

TƯ VẤN CÁC BẤT THƯỜNG HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG

BS. Võ Tá Sơn, BS. Dương Công Bằng

Bệnh viện Vinmec Times City, Hà Nội

GIỚI THIỆU

Bất thường hệ thần kinh trung ương (CNS) là dị tật bẩm sinh phổ biến nhất, tần suất 1 – 10 trường hợp trên 1.000 ca sinh sống và chiếm 1/3 dị tật được chẩn đoán trước sinh¹. Nhiệm vụ trong quản lý thai kỳ bất thường CNS là tư vấn để gia đình có thể đưa ra quyết định. Thử thách khi tư vấn là một số bất thường có nhiều kiểu tổn thương, nhiều nguyên nhân có thể có và không phải đều hiện diện trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh, dẫn đến nhiều chẩn đoán phân biệt và khó tiên lượng².

Bài tổng quan này sẽ khái quát các nội dung liên quan khi tư vấn một số bất thường CNS phổ biến và được trình bày theo: (A) Tiên lượng, (B) Liệu pháp điều trị, (C) Nguyên nhân di truyền liên quan và nguy cơ tái mắc, (D) Nguy cơ dương tính giả của chẩn đoán.

NHÓM BẤT THƯỜNG DO KHIẾM KHUYẾT ống THẦN KINH (NTD)

– Thai vô sọ (anencephaly) và thoát vị não kích thước lớn (large encephaloceles) luôn liên quan kết cục xấu và hầu hết tử vong sau sinh. Chẻ đốt sống thể hở (spina bifida aperta) có tiên lượng dè dặt vì có: 15 – 30% tử vong do hội chứng hổ sau, 80% cần đặt shunt do não úng thủy, 50 – 70% mất khả năng vận động và bàng quang/ruột không nhu động, 30% thiếu năng trí tuệ (IQ < 80).

Chẻ đốt sống thể kín (occult spinal defect) tiên lượng tốt nếu không kèm bất thường khác. Bất thường hiếm gặp như chẻ vùng đầu cổ (craniorachishis) và khuyết xương chẩm (iniencephaly) luôn dẫn đến kết cục xấu.

– Phẫu thuật đóng ống thần kinh, đặt shunt não thất bên – khoang phúc mạc trong trường hợp não úng thủy và các liệu pháp điều trị giảm nhẹ có thể được áp dụng. Tuy nhiên, nguy cơ mắc di chứng do NTD và các biến chứng của phẫu thuật cao³. Một đợt phá là phẫu thuật sửa chữa NTD trước sinh và kết quả nghiên cứu MOMS cho thấy phẫu thuật sớm mang lại lợi ích về vận động, giảm tỷ lệ phải đặt shunt sau sinh⁴. Lựa chọn này chỉ mới giới hạn ở một số trung tâm và tổn thương đơn giản.

– Phần lớn xuất hiện rời rạc (không mang tính huyết thống), nhiều nguyên nhân. Nguy cơ tái mắc theo kinh nghiệm là 5%. Hiếm gặp hơn, NTD xuất hiện trong hội chứng bất thường cột sống, xương sườn (spondylocostal dysostoses hay hội chứng Jarcho – Levin), di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường. Thoát vị não liên quan nhiều hội chứng di truyền, phần lớn là nhóm bệnh lý vi lông chuyển (ciliopathies) và nhóm bệnh lý loạn dưỡng cơ tiến triển di truyền (dystroglycanopathies), nguy cơ tái mắc 25%. Bất thường ở mức độ nhiễm sắc thể chiếm 1 – 6% và chủ yếu có bất thường kết hợp nên cần xét nghiệm karyotype thai⁵.

- Siêu âm hình thái chi tiết ở tam cá nguyệt 2 được thực hiện bởi chuyên gia có độ nhạy 92 – 95% và độ đặc hiệu gần 100%. Tuy nhiên, nếu nghi ngờ NTD thể kín thì chụp cộng hưởng từ (MRI) thai cần cân nhắc³.

