

Ishod u djece s prenatalno otkrivenim malformacijama središnjeg živčanog sustava

Long-term outcome in children with prenatally diagnosed central nervous system congenital malformations

Igor Prpić^{1*}, Vesna Mahulja Stamenković², Oleg Petrović², Ivana Kolić¹

Sažetak. Cilj: Cilj ovog istraživanja bio je prikazati epidemiološke podatke i ishod u djece s prenatalno otkrivenom malformacijom središnjeg živčanog sustava (SŽS) u Kliničkom bolničkom centru Rijeka. **Materijali i metode:** Podatke smo prikupili retrospektivno, a djelomično i prospektivno, prema protokolu Europskog registra praćenja prirodnih anomalija (EUROCAT), a tijekom desetogodišnjeg razdoblja (od 2006. do 2015.). Tijekom desetogodišnjeg razdoblja bilježimo 30.131 porod s ukupno 53 ploda s izoliranom ili višestrukom malformacijom SŽS-a te je ukupno registrirano 57 malformacija, što čini 0,17 % malformacija SŽS-a u ukupnom broju poroda. **Rezultati:** Prema analiziranim podacima najučestalije malformacije bili su defekti neuralne cijevi 26/57 (46 %), hidrocefalus 10/57 (17,5 %), ageneza korpus kalozuma 6/57 (10,5 %), holoprozencefalija 4/57 (7 %), Dandy-Walkerova malformacija 4/57 (7 %) i ostale malformacije 8/57 (14 %), što je statistički značajno ($P = 0,024$). Bilo je ukupno 18 živorođenih, a 4 mrtvorodena. Statistički značajno je više malformacija otkriveno prenatalno ($P = 0,025$), i to u 35/57 prije 22. tjedna gestacije. Ishod je praćen u 16/18 živorođenih, dok podatci za preostalo dvoje djece nisu poznati. Prosječno trajanje praćenja bilo je 5,3 godine (raspon: 1 – 9 godina). Dvoje djece umrlo je u prva 3 mjeseca, a jedno u dobi od 7 godina i 9 mjeseci. Povoljan ishod imalo je 7/16 (44 %), a nepovoljan ishod 9/16 (56 %) dugoročno praćene djece. **Zaključak:** Naši rezultati podudaraju se s dostupnima u literaturi, pokazuju dobar prenatalni probir u otkrivanju malformacija SŽS-a, no i dalje je dugoročni ishod u većine nepovoljan.

Ključne riječi: ishod; malformacije središnjeg živčanog sustava; prevalencija

Abstract. Aim: The aim of this study was to show epidemiologic data and long-term outcome of prenatally detected central nervous system congenital malformations (CNS-CM) in Clinical Hospital Center Rijeka. **Methods:** The data were collected retrospectively and partially prospectively in the last decade (2006-2015) by European registry for monitoring congenital anomalies protocol. During study period there were 30 131 births with total of 53 fetuses with isolated or multiple CNS-CM, which makes a total of 0.17 % of births. There were 57 malformations. **Results:** The most common malformations where defects of the neural tube 26/57 (46 %), hydrocephalus 10/57 (17.5 %), agenesis of corpus callosum 6/57 (10.5 %), holoprosencephaly 4/57 (7 %), Dandy-Walker malformation 4/57 (7 %) and other malformations 8/57 (14 %), what was statistically significant ($P = 0.024$). There where 18 livebirths and 4 stillbirths. Statistically significant was prenatal detection of malformation ($P = 0.025$) in 49/57 (92.4 %), and in 35/57 before 22nd week of gestation. Long-term outcome was evaluated in 16 of 18 livebirths, while data for two children was unknown. The average length of the follow-up was 5,3 years (Range:1-9 years). Two infants died within a period of three months, and one child died at age of 7 years and 9 months. The favourable outcome have 7/16 (44 %) and the adverse long-term outcome have 9/16 (56 %) children. **Conclusion:** Our results show similar results of those in available literature, good prenatal screening in detecting CNS-CM, but the long-term outcome was not favourable in the majority of cases.

