



# Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği Türkiye

## Uzman Görüş Derleme

### VENTRİKÜLOMEGALİ; TANI ve YAKLAŞIM

Dr Gülşah Aynaoğlu, Dr Kadriye Yakut Yücel, Dr Nihal Şahin Uysal

Düzenleme Tarihi: 6 Mayıs 2024

Ventrikülomegali serebrospinal sıvı basıncının artmasıyla ilişkili olmayan serebral ventriküler dilatasyonu tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Serebrospinal sıvı basıncının artması yani intrakraniyel basıncın artmasına bağlı ventrikül genişlemesinde ise hidrosefali terimi kullanılmaktadır. Fetal değerlendirmede ventrikül basıncı ölçümediğinden genellikle ventrikülomegali terimi kullanılmaktadır.[1] Ventrikülomegali fetüste antenatal tanı konulabilen en yaygın santral sinir sistemi anomalisidir. Prevalansı 1000 canlı doğumda 0,3 ile 1,5 arasındadır.[2] Erkek fetüslerde yaklaşık 7 kat daha sık görülürken cinsiyet prognozu etkilemez.[3, 4]

Lateral ventrikülün atriyum bölgesinin genişliği  $\geq 10$  mm ise gestasyonel yaştan bağımsız ventrikülomegali olarak tanımlanır. Farklı sınıflandırmalar kullanımda olsa da en sık 10-12 mm hafif, 13-15 mm orta şiddette,  $>15$  mm ciddi ventrikülomegali olarak sınıflandırılır.[4, 5] Ventrikülomegali % 50-60 unilateral, %40 oranında bilateral görülmektedir. Her iki durum için de etiyoloji benzerdir ve prognozu etkilemez. Lateral ventriküller normalde simetrik olmakla beraber bazen hafif asimetri görülebilir. Her iki lateral ventrikül arasında  $\geq 2$  mm fark olması asimetri olarak tanımlanırken, her ikisinin atriyal genişliği  $<10$  mm olduğunda nörolojik gelişimde bir problem beklenmez.[4] Ventrikülomegali izole olabileceği gibi santral sinir sistemi veya başka sistemlerin anomalileri ile birlikte olabilir.[6] İzole hafif ventrikülomegali normal fetal gelişimin bir varyantı olarak kabul edilebilir. Bununla birlikte ventrikülomegali nörolojik, motor veya kognitif gelişimdeki bir anormalliğe işaret edebilir.[7]

## **Ventrikülomegali tanısı**

Tanı için ultrasonografi veya Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) kullanılır. Fetal lateral ventriküller gestasyonel yaşa göre 13-14. haftalarda tanımlanabilir. Lateral ventrikül çapı zamanla artsa da ISUOG (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology) rehberlerine göre atriyum çapı, ikinci ve üçüncü trimesterlerde sabit kalır. Bu nedenle çoğu uluslararası kılavuz lateral ventrikül genişliğinin ölçümünün 2. trimesterde yapılmasını önerir.[3, 5] 15-40. gestasyonel haftalar arasında lateral ventrikül genişliği 4.5-7.6 mm arasında normal kabul edilmiştir.[4]

Lateral ventrikülün atriyumu gövde, oksipital boynuz ve temporal boynuzun birleştiği bölgedir. Ölçüm alınırken aksiyal düzlemde ön boynuzlar ve cavum septi pellucidi seviyesi belirlenir ve serebral hemisferlerin simetrik görünümde olmasına özen gösterilir. Kaliper ventriküllerin dış duvarının iç yüzeyine (içten içe), parieto-okspital fissür seviyesinde ve lateral ventrikülün uzun eksenine dik olacak şekilde yerleştirilir.[8]  $\geq 10$  mm ölçüldüğünde ventrikülomegali tanısı konur. Ayrıca koroid pleksus serebrospinal sıvının  $< \%50$ 'sini kaplaması tanıda yardımcı olur. Normal şartlarda koroid pleksusun lateral ventrikülün  $>\%50$  alanını doldurur. [9] Genellikle rutin 2. trimester anomali taramasında tanı konulur. Bununla birlikte üçüncü trimesterde de ortaya çıkabilir, bu nedenle ikinci trimester taraması normal olan gebelerde de bu teşhis tamamen ortadan kalkmaz.[4]