NHÓM BẤT THƯỜNG Ở ĐƯỜNG GIỮA

Holoprosencephaly

- Hầu hết trường hợp thể alobar, semilobar và biến thể của holoprosencephaly ở phần giữa rãnh liên bán cầu liên quan kết cục xấu, gồm: thiếu năng trí tuệ, động kinh. Thể alobar có 85% trẻ tử vong ngay sau sinh. Thể lobar có nhiều biến thể về kiểu hình nên trong trường hợp chưa chắc chắn thì cần thông báo với gia đình về đặc điểm này. Nếu có bất thường đi kèm thì nguyên nhân thường gây ra hội chứng và tiên lượng xấu hơn⁶.
- Không có biện pháp điều trị.
- Bất thường nhiễm sắc thể chiếm 25 – 45%, phổ biến là Trisomy 13 và 25% do biến đổi số lượng bản sao (CNV) ở mức dưới hiển vi của nhiễm sắc thể; bất thường đơn gen chiếm 15 – 25%, gồm các gen *SHH*, *SIX3*, *ZIC2*, *TGIF* và một số gen di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường. Nguy cơ tái mắc dao động từ 1% nếu do bất thường nhiễm sắc thể đến 50% nếu do gen. Trong trường hợp hai, bố mẹ có thể không biểu hiện hoặc mức độ nhẹ do độ thâm của gen không hoàn toàn và sự dao động trong phổ kiểu hình. Việc khám các triệu chứng kín đáo như chỉ có một răng cửa, 2 mắt gần nhau sẽ giúp định hướng nguyên nhân và xác định được nguy cơ tái mắc chính xác hơn⁶.
- Các biến thể với sự thay đổi cấu trúc não ở mức độ nhẹ như thể lobar và các biến thể phần giữa rãnh liên bán cầu có thể bị bỏ sót khi siêu âm sàng lọc hoặc nhầm lẫn với bất thường khác có nguyên nhân và tiên lượng tốt hơn như: bất sản thể chai, bất sản vách

trong suốt. Để hạn chế thì cần siêu âm thần kinh thai nhi chi tiết và cân nhắc MRI thai nếu chẩn đoán chưa rõ ràng⁶.

Bất sản thể chai

- Có thể đơn độc hoặc kèm bất thường tại não/ngoài não. Nếu đơn độc thì 70 – 75% trường hợp phát triển bình thường về thần kinh, nhưng nếu kèm bất thường khác thì tiên lượng xấu hơn⁷.
- Không có biện pháp điều trị.
- Nguyên nhân gây nên hội chứng chiếm 12 – 33%, trong đó 18% là do bất thường nhiễm sắc thể, 9% là do CNV và có ít nhất 160 gen đã được báo cáo có liên quan. Nguy cơ tái mắc có thể lên đến 25% nếu do gen⁷.
- Thách thức trong chẩn đoán bất sản thể chai là loại trừ bất thường đơn độc hay không. Bất thường kết hợp tại não thường được phát hiện ở 46% trường hợp khi siêu âm thần kinh chi tiết, 22% khi MRI thai và 15% khi MRI⁷. MRI thai nhi là công cụ quan trọng nhằm chẩn đoán chính xác.

Bất sản vách trong suốt (septum pellucidum)

- Nếu đơn độc thì tiên lượng tốt. Tuy nhiên, có đến 18% trường hợp có loạn sản vách thị (septo-optic) và dẫn đến kết cục xấu sau sinh như giảm thị lực và hội chứng suy tuyến yên với nhiều mức độ khác nhau².
- Không có biện pháp điều trị.
- Hầu hết xuất hiện rời rạc nên nguy cơ tái mắc thấp. Tuy nhiên, loạn sản vách thị có thể liên quan đến đột biến ở các gen *SHH*, *SIX3* và *HESX* với nguy cơ tái mắc lên đến 25%².
- Chẩn đoán loạn sản vách thị có độ âm tính giả cao do các bất thường tại dải thị và tuyến yên khó chẩn đoán được bằng siêu âm hay thậm chí MRI thai².