Key words: central nervous system malformations; long-term outcome; prevalence

¹Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka, Rijeka

²Klinika za ginekologiju i porodništvo, KBC Rijeka, Rijeka

***Dopisni autor:**

Prof. dr. sc. Igor Prpić
Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka
Istarska 43, 51 000 Rijeka
e-mail: igor.prpic@medri.uniri.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Kongenitalne malformacije predstavljaju vodeći uzrok mortaliteta i morbiditeta u dojenačkoj dobi, a pogađaju 2 % do 5 % sve novorođenčadi. Oko 15 % svih malformacija predstavljaju malformacije središnjeg živčanog sustava (SŽS) što ih stavlja na drugo mjesto među malformacijama, odmah nakon prirođenih srčanih grešaka¹⁻². Etiologija malformacija SŽS-a nepotpuno je razjašnjena, a smatra se da je rezultat složene interakcije

Kongenitalne malformacije predstavljaju vodeći uzrok mortaliteta i morbiditeta u dojenačkoj dobi, a malformacije središnjeg živčanog sustava su na drugom mjestu među najčešćim, odmah nakon prirođenih srčanih grešaka, i dostupne su prenatalnoj ultrazvučnoj dijagnostici. Statistički značajno više malformacija prema našim podacima otkriveno je prenatalno, što je odraz naše dobre prenatalne skrbi.

genetskih i nedovoljno razjašnjenih okolišnih čimbenika³.

U dostupnoj literaturi postoje mnogobrojne klasifikacije malformacija SŽS-a, no prema EUROCAT-u (engl. *European Surveillance of Congenital Anomalies*) iste su za potrebe epidemiološkog praćenja dijele u 4 skupine, a to su defekti neuralne cijevi, hidrocefalus, mikrocefalija i holoprozencefalija.

Cilj ovog prikaza je analizirati prevalenciju i ishod u djece s prenatalno otkrivenim malformacijama SŽS-a u Kliničkom bolničkom centru Rijeka u desetogodišnjem razdoblju (od 1. siječnja 2006. do 31. prosinca 2015.) uz usporedbu s dostupnim literaturnim podacima.

ISPITANICI I METODE

Podatci su prikupljeni retrospektivno te djelomično prospektivno prema EUROCAT protokolu, tijekom desetogodišnjeg razdoblja, od 1. siječnja 2006. do 31. prosinca 2015. godine⁴. Tijekom ispitivanog razdoblja ukupno je bio 30.131 porod s ukupno 53 fetusa/novorođenčadi s izoliranom ili višestrukum anomalijom SŽS-a.

Analiziran je tip malformacije, duljina preživljavanja novorođenčadi, gestacijska dob pri otkrivanju te ishod u preživjele djece.

Za potrebe analize anomalije smo podijelili u 6 skupina:

- defekti neuralne cijevi
- ageneza korpus kalozuma
- Dandy-Walkerov sindrom
- holoprozencefalija
- hidrocefalus
- izolirana ventrikulomegalija.

Sve osim četiri malformacije otkrivene su prenatalno te je analizirana gestacijska dob otkrivanja anomalije i prikazan je broj anomalija otkriven do 22. tjedna gestacije. Duljina preživljavanja analizirana je kod djece koja su preživjela prvih sedam dana života.

Ishod preživjele novorođenčadi praćen je pri Neurološkoj/Neurorazvojnoj ambulanti Klinike za pedijatriju KBC-a Rijeka, a ispitanici su svrstani u dvije skupine, ovisno o motoričkom i/ili mentalnom razvoju te samostalnosti sukladnoj dobi.

Povoljan ishod definiran je kao uredan motorički i mentalni razvoj uz samostalnost primjerenu dobi djeteta, dok je nepovoljan ishod definiran kao usporen motorički i/ili mentalni razvoj te ovisnost o pomoći skrbnika u obavljanju svakodnevnih aktivnosti.

