

Vrozené vady

MUDr. Josef Kraus, CSc. – editor hlavního tématu

Klinika dětské neurologie, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Vývojové vady centrálního nervového systému jsou vrozené strukturální léze vznikající in utero. Zahrnují velký a rostoucí počet komplexních vývojových poruch mozku, míchy a lebky. Podmiňuje je raně narušené formování a zrání neurálních struktur. Jejich spektrum se pohybuje od jemných, klinicky nevýznamných anomálií až po těžké a letální malformace. Často se diagnostikují již při rutinním prenatalním ultrazvuku. Typy zahrnují ventrikulomegalii, defekty neurální trubice, abnormality střední čáry a zadní jámy, poruchy migrace neuronů a intrakraniální neoplazma a cysty. Mají incidenci 14 na 10000. Přitom defekty uzávěru neurální trubice jsou nejčastější, s prevalencí 52 na 100 000.

Klasifikace. Literatura popisuje mnohé malformace. Nicméně tyto údaje nejsou kompletní, neboť počet rozpoznávaných abnormalit se neustále rozšiřuje. Navíc situaci komplikuje společný výskyt malformací u některých pacientů. *Tradiční klasifikační schémata* se zakládají na embryologii a anatomii. Přispění genetických objevů vytvořilo *flexibilní klasifikační schémata*. Zlepšenou kvalitou zobrazení mozku, zejména v MRI, se dále zvýšilo rozpoznávání a přesnější klasifikace mozkových malformací. Poslední poznatky zdůrazňují geny a genetické programy. Další podrobnosti a základ pro klasifikaci uvádí různé publikace (Barkovich et al., 2012). Současná schémata spoléhají na genetický základ, na relevantní embryologii, zobrazení mozku a na další klinické rysy. Budoucí revize těchto schémat se budou stále více opírat o genetické programy, signální dráhy a kaskády i geny.

Diagnostika je často složitá (např. u malformací kortikálního vývoje – MCD). Příčinou

jsou velké rozdíly v prezentaci a etiologii, což mnohdy opožděje včasnou a adekvátní léčbu. Proto se navrhuje pracovní postupy s cílem diagnostiku optimalizovat. Zvyšuje se tak počet pacientů, kteří bez odkladu dostanou personalizovanou péči a poradenství týkající se prognózy a rizika recidivy. Příkladem je konsenzuální doporučení mezinárodní sítě Neuro-MIG, které obsahuje diagnostický pracovní postup, úplný seznam MCD genů a s nimi souvisejících fenotypů i citace jednotlivých klasifikací (Oegema et al., 2020). Recentní ucelený pohled na oblast vrozených vývojových malformací poskytuje kapitola ve speciální části monografie Dětská neurologie vydané nakladatelstvím Galen (Hadač, 2021).

Vztahy k jiným neurologickým poruchám. Úzká souvislost mezi malformacemi mozku a jinými neurovývojovými i neurometabolickými poruchami je koncepčně důležitá. Příklady zahrnují neketotickou hyperglycémii, mnohočetný deficit acyl-CoA dehydrogenázy (glutarovou acidurii typu 2), vrozené poruchy glykosylace, závažné peroxizomální poruchy (např. Zellwegerův syndrom), autismus nebo infantilní spazmy.

Je známá spojitost s vrozenými srdečními vadami (VCC). Až 30 % pacientů s VCC má genetické abnormality, které postihují i jiné orgánové systémy, včetně mozku. Vývojové opoždění nastává při aneuploidii (trizomie 21, 18 a 13), mnohočetných syndromech (Noonan, Williams, DiGeorge a CHARGE) a u asociace VACTERL. Při komplexních VCC převládá mikrocefalie a nezralost CNS. Lze ji detekovat MR zobrazením (opožděnou myelinizací, abnormitami kortexu či odchylkou růstu objemu mozku již ve třetím trimestru).

Většina malformací kortikálního vývoje se pojí s epilepsií, která může být závažná, i s farmakorezistentními záchvaty. Vývojové malformace jsou přitom nejzávažnějším projevem neboli „špičkou ledovce“ celé řady vývojových poruch. Jedním z nejlepších příkladů jsou léze spojené s mutacemi genu ARX. Mohou způsobit lissencefalii, agenezi corpus callosum, hydrocefalus, vývojovou encefalopatii s epilepsií (tj. epileptickou encefalopatii) anebo mentální retardaci s charakteristickými dyskinezemi – tj. Partingtonův syndrom (Partington et al., 2004).