Nhóm các rối loạn phát triển vỏ não

Nhấn não

- Luôn liên quan kết cục xấu như thiếu năng trí tuệ và động kinh mức độ nặng⁸.

- Không có biện pháp điều trị.
 - Loại điển hình hay loại 1 phổ biến nhất và do kiểu gen dị hợp của đột biến tại gen LIS1 gây nên hoặc do vi mất đoạn ở nhánh ngắn nhiễm sắc thể 17 (17p13.3) chứa gen LIS1, hay còn gọi là hội chứng Miller Dieker. Phần lớn do đột biến mới phát sinh (de novo) nên nguy cơ tái mắc không đáng kể. Loại 1 cũng có thể do đột biến ở gen ARX, DCX nằm trên nhiễm sắc thể X nên nguy cơ tái mắc ở người con trai lên đến 50%. Nếu kèm thiếu sản tiểu não thì thường do đột biến tại gen TUBA1 và RELN. Loại 2 hay dạng lát đá (cobblestone lissencephaly) thuộc nhóm bệnh loạn dưỡng cơ, di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường nên nguy cơ tái mắc là 25%⁸.
 - Các dấu hiệu nhăn não không hiện diện ở giai đoạn sớm của thai kỳ do các rãnh não chỉ xuất hiện từ tuần 18 trở đi và tiếp tục phát triển đến tam cá nguyệt 3. Do đó, chẩn đoán dựa trên hình ảnh chỉ có thể thực hiện ở nửa sau của thai kỳ. Chẩn đoán di truyền rất quan trọng vì mở ra khả năng chẩn đoán cho những thai kỳ sau, ngay từ tam cá nguyệt 1 bằng xét nghiệm xâm lấn. Một số bất thường trong di trú của tế bào thần kinh biểu hiện ở mức độ nhẹ không thể quan sát được trên siêu âm và cần thực hiện MRI ở thời điểm 28 – 30 tuần tuổi thai².
- Đầu nhỏ (microcephaly)**
- Nguy cơ kết cục xấu trong phát triển thần kinh là 10% khi chu vi đầu từ -2 đến $-3SD$. Nếu đơn độc thì kết cục sau sinh tương đồng với thai nhi có chu vi đầu bình thường, nhưng một số trường hợp có thể gặp vấn đề về mặt hành vi. Nếu chu vi đầu từ -3 đến $-3,99SD$ thì có nguy cơ 51% gặp tình trạng không phát triển trí tuệ; nguy cơ là 100% với thai nhi có chu vi đầu $< -4SD$ ⁹. Tiên lượng sau sinh xấu hơn nếu có bất thường tại não và/hoặc ngoài não.
 - Không có biện pháp điều trị. Một số

phương pháp dự phòng như: kiểm soát bệnh lý phenylketo niệu ở mẹ, tránh tiếp xúc với được phẩm có hoạt chất gây quái thai, tiêm phòng vaccine rubella.

- Xuất hiện ở nhiều hội chứng di truyền, với bất thường ở nhiều cấp độ: nhiễm sắc thể, CNV, đơn gen và phần lớn sẽ kèm bất thường cấu trúc khác. Tùy nguyên nhân ở cấp độ cấu trúc vật chất di truyền nào mà nguy cơ tái mắc dao động từ 1% đến 25%¹⁰.
- Đầu nhỏ luôn biểu hiện ở tam cá nguyệt 2. Nếu chu vi đầu từ -2 đến $-3SD$ thì cần siêu âm lặp lại để xác nhận chẩn đoán. Một số bất thường nhỏ không phát hiện được bằng siêu âm, liên quan đến di trú của tế bào thần kinh và có thể đơn độc nên cần thực hiện MRI thai. Chẩn đoán bằng hình ảnh chỉ có thể thực hiện ở giai đoạn muộn nên xét nghiệm di truyền cần thực hiện để tìm nguyên nhân và mở ra cơ hội chẩn đoán sớm từ tam cá nguyệt 1 bằng xét nghiệm xâm lấn ở thai kỳ sau¹⁰.