Fetal MRG, ventrikülomegali vakalarının yaklaşık  $\%50$ 'sinde korpus kallozum agenezisi, septum pellucidum yokluğu, kortikal gelişim bozuklukları ve serebrovasküler anormallikler gibi ek anormalliklerin tespit edilmesini sağlayan iyi bir tanı yöntemidir. Kortikal malformasyon, hemoraji ve parankimal bozuklukların saptanmasında ultrasonografiden daha duyarlıdır. Bununla birlikte ultrasonografi ile fetal ventrikülomegali tespit edildiğinde rutin MRG çekilmesinin klinik değeri konusunda bir fikir birliği yoktur.[5] ISUOG rehberlerine göre MRG, uzman bir kişi tarafından nörosonografi ile değerlendirilen hafif veya orta ventrikülomegalili fetüslerin yüzde 5'inde ( $\%95$  CI 3.0-7.0), ancak standart ultrasonografi ile değerlendirilen fetüslerin yüzde 16.8'inde ( $\%95$  CI 8.3-27.6) ek ilişkili anomaliler tespit etmiştir. Bunların da sadece bir kısmında yönetimde değişiklik olmuştur.[8] Nörolojik sonucun neredeyse kesin anormal olduğu bilinen anöploidi vakalarında MRG genellikle yararlı değildir. Yine de etiyojisi tam olarak bilinmeyen izole ventrikülomegali olgularında MRG düşünülmelidir. MRG ile değerlendirme yapıldığında ultrasonografi ile ölçülen ventrikül genişliğinde minimal (yaklaşık 1mm) bir fark olabileceği unutulmamalıdır.[10]

## **Etiyoloji**

İzole hafif ventrikülomegali genellikle normalin bir varyantı olarak kabul edilir. İzole orta şiddette ventrikülomegalisi olan çoğu fetüsün de postnatal değerlendirmesi normal olarak görülmüştür. Bununla birlikte vakaların %2-12'sinde kromozomal anomali tespit edilmektedir.[11] İzole koroid pleksus kistleri de fetal serebral ventriküllerin genişlemesine sebep olabilir.

Patolojik ventrikülomegali ise serebrospinal sıvının aşırı üretimi, sıvının akışındaki obstrüktif nedenler veya serebral parankimal kayba bağlı oluşabilir. Bu durum idiopatik, genetik sendromlar, kromozomal bozukluklar, intrakraniyel kanama, migrasyon anomalileri veya yapısal anomalilere bağlı olabilir. En sık görülen yapısal anomaliler arasında akuaduktal stenoz, Chiari malformasyonları, korpus kallozum agenezileri sayılabilir.[5, 11]

İntrauterin enfeksiyonlar da serebral atrofi, ependimal fibrozis nedeniyle akuaduktal stenoz ve inflamasyon yaparak ventrikülomegaliye neden olabilir ve bu durum hastaların %1,4-5'inde tespit edilir. İzole şiddetli ventrikülomegalilerde %10-20 oranında toxoplasma gondii, rubella, sitomegalovirüs ve herpes simpleks virüsleri tespit edilmektedir. [6, 11]

## **Prenatal Yönetim**

Ultrasonografi ile ventrikülomegali tanısı konulduktan sonra öncelikli olarak izole olup olmadığı değerlendirilmeli, santral sinir sistemi veya diğer sistemlerdeki anomaliler taranmalı ve sık görülen ventrikülomegali sebepleri araştırılmalıdır. Bu nedenle hastalar refere merkezlere sevk edilmeli, tecrübeli kişiler tarafından ayrıntılı ultrasonografi taraması yapılmalıdır. [4] Vakaların %10-76'sında ek anomaliler tespit edilmekte olup bu bulgular nedeni belirlemeye ve prognozu tahmin etmeye yardımcı olur.[12]

