

Holoprosencefalia – przodomózgowie jednokomorowe – opis przypadku

Holoprosencephaly – a case report

Lauda-Świeciak Anna², Szulczyński Jarosław³, Moszczyńska Katarzyna², Przybył Barbara³,
Skórczewski Jacek^{1,2}, Ludwikowski Grzegorz^{1,2}, Tretyn Andrzej¹, Dubiel Mariusz^{1,2}

¹ Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

² Oddział Ginekologii, Położnictwa i Patologii Ciąży Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. Emila Warmińskiego w Bydgoszczy

³ Oddział Noworodków i Intensywnej Terapii Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. Emila Warmińskiego w Bydgoszczy

Streszczenie

Holoprosencefalia (HPE) jest wadą mózgowia wynikającą z zaburzonego podziału przodomózgowia na dwie odrębne półkule. Nieprawidłowej budowie ośrodkowego układu nerwowego towarzyszą często poważne zaburzenia rozwoju linii środkowej twarzy.

W pracy przedstawiono przypadek prenatalnie rozpoznanej holoprosencefalii.

Słowa kluczowe: **HPE / holoprosencefalia / wada centralnego układu nerwowego /
/ diagnostyka prenatalna /**

Abstract

Holoprosencephaly is a brain malformation caused by abnormal division of the forebrain into two separate hemispheres. Abnormal structures of the central nervous system often occur with other midline forebrain and face failures.

In this report we present a case of a prenatal diagnosis of holoprosencephaly.

Key words: **HPE / Holoprosencephaly / central nervous system malformation /
/ prenatal diagnosis /**

Adres do korespondencji:

Anna Lauda-Świeciak
Oddział Ginekologii, Położnictwa i Patologii Ciąży
Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. E. Warmińskiego
85-826 Bydgoszcz, ul. Szpitalna 19

Otrzymano: 30.09.2010
Zaakceptowano do druku: 15.11.2010

Wstęp

Holoprosencefalia (HPE) jest wadą mózgowia wynikającą z zaburzonego podziału przedomózgowia na dwie odrębne półkule. Nieprawidłowej budowie ośrodkowego układu nerwowego towarzyszą często poważne zaburzenia rozwoju linii środkowej twarzy.

W pracy przedstawiono przypadek prenatalnie rozpoznanej holoprosencefalii.

Opis przypadku

Do Poradni Genetycznej zgłosiła się 27-letnia pierwsiastka w 30 tygodniu ciąży z powodu podejrzenia wodogłowia oraz wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu.

Wywiad

Badanie podmiotowe, wywiad środowiskowy i rodzinny bez znaczenia klinicznego. Rodzice młodzi – (matka 27 lat, ojciec 25 lat), zdrowi, ze środowiska wiejskiego. Praca zawodowa rodziców bez związku z narażeniem na czynniki teratogenne. Oboje nie stosują używek. Przebieg ciąży powikłany kilkudniowym nieleczonego przeziębieniem około 5 tygodnia ciąży, bez gorączki. Podaż kwasu foliowego w dawce 0,4mg od rozpoznania ciąży.

Badanie USG wykonane w 30 tygodniu ciąży

Podejrzenie holoprosencefalii. Liczne cechy dysmorfii: nisko osadzone małżowiny uszne, hipoteloryzm, brak gałek ocznych, nos z pojedynczym nozdrzem, nieprawidłowe ustawienie dłoni, hipoplastyczne narządy płciowe-męskie.

W kontrolnych badaniach ultrasonograficznych obserwowano narastającą hipotrofię płodu.

Amniopunkcja genetyczna

W klasycznym badaniu płynu owodniowego uzyskano prawidłowy kariotyp męski. Ze względu na obraz wad płodu przypominający wady opisane przez autorów w zespole Smitha, Lemlego i Opitza przesłano próbkę płynu owodniowego na badanie w kierunku SLOS, uzyskując wykluczenie zespołu SLO u badanego płodu [1].

Badanie pourodzeniowe noworodka

Noworodek płci męskiej urodzony drogami natury w 41 tygodniu ciąży z masą ciała 2480g/51cm. Po urodzeniu otrzymał 3/7 punktów Apgar. W badaniu stwierdzono liczne nieprawidłowości. Czaszka zwężona w wymiarze dwuskroniowym, nieprawidłowy profil.

Dysmorfia twarzy: hipoteloryzm, brak gałek ocznych, obecny nos z pojedynczym nozdrzem, brak wysklepienia podniebienia, nisko osadzone małżowiny uszne z pogrubiałymi obrąbkami. Narządy płciowe męskie, hipoplastyczne prącie, obustronne wnetrostwo.

Ponadto stwierdzono nisko osadzone kciuki, pojedynczą bruzdę zgięciową dłoni prawej, słabo zaznaczone dermatoglify stóp.