Đầu to (megalencephaly)

- Hầu hết lành tính và có tính huyết thống, di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường. Nếu bố mẹ cũng có đầu to thì tiên lượng thường tốt. Nếu chu vi đầu từ 2 đến $3SD$, không mang tính huyết thống và xuất hiện đơn độc thì kết cục về phát triển thần kinh sau sinh là bình thường, ngoại trừ có thể gặp phải vấn đề về hành vi. Nếu chu vi đầu $> 3SD$ thường liên quan đến hội chứng di truyền và có kết cục xấu, đặc biệt khi kèm bất thường khác¹¹.
- Không có biện pháp điều trị.
- Nếu mang tính huyết thống thì nguy cơ tái mắc là 50% nhưng không có ý nghĩa trên lâm sàng. Hầu hết trường hợp thuộc hội chứng di truyền là do đột biến de novo trạng thái dị hợp nên nguy cơ tái mắc không đáng kể¹¹.
- Bất thường di trú tế bào thần kinh có thể kết hợp ở những trường hợp đầu to đơn độc và dẫn đến kết cục xấu. Siêu âm có thể khó chẩn đoán bất thường nên MRI là cần thiết¹¹.

Một số bất thường khác về phát triển bất thường vỏ não

Đa hồi não nhỏ (polymicrogyria) thường không phát hiện được bằng siêu âm mà được chẩn đoán bằng MRI. Tiên lượng xấu, nguy cơ tái mắc có thể lên đến 25%².

Chẻ não (schizencephaly) có tiên lượng thay đổi tùy vào phạm vi tổn thương và nguy cơ tái mắc thấp².

NHÓM CÁC BẤT THƯỜNG HỔ SAU

Thử thách lớn nhất là khó phân biệt được các tổn thương riêng rẽ, và mỗi tổn thương lại liên quan đến các kết cục khác nhau.

Dị tật Dandy-Walker

(Dandy-Walker malformation)

- Nguy cơ kết cục xấu trong phát triển thần kinh là 50 – 60%¹².
- Không có biện pháp điều trị. Tình trạng giãn não thất bên có thể được làm giảm bằng đặt shunt sau sinh.
- Bất thường nhiễm sắc thể xuất hiện ở 16 – 50% số trường hợp và xấp xỉ 30% là do CNV; một số có thể do đơn gen như: hội chứng Walker-Warburg, hội chứng Meckel-Gruber¹². Vì vậy, nguy cơ tái mắc dao động từ 1% đến 25%.

Thiếu sản thùy nhộng

(Inferior vermis hypoplasia)

- Nguy cơ kết cục xấu từ 0 – 30%, tùy nghiên cứu¹². Nếu có bất thường kèm theo thì tiên lượng xấu hơn.
- Thiếu sản thùy nhộng là đặc điểm của hội chứng Joubert, di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường với kết cục xấu sau sinh và nguy cơ tái mắc là 25%¹². Ngoài ra, có thể do bất thường ở cấp độ nhiễm sắc thể.

Nang túi Blake (Blake's pouch cyst)

- Là một biến thể bình thường và sẽ thoái triển ở giai đoạn cuối thai kỳ với kết cục sau sinh tốt¹².

Giãn bể lớn hồ sau (Mega cisterna magna)

- Nếu đơn độc thì 90 – 100% có kết cục phát triển thần kinh tốt. Nhưng tiên lượng xấu nếu có bất thường kết hợp.
- Nguy cơ bất thường nhiễm sắc thể dao động 0 – 60% tùy nghiên cứu và nếu có bất thường kết hợp thì thường do nguyên nhân gây ra hội chứng¹².