Santral sinir sistemi detaylı bir şekilde incelenmelidir. Bu muayenede lateral ventriküller, üçüncü ve dördüncü ventriküller, korpus kallozum, talamus, germinal matriks bölgesi, serebellum, serebellar vermis ve vertebra ultrasonografi ile detaylı bir şekilde taranmalıdır. [13] Bu tarama yapılırken daha yüksek rezolüsyona sahip olduğu için transvajinal prob tercih edilebilir.[4] Takiben diğer sistemlerin de detaylı bir taraması yapılmalıdır. Ventrikülomegali, genetik sendromların bir özelliği olabilmekte ve bu durum SSS (santral sinir sistemi) dışı anormallikler veya büyüme geriliği ile ilişkili olabilmektedir. İntraserebral ve periventriküler kalsifikasyonlar, hepatik kalsifikasyonlar, hepatosplenomegali, asit ve polihidramnios gibi bulgular fetal enfeksiyonun karakteristik sonografik bulguları olup etiyojide enfeksiyon olma olasılığını arttırır. [11] Bazı kılavuzlar fetal ekokardiyografi önermekle beraber bu konuda bir fikir birliği bulunmamaktadır.[4] Çoğu kılavuz tanı konulduktan sonra ultrasonografi ile 28-34. haftalar arasında SSS

ve diğ er sistemlerin en azından bir kez daha taranmasını önermektedir. Ultrasonografi takiplerinde % 13 oranında başlangıç ultrasonografi muayenesinde tespit edilmeyen anomaliler tespit edilmiştir.[7] Ayrıca takip ultrasonografileri ile ventriküler dilatasyonun progrese veya regrese olup olmadığı da değ erlendirilmelidir.

Amniyosentez ile birlikte kromozomal mikroarray ve tek gen hastalıkları için testler etiyoj i araştırılmasında kullanılır.[11]

Ventrikülomegali tanısı alan hastaların çoğ u normal karyotipte olsa da en sık trizomi 21 olmak üzere % 4,7 oranında hastalarda kromozomal anormallik tespit edilmiştir. Ventrikülomegali ş iddetli veya izole olmadığı durumlarda kromozomal anomali ihtimali artmaktadır.[14] Bu hastalarda amniyon sıvı örneklerinden mikroarray testleri yapılarak tanı konulabilmektedir. Ventrikülomegali tanısı almadan önce biyokimyasal belirteç veya hücre dışı serbest DNA taraması sonucu düşük riskli kabul edilen hastalarda da tanısal amaçlı amniyosentez önerilmelidir.[11] Nöral tüp defekti olan hastalarda ventrikülomegali görülebilmektedir.[6] Bu hastalara ultrasonografi ile genellikle tanı konulabilirken defekt küçük veya ultrasonografi cihazı yüksek rezolüsyona sahip değilse tanı gözden kaçabilir. Bu hastalarda amniyon sıvısında artan alfa-fetoprotein ve asetilkolinesteraz düzeyleri etiyojinin belirlenmesinde yardımcı olabilir. [15]

Daha önce bahsedildiğ i gibi enfeksiyonlar da ventrikülomegali etiyojisinde yer almaktadır. Tespit edilen en yaygın ajanlar toksoplazma ve sitomegalovirüstür. Rubella, parvovirüs B19, zika ve herpes simpleks virüs gibi daha nadir görülen diğ er viral enfeksiyonlar da ventrikülomegaliye neden olabilir. Bu hastalarda tarama testi olarak ilk basamakta maternal serum serolojisi kullanılabilir ve seroloji sonucu negatif ise ayrıca tanıdan enfeksiyonu dışlanabilir. Bu hastalarda amniyotik sıvıdan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi çalışılması tanı amaçlı kullanılabilir, maternal serum serolojisine göre daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir.[6]

