

# Analiza obrazów ultrasonograficznych i kariotypów płodów z holoprozencefalią diagnozowanych w latach 1997-2005 w Pracowni Ultrasonograficznej Kliniki Położnictwa i Ginekologii CMKP w Warszawie

Analysis of ultrasonic scans and karyotype of fetuses with holoprosencephaly diagnosed in The Department of Obstetrics & Gynecology of the Postgraduate Center of Medical Education between 1997 & 2005

Kucińska-Chahwan Anna, Roszkowski Tomasz, Garwoliński Jerzy, Dębski Romuald

Klinika Położnictwa i Ginekologii CMKP w Warszawie

## Streszczenie

**Cel pracy:** ocena ryzyka występowania wad anatomicznych i nieprawidłowego kariotypu u płodów z holoprozencefalią. Oceniano także typ holoprozencefalii oraz analizowano wiek ciąży podczas pierwszej konsultacji w naszej pracowni.

**Materiał i metoda:** wśród 33 płodów z holoprozencefalią, diagnozowanych w Pracowni USG Kliniki Położnictwa i Ginekologii CMKP w Warszawie w latach 1997-2005 ocenialiśmy typ holoprozencefalii, dokładną anatomię płodu, wiek ciąży podczas pierwszego badania w Pracowni oraz w większości przypadków kariotyp.

**Wyniki:** w omawianym okresie badane były 24 płody z holoprozencefalią bezpłatową, 7 z półpłatową i 2 z holoprozencefalią płatową. Wady towarzyszące występowały u 28 płodów i były to głównie wady twarzoczaszki. Kariotyp został oceniony w 30 przypadkach i w 12 z nich był on nieprawidłowy. Pacjentki na pierwszą konsultację kierowane były przeciętnie w 25 tygodniu ciąży, a przed 24 tygodniem odbyło się 14 pierwszorazowych konsultacji.

**Wnioski:** rozpoznanie holoprozencefalii wymaga dokładnej oceny mózgu w celu określenia typu wady, a także oceny anatomii płodu w poszukiwaniu towarzyszących wad rozwojowych. Wskazane jest również wykonanie badania echokardiograficznego płodu. Poza dokładną oceną ultrasonograficzną powinien zostać oceniony kariotyp. Należy dołożyć wszelkich starań, aby rozpoznanie było postawione wcześniej, a pacjentka została skierowana do ośrodka konsultacyjnego w celu dalszej diagnostyki.

## Adres do korespondencji:

Klinika Położnictwa i Ginekologii CMKP  
00-416 Warszawa, ul. Czerniakowska 231  
e-mail: ankakucińska@wp.pl

Otrzymano: 11.12.2006  
Zaakceptowano do druku: 10.05.2007

Kucińska-Chahwan A, et al.

Słowa kluczowe: **diagnostyka prenatalna / ultrasonografia prenatalna / wady rozwojowe mnogie / kariotypowanie / OUN – wady /**

## Abstract

**Objectives:** The aim of our study was to determine the risk of aneuploidy and associated malformations in fetuses with holoprosencephaly. We have also analyzed the gestational age during the first examination

**Design:** We have studied ultrasound reports of fetuses with holoprosencephaly

**Materials and Methods:** We analyzed 33 cases, diagnosed in the course of the last eight years in our center. All fetuses underwent a detailed ultrasound survey and, in most cases, antenatal karyotyping. In all cases the type of holoprosencephaly was assessed

**Results:** In analyzed fetuses alobar holoprosencephaly was diagnosed in 24, semilobar in 7 and lobar holoprosencephaly in 2 cases. Associated anomalies were detected in 28 (mostly face defects) and chromosomal abnormalities in 12 cases. The median gestational age at the first examination was 25 weeks. No more than 14 examinations had been performed before 24 week.

**Conclusions:** Our findings suggest that in case of fetuses with holoprosencephaly, a detailed ultrasound survey and karyotyping are essential to be performed in all cases. For that reason, patients with fetuses with holoprosencephaly should be diagnosed as early as possible in the referral center.

Key words: **prenatal diagnosis / abnormalities-multiple / Central-Nervous-System-abnormalities / nervous system malformations – diagnosis / nervous system malformations – genetics / nervous system malformations – ultrasonography /**

## Wstęp

Holoprosencefalia to wrodzona wada mózgu, która powstaje między 3 a 5 tygodniem ciąży, w wyniku zaburzenia podziału przodomózgowia (*prosencephalon*), na etapie tworzenia się półkul mózgu, wzgórza i podwzgórza [1].