Siêu âm trước sinh không thể luôn đánh giá chính xác loại tổn thương hồ sau nên cần thực hiện MRI¹². Hình ảnh bất thường trên siêu âm và MRI không phải luôn luôn tương xứng với tổn thương thực tế của thai nhi. Nhiều nghiên cứu cho thấy kết quả tử thiết sau sinh lại cho thấy giải phẫu bệnh bình thường với tổn thương là một nang túi Blake hoặc thiếu sản thùy nhộng do liên quan đến tuổi thai nhỏ¹². Những vấn đề này cũng cần được tư vấn.

GIÃN NÃO THẤT BÊN

- Nếu đơn độc thì tiên lượng tùy vào mức độ. Có 46% trường hợp giãn mức độ nặng (sừng chằm > 15 mm) liên quan kết cục xấu và nếu tồn tại sau sinh thì nguy cơ lên đến 71%¹³. Khi có bất thường kết hợp thì nguy cơ là 90%. Giãn mức độ nặng sẽ tiến triển ngay trong tử cung và khoảng 20% số trẻ sơ sinh bị tử vong sau sinh. Giãn mức độ nhẹ (10 – 15 mm) đơn độc có nguy cơ mắc kết cục xấu sau sinh là 4 – 11%¹³. Có 13 – 30% kèm bất thường khác và tiên lượng xấu hơn. Mức độ giãn có thể giảm, giai đoạn trong tử cung là 35% trường hợp và sau sinh là 45%¹³.
- Đặt shunt sau sinh có hiệu quả tốt ở 40 – 60% trường hợp, nhưng nguy cơ tử vong chung do não úng thủy vẫn là 20 – 40%¹⁴.
- Bất thường nhiễm sắc thể xuất hiện ở 3 – 10% và CNV ở 12,5% trường hợp². Có 107 gen thuộc OMIM được báo cáo có tình trạng này. Nguy cơ tái mắc dao động từ 1 – 25%.
- Có hay không bất thường kết hợp sẽ quyết

định tiên lượng. Và có một số không thể phát hiện bằng siêu âm, một số xuất hiện trên MRI ở giai đoạn muộn, nên cần lưu ý đến các đặc điểm đó.

NHIỀU LOẠI BẤT THƯỜNG CÙNG XUẤT HIỆN

Các tổn thương CNS khác có tần suất thấp hơn như: nang dưới màng nhện (arachnoid cysts), phình tĩnh mạch Galen (vein of Galen aneurysm), tổn thương phá hủy (não úng thủy, thứ phát sau nhiễm trùng hoặc xuất huyết). Tiên lượng phụ thuộc vào phạm vi tổn thương và mức độ phá hủy nhu mô. Nguy cơ tái mắc thường không rõ mà phải dựa vào nguyên nhân².

VAI TRÒ CỦA SƠ ĐỒ PHẢ HỆ

Tiền sử gia đình trong 3 thế hệ là quan trọng để việc xác định bất thường đó có mang tính huyết thống không². Ví dụ: trường hợp holoprosencephaly có bố mẹ khỏe mạnh nhưng có kiểu hình nhẹ hoặc kín đáo sẽ chỉ ra nguyên nhân di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường; hay tình trạng đầu to, với bố mẹ hoặc anh em đầu to thì sẽ định hướng đây là lành tính và mang tính huyết thống do di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường. Những thông tin này cũng giúp định hướng chẩn đoán di truyền để xác định được nguy cơ tái mắc.

VAI TRÒ CỦA XÉT NGHIỆM DI TRUYỀN VÀ CÁC CÔNG NGHỆ MỚI

Nguyên nhân di truyền có tiên lượng sau sinh xấu hơn và một số bất thường đi kèm không thể phát hiện trước sinh bằng công cụ hình ảnh¹³. Xét nghiệm di truyền sẽ giúp tiên đoán diễn tiến của bệnh, thông tin tư vấn sẽ chính xác hơn và gia đình dễ đưa ra quyết định hơn. Đặc biệt, nguy cơ tái mắc được ước tính chính xác và chẩn đoán xác định ngay

tam cá nguyệt 1 nếu có được thông tin trên¹³.