Özellikle ş iddetli ventrikülomegali olguları tek gen bozukluklarıyla ilişkili olabilir. LICAM geni nörolojik sistem gelişiminde önemli rol oynarken X'e bağı lı genetik geçişlerde nörolojik sendromlar görülür ve bu sendromların çoğ una hidrosefali eşlik etmektedir. Bu hastalar danışmanlık için bir genetik uzmanına yönlendirilmeli ve aile hikayesi mutlaka sorgulanmalı ve pedigr i diyagramı çıkarılmalıdır. Tanı için amniyosentez ile elde edilen materyalde; ekzom dizilim analizleri veya hedeflenen gen panellerinin analizi yapılabilir.[16]

Fetal ventrikülomegalinin prenatal tedavisinde, intrauterin ventriküler şant prosedürlerinin etkinliği hala sınırlıdır. İlk olarak 1982 yılında denenen bu tedavide sonuçlar beklenen tedavi oranının gerisinde kalmıştır. Prenatal tanı ve tedaviye yönelik gelişmeler, prenatal şant işleminden yararlanma olasılığı olabilecek fetüsleri belirlemeyi hedeflese de, bu konu hala tartışmalıdır.[5]

Doğum zamanlaması standart obstetrik endikasyonlarla benzerdir. Şiddetli ve progresif ventrikülomegalisi olan hastalar için bazı kaynaklar planlı preterm doğumu önermektedir. Teorik olarak, kafa içi basınç artışına bağlı şiddetli ventrikülomegalisi olanlar erken postnatal şanttan fayda görebilirler. [17] Ancak bu durumla ilgili fikir birliği bulunmamaktadır. Doğum şekli yine standart obstetrik endikasyonlarla aynıdır. Bazı ventrikülomegali olgularında makrosefali de gelişebilmektedir ve makrosefali endikasyonu ile sezaryen doğum gerekebilir. [4]

## **Prognoz**

Etkilenen fetüslerde sonuç esas olarak ventrikül dilatasyon boyutu ve ilişkili anomalilerin ciddiyetine bağlıdır. Hafif izole ventrikülomegali en olumlu prognozu taşır. Hafif ve orta derecede izole ventrikülomegalide sağkalım oranı % 97-%98'dir ve bu çocukların %90'ından fazlasında normal nörogelişim beklenmektedir. Bu nedenle, hafif ve hatta orta derecede izole ventrikülomegali, özellikle tek taraflı ise, genellikle normal sonuçla ilişkilidir. [6] 2014 yılında yapılan bir metaanalizde hafif ve orta derecede olan ventrikülomegali olgularının sadece %8'lik bir kesiminde nörolojik sorunla karşılaşılmıştır. [14]

Nörolojik, motor ve bilişsel bozukluk şiddetli ventrikülomegalide daha olasıdır. Şiddetli ventrikülomegalileri inceleyen bir meta-analiz sağkalım oranının yüzde 88 olduğunu ve bu çocukların sadece yüzde 42'sinin normal nörogelişime sahip olduğunu bildirmiştir.[18] Şiddetli ventrikülomegalide, erken doğum sonrası şantın prognozu iyileştirebileceğine dair henüz yeterli kanıt yoktur ve şant nedeniyle prematür doğumlardan kaçınılmalıdır. Bu hastalarda makrosefali görülme oranı ve buna bağlı olarak da sezaryen ile doğum oranı artmaktadır.[6]

Nörogelişimsel sonuç, eşlik eden anomaliler mevcut olduğunda da daha kötüdür; prognoz spesifik anomaliye bağlıdır. Yapılan bir çalışmada lateral ventrikül boyutu % 18 oranında progrese olmuş, %35 sabit kalmış, %47 hastada ise gerilemiştir. Ventrikülomegali düzeyinin ilerlemesi veya sabit kalması da kötü prognozla ilişkilendirilmiştir.[19] İlerleme olan hastaların %44'ünde doğum sonrası bir sorun tespit edilirken gerileme görülen hastaların %93'lük kesiminde normal nörolojik gelişim izlenmiştir.[12]

Bu sebeple ilerleyici ve şiddetli ventrikülomegalisi olan hastalar doğum planlanırken pediatriye, pediatrik cerrahlara konsülte edilerek multidisipliner bir yaklaşım benimsenmelidir.