Wada objawia się brakiem podziału lub niekompletnym podziałem półkul mózgowych, komór bocznych mózgu, wzgórza i innych struktur powstających z przodomózgowia. Stopień ich nierozdzielenia koreluje ze stopniem ciężkości wady oraz współistnieniem wad towarzyszących.

Za De Myer'em wyróżnia się trzy typy holoprosencefalii: bezpłatową, półpłatową i płatową [2].

Holoprosencefalia bezpłatowa jest najcięższą odmianą wady (rycina 1). Polega ona na całkowitym braku podziału przodomózgowia prowadzącym do powstania pojedynczej komory w kształcie podkowy, połączonych półkul mózgu, połączonych wzgórza, brak jest ciała modelowatego, sierpa mózgu, przegrody przezroczystej i opuszek węchowych.

Holoprosencefalia półpłatowa cechuje się niekompletnym podziałem przodomózgowia, co objawia się tylko częściowym rozdzieleniem półkul mózgu i wzgórza, zwykle podział jest zaznaczony wyraźniej w tylnej części przodomózgowia.

W holoprosencefalii płatowej, najbardziej łagodnej formie, podział komór bocznych i półkul mózgu jest jeszcze bardziej zaznaczony. Jednak komory boczne przy braku przegrody przezroczystej szeroko, w przedniej części łączą się ze sobą. Holoprosencefalii towarzyszą często malformacje twarzoczaszki i inne wady płodu (rycina 2 i 3).

Do wad tych należą: rozszczepy linii pośrodkowej twarzy, hipoteloryzm (blisko osadzone oczodoły), cyklopia (pojedynczy oczodoł), *proboscis* (nieprawidłowy nos w kształcie rurki), cebocefalia (hipoteloryzm i pojedyncze nozdrze) oraz etmocefalia (hipoteloryzm i *proboscis*).

Wady mogą występować pojedynczo lub współistnieć ze sobą [3].

W etiologii holoprosencefalii brane są pod uwagę czynniki genetyczne oraz działanie teratogenów. Zaburzenia genetyczne są przyczyną 25- 45% holoprosencefalii [4, 5].

Najczęściej jest to trisomia 13 pary chromosomów, następnie trisomia 18 pary oraz inne zaburzenia chromosomalne: triploidia, delecje, duplikacje, translokacje oraz choroby jednogenowe [6]. Stwierdzono także rodzinne występowanie holoprosencefalii. Czynniki zewnętrzne brane pod uwagę w etiopatogenezie wady to cukrzyca, alkohol oraz alkaloid rośliny *Veratum californicum* [7, 8, 9, 10].

Częstość występowania holoprosencefalii w okresie zarodkowym wynosi 40/10.000 [11] ciąż i zmniejsza się do około 0,5 - 1/10.000 w terminie porodu [4, 5, 12]. Przyczyną tego jest obumieranie płodów oraz terminacja ciąż dotkniętych holoprosencefalią. Po porodzie, do 12-tego miesiąca życia dożywa 20% dzieci z holoprosencefalią bezpłatową i 50% z holoprosencefalią półpłatową i płatową [13]. Wada ta nieco częściej występuje u płodów męskich [4, 5].

Wraz z rozwojem ultrasonografii ciągle poprawia się możliwość rozpoznawania wad u płodu. Holoprosencefalię można uwidocznić podczas badania usg już w pierwszym trymestrze i na początku drugiego trymestru ciąży [14].

Przy użyciu sondy przezpochwowej o wysokiej częstotliwości już w 10 tygodniu ciąży można rozpoznać bezpłatową formę holoprosencefalii [15].

## Cel pracy

W pracy oceniamy ryzyko występowania wad anatomicznych i nieprawidłowego kariotypu u płodów z holoprosencefalią. Proponujemy również sposób postępowania w przypadku stwierdzenia tego typu wady mózgu u płodu.

## Materiał i metoda

Z komputerowej bazy danych Pracowni Ultrasonograficznej Kliniki Położnictwa i Ginekologii CMKP wybrano i przeanalizowano wyniki badań ultrasonograficznych płodów z holoprozencefalią, które były diagnozowane w latach 1997-2005.