Độ phân giải của xét nghiệm là yếu tố quan trọng. Xét nghiệm karyotype truyền thống có thể phát hiện nguyên nhân ở 1 – 6% trường hợp NTD và 50% trường hợp holoprosencephaly, DWM; nhưng xét nghiệm phân tích microarray NST (CMA) có thể tăng thêm 4,2 – 8,2% và lên đến 10% ở trường hợp đa dị tật nhờ khả năng phát hiện CNV¹³. ACOG cũng đã khuyến cáo sử dụng xét nghiệm này khi thai có bất thường cấu trúc và karyotype bình thường¹⁵.

Đột biến đơn gen chiếm một phần đáng kể, phổ biến là: thoát vị não, holoprosencephaly, nhãn não, bất thường phát triển vỏ não. Nguy cơ tái mắc cao nên việc xác định nguyên nhân rất quan trọng. Giới hạn lớn nhất là tính đa dạng về di truyền, đột biến nhiều gen nhưng cùng gây ra một bất thường, hay là cùng một đột biến nhưng biểu hiện khác nhau giữa các gia đình mang gen. Công nghệ giải trình tự thế hệ mới (NGS) có khả năng phát hiện đột biến ở nhiều gen khác nhau trong cùng một xét nghiệm nên có thể tăng khả năng chẩn đoán nguyên nhân thêm 20 – 30% số ca¹³.

VAI TRÒ CỦA MRI THAI NHI

Các bất thường về di trú tế bào thần kinh, đường giữa, hố sau được khảo sát và chẩn đoán chính xác hơn bằng MRI. Một tổng quan hệ thống cho thấy MRI giúp bổ sung thêm thông tin về tổn thương ở 5 – 20% trường hợp và có thể làm thay đổi cách quản lý thai kỳ ở khoảng 30% trường hợp.

VAI TRÒ CỦA ĐÁNH GIÁ SAU SINH

Nếu chấm dứt thai kỳ, tử thiết là bước cần thiết để xác nhận hình ảnh bất thường đã được chẩn đoán và các bất thường khác có thể kết hợp, giúp xác định nguyên nhân gây

nên hội chứng. Kết quả tử thiết có thể làm thay đổi chẩn đoán trước sinh ở 20 – 50% số trường hợp¹⁶. Với những gia đình quyết định tiếp tục thai kỳ, khám sau sinh và theo dõi các kết cục phát triển thần kinh cũng giúp định hướng chẩn đoán nguyên nhân.

KẾT LUẬN

Khi bất thường CNS được phát hiện trước sinh thì lựa chọn chấm dứt thai kỳ thường được đưa ra một cách nóng vội, vì những kết cục xấu “có khả năng” xảy ra. Tuy nhiên, các

đặc điểm tổn thương có khoảng dao động lớn, với tiên lượng tương ứng sẽ khác nhau; ngoài ra, còn những cạm bẫy trong chẩn đoán và những mối liên quan chưa đủ bằng chứng. Xét nghiệm di truyền và theo dõi hoặc tử thiết sau sinh là bước quan trọng để có thể tiên đoán nguy cơ tái mắc. Một cuộc tư vấn hiệu quả cần dựa trên kiến thức bao quát về vấn đề và sự thấu hiểu của gia đình để lựa chọn được quyết định tối ưu. **Bảng 1** thống kê các biến đổi di truyền và kiểu hình liên quan ở một số bất thường CNS.

Bảng 1. Biến đổi di truyền và kiểu hình liên quan ở một số bất thường CNS.