### **Danışmanlık**

Ventrikülomegali etiyojisi genellikle doğum öncesinde belirlenemeyebilir ve doğum öncesinde ventrikülomegali tanısı konan bebeklerin sonuçlarında geniş bir çeşitlilik vardır. Bu nedenle ortaya çıkabilecek sonuçlar hakkında aile bilgilendirilmelidir. Ventrikülomegalinin etiyojisi belirlenebilmişse aileye etiyojiye özgü bilgiler verilmeli ve gerektiğinde gebeliğin sonlandırılması bir seçenek olarak sunulmalıdır. Sonlandırmayı seçen hastalarda, etiyojiyi doğrulamak veya belirlemek için abort materyalinden tanıya yönelik testlerin yapılması gereklidir, bu durumlar gelecekteki gebeliklerde oluşabilecek sorunlar için aydınlatıcı olabilir.

Ventrikülomegalinin sonraki bir gebelikte tekrarlaması esas olarak etiyojisine bağlıdır. X'e bağlı hidrosefali olduğu doğrulanmış fetüslerde nüks riski % 50'ye varmaktadır, aileye bu konu hakkında bilgi verilmeli, genetik danışmanlık önerilmelidir. Buna karşılık izole ventrikülomegalinin tekrarlama riski, ölçülmesi zor olsa da daha düşüktür, nüks riski yaklaşık % 4'tür. Bu hastalara bir sonraki gebeliklerinde 2. trimester ayrıntılı ultrasonografisi yapılması önerilmelidir.[4] Bununla birlikte bazı vakalarda ventrikülomegalinin gebeliğin geç dönemlerinde veya doğumdan sonra gelişebileceği ve ayrıntılı ultrasonografi yapılmasının bu tanıyı kesin olarak dışlamayacağı aileye anlatılmalıdır.

### **Sonuç**

Fetal serebral ventrikülomegali, prenatal değerlendirme sırasında sık görülen bir bulgudur. Prognoz, etiyojiye ve diğer anomalilerin varlığına bağlıdır. Ventrikülomegali tespit edildiğinde, fetal anatomisinin ayrıntılı sonografik değerlendirmesi, kromozomal anormalliklerin değerlendirilmesi için prenatal invaziv tanı testleri ve fetal enfeksiyon için PCR dahil olmak üzere kapsamlı bir değerlendirme yapılmalıdır. [6, 11]

### **Öneriler**

- 1) Ventrikül çapı  $\geq 10$  mm ölçüldüğünde, nörosonografi ile lateral ventriküller, üçüncü ve dördüncü ventriküller, korpus kallozum, talamus, germinal matriks bölgesi, serebellum, serebellar vermis ve vertebra detaylı bir şekilde taranmalıdır.
- 2) Tüm sistemlerin detaylı olarak taranabileceği bir ultrasonografi ile ek anomali varlığı araştırılmalıdır.

- 3) Ventrikülomegali tanısı alan hastaların çoğu normal karyotipte olsa da en sık trizomi 21 olmak üzere % 4,7 oranında hastalarda kromozomal anormallik tespit edildiğinden amniosentez önerilmeli ve mikroarray yapılmalıdır.
- 4) Toksoplazma sitomegalovirüs öncelikli olarak rubella, parvovirüs B19, zika ve herpes simpleks virüs gibi daha nadir görülen diğer viral enfeksiyonlar da maternal serumda çalışılmalıdır. Herhangi birinin pozitif olması durumunda amniyotik sıvıdan PCR testi çalışılması tanı amaçlı kullanılabilir.
- 5) İzole hafif ve orta ventrikülomegali saptanan hastalarda % 90'ın üzerinde normal nörogelişim beklenmektedir. Ancak yaklaşık % 8 civarında beklenen nörolojik bozukluk hakkında bilgilendirme yapılmalıdır. Hastanın terminasyon talebi yeterli danışmanlık verilerek değerlendirilebilir.
- 6) İzole şiddetli ventrikülomegalide beklenen normal nörogelişim oranı yaklaşık % 42 olup bu hastalara terminasyon seçeneği sunulabilir.