Badania były wykonywane aparatem Acuson Sequoia 512, sondą przezbrzuszną lub przezpochwową.

U wszystkich płodów był oceniony typ holoprozencefalii, dokonano także dokładnej oceny anatomii pozostałych narządów. W większości przypadków pobrano materiał do badań genetycznych. Kariotyp oznaczany był w Zakładzie Genetyki Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie.

Przeanalizowano również wiek ciąży, w jakim pacjentka została po raz pierwszy skierowana na badanie konsultacyjne do Pracowni Ultrasonograficznej Kliniki Położnictwa i Ginekologii CMKP.

## Wyniki

W latach 1997-2005 zdiagnozowano 33 płody z holoprozencefalią. W zależności od typu holoprozencefalii podzielono je na trzy grupy: pierwsza grupa to płody z holoprozencefalią bezpłatową, druga z holoprozencefalią półpłatową i trzecia z holoprozencefalią płatową.

Grupę pierwszą tworzą 24 (73%) płody z najcięższą formą – holoprozencefalią bezpłatową. Cztery z nich (17%) nie miały innych wad anatomicznych i prawidłowy kariotyp (u trzech męski, u jednego płodu żeński). U 20 (83%) płodów holoprozencefalii bezpłatowej towarzyszyły inne wady: w 16 przypadkach wady twarzoczaszki (rozszczip wargi i podniebienia  $n=10$ , nieprawidłowy nos  $n=3$ , brak nosa  $n=2$ , *proboscis*  $n=2$ , brak gałek ocznych  $n=3$ , cyklopia  $n=2$ , hipoteloryzm  $n=1$ , małowocze  $n=3$ , wytrzeszcz gałek ocznych  $n=1$ , cebocefalia  $n=2$ , etmocefalia  $n=1$ ), w 7 przypadkach wady serca (ubytek przegrody międzykomorowej  $n=2$ , hipoplazja lewej komory  $n=1$ , tetralogia Fallota  $n=1$  i inne wady  $n=3$ ), w 4 wady czaszki (małogłowie  $n=3$ , czaszka w kształcie truskawki  $n=1$ ), u 4 płodów wady nerek (wodonercze  $n=3$ , nerki multicystyczne  $n=1$ ) oraz pojedyncze przypadki wodniaka karku, przepukliny przeponowej, przepukliny sznura pępowinowego (*omphalococele*), polidaktylii i nieimmunologicznego obrzęku płodu. Hipotrofia występowała u 9 płodów z holoprozencefalią bezpłatową. Materiał do badań genetycznych był pobrany u wszystkich płodów z tej grupy (kordocenteza w 15 i amniopunkcja w 9 przypadkach). Kariotyp był prawidłowy u 12 płodów (męski  $n=8$ , żeński  $n=4$ ). U 11 płodów był nieprawidłowy. W 6 przypadkach występowała trisomia 13 pary chromosomów ( $47XX+13$   $n=4$ ,  $47XY+13$   $n=2$ ), u jednego płodu trisomia 18 pary ( $47XY=18$ ), u jednego triploidia ( $69XXX$ ) i u trzech inne zaburzenia chromosomalne: dwie translokacje niezrównoważone ( $46XY$  *der*(7)*t*(7;12)(q34;p11.2),  $46XX$  *ish* *der*(7)*t*(4;7)(q33;q34)) i dodatkowy chromosom – marker ( $47XY+mar$ ). Jedna hodowla komórkowa była nieudana, z tego powodu nie oceniono kariotypu.

Grupę drugą (holoprozencefalia półpłatowa) stanowi 7 (21%) płodów. U wszystkich występowały wady towarzyszące i były to: w sześciu przypadkach wady twarzoczaszki (rozszczip wargi i podniebienia  $n=5$ , nieprawidłowy nos  $n=4$ , brak

gałek ocznych  $n=2$ , hipoteloryzm  $n=1$ , małowocze  $n=1$ , wytrzeszcz gałek ocznych  $n=1$ , cebocefalia  $n=1$ ). Oprócz wad twarzoczaszki stwierdzono: 3 przypadki wady serca (w tym jedna hipoplazja lewej komory), u trzech płodów wady nerek (wodonercze  $n=2$ , nerki multicystyczne  $n=1$ ), dwie przepukliny przeponowe, a także występujące w pojedynczych przypadkach: *omphalococele*, małogłowie, stopy końsko-szpotałe i nieimmunologiczny obrzęk płodu. Pięć płodów miało hipotrofię. Materiał do badań genetycznych pobrany był w pięciu przypadkach. U czterech płodów kariotyp był prawidłowy ( $46XX$   $n=2$ ,  $46XY$   $n=2$ ), u jednego występowała trisomia 13 pary chromosomów ( $47XY+13$ ).

