ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑ ΤΟΜ.9, ΤΕΥΧ.4, ΣΕΛ. 117-128, 2012

Η συμβολή της μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου στη διαχείριση σοβαρής αναιμίας του εμβρύου που αντιμετωπίστηκε με ενδομήτριες μεταγγίσεις αίματος

Σηφάκης Σταύρος[1], Σφακιωτάκη Μαρία[1], Μαντάς Νικήτας[1], Καμινόπετρος Πέτρος[2]

[1]Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Κρήτης Ηράκλειο

[2]Ιατρική Εμβρύου, Αθήνα

Περίληψη

Η αιμολυτική νόσος εμβρύου/νεογνού (Hemolytic Disease of Fetus/Newborn - HDFN) ως αποτέλεσμα της Rhesus ευαισθητοποίησης, εξακολουθεί να αποτελεί βασικό παράγοντα περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Υπερηχογραφικά ευρήματα σοβαρής αιμολυτικής νόσου του εμβρύου αποτελούν ο εμβρυϊκός ύδρωπας και άλλα ευρήματα που σχετίζονται με εμβρυϊκή αναιμία. Η εκτίμηση της μέγιστης συστολικής ταχύτητας ροής της Μέσης Εγκεφαλικής Αρτηρίας (MCA-PSV) με τη χρήση της Doppler υπερηχογραφίας, έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς για τη διάγνωση της εμβρυϊκής αναιμίας, αλλά και για τη δημιουργία χρονοδιαγράμματος της θεραπευτικής ενδομήτριας ενδαγγειακής μετάγγισης αίματος (Intrauterine Intravascular Transfusion, IIVTs). Η ακριβής και έγκαιρη διάγνωση της HDFN, ακολουθούμενη από IIVT μπορεί να βελτιώσει ή/και να θεραπεύσει την αναιμία του εμβρύου, και ως εκ τούτου να αποτρέψει τον ενδομήτριο θάνατο ή την εμφάνιση άμεσων ή απώτερων νευρολογικών επιπλοκών. Η μαγνητική τομογραφία εμβρύου (fetal MRI, fMRI) λόγω της υψηλής αντίθεσης των μαλακών ιστών και της σχετικής ασφάλειας της, έχει πλέον γίνει αποδεκτή ως συμπληρωματική μέθοδος προγεννητικής διάγνωσης, ιδιαίτερα χρήσιμη στην αναγνώριση παθολογικών ευρημάτων στον εγκέφαλο του εμβρύου. Παρουσιάζουμε περίπτωση σοβαρής αναιμίας εμβρύου, που διεγνώσθη την 21ηεβδομάδα

Αλληλογραφία:
Σταύρος Σηφάκης, Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική ΠΑΓΝΗ, Βούτες, Ηράκλειο, 71201
Τηλ: 2810392609, Φαξ: 2810392133

e-mail:
stavros.sifakis@yahoo.com

Κατατέθηκε 18/11/12
Έγινε δεκτή 18/11/12

της κύησης και αντιμετωπίστηκε ικανοποιητικά με σειρά μεταγγίσεων στο έμβρυο (συνολικά 6 IIVTs), και καλό περιγεννητικό αποτέλεσμα. Κατά την 34η εβδομάδα κύησης πραγματοποιήθηκε fMRI για την εκτίμηση τυχόν παθολογικών ευρημάτων του εμβρυϊκού εγκεφάλου ως αποτέλεσμα της σοβαρής αναιμίας/υποξαιμίας πριν την έναρξη των μεταγγίσεων, ενώ μια εβδομάδα αργότερα υπήρξε αυτόματη έναρξη τοκετού και γεννήθηκε υγιές νεογνό. Επιχειρείται επίσης μια σύντομη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας εστιάζοντας στη βοήθεια που μπορεί να προσφέρει η fMRI στην προγεννητική διάγνωση παθολογικών καταστάσεων του εγκεφάλου εμβρύωνέπειτα από σοβαρή Rhesus ευαισθητοποίηση.

Λέξεις - κλειδιά: αιμολυτική νόσος εμβρύου/νεογνού, Doppler μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, εμβρυική αναιμία, εμβρυϊκός ύδρωπας, ενδομήτρια ενδαγγειακή μετάγγιση αίματος, μαγνητική τομογραφία, Rhesus ευαισθητοποίηση

Εισαγωγή

Η αιμολυτική νόσος εμβρύου/νεογνού (Hemolytic Disease of Fetus/Newborn - HDFN) οφείλεται κατά κύριο λόγο στη Rhesus ασυμβατότητα μεταξύ μητέρας και εμβρύου και αποτελεί βασικό παράγοντα περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Στις περισσότερες περιπτώσεις πρόκειται για ασυμβατότητα που αφορά στα αντιγόνα D του συστήματος Rhesus – αν και σπανιότερα αντιγόνα και άλλων συστημάτων (Kell, Duffy, Kidd, MNSs) μπορούν να προκαλέσουν αιμολυτική νόσο εμβρύου/νεογνού. Η επικινδυνότητα της HDFN ποικίλλει τόσο σε βαρύτητα και όσο και σε διάρκεια καθώς μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη καρδιακή παροχή και να προκαλέσει υποξία ιστών, γαλακτική οξέωση, εμβρυϊκό ύδρωπα και τελικά ενδομήτριο θάνατο. Ο επιπολασμός της νόσου σήμερα είναι 1-6 περιπτώσεις ανά 1000 γεννήσεις[1,2]. Η σπανιότητα αλλά και η σοβαρότητα αυτής της κατάστασης δικαιολογεί την παραπομπή της εγκύου για αντιμετώπιση και γενετική συμβουλευτική σε Μονάδα Εμβρυομητρικής Ιατρικής.

Σαφή υπερηχογραφικά ευρήματα σοβαρής αιμολυτικής νόσου του εμβρύου αποτελούν ο εμβρυϊκός ύδρωπας και άλλα ευρήματα που σχετίζονται με εμβρυϊκή αναιμία. Ο εμβρυϊκός ύδρωπας παρουσιάζεται με εικόνα γενικευμένου οιδήματος ανά σάρκα, ασκίτη, περικαρδιακή και πλευριτική συλλογή υγρού, ηπατομεγαλία και σπληνομεγαλία[3]. Η εκτίμηση της μέγιστης συστολικής ταχύτητας της Μέσης Εγκεφαλικής Αρτηρίας (MCA-PSV) με τη χρήση της Doppler υπερηχογραφίας, έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς για τη διάγνωση της εμβρυϊκής αναιμίας, αλλά και για τη δημιουργία χρονοδιαγράμματος της θεραπευτικής ενδομήτριας ενδαγγειακής μετάγγισης αίματος (Intrauterine Intravascular Transfusion (IIVTs)[4]. Η ακριβής και έγκαιρη διάγνωση της HDFN, ακολουθούμενη από IIVT μπορεί να βελτιώσει ή/και να θεραπεύσει την αναιμία του εμβρύου, και ως εκ τούτου να αποτρέψει τον ενδομήτριο θάνατο ή την εμφάνιση άμεσων ή απώτερων νευρολογικών επιπλοκών.