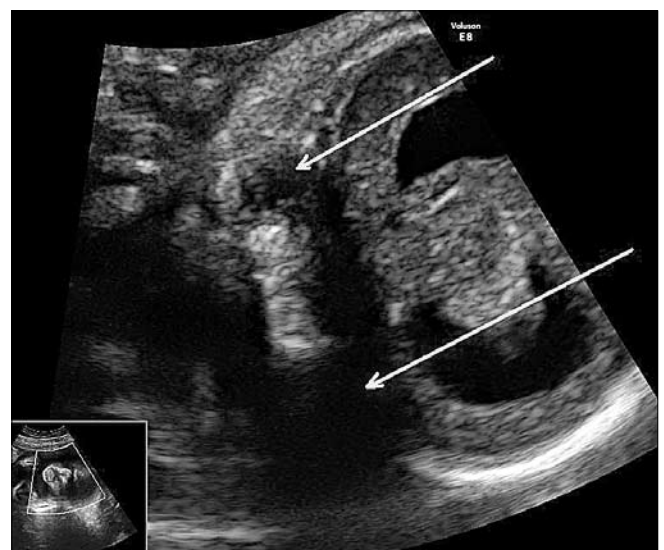
W badaniu ultrasonograficznym stwierdzono obecność pnia mózgu, brak półkul mózgowych. Profil metaboliczny metodą GC-MS był prawidłowy. W trakcie pobytu w Oddziale Neonatologii stan bardzo ciężki. W 5 dobie życia nastąpił zgon noworodka.



Rycina 1. Holoprosencefalia – mózgowie płodu w 32Hbd.



Rycina 2. Pojedyncze nozdrze – badanie USG 32Hbd.



Rycina 3. Brak gałek ocznych – badanie USG 32Hbd.

Dyskusja

Holoprosencefalia powstaje we wczesnym etapie rozwoju zarodkowego między 4 a 7 tygodniem, kiedy wykształcają się pęcherzyki półkulowe.

Zaburzenie rozwoju zarodkowego na tym etapie doprowadza do częściowego lub całkowitego braku podziału mózgowia na półkule, gdzie komory boczne są zastąpione przez 1 wspólną komorę. Często uszkodzone są również środkowe struktury przodomózgowia takie jak wzgórze, podwzgórze, przysadka, gałki oczne oraz drogi wzrokowe. Bliskie sąsiedztwo zawiązka pierwszego pęcherzyka mózgowego z mezoderma przedstrunową tłumaczy jednoczesne występowanie zaburzeń rozwoju środkowej i środkowo-górnej części twarzy [2, 3].

W skrajnych przypadkach obserwujemy cyklopię oraz proboscis wyrastający z okolicy czołowej, wraz z bardziej zaawansowanym rozwojem mózgu struktury twarzy są zbliżone do prawidłowych, a nieprawidłowości sprowadzają się jedynie do niedorozwoju wężomózgowia i ciała modzelowatego, co zewnętrznie może się objawiać jedynie niską nasadą nosa czy obecnością pojedynczego siekacza szczęki w linii środkowej [4].

Holoprosencefalia występuje z częstością 1/10000-1/15000 żywych urodzeń. Większość przypadków holoprosencefalii występuje sporadycznie, ale znane są przypadki rodzinnego występowania z autosomalnie dominującym dziedziczeniem, zmienną ekspresją i niepełną penetracją. W 50% przypadków holoprosencefalia jest spowodowana aberracjami chromosomowymi – najczęściej trisomią 13 pary chromosomów. Często występuje w triploidii, małych delecjach chromosomowych lub towarzyszy znanym zespołom np. zespołowi Smitha-Lemlego i Opitza, Pallister-Hall lub zespołowi Rubinsteina-Taybiego [3, 5].

Należy podkreślić, że wykonanie amniopunkcji genetycznej i oznaczenie kariotypu płodu nie wyklucza podłoża genetycznego wady, dlatego często wymagane jest dalsze poszerzenie diagnostyki o metody biologii molekularnej.

Ryzyko występowania holoprosencefalii wzrasta z wiekiem matki – wzrost ryzyka niezrównoważonych aberracji chromosomowych oraz u matek z cukrzycą – ryzyko wzrasta 200-krotnie w porównaniu z populacją ogólną [3, 5].

Obecnie uważa się, że znanych jest co najmniej 12 regionów chromosomowych odpowiedzialnych za holoprosencefalię, z czego 5 zostało sklonowanych [4, 5].