Trzecia grupa (holoprozencefalia płatowa) to dwa płody (6%), z których jeden miał rozszczip górnej wargi, wytrzeszcz gałek ocznych, wodonercze oraz hipotrofię, drugi natomiast nie miał żadnych dodatkowych wad. U obu płodów wykonano kordocentezę i u obu kariotyp był prawidłowy, żeński (tabela I, tabela II).

Tabela I. Odsetek wad towarzyszących holoprozencefalii.

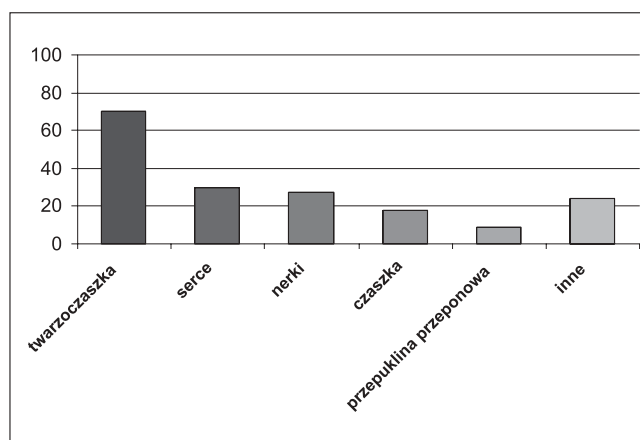
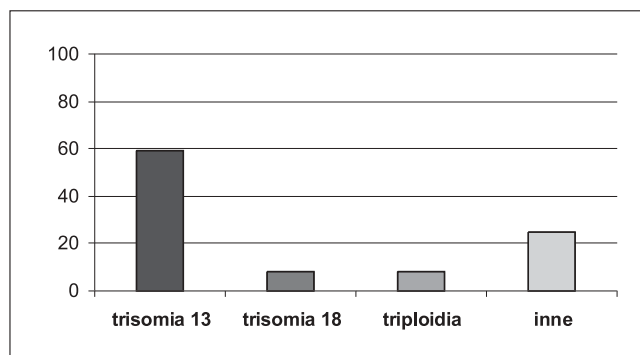


Tabela II. Odsetek nieprawidłowych kariotypów u płodów z holoprozencefalią.



Kucińska-Chahwan A, et al.

Rycina 1. Holoprosencefalia bezpłatowa. *Alopecia holoprosencephaly*.Rycina 2. Etmocefalia: hypoteloryzm i proboscis. *Ethmocephaly: hypotelorism with proboscis*.

Pracownia Ultrasonograficzna Kliniki Położnictwa i Ginekologii CMKP pełni rolę ośrodka konsultacyjnego, gdzie nie są wykonywane badania przesiewowe. Wszystkie analizowane badania wykonywane były u pacjentek kierowanych do Pracowni z powodu podejrzenia wady u płodu. Pacjentki skierowane z powodu podejrzenia wady są konsultowane nie dłu-

żej niż w ciągu kilku dni od zgłoszenia się do Pracowni. Pacjentki z podejrzeniem holoprosencefalii były badane przeciętnie w 25 tygodniu ciąży (od 13 do 36 tygodnia). Z holoprosencefalią bezpłatową średnio w 24 tygodniu, z półpłatową w 28 tygodniu i z holoprosencefalią płatową w 21,5 tygodniu ciąży. Przed 24 tygodniem ciąży badanie konsultacyjne było wykonane tylko u 14 (42%) pacjentek.

## Dyskusja

Analiza wad towarzyszących holoprosencefalii wykazała, że spośród wszystkich 33 płodów u 84% (n=28) obecne były inne towarzyszące defekty budowy anatomicznej. Były to najczęściej wady twarzoczaszki występujące u 70% wszystkich płodów, a następnie wady serca u 30%, nerek u 27%, czaszki u 18%, przepuklina przeponowa u 9% i inne wady u 24% płodów. Hipotrofia została stwierdzona u 45% płodów.