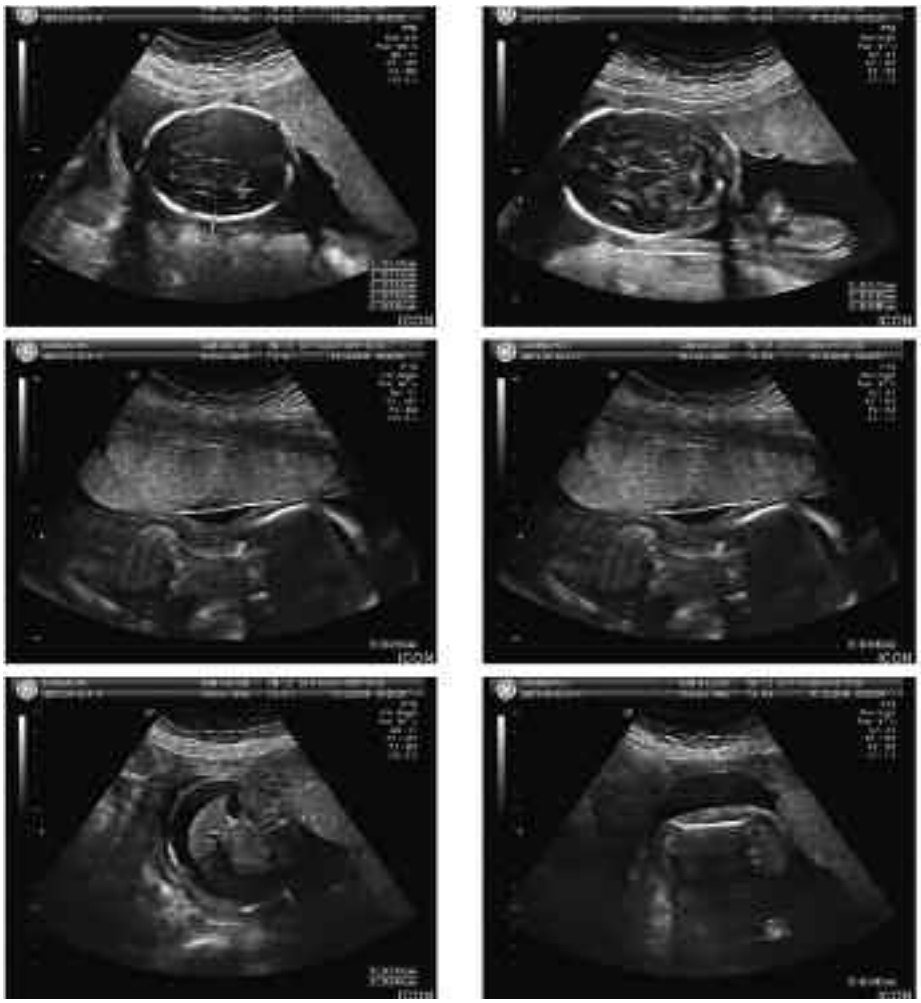
Αν και η υψηλής ευκρίνειας υπερηχογραφία, παρέχει την πρώτη απεικονιστική πληροφορία της κατάστασης του εμβρύου, η τελική διάγνωση ενδεχομένως να χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση. Τα τελευταία χρόνια, η χρήση της Μαγνητικής Τομογραφίας εμβρύου (fetal MRI, fMRI) κερδίζει συνεχώς έδαφος ως μία ακριβής και λεπτομερής μέθοδος απεικονίσεως του εμβρύου στο πλαίσιο του προγεννητικού ελέγχου. Η fMRI – ιδιαίτερα του εγκεφάλου - λόγω της υψηλής αντίθεσης των μαλακών ιστών και της σχετικής ασφάλειας της, έχει πλέον γίνει αποδεκτή ως μια συμπληρωματική τεχνική στο πεδίο της προγεννητικής διάγνωσης. Αποτελεί χρήσιμο εργαλείο τόσο στην διευκρίνιση-ανάλυση αμφιβόλων υπερηχογραφικών ευρημάτων όσο και στη διάγνωση ποικίλων παθολογικών καταστάσεων του εμβρύου.

Παρουσιάζουμε περίπτωση σοβαρής αναι-

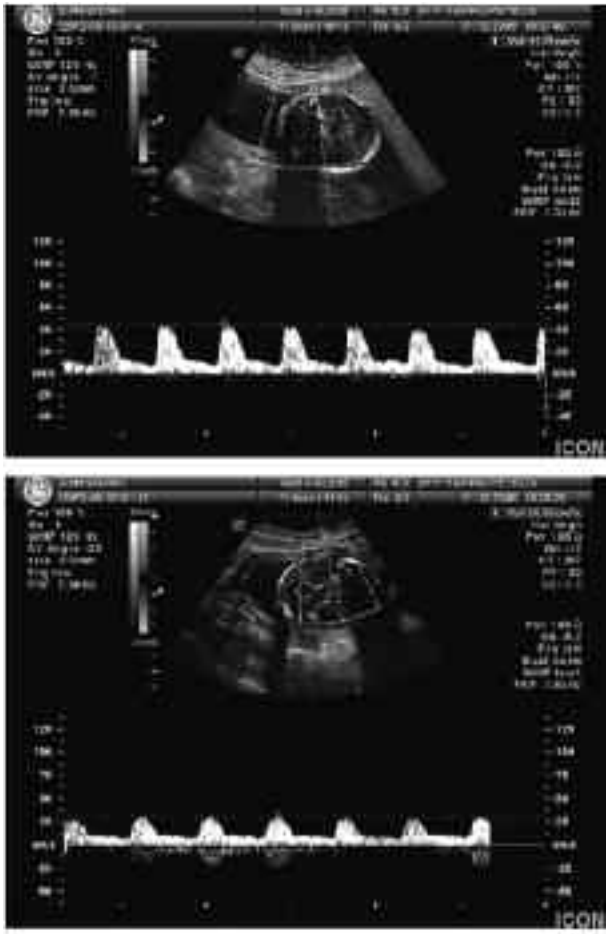
μίας εμβρύου, που διεγνώσθη την 21ηεβδομάδα της κύησης και αντιμετωπίστηκε με σειράμεταγγίσεων στο έμβρυο (συνολικά 6 IIVTs). Η αντιμετώπιση της περίπτωσης εμβρυϊκής αναιμίας που παρουσιάζουμε αν και ήταν εξαιρετικά δύσκολη ανταποκρίθηκε ικανοποιητικά με καλό περιγεννητικό αποτέλεσμα. Επιχειρείται επίσης μια σύντομη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας εστιάζοντας στη βοήθεια που μπορεί να προσφέρει η fMRI στην προγεννητική εκτίμηση του εγκεφάλου του εμβρύου μετά από σοβαρή αναιμία οφειλόμενη σε Rhesus ευαισθητοποίηση.

