53. Quarello E, Stirnemann J, Ville Y, Guibaud L. Assessment of fetal Sylvian fissure operculization between 22 and 32 weeks: a subjective approach. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(1):44-9. doi:10.1002/uog.5353
54. Guibaud L, Salleret L, Larroche JC, Buenerd A, Alias F, Gaucherand P, et al. Abnormal Sylvian fissure on prenatal cerebral imaging: significance and correlation with neuropathological and postnatal data. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(1):50-60. doi:10.1002/uog.5357
55. Ben-Sira L, Garel C, Malinger G, Constantini S. Prenatal diagnosis of spinal dysraphism. *Childs Nerv Syst.* 2013;29(9):1541-52. doi:10.1007/s00381-013-2178-5
56. Malinger G, Lev D, Lerman-Sagie T. The fetal cerebellum. Pitfalls in diagnosis and management. *Prenat Diagn.* 2009;29(4):372-80. doi:10.1002/pd.2196



57. Guibaud L, des Portes V. Plea for an anatomical approach to abnormalities of the posterior fossa in prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(5):477-81. doi:10.1002/uog.2777
58. Lerman-Sagie T, Prayer D, Stöcklein S, Malinge G. Fetal cerebellar disorders. *Handb Clin Neurol.* 2018;155:3-23. doi:10.1016/B978-0-444-64189-2.00001-9
59. Leibovitz Z, Haratz KK, Malinge G, Shapiro I, Pressman C. Fetal posterior fossa dimensions: normal and anomalous development assessed in mid-sagittal cranial plane by three-dimensional multiplanar sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(2):147-53. doi:10.1002/uog.12508
60. Leibovitz Z, Shkolnik C, Haratz KK, Malinge G, Shapiro I, Lerman-Sagie T. Assessment of fetal midbrain and hindbrain in mid-sagittal cranial plane by three-dimensional multiplanar sonography. Part 1: comparison of new and established nomograms. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(5):575-80. doi:10.1002/uog.13308
61. Leibovitz Z, Shkolnik C, Haratz KK, Malinge G, Shapiro I, Lerman-Sagie T. Assessment of fetal midbrain and hindbrain in mid-sagittal cranial plane by three-dimensional multiplanar sonography. Part 2: application of nomograms to fetuses with posterior fossa malformations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(5):581-7. doi:10.1002/uog.13312
62. Baumeister LA, Hertzberg BS, McNally PJ, Kliewer MA, Bowie JD. Fetal fourth ventricle: US appearance and frequency of depiction. *Radiology.* 1994;192(2):333-6. doi:10.1148/radiology.192.2.8029392
63. Quarello E, Molho M, Garel C, Couture A, Legac MP, Moutard ML, et al. Prenatal abnormal features of the fourth ventricle in Joubert syndrome and related disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(2):227-32. doi:10.1002/uog.12567
64. Haratz KK, Shulevitz SL, Leibovitz Z, Lev D, Shalev J, Tomarkin M, et al. Fourth ventricle index: sonographic marker for severe fetal vermian dysgenesis/agenesis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(3):390-5. doi:10.1002/uog.19034
65. Parisi MA. The molecular genetics of Joubert syndrome and related ciliopathies: The challenges of genetic and phenotypic heterogeneity. *Transl Sci Rare Dis.* 2019;4(1-2):25-49. doi:10.3233/TRD-190041
66. Poretti A, Boltshauser E. Fetal diagnosis of rhombencephalosynapsis. *Neuropediatrics.* 2015;46(6):357-8. doi:10.1055/s-0035-1566754
67. Desai S, Desai T. Prenatal diagnosis of pontocerebellar hypoplasia associated with rare syndromes: Expanding the genetic and phenotypic spectrum. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(3):498-9. doi: 10.1002/uog.22038.
68. Lacalm A, Nadaud B, Massoud M, Putoux A, Gaucherand P, Guibaud L. Prenatal diagnosis of cobblestone lissencephaly associated with Walker-Warburg syndrome based on a specific sonographic pattern. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(1):117-22. doi:10.1002/uog.15735
69. Lerman-Sagie T, Leibovitz Z. Malformations of cortical development: From postnatal to fetal imaging. *Can J Neurol Sci.* 2016;43(5):611-8. doi:10.1017/cjn.2016.27
70. Pertl B, Eder S, Stern C, Verheyen S. The fetal posterior fossa on prenatal ultrasound imaging: normal longitudinal development and posterior fossa anomalies. *Ultraschall Med.* 2019;40(6):692-721. doi:10.1055/a-1015-0157