Vztah k faktorům prostředí. Genetický základ mnoha malformací mozku je znám již léta a neustále se objevují nové geny. Ale jsou všechny malformace mozku genetické? Vnější příčiny je snadné přehlédnout, ale údaje řady malformací podporují vlivy prostředí, environmentální i epigenetické faktory. Např. mikrocefalie i hydrocefalus mohou být důsledkem prenatalní či rané léze. Holoprosencefalie je spojována s pregestačním diabetem, schizencefalie a polymikrogyrie se pojí s vaskulární lézí ve druhém trimestru (13–21 týdnů gestace) a s intrauterinními cytomegalovirovými infekcemi. Nedávné zprávy uváděly virus Zika jako příčinu mikrocefalie.

Genetické poradenství. Přestože se u stále více malformací mozku a souvisejících syndromů odhaluje genetický základ, je jen málo známo o celkovém podílu genetiky na malformacích mozku. Obdobně jsou pouze částečné informace o riziku opakování v rodinách. Například pro holoprosencefalii se uvádí 6% riziko. Ale jsou časté mírné, frustní projevy této malformace, a tak se riziko jeví vyšší. U několika malformací, např. ageneze corpus

callosus a polymikrogyrie, se pořádku popisuje sporadická dědičnost. To by znamenalo obecně nízké riziko opakování. Ale přesto pro poradenství zůstává určitá nejistota. Je to důsledek omezených zkušeností a výskytu výjimek. U některých dalších, např. u rhombencefalosynapse a hemimegalencefalie, není familiární výskyt. Nízké riziko je u familiární fokální kortikální dysplazie. Naproti tomu u různých podtypů a syndromů (např. difuzní a vermální cerebelární hypoplazie) je riziko opakování výrazně nestejně. Proto je třeba při poradenství vždy projít recentní informace o konkrétní jednotce.

Hlavní monotematický blok tohoto čísla Neurologie pro praxi se věnuje vybraným aspektům nejčastějších vývojových vad CNS u dětí. Je koncipován s ohledem na současné možnosti diagnostiky a terapie.

Malformací kortikálního vývoje (MCD) a jejich epileptochirurgii se věnuje úvodní článek (Kudr et al., 2022). Názorně probírá škálu této velmi široké skupiny poruch vývoje kortexu. Pozornost věnuje diagnostice a terapii vad s možným epileptochirurgickým řešením, a tím i s nadějí a výraznou šancí dosáhnout bezzáchvatovosti.

Další příspěvek volně navazuje na předchozí text a rozvíjí problematiku malformací kortikálního vývoje zaměřením na vyšetřovací algoritmus pro pacienty s MCD. Patří k němu především MR zobrazení. Následuje molekulárně **genetická diagnostika**, včetně sekvenování nové generace (NGS). V dalších krocích se vyhodnocují získaná sekvenční data: tzv. virtuální panel genů, celoxomové, případně celogenomové sekvenování (WES a WGS) s cílem objasnit genetickou příčinu onemocnění (Beňová et al., 2022).

Vadou vyžadující neurochirurgické řešení je kongenitální **hydrocefalus**.