## Kaynaklar

1. Shinar, S., et al., Fetal macrocephaly: Pathophysiology, prenatal diagnosis and management. *Prenat Diagn*, 2023. **43**(13): p. 1650-1661.
2. Mehlhorn, A.J., et al., Mild fetal cerebral ventriculomegaly: prevalence, characteristics, and utility of ancillary testing in cases presenting to a tertiary referral center. *Prenat Diagn*, 2017. **37**(7): p. 647-657.
3. Scelsa, B., *Fetal Neurology: From Prenatal Counseling to Postnatal Follow-Up*. Diagnostics (Basel), 2022. **12**(12).
4. Di Mascio, D., et al., Counseling in fetal medicine: update on mild and moderate fetal ventriculomegaly. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2024. **63**(2): p. 153-163.
5. Alluhaybi, A.A., K. Altuhaini, and M. Ahmad, Fetal Ventriculomegaly: A Review of Literature. *Cureus*, 2022. **14**(2): p. e22352.
6. Giorgione, V., et al., Fetal cerebral ventriculomegaly: What do we tell the prospective parents? *Prenat Diagn*, 2022. **42**(13): p. 1674-1681.
7. Wang, X., et al., Follow-up outcome analysis of 324 cases of early-onset and late-onset mild fetal ventriculomegaly: a retrospective cohort study. *Eur J Med Res*, 2024. **29**(1): p. 128.
8. Malinger, G., et al., 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**(3): p. 476-484.
9. Manegold-Brauer, G., et al., Approach to the sonographic evaluation of fetal ventriculomegaly at 11 to 14 weeks gestation. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2016. **16**: p. 3.
10. Behrendt, N., et al., Ultrasound versus MRI: is there a difference in measurements of the fetal lateral ventricles? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2017. **30**(3): p. 298-301.
11. Society for Maternal-Fetal, M., et al., Mild fetal ventriculomegaly: diagnosis, evaluation, and management. *Am J Obstet Gynecol*, 2018. **219**(1): p. B2-B9.
12. Melchiorre, K., et al., Counseling in isolated mild fetal ventriculomegaly. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009. **34**(2): p. 212-24.
13. Paladini, D., et al., ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic examination of the fetal central nervous system. Part 2: performance of targeted neurosonography. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2021. **57**(4): p. 661-671.
14. Pagani, G., B. Thilaganathan, and F. Prefumo, Neurodevelopmental outcome in isolated mild fetal ventriculomegaly: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2014. **44**(3): p. 254-60.

15. Palomaki, G.E., et al., Laboratory screening and diagnosis of open neural tube defects, 2019 revision: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*, 2020. **22**(3): p. 462-474.
16. Mustafa, H.J., et al., Diagnostic yield with exome sequencing in prenatal severe bilateral ventriculomegaly: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*, 2023. **5**(9): p. 101048.
17. McGirt, M.J., et al., Cerebrospinal fluid shunt survival and etiology of failures: a seven-year institutional experience. *Pediatr Neurosurg*, 2002. **36**(5): p. 248-55.
18. Carta, S., et al., Outcome of fetuses with prenatal diagnosis of isolated severe bilateral ventriculomegaly: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018. **52**(2): p. 165-173.
19. Baffero, G.M., et al., Prenatal ultrasound predictors of postnatal major cerebral abnormalities in fetuses with apparently isolated mild ventriculomegaly. *Prenat Diagn*, 2015. **35**(8): p. 783-8.