Statistička obrada podataka

Svi prikupljeni podatci upisani su u relacijsku tablicu oblikovanu pomoću računalnog programa Microsoft Excell (Microsoft Corporation, SAD), a po završetku prikupljanja obrađeni su metodama deskriptivne statistike koristeći MedCalc (MedCalc Software, Mariakerke, Belgija) i Microsoft Excell (Microsoft Corporation, SAD).

Nominalni podatci izraženi su u frekvencijama, a prikazani su grafički i tablično. Razlike u pojavnosti malformacije, vremenu otkrivanja te ishodu testirane su chi-kvadrat testom. U izračunavanju dužine praćenja kao mjera centralne tendencije korišten je medijan. Prevalencija je izražena kao broj slučajeva na 10.000 živorođene djece.

Statistički značajnim smatraju se svi zaključci uz razine $P < 0,05$.

REZULTATI

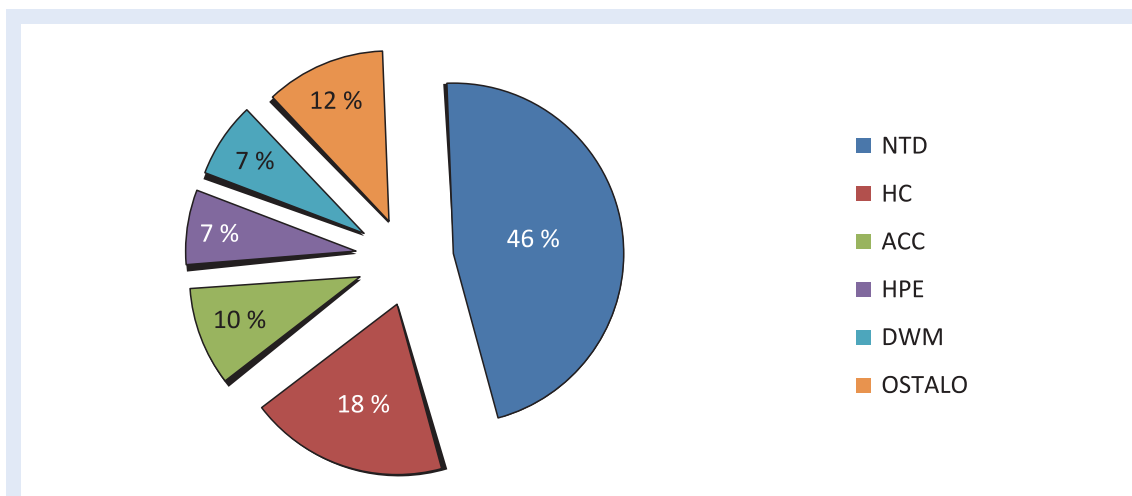
Tijekom desetogodišnjeg razdoblja praćenja u Kliničkom bolničkom centru Rijeka bio je 30.131 porod s 53 ploda/novorođenčadi s malformacijom

SŽS-a. Većina ispitanika (49) imala je izoliranu malformaciju, dok su četiri fetusa/novorođenčadi imala višestruke malformacije, tj. od ukupno 53 ploda/novorođenčadi bilo je 57 malformacija SŽS-a, što čini udio od 0,17 % u ukupnom broju poroda u riječkom rodilištu.