Περιγραφή περίπτωσης

Σε έγκυο γυναίκα 34 ετών, πεμπτοτόκο, αρνητική στην παρουσία παράγοντα Rhesus, με ιστορικό προηγούμενης διακοπής κύησης διεγνώσθησαν σε υπερηχογραφικό έλεγχο την 21η εβδομάδα κύησης τα εξής παθολογικά ευρήματα: σοβαρός εμβρυικός ύδρωπας (με ασκίτη, μεγάλη περικαρδιακή και πλευριτική συλλογή), πολυδράμνιο, σοβαρή καρδιακή διάταση με ανεπάρκεια κολποκοιλιακών βαλβίδων, αυξημένη αυχενική πτυχή, μειωμένη κινητικότητα εμβρύου και πεπαχυσμένος πλακούντας (Εικόνα 1). Η τιμή της MCA-PSV



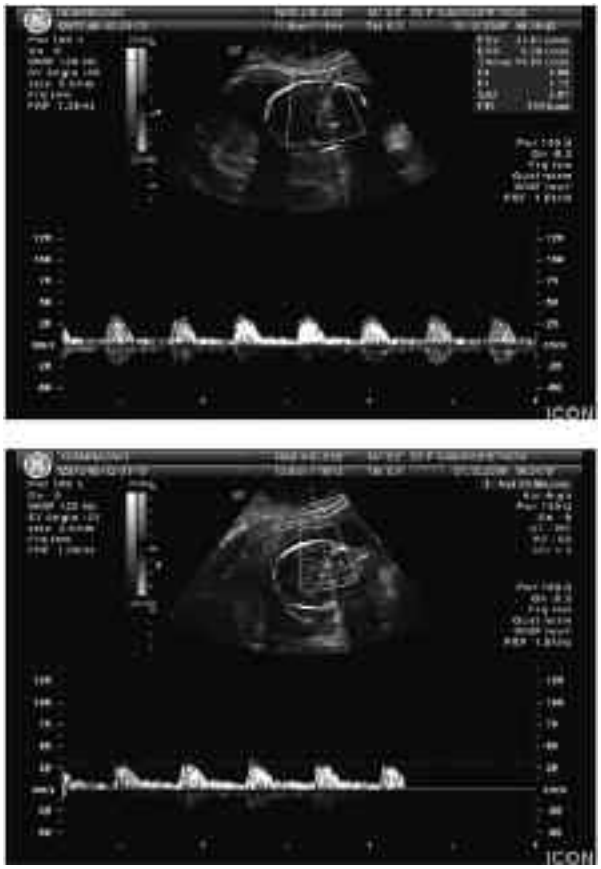
Εικόνα 1. *Παθολογικά υπερηχογραφικά ευρήματα κατά την 21η εβδομάδα κύησης, ενδεικτικά σοβαρής εμβρυικής αναιμίας.*



Εικόνα 2. *Doppler εξέταση της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας. (α) πριν την 1η ενδομήτρια ενδοκαρδιακή μετάγγιση την 21η εβδομάδα κύησης (MCA-PSV 44.25 cm/sec). (β) 2.5 ώρες μετά την πρώτη ενδοκαρδιακή μετάγγιση αίματος (MCA-PSV 30.62 cm/sec).*

ήταν αυξημένη (44.25 cm/sec) και υπεδείκνυε εμβρυική αναιμία (Εικόνα 2α). Ο τίτλος της έμμεσης Coombs ήταν πολύ υψηλός (1:4096). Την 17η εβδομάδα της κύησης είχε πραγματοποιηθεί αμνιοπαρακέντηση λόγω αιτήματος της μητέρας και ο εμβρυϊκός καρυότυπος ήταν φυσιολογικός θήλεως (46XX). Ο ορολογικός έλεγχος για σύφιλη, τοξόπλασμα, ερυθρά, μεγαλοκυτταροιό, ερπητοϊό 1 και 2 και Παρβοϊό Β19 δεν υπεδείκνυαν πρόσφατη λοίμωξη.

Αποφασίστηκε η αντιμετώπιση της εμβρυικής αναιμίας με ενδομήτριες μεταγγίσεις αίματος. Έγιναν έξι IIVTs συνολικά. Η πρώτη πραγματοποιήθηκε ενδοκαρδιακά λόγω της πολύ κρίσιμης κατάστασης του εμβρύου (εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη 1.6gr/dl), ενώ παράλληλα αφαιρέθηκαν συνολικά 13 κ.εκ περικαρδιακού και πλευριτικού υγρού. Η κυτταρομετρία ροής επιβεβαίωσε την εμβρυϊκή προέλευση του δείγματος. Ο αριθμός των ΔΕΚ, λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων στο αρχικά λαμβανόμενο δείγμα αίματος του εμβρύου. Η MCA-PSV 2.5 ώρες μετά την μετάγγιση ήταν 30,62 cm/sec (Εικόνα 2β), η ροή του αίματος στην ομφαλική αρτηρία ήταν φυσιολογική. Άλλες πέντε IIVTs έγιναν μέσω ομφαλιδοπαρακέντησης υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση μεταξύ 22ηςκαι 33ης εβδομάδα κύησης. Η αρχή που ακολουθήθηκε στις IIVTs ήταν να δοθεί ένα ποσό αίματος ίσο με τον εμβρυοπλακουντιακό όγκο, όπως υπολογίζεται σύμφωνα με βιβλιογραφικές αναφορές[5], χωρίς να προκληθεί βραδυκαρδία. Συνολικά μεταγγίστηκαν 290 mL αίματος με τη μορφή συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων της μητέρας. Η ποσότητα του αμνιακού υγρού ομαλοποιήθηκε έπειτα από τη 2η IIVT την 22η εβδομάδα κύησης. Ο ασκίτης, η περικαρδιακή και η υπεζωκοτική συλλογή άρχισαν να υποχωρούν και αποκαταστάθηκαν μετά την 3η IIVT την 25ηεβδομάδα της κύησης. Μετά την 3η μετάγγιση παρατηρήθηκε ένα μικρό υποκάψιο αιμάτωμα στο δεξιό λοβό του ήπατος, το οποίο υποχώρησε έπειτα από δέκα ημέρες. Δεν παρατηρήθηκε εμβρυϊκή βραδυκαρδία ούτε αιμορραγία, ενώ η μείωση της MCA-PSV ήταν εμφανής έπειτα από κάθε IIVT (Εικόνα 3). Κατά την 34η εβδομάδα κύησης πραγματοποιήθηκε fMRI για την εκτίμηση τυχόν παθολογικών ευρημάτων του εμβρυϊκού εγκεφάλου ως επιπλοκών της σοβαρής εμβρυικής αναιμίας/υποξαιμίας του εμβρύου πριν την έναρξη των μεταγγίσεων και δεν αναγνωρίστηκαν παθολογικά ευρή-



Εικόνα 3. *Doppler εξέταση της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας. Σταδιακή μείωση της MCA-PSV έπειτα από κάθε ενδομήτρια ενδαγγειακή μετάγγιση αίματος.*

ματα. Την 35η εβδομάδα κύησης υπήρξε αυτόματη έναρξη τοκετού και γεννήθηκε υγιές κορίτσι, βάρους 2500γρ, με καλό Apgar score στο 1ο και 5ο λεπτό. Δεν χρειάστηκε εισαγωγή ή νοσηλεία στην ΜΕΘΝ μετά την αρχική εκτίμηση της κατάστασης του νεογνού.