Pierwszym poznany gen warunkujący występowanie HPE jest gen SHH zlokalizowany na 7q36, opisano ponad 30 różnych mutacji tego genu w rodzinach z dziedziczną AD holoprosencefalią [4, 5]. Gen ten jest odpowiedzialny za regulację organogenezy. Białka *sonic hedgehog* warunkują powstanie właściwego wzorca rozwojowego, są odpowiedzialne za prawidłowe różnicowanie komórek w ośrodkowym układzie nerwowym, powstanie prawidłowych zawiązków kończyn oraz właściwe różnicowanie narządów jamy brzusznej. Zaburzenie szlaku SHH prowadzi do powstania wad rozwojowych w obrębie OUN, narządów wewnętrznych, kończyn czy narządów moczowo-płciowych [6, 7].

Poza SHH wykryto również inne geny warunkujące powstanie holoprosencefalii. Są to gen TG1F zlokalizowany na 18p11.3, PTCH na 9q22, SIX3 na 2p21, ZIC2 na 13q32.



Rycina 4. Pojedyncze nozdrze – zdjęcie twarzy noworodka.



Rycina 5. Holoprosencefalia – badanie USG mózgowia noworodka.

Podsumowanie

Kluczową rolę w prenatalnym wykrywaniu holoprosencefalii odgrywa diagnostyka ultrasonograficzna.

W każdym przypadku podejrzenia HPE należy oznaczyć kariotyp płodu w celu wykluczenia aberracji chromosomowych oraz przeprowadzić diagnostykę płynu owodniowego lub moczu ciężarnej metodą GC-MS w kierunku zespołu SLO.

W przypadkach rodzinnych, gdy znana jest mutacja odpowiedzialna za występowanie HPE możliwa jest diagnostyka molekularna materiału uzyskanego podczas biopsji kosmówki lub płynu owodniowego [4, 8].

Heterogenność genetyczna holoprosencefalii wymaga, aby w każdym przypadku rozpoznania tej malformacji kierować rodziców do Poradni Genetycznej, w celu ustalenia przyczyny i określenia ryzyka powtórzenia się wady w kolejnych ciążach

Lauda-Świeciak A, et al.

KOMUNIKAT

Piśmiennictwo

1. Lauda-Świeciak A, Przybył B, Moszczyńska K, [i wsp.]. Prenatalne rozpoznanie zespołu Smitha, Lemlego i Opitza – opis przypadku. *Ginekol Pol.* 2009, 80, 778-781.
2. Michałowicz R, Józwiak S. Neurologia dziecięca. Wrocław: *Urban&Partner*. 2000, 107-111.
3. Jones K. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. Philadelphia: W.B. *Saunders Comp.* 1997, 605-607.
4. Korniszewski L. Dziecko z zespołem wad wrodzonych, Warszawa: PZWL – *Wydawnictwo Lekarskie*. 2005, 231-233.
5. Firth H, Hurst J. Oxford desk reference: Clinical Genetics. New York: *Oxford University Press*. 2006, 130-132.
6. Jezela-Stanek A, Krajewska-Walasek M. Szlak sygnałowy białek Sonic hedgehog. *Pediatra Polska*. 2003, 78, 221-228.
7. Krajewska-Walasek M. Rola szlaku sygnałowego sonic hedgehog we wczesnej embriogenezie i powstawaniu zespołów wad wrodzonych. W: *Postępy w medycynie matczyno-łożniczej*. Poznań: *Ośrodek Wydawnictw Naukowych*. 2003, 32-36.
8. Krajewska-Walasek M, Jezela-Stanek A, Spodar K. Zespół Smitha, Lemlego i Opitza-kiedy podejrzewać i jak diagnozować. *Pediatra Polska*. 2006, 81, 403-408.


 Polish Gynaecology
**Ginekologia
Polska**
Warunki prenumeraty

Uprzejmie informujemy, iż członkowie Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego będą otrzymywali *Ginekologię Polską* po wcześniejszym optaczeniu składki członkowskiej w odpowiednim Oddziale PTG.

Wysyłka *Ginekologii Polskiej* do członków PTG jest dokonywana na podstawie list dostarczonych z poszczególnych oddziałów PTG do Redakcji „*Ginekologii Polskiej*”.

Uprzejmie prosimy wszystkich zainteresowanych o zaktualizowanie danych adresowych w swoich Oddziałach PTG.

Koszt rocznej prenumeraty (krajowa i zagraniczna) dla osób nie będących członkami PTG i instytucji na 2008 rok wynosi 180,00 PLN.

Zamówienie wraz z kserokopią dowodu wpłaty prosimy przysyłać na adres:

Redakcja „*Ginekologii Polskiej*”

Małgorzata Skowrońska

60-535 Poznań, ul. Polna 33

tel. 061 84-19-265; fax.: 061 84-19-465

e-mail: redakcjagp@gpsk.am.poznan.pl; ginpol@onet.eu

www.ginekolpol.com

Wpłaty należy dokonywać na konto:

ING Bank Śląski – nr konta: **14 1050 1953 1000 0023 1354 3718**

Instrukcja dla autorów w języku polskim i angielskim znajduje się na stronie: www.ginekolpol.com

Redakcja