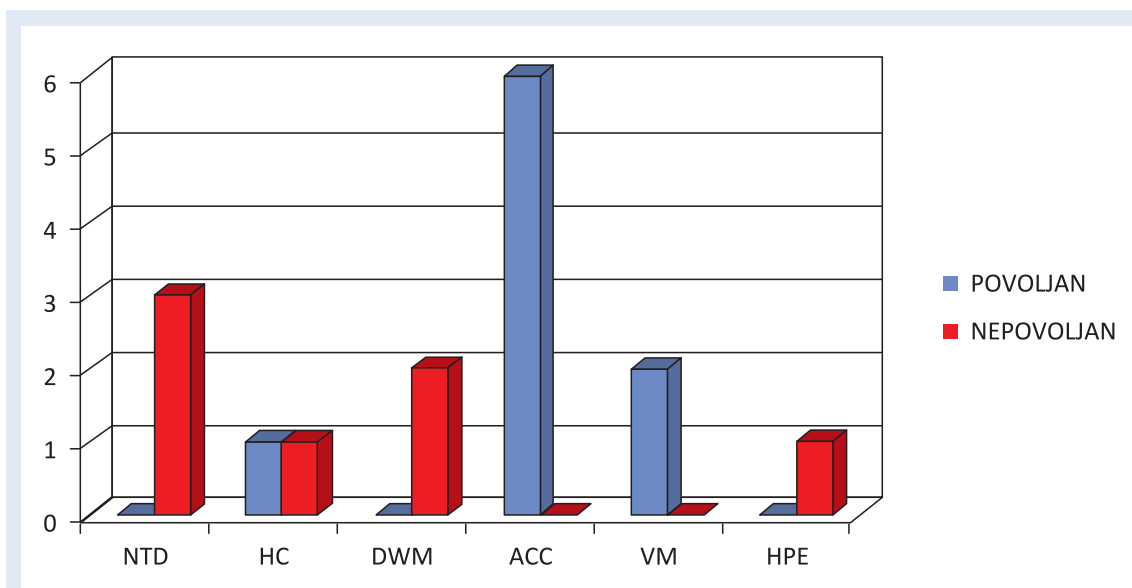
Najučestalije malformacije bile su defekti neuralne cijevi u 26/57 (45,6 %), a na drugom mjestu hidrocefalus u 10/57 (17,5 %). Dalje slijede ageneza korpus kalozuma u 6/57 (10,5 %), holoprozencefalija u 4/57 (7 %), Dandy-Walkerova

malformacija u 4/57 (7 %) te izolirana ventrikulomegalija u 7/57 (12,4 %) dijagnosticiranih malformacija (slika 1). Razlika u pojavnosti pojedine malformacije statistički je značajna ($P = 0,024$).

Statistički značajno više malformacija je prenatalno otkriveno, i to u 35/57 (61 %) prije 22. gestacijskog tjedna ($P = 0,025$). Inducirani pobačaj zbog malformacije SŽS-a izvršen je u 31 trudnoći (58,5 %). Mrtvorođeno je 4 djece (7,5 %), a živorođeno je 18 djece (34 %). Sva živorođena djeca preživjela su nakon sedmog dana života.



Slika 1. Udio pojedinih malformacija SŽS-a (NTD – defekti neuralne cijevi, HC – hidrocefalus, ACC – ageneza korpus kalozuma, HPE – holoprozencefalija, DWM – Dandy-Walkerova malformacija)



Slika 2. Ishod pojedinih malformacija SŽS-a u apsolutnom broju (HPE – holoprozencefalija, VM – ventrikulomegalija, ACC – ageneza korpus kalozuma, DWM – Dandy-Walkerova malformacija, HC – hidrocefalus, NTD – defekti neuralne cijevi)

Ukupno je dugoročno praćeno 16 od 18 živorođenih, dok su za dvoje djece podatci nepoznati. Prosječna duljina praćenja bila je 5,3 godina (raspon: 1 – 9 godina). Dvoje živorođenih umrlo je u prva tri mjeseca života, dok je jedno dijete umrlo u dobi od 7 godina i 9 mjeseci.

Značajno više djece imalo je nepovoljan ishod i to 9/16 (56 %), a povoljan ishod imalo je 7/16 (44 %) praćene djece ($P = 0,158$). Sva djeca s agenezom korpus kalozuma te izoliranom ventrikulomegalijom imaju povoljan ishod, dok sva djeca u

Ishod je povezan s tipom malformacije, gestacijskom dobi otkrivanja te pridruženosti drugih malformacija. Prema podacima dobivenim našim istraživanjem, koji odgovaraju literaturnim podacima, ishod je uglavnom nepovoljan.

skupini defekata neuralne cijevi i holoprocencefalije imaju nepovoljan ishod (slika 2).

RASPRAVA

Ukupna prevalencija značajnih strukturnih malformacija prema dostupnim literaturnim podacima i registrima je u rasponu od 2 % do 5 %, dok malformacije SŽS-a čine do 13 % svih prirođenih malformacija¹⁻².