Συζήτηση

Η αιμολυτική νόσος εμβρύου/νεογνού (HDFN) ως αποτέλεσμα διαπλακουντιακής μεταφοράς μητρικών αντισωμάτων κατά των εμβρυϊκών ερυθρών αιμοσφαιρίων (Rhesus ευαισθητοποίηση) αποτελεί βασικό παράγοντα περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας, παρά την προφυλακτική χορήγηση υπεράνοσης αντί-D γ-σφαιρίνης σε όλες τις RhD-αρνητικές εγκύους (ανεξάρτητα από το RhD σύστημα του εμβρύου) στη διάρκεια της κύησης (1). Αν και η σοβαρή HDFN οφείλεται κατά κύριο λόγο στη Rhesus ασυμβατότητα μεταξύ μητέρας και εμβρύου/νεογνού, ωστόσο και αντιγόνα άλλων συστημάτων (Kell, Duffy, Kidd, MNSs) μπορούν να αποτελέσουν αιτιοπαθολογικούς παράγοντες της νόσου[6]. Σύμφωνα με βιβλιογραφικά δεδομένα τα συχνότερα απαντώμενα αντισώματα σε έμβρυα/νεογνά με αιμολυτική νόσο είναι τα anti-D, anti-K και anti-C ενώ αρκετά σπανιότερο είναι το αντίσωμα anti-E (με συχνότητα: 1.1/100 προσβεβλήμενα νεογνά)[7]. Εμβρυική αναιμία μπορεί επίσης να προκληθεί από μη ανοσοποιητικές καταστάσεις όπως η εμβρυομητρική αιμορραγία (Fetomaternal Hemorrhage, FMH), η ομόζυγος μεσογειακή α-θαλασσαιμία, η λοίμωξη (κυρίως από τον Παρβοϊό Β19), το σύνδρομο έμβρυο-εμβρυικής μετάγγισης σε δίδυμο κύηση και η ερυθρολευχαιμία[8-11]. Η πρόγνωση της HDFN διαφέρει σημαντικά μεταξύ των διαφόρων αιτιολογικών ομάδων και κυμαίνεται από καλή έκβαση με σχετικά χαμηλό κίνδυνο για μακροπρόθεσμες επιπτώσεις (όπως στην περίπτωση της λοίμωξης από Παρβοϊό Β19) μέχρι σοβαρά παθολογικές καταστάσεις που δεν είναι συμβατές με τη ζωή ή που σχετίζονται με αυξημένα ποσοστά περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας και αυξημένη πιθανότητα σοβαρών απώτερων επιπλοκών.

Καθώς η εμβρυϊκή αναιμία μπορεί να αναπτυχθεί σταδιακά κατά τη διάρκεια αρκετών εβδομάδων ή απότομα μέσα σε μια εβδομάδα - σε συνδυασμό με κανονική ή υψηλή τιμή δικτυοερυθροκυτταρικών δεικτών αντίστοιχα - η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση της είναι απαραίτητη για την ομαλή έκβαση της κύησης και την επιβίωση του προσβεβλημένου εμβρύου/νεογνού[12,13]. Η αξιολόγηση των εμβρύων που βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης μέτριας ή/και σοβαρής αναιμίας βασίζε-

ται τόσο σε επεμβατικές (αμνιοπαρακέντηση, ομφαλιδοπαρακέντηση) όσο και σε μη-επεμβατικές μεθόδους (υπερηχογραφική παρακολούθηση, προσδιορισμός τίτλου έμμεσης μητρικής Coombs, Doppler υπερηχογραφία, Μαγνητική Τομογραφία). Η αμνιοπαρακέντηση προσφέρει τη δυνατότητα αξιολόγησης των επιπέδων της χολερυθρίνης στο αμνιακό υγρό ενώ με την ομφαλιδοπαρακέντηση γίνεται άμεσος έλεγχος στο εμβρυικό αίμα[14]. Σε ότι αφορά στις μη-επεμβατικές διαδικασίες, μια σειρά από υπερηχογραφικούς δείκτες έχουν αξιολογηθεί ως ενδεικτικοί εμβρυϊκής αναιμίας (διάταση ήπατος/σπληνός, διάταση ομφαλικών φλεβών, πεπαχυσμένος πλακούντας, υδράμνιο, ασκίτης υδροθώρακας, περικαρδιακή συλλογή υγρού, γενικευμένος ύδρωπας)[3], αλλά πιθανά κανένας από αυτούς δε δύναται να διακρίνει με σαφήνεια και ακρίβεια την ήπια από τη σοβαρού βαθμού αναιμία[15-17]. Εξαίρεση ίσως αποτελεί η παρουσία εμβρυϊκού ασκίτη, εύρημα συμβατό με προχωρημένη νόσο και σοβαρή αναιμία (Hct 15%, Hgb 5g/dL). Η εκτίμηση της MCA-PSV, με τη χρήση της Doppler υπερηχογραφίας, αποτελεί τον πλέον αξιόπιστο δείκτη όχι μόνο για την πρόβλεψη της βαρύτητας της αναιμίας του εμβρύου, αλλά και για τον καθορισμό της ενδεδειγμένης χρονικής στιγμής για την αντιμετώπισή της, καθώς και για το χρονικό πλάνο επανεκτίμησής της. Στην περίπτωση που περιγράφουμε τα υπερηχογραφικά ευρήματα που οδήγησαν στη διάγνωση της σοβαρής αναιμίας του εμβρύου ήταν: σοβαρός ύδρωπας, ασκίτης, μεγάλη περικαρδιακή και υπεζωκοτική συλλογή, πολυδράμνιο, σοβαρή καρδιακή διάταση με ανεπάρκεια κολποκοιλιακών βαλβίδων, αυξημένη αυχενική πτυχή, αυξημένη MCA-PSV και πεπαχυσμένος πλακούντας. Καθώς η ομφαλιδοπαρακέντηση επιβεβαίωσε τη διάγνωση της σοβαρής αναιμίας του εμβρύου με χαμηλή τιμή Hb (1.6gr/dl) έγινε προσπάθεια αντιμετώπισης αυτής της κατάστασης με ενδομήτριες μεταγγίσεις στο έμβρυο μεταξύ 21ης και 33ης εβδομάδας κύησης.