	Đột biến NST biểu hiện trên xét nghiệm karyotype	CNV trên xét nghiệm CMA	Đột biến đơn gen*	Xét nghiệm dương tính với TORCH	Bất thường kết hợp trên siêu âm/MRI trước sinh	Bất thường kết hợp trên MRI sau sinh
Giãn não thất bên	3 – 9%	12,5%	Đã biết 107	Có – Tỷ lệ 8% theo 1 nghiên cứu	13 – 60% trên siêu âm; 10 – 20% trên MRI	5 – 25%
Đầu nhỏ	23% theo 1 nghiên cứu	Chỉ xuất hiện ở báo cáo ca bệnh	Đã biết 393	Có	65 – 83%	(–)
Đầu to	1% trong 1 nghiên cứu	Chỉ xuất hiện ở báo cáo ca bệnh	Đã biết 126	(–)	16% trong 1 nghiên cứu	(–)
Holopros- encephaly	25 – 45%	25%	Đã biết 54 , với tỷ lệ lưu hành 15 – 25%	(–)	66 – 100%	(–)
Nhấn não	45 – 60% trong kiểu hình MDS	100% trong MDS	Đã biết 58	Có	30 – 87%	(–)
DWM	16 – 50%	30%	Đã biết > 100	Có	25 – 66% trên siêu âm; 14% trên MRI	18%
NTD	1 – 6%	Theo 1 nghiên cứu là không xuất hiện	Đã biết 100	(–)	10 – 26%	(–)
Bất sản thể chai	18%	9%	Đã biết 160	Có	46 – 68% trên siêu âm; 22% trên MRI	15%

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Dolk, H., M. Loane, and E. Garne, The prevalence of congenital anomalies in Europe. Rare diseases epidemiology, 2010: p. 349 – 364.
- Garel, C. and M. – L. Moutard, Main congenital cerebral anomalies: how prenatal imaging aids counseling. Fetal diagnosis and therapy, 2014. 35(4): p. 229 – 239.
- Thompson, D.N., Postnatal management and outcome for neural tube defects including spina bifida and encephaloceles. Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis, 2009. 29(4): p. 412 – 419.
- Wilson, R.D., và cs, RETIRED: Prenatal screening, diagnosis, and pregnancy management of fetal neural tube defects. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 2014. 36(10): p. 927 – 939.
- Yazici, L.E.E., và cs, Chromosomal anomalies and additional sonographic findings in fetuses with open neural tube defects. Archives of gynecology and obstetrics, 2012. 286: p. 1393 – 1398.
- Mercier, S., và cs Genetic counseling and “molecular” prenatal diagnosis of holoprosencephaly (HPE). in American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics. 2010. Wiley Online Library.
- Santo, S., và cs, Counseling in fetal medicine: agenesis of the corpus callosum. Ultrasound in obstetrics & gynecology, 2012. 40(5): p. 513 – 521.
- Fry, A.E., T.D. Cushion, and D.T. Pilz. The genetics of lissencephaly. in American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics. 2014. Wiley Online Library.
- Guibaud, L. and A. Lacalm, Diagnostic imaging tools to elucidate decreased cephalic biometry and fetal microcephaly: a systematic analysis of the central nervous system. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2016. 48(1): p. 16 – 25.
- Faheem, M., và cs, Molecular genetics of human primary microcephaly: an overview. BMC medical genomics, 2015. 8(1): p. 1 – 11.
- Malinger, G., và cs, Can syndromic macrocephaly be diagnosed in utero? Ultrasound in obstetrics & gynecology, 2011. 37(1): p. 72 – 81.
- D'Antonio, F., và cs, Systematic review and meta-analysis of isolated posterior fossa malformations on prenatal imaging Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2016. 48(1): p. 28 – 37.
- Aggarwal, S., Counseling for Fetal Central Nervous System Defects. Journal of Fetal Medicine, 2017. 4(02): p. 65 – 73.
- Yamasaki, M., và cs Diagnosis, treatment, and long – term outcomes of fetal hydrocephalus. in Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2012. Elsevier.
- De Wit, M., và cs, Additional value of prenatal genomic array testing in fetuses with isolated structural ultrasound abnormalities and a normal karyotype: a systematic review of the literature. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2014. 43(2): p. 139 – 146.
- Onkar, D., P. Onkar, and K. Mitra, Evaluation of fetal central nervous system anomalies by ultrasound and its anatomical co – relation. Journal of clinical and diagnostic research: JCDR, 2014. 8(6): p. AC05.