Našim smo istraživanjem htjeli prikazati prevalenciju kongenitalnih malformacija SŽS-a u našoj ustanovi u desetogodišnjem razdoblju uz usporedbu s podacima objavljenim u EUROCAT registru te ishod živorođenih.

Od 2006. do 2015. godine bio je ukupno 30.131 porod, a rođeno je 53 djece s malformacijom SŽS-a (uz ukupno 57 registriranih malformacija), uz prevalenciju od 17,6 na 10.000 poroda, što je podjednako u usporedbi s europskim podacima (tablica 1).

Malformacije smo podijelili u 6 skupina radi prikladnije obrade podataka i usporedbe.

Defekti neuralne cijevi predstavljaju najučestaliju i najvažniju skupinu malformacija SŽS-a, a proizlaze iz izostanka spontanog zatvaranja neuralne cijevi između trećeg i četvrtog tjedna gestacije, uz prosječnu prevalenciju 0,5 – 1 na 1.000 trudnoća^{1-3,5}. Kako u literaturnim podacima, tako je i u našem ispitivanju ova skupina malformacija najbrojnija s 8,62/10.000 poroda, što je u skladu s dostupnim podacima. U 22/26 (84,6 %) ispitanika malforma-

cija je otkrivena prenatalno, a u svih dugoročno praćenih ispitanika ishod je bio nepovoljan.

Hidrocefalus je široko definiran kao povećanje količine cerebrospinalnog likvora unutar lubanje, dok je nešto točnija definicija uvećanje ventrikulskog sustava koje uzrokuje brzi rast glave ili zahtijeva kiruršku intervenciju. Može se javiti tijekom cijele gestacije, a etiologija nije do kraja razjašnjena (genetski i okolišni čimbenici). Hidrocefalus se često javlja kao izolirana malformacija uz prosječnu učestalost od 5 do 10/10.000 poroda (5,8/10.000 prema EUROCAT-u)^{4,6}. Naši rezultati su ispod opisanog prosjeka (3,3/10.000 poroda), što može biti rezultat manjeg uzorka ispitanika. Svi ispitanici su prenatalno dijagnosticirani, a dugoročnim praćenjem dvoje ispitanika u samo jednom je zabilježen povoljan ishod.

Korpus kalozum predstavlja glavnu svezu među dvjema cerebralnim hemisferama, sastoji se od četiri dijela i razvija se do kraja 20. tjedna gestacije, a potpuna mijelinizacija nastaje do kraja druge godine života. Prevalencija ageneze korpus kalozuma (ACC) varira od 0,05 do 70 na 10.000 poroda u općoj populaciji (do 230/10.000 djece s razvojnim poteškoćama)^{3,7-8}. U našim podacima iznosi 2/10.000 poroda. Svi su dijagnosticirani prenatalno, nakon 22. tjedna gestacije, a jedan ispitanik ima i pridruženu malformaciju. U ovoj skupini svi ispitanici imaju povoljan ishod.

Dandy-Walkerova malformacija (DWM) najučestalija je malformacija stražnje lubanjske jame, javlja se sporadično, a može biti izolirana ili dio kliničke slike sindromskih kromosomskih anomalija⁹. U našem ispitivanju prevalencija DWM-a iznosila je 1,3/10.000 poroda, u svih ispitanika je otkrivena prenatalno, živorođeno je jedno (od četiri prenatalno otkrivena), a ishod je bio nepovoljan.