Η MCA-PSV φαίνεται συνήθως να επανέρχεται εντός φυσιολογικών ορίων άμεσα μετά την διόρθωση της αναιμίας από την πρώτη ή από τις ακόλουθες IIVTs[18] - όπως ακριβώς συνέβη στην περίπτωση που δημοσιεύουμε. Η ομαλοποίηση της MCA-PSV πιστεύεται ότι οφείλεται στην αύξηση του καρδιακού μεταφορτίου ως αποτέλεσμα της αύξησης του ιξώδους και της βελτίωσης της οξυγόνωσης του εμβρυικού αίματος[19]. Στην περίπτωσή μας, η MCA-PSV πριν από την πρώτη μετάγγιση ήταν 49.0cm/sec (πάνω από 1.5 MoM για την συγκεκριμένη ηλικία κύησης), με εμφανή μείωση της MCA-PSV μετά από κάθε IIVT. Πρέπει δε να επισημανθεί ότι καθώς οι μετρήσεις της MCA-PSV χαρακτηρίζονται από σχετική έλλειψη ακρίβειας και επαναληψιμότητας (παρουσιάζοντας σημαντικές διακυμάνσεις), οι μετρήσεις και την ερμηνεία της πρέπει να γίνεται από έμπειρο ιατρό στην εκτέλεση μαιευτικής υπερηχογραφίας[19]. Η εκτίμηση της MCA-PSV με τη χρήση Doppler υπερηχογραφίας αποτελεί επίσης χρήσιμο εργαλείο τόσο για την παρακολούθηση των εμβρύων μετά από μετάγγιση αίματος όσο και για τον καθορισμό της χρονικής στιγμής που η επόμενη IIVT θα πραγματοποιηθεί.

Η ενδομήτρια ενδαγγειακή μετάγγιση αίματος (IIVTs) σε έμβρυα με σοβαρή αναιμία αποτελεί την κύρια θεραπευτική παρέμβαση στις επιπλεγμένες κυήσεις και αντιπροσωπεύει ένα από τα μεγαλύτερα επιτεύγματα της αποκαλούμενης «ενδομήτριας θεραπείας του εμβρύου», καθώς συνδέεται με τα ποσοστά επιβίωσης πάνω από 90% για έμβρυα που δεν έχουν προλάβει να εμφανίσουν γενικευμένο οίδημα[1,20]. Μόνο το 10% των επιπλεγμένων κυήσεων θα χρειαστεί IIVT, ενώ το υπόλοιπο 90% μπορεί να έχει ικανοποιητική παρακολούθηση μέσω της εκτίμησης της

MCA-PSV[21]. Μέσω της παρακολούθησης αυτής – και εφόσον δεν εκδηλώνεται η ανάγκη για ενδομήτρια μετάγγιση - ακόμη και έμβρυα με σχετικά σοβαρού βαθμού αναιμία μπορεί να επιβιώσουν, ενώ μια σειρά από μελέτες που έχουν ασχοληθεί με ζητήματα σχετικά με την νευροαναπτυξιακή τους εξέλιξη κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος εγκεφαλικής βλάβης δεν αυξάνεται σημαντικά[22-25].

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της αναιμίας του εμβρύου που σχετίζεται με παρουσία ύδρωπα είναι διαφορετική, καθώς η καρδιά του εμβρύου σε αυτές τις περιπτώσεις δεν μπορεί να δεχθεί μεγάλες ποσότητες μεταγγιζόμενου αίματος. Αιματοκρίτης 25% μετά την μετάγγιση θεωρείται στοιχείο ικανοποιητικής αντιμετώπισης[26]. Το ποσοστό επιβίωσης των εμβρύων έπειτα από IVTTs είναι περίπου 85%, κυμαινόμενο από 75% σε περιπτώσεις με παρουσία ύδρωπα κατά την έναρξη της θεραπείας έως πάνω από 90% σε περιπτώσεις απουσίας του[27]. Ιδανικά, η μετάγγιση πρέπει να προηγείται του σταδίου της υπερηχογραφικής εκδήλωσης της αναιμίας, καθώς το αποτέλεσμα της IIVTs στο έμβρυο είναι πολύ καλύτερο αν χρονικά προηγηθεί της ανάπτυξης ύδρωπα[28]. Εναλλακτικές θεραπείες όπως η πλασμαφαίρεση ή η ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης στην μητέρα (intravenous immunoglobin therapy, IVIG) με στόχο την επίτευξη μητρικής ανοσοποιητικής τροποποίησης - μόνες ή σε συνδυασμό με ενδοπεριτοναϊκές μεταγγίσεις μεταξύ 16ης - 20ης εβδομάδας της κύησης - έχουν αναφερθεί τα τελευταία χρόνια, αλλά αφορούν κυρίως τη θεραπεία σε πρώιμα στάδια της εγκυμοσύνης[29].

Επιπλοκές μπορεί να προκύψουν κατά τη διάρκεια ή μετά την διενέργεια IIVTs και αφορούν σε: ανάπτυξη επιπλέον μητρικών αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων (λόγω της σχετιζόμενης με τη μετάγγιση εμβρυομητρικής κυκλοφορίας κυρίως μέσω τρώσης του πλακούντα), δημιουργία αιματώματος του ομφαλίου λώρου με συνέπεια σπασμό των αρτηριών και εμβρυική βραδυκαρδία, πρόωρη ρήξη υμένων, πρόωρο τοκετό, συστολές της μήτρας, ενδομήτρια λοίμωξη ή/και χοριοαμνιονίτιδα, ενδομήτριο θάνατο[29]. Αιμορραγία από το σημείο παρακέντησης συχνά παρατηρείται μετά από ενδοαμνιακή ή διαπλακουντιακή παρακέντηση του ομφαλίου λώρου. Η παρακέντηση ομφαλικής αρτηρίας σχετίζεται με βραδυκαρδία και εμβρυϊκή δυσχέρεια, πιθανώς λόγω τοπικού αγγειόσπασμου. Επίσης έχει περιγραφεί θρόμβωση της αρτηρίας. Στην περίπτωσή μας, καμία από αυτές τις επιπλοκές δεν παρατηρήθηκε.

Εγκεφαλικές βλάβες του εμβρύου/νεογνού σε περιπτώσεις σοβαρής αναιμίας που οφείλεται σε Rhesus ευαισθητοποίηση ή σε περιπτώσεις σοβαρού συνδρόμου έμβρυο-εμβρυικής μετάγγισης σε δίδυμο κύηση έχουν περιγραφεί. Τόσο ο δότης όσο και ο λήπτης έχουν αυξημένο κίνδυνο για εγκεφαλικές βλάβες[30]. Συνήθως η κατάσταση αυτή αποδίδεται σε ενδομήτρια ενδοκρανιακή αιμορραγία. Ο κίνδυνος φαίνεται να είναι ιδιαίτερα υψηλός όταν η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης κατά τη στιγμή της πρώτης μετάγγισης είναι μικρότερη ή ίση με 2 g/dL[31], όπως ήταν στην δική μας περίπτωση (αιμοσφαιρίνη 1.6gr/dl).