W pracy przedstawionej przez zespół z King's College Hospital w Londynie, (Berry i wsp.) [16] inne wady anatomiczne towarzyszyły 68% przypadków. W pracy pochodzącej z Węgier (Joo i wsp.) [17] inne wady współistniały z holoprosencefalią w 88% przypadków i w mniejszej części niż w naszej publikacji, bo w 38% były to wady twarzoczaszki. Natomiast Lurie i wsp. [18] wady twarzy obserwowali u 58% płodów z holoprosencefalią.

Analizując wyniki badań genetycznych stwierdzono, że spośród wszystkich 30 przypadków holoprosencefalii, w których karyotyp został oznaczony u 40% (n=12) płodów był on nieprawidłowy. Trisomia 13 pary chromosomów stanowiła 59% wszystkich nieprawidłowych karyotypów, trisomia 18 pary 8%, triploidia 8% a inne zaburzenia chromosomalne 25%. Analizując 38 płodów z holoprosencefalią Berry i wsp. [16] uzyskał mniej, bo 29% nieprawidłowych karyotypów, natomiast większy był wśród nich odsetek trisomii 13 pary i wynosił 73%. W badaniach McGahan'a [19] odsetek nieprawidłowych karyotypów sięgał 50% spośród 26 badanych przypadków, a trisomia 13 pary występowała w 54%. Inne wyniki opublikował Wilson i wsp z Kanady [20], którzy badali 151 płodów z holoprosencefalią. Nieprawidłowy karyotyp był obecny u 23% płodów i najczęściej była to trisomia 21 pary chromosomów, trisomia 18 pary i zespół Turnera.

W naszej pracy spośród 30 płodów z oznaczonym karyotypem 17 – (57%) miało karyotyp męski, a 13 – (43%) karyotyp żeński. Stosunek ten jest podobny jak w cytowanych pracach. Joo i wsp. [17] odnotowali niewielką przewagę (23:22) płodów męskich z holoprosencefalią. W pracy Olsena i wsp. [5] stosunek karyotypów męskich do żeńskich wynosił 3:2, a u Croena i wsp. [4] płodów męskich było dwa razy więcej niż żeńskich.

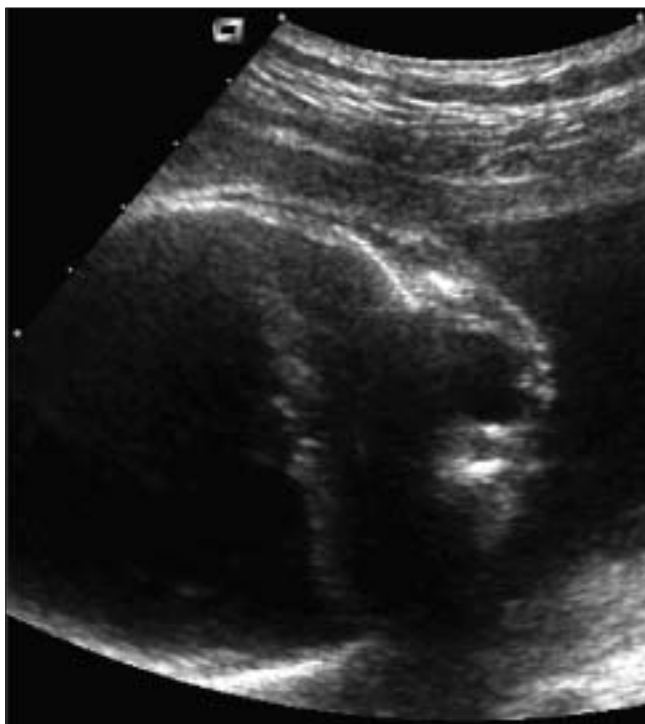
W Pracowni Ultrasonograficznej Kliniki Położnictwa i Ginekologii CMKP pacjentki po raz pierwszy konsultowane były przeciętnie w 25 tygodniu ciąży, a przed 24 tygodniem odbyło się 42% pierwszorazowych konsultacji. W pracy przedstawionej przez Joo i wsp. [17] przed 24 tygodniem wykonanych było 60% badań.