Holoprocencefalija je složena malformacija SŽS-a koja nastaje zbog nepotpunog rascjepa proencefalona između 18. i 28. dana gestacije. Predstavlja najučestaliju razvojnu malformaciju koja zahvaća cerebralne hemisfere i lice s prevalencijom od 1/16.000 živorođenih, a dugoročni ishod ovisi o tipu malformacije¹⁰. U našim rezultatima prevalencija je iznosila 1,3/10.000 (ukupno četiri ispitanika), svi su prenatalno dijagnosticirani, a dvoje je djece živorođeno. Jedan ispitanik umro je unutar prva tri mjeseca života, a za drugog nismo imali dostupne podatke. Prema usporednim

Tablica 1. Prevalencija malformacija SŽS-a u usporedbi s EUROCAT registrom iskazano na 10.000 poroda (prilagođeno prema ref. 4)

	KBC Rijeka	Zagreb	Europa
Ukupno	17,6	10,07	21,38
Defekti neuralne cijevi	8,62	4,91	9,69
Hidrocefalus	3,3	1,72	4,88
Holoprocencefalija	1,3	1,47	1,18

podatcima, iako na malom broju ispitanika, podaci su istovjetni literaturnim.

Izolirana ventrikulomegalija je definirana kao uvećanje lateralnih komora na razini atrija (širina veća od 10 mm ultrazvučno mjereno) bez ultrazvučno uočenih pridruženih strukturnih malformacija ili markera aneuploidija. Procijenjena prevalencija blage ventrikulomegalije (širina atrija lateralnih komora 10 – 15 mm) je oko 0,7 %¹¹. Prema našim podacima iznosila je 2,3/10.000, svi su prenatalno dijagnosticirani, a živorođeno je četvero djece. Dugoročnim praćenjem i naknadnom obradom u dvoje djece nađena je pridružena malformacija SŽS-a (ageneza korpus kalozuma), a svi su svrstani u skupinu ispitanika s povoljnim ishodom.

ZAKLJUČCI

Cilj ove analize bio je prikaz prevalencije prirođenih malformacija SŽS-a te ishoda u živorođene djece. Podatke smo obradili prema protokolu EUROCAT-a s ciljem usporedbe naših podataka s europskim, a naša prevalencija od 17,6/10.000 živorođenih nešto je niža od ukupne europske (21,38/10.000), ali slična, primjerice, onoj u Irskoj, Italiji, Češkoj i Norveškoj⁴⁻⁵. Značajno je više malformacija SŽS-a otkriveno prenatalno, što govori u prilog dobre prenatalne skrbi. Ishod je u većine djece rođene s malformacijom SŽS-a nepovoljan, što odgovara dostupnim podacima.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

- Hadžagić-Čatibušić F, Maksić H, Užičanin S, Heljić S, Zubčević S, Merhemić Z et al. Congenital malformations of the central nervous system: clinical approach. *Bosn J Basic Med Sci* 2008;8:356-60.
- Guardiola A, Koltermann V, Musa Aguiar P, Pilla Grossi S, Fleck V, Pereira EC et al. Neurological congenital malformations in a tertiary hospital in south Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67:807-11.
- Verity C, Firth H, French-Constant C. Congenital abnormalities of the central nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(Suppl 1):i3-8.
- EUROCAT Website Database [Internet]. c2012 [cited 2016 Mar 29]. Dostupno na: <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>.
- Greene NDE, Copp AJ. Neural Tube Defects. *Annu Rev Neurosci* 2014;37:221-42.
- Tully HM, Dobyns WB. Infantile hydrocephalus: a review of epidemiology, classification and causes. *Eur J Med Genet* 2014;57:359-68.
- Ozyuncu O, Yazicioglu A, Turgal M. Antenatal diagnosis and outcome of agenesis of corpus callosum: A retrospective review of 33 cases. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2014;15:18-21.
- Chiappedi M, Fresca A, Baschenis IMC. Complete corpus callosum agenesis: can it be mild? *Case Rep Pediatr* 2012;2012:752751.
- Klein JL, Lemmon ME, Northington FJ, Boltshauser E, Huisman TAGM, Poretti A. Clinical and neuroimaging features as diagnostic guides in neonatal neurology diseases with cerebellar involvement. *Cerebellum Ataxias* 2016;3:1.
- Dubourg C, Bendavid C, Pasquier L, Henry C, Odent S, David V. Holoprosencephaly. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:8.
- Pagani G, Thilaganathan B, Prefumo F. Neurodevelopmental outcome in isolated mild fetal ventriculomegaly: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44:254-60.