Αν και η υψηλής ευκρίνειας υπερηχογραφία - όπως αναφέρθηκε προηγούμενα - παρέχει την πρώτη απεικονιστική πληροφορία της κατάστασης του εμβρύου (προσφέροντας τη δυνατότητα εντοπισμού πολλών εμβρυικών ανωμαλιών), ωστόσο έχει πολλούς περιορισμούς και ενδεχομένως η τελική διάγνωση να χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση. Η fMRI αποτελεί την μη-επεμβατική μέθοδο εκλογής και μπορεί να πραγματοποιηθεί κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κυήσεως, παρέχοντας σημαντικές επιπρόσθετες πληροφορίες με διαγνωστική ακρίβεια[32,33]. Η fMRI έχει συμπληρωματική αξία, όταν η προγεννη-

τική υπερηχογραφική διάγνωση είναι ελλιπής, αμφίβολη, περιορισμένη ή όταν το έμβρυο βρίσκεται σε κίνδυνο για ανάπτυξη βλαβών του ΚΝΣ (ως αποτέλεσμα της παρατεταμένης σοβαρής υποξίας του εγκεφάλου). Εντούτοις, δεν εκτελείται ως πρώτο βήμα για τη διάγνωση της εμβρυικής αναιμίας αλλά ως μεταγενέστερη εξέταση για την εκτίμηση των ενδεχόμενα καταστροφικών συνεπειών της στον εμβρυικό εγκέφαλο. Συνεπώς, η fMRI είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την ανίχνευση ισχαιμικών και αιμορραγικών βλαβών στο ΚΝΣ του εμβρύου[34] αλλά και νευρολογικών διαταραχών, διαταραχών του κινητικού νευρώνα και βλαβών οζώδους σκλήρυνσης – καταστάσεις όπου η υπερηχογραφία έχει περιορισμένη διαγνωστική αξία[35]. Ανίχνευση τέτοιου είδους ανωμαλιών του εμβρύου επιδεινώνει την πρόγνωση, έχει ιατρο-νομικές επιπτώσεις και τροποποιεί τη μαιευτική θεραπευτική. Πρέπει όμως να επισημανθεί ότι με δεδομένο την μη ολοκλήρωση του εμβρυικού εγκεφάλου στο 2ο και αρχόμενο 3ο τρίμηνο της κύησης και ακόμη λόγω της ταχύτατης διαφοροποίησης και εξέλιξής του, η fMRI με αρνητικά παθολογικά ευρήματα δεν αποκλείει ανωμαλία-ες[36]. Αντιθέτως, μπορεί με μεγάλη ευαισθησία και ακρίβεια να επιβεβαιώσει την παρουσία παθολογικών ευρημάτων. Το στάδιο της κύησης κατά το οποίο διενεργείται fMRI εξαρτάται από την υποκείμενη και διερευνώμενη παθολογία, τα υπερηχογραφικά ευρήματα και ακόμη τη σχετική νομοθεσία – που διαφέρει σημαντικά από χώρα σε χώρα. Το τελευταίο αυτό σημείο είναι σημαντικό σε περίπτωση που πρόκειται να ληφθεί απόφαση διακοπής της εγκυμοσύνης βασιζόμενη στα αποτελέσματα της fMRI. Συνήθως, η fMRI εκτελείται μεταξύ 24ης και 40ης εβδομάδα κύησης, με βέλτιστο χρόνο διενέργειας την 28η-32η εβδομάδα. Στην περίπτωσή μας, η fMRI πραγματοποιήθηκε κατά την 34η εβδομάδα της κύησης για την εκτίμηση πιθανών βλαβών του εμβρυϊκού εγκεφάλου ως συνέπεια της έκθεσης του στην πολύ χαμηλή συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης πριν την 21η εβδομάδα της κύησης. Είχε εξηγηθεί στο ζευγάρι ότι ανεξάρτητα από τα αποτελέσματα της εξέτασης δεν υπήρχε δυνατότητα διακοπής της κύησης – με βάση την ισχύουσα ελληνική νομοθεσία.

Η χρήση της fMRI κερδίζει συνεχώς έδαφος ως μία ακριβής και λεπτομερής μέθοδος απεικονίσεως του εμβρύου στα πλαίσια του προγεννητικού ελέγχου. Η συνεχής τεχνολογική εξέλιξη της μαγνητικής τομογραφίας επιτρέπει τη διαρκή επέκταση της χρήσης της: α) βελτιώνεται η ταχύτητα στους χρόνους απεικόνισης (είναι πλέον εφικτό να λαμβάνονται τομές σε χρόνο λιγότερο από 400ms, χωρίς να επηρεάζεται καθόλου από τις κινήσεις του εμβρύου), β) υπάρχει καλύτερη ποιότητα εστιάσεως καθώς και πολυεστιακά πλάνα βελτιώνοντας έτσι την προσφερόμενη ποιότητα εμβρυικής απεικόνισης, γ) καθώς δεν χρησιμοποιεί ιονίζουσα ακτινοβολία δεν προκαλεί βλάβες στους ιστούς, δεν επηρεάζεται από την θέση του εμβρύου, το ολιγάμνιο ή την παχυσαρκία (ακόμη και στο 3οτρίμηνο της κύησης) και επιπλέον δεν απαιτείται προετοιμασία της εγκύου ή του εμβρύου[37-40].

Η fMRI δεν συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης καθώς δεν έχει ακόμη αποδειχθεί η ασφάλεια της - αν και μελέτες σε πειραματόζωα δεν αναφέρουν βλάβες μετά από έκθεση σε ηλεκτρομαγνητικά πεδία[40-46]. Αντένδειξη διενέργειας fMRI κατά την διάρκεια της κύησης αποτελεί η παρουσία βηματοδότη στην μητέρα ή η παρουσία άλλων μηχανικών συσκευών. Αν και η fMRI θα μπορούσε να θεωρηθεί ασφαλής μέθοδος προγεννητικού ελέγχου, η χρήση της θα πρέπει να περιορίζεται στις περιπτώσεις κατά τις οποίες υπάρχουν σοβαρές υποψίες παθολογίας του εμβρύου και όχι ως εργαλείο απεικόνισης για έλεγχο ρουτίνας καθώς αφενός το κόστος της είναι αρκετά υψηλό συγκρινό-