## Wnioski

1. Po stwierdzeniu w badaniu ultrasonograficznym holoprosencefalii należy określić jej typ oraz ocenić anatomie innych narządów, zwracając szczególną uwagę na twarzoczaszkę, a także wykonać badanie echokardiograficzne.



## Analiza obrazów ultrasonograficznych i kariotypów płodów z holoprosencefalią...



Rycina 3. Cycloopia. Cycloopia

12. Roach E, Demyer W, Conneally P, [et al.]. Holoprosencephaly: birth data, genetic demographic analysis of 30 families. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1975, 11, 294-313.
13. Barr M, Cohen M. Holoprosencephaly survival and performance. *Am J Med Genet.* 1999, 89, 116-120.
14. Nelson L, King M. Early diagnosis of holoprosencephaly. *J Ultrasound Med.* 1992, 11, 57-59.
15. Achiron R, Achiron A. Transvaginal ultrasonic assessment of the early fetal brain. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1991, 1, 336-344.
16. Berry S, Gosden C, Snijders R, [et al.]. Fetal holoprosencephaly: associated malformations and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther.* 1990, 5, 92-99.
17. Joo G, Beke A, Papp C, [et al.]. Prenatal diagnosis, phenotypic and obstetric characteristics of holoprosencephaly. *Fetal Diagn Ther.* 2005, 20, 161-166.
18. Lurie I, Wulfsberg E. "Holoprosencephaly – polydactyly" (pseudotrisomie 13) syndrome: expansion of the phenotypic spectrum. *Am J Med Genet.* 1993, 47, 405-409.
19. McGahan J, Nyberg D, Mack L. Sonography of facial features of alobar and semilobar holoprosencephaly. *AJR Am J Roentgenol.* 1990, 154, 143-148.
20. Wilson R, Chitayat D. Fetal ultrasound abnormalities: correlation with fetal karyotype, autopsy findings, and postnatal outcome—five-year prospective study. *Am J Med Genet.* 1992, 44, 586-590.

2. We wszystkich przypadkach wskazane jest oznaczenie kariotypu płodu.
3. Pacjentki powinny jak najwcześniej trafić na konsultację do ośrodka referencyjnego, gdzie możliwe jest pobranie materiału do badań genetycznych, a także porada prenatalna specjalistów z różnych dziedzin medycyny (ginekolog-położnik, genetyk, neonatolog).

## Piśmiennictwo

1. Webster W, Lipson A, Sulik K. Interference with gastrulation during the third week of pregnancy as a cause of some facial abnormalities and CNS defects. *Am J Med Genet.* 1988, 31, 505-512.
2. De Myer W. Holoprosencephaly. *Handbook of clinical neurology.* Ed by Vinken P, Bruyn G. Amsterdam: Elsevier, 1977.
3. Gorlin R, Cohen M, Levin L. *Syndromes of the head and neck.* 3th ed. New York: Oxford University Press, 1990.
4. Croen L, Shaw G, Lammer E. Holoprosencephaly: epidemiologic and clinical characteristics of a California population. *Am J Med Genet.* 1996, 64, 465-472.
5. Olsen C, Hughes J, Youngblood L. Epidemiology of holoprosencephaly and phenotypic characteristics of affected children: New York State, 1984-1989. *Am J Med Genet.* 1997, 73, 217-226.
6. Norman M, McGillivray B, Kalousek D. *Congenital malformations of the brain: pathologic, embryologic, clinic radiologic and genetic aspects.* New York: Oxford University Press, 1995.
7. Barr M, Hanson J, Currey K, [et al.]. Holoprosencephaly in infants of diabetic mothers. *J Pediatr.* 1983, 102, 565-568.
8. Binns W, Shupe J, Keeler R, [et al.]. Chronologic evaluation of teratogenicity in sheep fed Veratum californicum. *J Am Vet Med Assoc.* 1965, 147, 839-842.
9. Peiffer J, Majewski F, Fischbach H, [et al.]. Alcohol embryo- and fetopathy. Neuropathology of 3 children and 3 fetuses. *J Neural Sci.* 1979, 41, 125-137.
10. Ronen G, Andrews W. Holoprosencephaly as a possible embryonic alcohol effect. *Am J Med Genet.* 1991, 40, 151-154.
11. Matsunaga E, Shiota K. Holoprosencephaly in human embryos: epidemiologic studies of 150 cases. *Teratology.* 1977, 16, 261-272.