μενο με το εξαιρετικά χαμηλό κόστος της υπερηχογραφίας και αφετέρου παρουσιάζει περιορισμένη ευκρίνεια απεικονίσεως πολλών συστημάτων του εμβρύου (π.χ. καρδιά και αγγεία). Συνήθης ένδειξη για διενέργεια fMRI αποτελεί η ανάγκη διερεύνησης πιθανών βλαβών του εμβρυικού εγκεφάλου, του νωτιαίου μυελού, σκελετικών δυσπλασιών (αυχένας, άκρα, σπονδυλική στήλη), του θώρακα, της κοιλιακής χώρας, του ουροποιητικού συστήματος και της πυέλου[47,48]. Ένδειξη fMRI μπορεί να αποτελέσει ακόμη η χαμηλή πρόσφυση του πλακούντα καθώς και η σταδιοποίησή του. Η δυνατότητα διάγνωσης ενός διεισδυτικού ή στιφρού πλακούντα και ο βαθμός διείσδυσης βοηθάει σημαντικά στον προγραμματισμό και την προετοιμασία δυνητικής αιμορραγίας κατά τον τοκετό. Κυριότερη ένδειξη όμως εξακολουθεί να αποτελεί η διερεύνηση παθήσεων του εμβρυικού εγκεφάλου, τόσο λόγω της καλύτερης αντίθεσης των μαλακών ιστών που η fMRI προσφέρει, όσο και λόγω της μοναδικής ικανότητας της να εκτιμά το βαθμό ωρίμανσης του εμβρυικού εγκεφάλου, αξιολογώντας με αυτό τον τρόπο τη φυσιολογική ή παθολογική ανάπτυξη του ΚΝΣ. Σειρά μελετών αποδεικνύει ότι η fMRI παρέχει 40% με 55% περισσότερη διαγνωστική ακρίβεια στις παθήσεις του εγκεφάλου σε σχέση με το υπερηχογράφημα[49-56].

The contribution of fetal brain MRI in the management of severe fetal anemia treated by intrauterine transfusions

Sifakis S. [1], Sfakiotaki M.[1], Mantas N.[1], Kaminopetros P.[2]

[1]Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital of Heraklion, Crete, Greece; [2]Fetal Medicine, Athens, Greece.

Correspondence: Stavros Sifakis, MD
Department of Obstetrics and Gynecology
University Hospital of Heraklion
71201, Heraklion, Crete, Greece
Tel: 0030 6932701813
E-mail address: stavros.sifakis@yahoo.com

Summary

Hemolytic disease of the fetus/newborn (HDFN), secondary to cell alloimmunization, is still a significant cause of fetal and neonatal mortality and morbidity. Sonographic evidence of severe HDFN includes fetal hydrops and other fetal anemia-related findings. The peak systolic velocity in the middle cerebral artery has extensively been used for the prediction of fetal anemia and for the timing of the first intrauterine intravascular transfusion (IIVT). It is very useful in monitoring post transfusion fetuses, and additionally may serve for the follow up by determining the next IIVT. Accurate and timely diagnosis of HDFN followed by IIVT can treat fetal anemia, and prevent neurological compromise and fetal loss. In recent years, the fetal MRI (fMRI), due to its high soft-tissue contrast and presumed safety has been accepted as a complementary technique in prenatal diagnosis, useful either to elucidate equivocal findings on routine US studies (especially for the detection of central nervous system lesions) or to further delineate some pathological entities. We present a case of severe fetal anemia that was diagnosed at 21st week of pregnancy, and was treated with serial IIVTs. A total of six IIVT were performed. The actual increase in the fetal Hb after each transfusion was as expected. At the 34th week of gestation a fMRI was performed for prenatal diagnosis of fetal brain without pathological findings and one week later a healthy girl was born by vaginal delivery weighted 2500gr. A short literature review is also presented focusing on the contribution of fMRI in the antena-

tal assessment of fetal brain conditions after severe Rh alloimmunization.

Key words: hemolytic disease of the fetus/newborn, Doppler of mean cerebral artery, fetal anemia, hydrops fetalis, intrauterine intravascular transfusion, magnetic resonance imaging, Rhesus alloimmunization.

Βιβλιογραφία

1.Moise KJ Jr. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. Obstet Gynecol 2008;112:164-76.

2.Illanes S, Soothill P. Management of red cell alloimmunisation in pregnancy: the non-invasive monitoring of the disease. Prenat Diagn 2010;30:668-73.

3.Saltzman DH, Frigoletto FD, Harlow B, Barss VA, Benacerraf BR. Sonographic evaluation of hydrops fetalis. Obstet Gynecol 1989;74:106–11.

4.Sueters M, Arabin B, Oepkes D. Doppler sonography for predicting fetal anemia caused by massive fetomaternal hemorrhage. Ultrasound Obstet Gynecol 2003;22:186–9.

5.Nicolaides KH, Clewell WH, Rodeck CH. Measurement of human fetoplacental blood volume in erythroblastosis fetalis. Am J Obstet Gynecol 1987;157:50–3.

6.Van Dongen H, Klumper FJCM, Sikkel E, Vandenbussche FP, Oepkes D. Non-invasive tests to predict fetal anemia in Kell-alloimmunized pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol 2005;25:341–5.

7.Eder AF. Update on HDFN: new information on longstanding controversies. Immunohematol 2006;22:188-95.

8.Sifakis S, Koukoura O, Konstantinidou AE, Kikidi K, Prezerakou M, Kaminopetros P. Sonographic findings in severe fetomaternal transfusion. Arch Gynecol Obstet 2010;281:241-5.

9.Von Kaisenberg CS, Jonat W. Fetal parvovirus B19 infection. Ultrasound Obstet Gynecol 2001;18:280-8.

10. Haak MC, Oosterhof H, Mouw RJ, Oepkes D, Vandenbussche FP. Pathophysiology and treatment of fetal anemia due to placental chorioangioma. Ultrasound Obstet Gynecol 1999;14:68-70.

11. Carr S, Rubin L, Dixon D, Star J, Dailey J. Intrauterine therapy for homozygous alpha-thalassemia. Obstet Gynecol 1995;85:876-9.

12. Oepkes D, Adama van Scheltema P. Intrauterine fetal transfusions in the management of fetal anemia and fetal thrombocytopenia. Semin Fetal Neonat Med 2007;12:432-8.

13. Weiner CP, Williamson RA, Wenstrom KD, Sipes SL, Grant SS, Widness JA. Management of fetal hemolytic disease by cordocentesis. I. Prediction of fetal anemia. Am J Obstet Gynecol 1991;165:546–53.

14. Papantoniou N. Is there any role for cordocentesis and amniocentesis in assessment of rhesus disease? Ultrasound Rev Obstet Gynecol 2004;1-6.

15. Bahado-Singh R, Oz U, Deren O, Kovanchi E, Hsu CD, Copel J, et al. Splenic artery Doppler peak systolic velocity predicts severe fetal anemia in rhesus disease. Am J Obstet Gynecol 2000;182:1222-6.

16. Nicolaides KH, Bilardo CM, Campbell S. Prediction of fetal anemia by measurement of the mean blood velocity in the fetal aorta. Am J Obstet Gynecol 1990;162:209–12.

17. Whitecar PW, Moise KJ Jr. Sonographic methods to detect fetal anemia in red blood cell alloimmunization. Obstet Gynecol Surv. 2000;55:240-50.

18. Stefos T, Cosmi E, Detti L, Mari G. Correction of fetal anemia on the middle cerebral artery peak systolic velocity. Obstet Gynecol 2002;99:211–5.

19. Detti L, Mari G. Noninvansive diagnosis of fetal anemia. Clin Obstet Gynecol 2003;46:923–30.

20. Mesogitis S, Daskalakis G, Pilalis A, Papantoniou N, Antsaklis A. Fetal intravascular transfusion for hydropic disease due to rhesus isoimmunization. Fetal Diagn Ther 2005;20:431-6.

21. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ Jr, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. N Engl J Med 2000;342:9-14.

22. Grab D, Paulus WE, Bommer A, Buck G, Terinde R. Treatment of fetal erythroblastosis by intravascular transfusions: outcome at 6 years. Obstet Gynecol

1999;93:165–8.
23. Doyle LW, Kelly EA, Rickards AL, Ford GW, Callanan C. Sensorineural outcome at 2 years for survivors of erythroblastosis treated with fetal intravascular transfusions. Obstet Gynecol 1993;81:931–5.
24. Hudon L, Moise KJ Jr, Hegemier SE, Hill RM, Moise AA, Smith EO, et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for the treatment of fetal hemolytic disease. Am J Obstet Gynecol 1998;179:858–63.
25. Stewart G, Day RE, Del Priore C, Whittle MJ, Turner TL, Holland BM. Developmental outcome after intravascular intrauterine transfusion for rhesus haemolytic disease. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1994;70:F52-3.
26. Harrington K, Fayyad A. Prediction of fetal anaemia. Curr Opin Obstet Gynecol 2002;14:177–85.
27. Moise KJ Jr. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. Obstet Gynecol 2002;100:600–11.
28. Schumacher B, Moise KJ Jr. Fetal transfusion for red blood cell alloimmunization in pregnancy. Obstet Gynecol 1996;88:137–50.
29. Papantoniou N, Sifakis S, Antsaklis A. Therapeutic management of fetal anemia: review of standard practice and alternative treatment options. J Perinat Med 2012 Jul 14.
30. Denbow ML, Battin MR, Cowan F, Azzopardi D, Edwards AD, Fisk NM. Neonatal cranial ultrasonographic findings in preterm twins complicated by severe fetofetal transfusion syndrome. Am J Obstet Gynecol 1998;178:479-83.
31. Ghi T, Brondelli L, Simonazzi G, Valeri B, Santini D, Sandri F, et al. Sonographic demonstration of brain injury in fetuses with severe red blood cell alloimmunization undergoing intrauterine transfusions. Ultrasound Obstet Gynecol 2004;23:428–31.
32. Levine D, Barnes PD, Robertson RR, Wong G, Mehta TS. Fast MR imaging of fetal central nervous system abnormalities. Radiology 2003;229:51-61.
33. Levine D, Barnes PD, Madsen JR, Li W, Edelman RR. Fetal central nervous system anomalies: MR imaging augments sonographic diagnosis. Radiology 1997;204:635-42.
34. Levine D. MR imaging of fetal central nervous system abnormalities. Brain Cogn 2002;50:432-48.
35. Coakley FV, Glenn OA, Qayyum A, Barkovich AJ, Goldstein R, Filly RA. Fetal MRI: a developing technique for the developing patient. AJR Am J 2004;182:243-52.
36. Sonigo PC, Rypens FF, Carteret M, Delezoide AL, Brunelle FO. MR imaging of fetal cerebral anomalies. Pediatr Radiol 1998;28:212-22.
37. Kumar S, O' Brien A. Recent developments in fetal medicine. BMJ 2004;328:1002-6.
38. Huisman TA, Wisser J, Martin E, Kubik-Huch R, Marincek B. Fetal magnetic resonance imaging of the central nervous system: a pictorial essay. Eur Radiol 2002;12:1952-61.
39. Bekker MN, van Vugt JM. The role of magnetic resonance imaging in prenatal diagnosis of fetal anomalies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001;96:173-8.
40. Guo Y, Luo BN. The state of art of fetal magnetic resonance imaging. Chin Med J 2006;119:1294-9.
41. Heinrichs WL, Fong P, Flannery M, Heinrichs SC, Crooks LE, Spindle A, et al. Midgestational exposure of pregnant BALB/c mice to magnetic resonance imaging. Magn Reson Imaging 1988;6:305-13.
42. Tyndall DA, Sulik KK. Effects of magnetic resonance imaging on eye development in the C57BL/6J mouse. Teratology 1991;43:263 –75.
43. Mevissen M, Buntenkotter S, Loscher W. Effects of static and time-varying (50 Hz) magnetic fields on reproduction and fetal development in rats. Teratology 1994;50:229-37.
44. Beers GJ. Biological effects of weak electromagnetic fields from 0 Hz to 200 Hz: a survey of the literature with special emphasis on possible magnetic resonance effects. Magn Reson Imaging 1989;7:309-31.
45. Schwartz JL, Crooks LE. NMR imaging produces no observable mutations or cytotoxicity in mammalian cells. AJR 1982;139:583 –5.
46. Wolff S, Crooks LE, Brown P, Howard R, Painter R. Test for DNA and chromosomal damage induced by nuclear magnetic resonance imaging. Radiology 1980;136:707-10.
47. Levine D, Barnewolt CE, Mehta TS, Trop I, Estroff J,

Wong G. Fetal Thoracic Abnormalities: MR Imaging. Radiology 2003;228:379-88.

48. Caire JT, Ramus RM, Magee KP, Fullington BK, Ewalt DH, Twickler DM. MRI of fetal genitourinary anomalies. AJR Am J Roentegenol 2003;181:1381-5.
49. Levine D, Barnes PD, Madsen JR, Abbott J, Mehta T, Edelman RR. Central nervous system abnormalities assessed with prenatal magnetic resonance imaging. Obstet Gynecol 1999;94:1011-9.
50. Wagenvoort AM, Bekker MN, Go AT, Vandenbussche FP, van Buchem MA, Valk J, et al. Ultrafast scan magnetic resonance in prenatal diagnosis. Fetal Diagn Ther 2000;15:364-72
51. Simon EM, Goldstein RB, Coakley FV, Filly RA, Broderick KC, Musci TJ, et al. Fast MR imaging of fetal CNS anomalies in utero. AJNR 2000;21:1688-98.
52. De Laveaucoupet J, Audibert F, Guis F, Rambaud C, Suarez B, Boithias-Guérot C, et al. Fetal magnetic resonance imaging (MRI) of ischemic brain injury. Prenat Diagn 2001;21:729-36.
53. Coakley FV, Hricak H, Filly RA, Barkovich AJ, Harrison MR. Complex fetal disorders: effect of MR imaging on management—preliminary clinical experience. Radiology 1999;213:691-6.
54. D'Ercole C, Girard N, Boubli L, Potier A, Chagnon C, Raybaud C, et al. Prenatal diagnosis of fetal cerebral abnormalities by ultrasonography and magnetic resonance imaging. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1993;50:177-84.
55. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A. Magnetic resonance imaging versus ultrasound for fetal central nervous system abnormalities. Am J Obstet Gynecol 2003;188:492-6.
56. Levine D. Ultrasound versus magnetic resonance imaging in fetal evaluation. Top Magn Reson Imaging 2001;12:25-38.