Objevuje se při kongenitálních stenózách akveduktu, defektech uzávěru neurální trubice (meningomyelokélách a malformaci Chiari II), malformacích v zadní jámě, vývojových cystách a kongenitální atrezii foramen Monroi. Některé mají patogenní varianty genů (např. X-vázaný hydrocefalus se stenózou akveduktu). Incidence kongenitálního idiopatického hydrocephalu je 1 na 1 000. Další je **malformace vena magna Galeni**, která vzniká mezi 6. až 11. týdnem gestace. Třetina se diagnostikuje prenatálně ve druhém a třetím trimestru. Rozvoj srdečního selhání s hydropsem má nepříznivou prognózu. Tuto prognózu má i poškození mozku s příznakem zapadajícího slunce při hydrocefalu, s křečemi a poruchou vědomí. Primární kongenitální **arachnoidální cysty** vyplňuje likvor. Nekomunikuje s komorou ani subarachnoidálním prostorem. Lze ji diagnostikovat ve 20. týdnu gestace. Může se pojít s abnormitami CNS i jiných systémů (např. s vrozenými vadami srdce). Pokud kontrolní sonografie zjistí nárůst objemu, kompresi okolí a hydrocefalus, je indikované postnatální řešení. Obdobný postup je také při křečích, neurologické symptomatice či hematomu. **Hypotalamické hamartomy (HH)** jsou vzácné vývojové anomálie. Klinicky se projevují již v dětství (nejčastěji mezi 2.–3. rokem) triádou – epileptickými záchvaty (zprvu obvykle gelastickými), vývojovou retardací, centrální předčasnou pubertou. Záchvaty jsou extrémně farmakorezistentní. Často dochází k rozvoji epileptické encefalopatie. S polydaktylií, syndaktyliemi a dalšími abnormitami se objevují u syndromu Pallister-Hallové. U **kraniosynostózy** se provádí komplexní remodelace, a simplexní formy jsou vhodné k minimálně invazivním operativě (Libý, 2022).

Defekty neurální trubice (NTD) patří k nejčastějším vadám a svou četností jsou na druhém místě, po vrozených vadách srdce. Postihují 0,3 až 10 z 1 000 živě narozených dětí, v závislosti na zeměpisné oblasti. NTD jsou výsledkem komplexních interakcí genů a podmínek prostředí. Četné vlivy prostředí náleží k rizikovým faktorům pro vznik nesyn-dromové formy spina bifida. Patří k nim diabetes či obezita matek, přírůstek hmotnosti před těhotenstvím, i perikoncepčně zvýšený glykemický index i u nediabetických žen. Většina, ne-li všechna, antiepileptika (AED) jsou známé teratogeny. Nicméně k teratogennímu účinku a ke vzniku NTD je nutná genetická predispozice. Značné části NTD lze proto předcházet, např. prenatální suplementací kyselinou listovou (FA) nebo zabráněním prenatální expozice známým teratogenním lékům nebo toxinům. Nejběžnější formou spina bifida je meningomyelokéla (MMC), která obdobně jako lipomy a fixovaná mícha mnohdy vyžadují neurochirurgické řešení (Holub et Blažková, 2022).

Závěrem lze shrnout, že vývojové vady, zvláště těžké malformace, mají značný socioekonomický význam. Pro rodinu i společnost, neboť zasahují do dětství, adolescence a pokračují v dospělosti. Omezují funkce, aktivity i participaci. Mnohdy je provázejí četné komorbidity. Druhé dva články nás seznámují s neurochirurgickým řešením vad, které diagnostikují zejména neurologové, a které nejednou vyžadují neodkladný výkon. Diagnostickou a léčebnou péči je proto třeba koordinovat v týmové multioborové i transoborové spolupráci. Výsledkem vhodně načasovaného řešení se správně zvolenou intenzitou je pak zlepšení kvality života dětí i dospělých.

LITERATURA

1. Barkovich AJ. Developmental disorders of the midbrain and hindbrain. *Front Neuroanat.* 2012;6:7. doi: 10.3389/fnana.2012.00007.
2. Straka B, Vlčková M, Balašáková M, Kršková. Genetické příčiny malformací kortikálního vývoje – novinky v patogenezi a vyšetřovacím postupu. *Neurol praxi.* 2022; 23(4):278–283.
3. Hadač J. Vrozené vývojové vady CNS. *Dětská neurologie.* Praha: Galén 2021: 119–141.

4. Holub M, Blažková J. Nejčastěji se vyskytující kongenitální a vývojové poruchy páteře a míchy v lumbosakrální oblasti. *Neurol praxi.* 2022;23(4):292–295.
5. Kudr M, Kynčl M, Kršek P. Malformace kortikálního vývoje a jejich epileptochirurgie. *Neurol praxi.* 2022;23(4):273–277.
6. Libý P. Neuroendoskopie v řešení vybraných vrozených vývojových vad. *Neurol praxi.* 2022;23(4):284–291.
7. Oegema R, Barakat TS, Wilke M, et al. International

consensus recommendations on the diagnostic work-up for malformations of cortical development. *Nat Rev Neurol.* 2020;16:618–635. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0395-6>.

8. Partington MW, Turner G, Boyle J, Gécz J. Three new families with X-linked mental retardation caused by the 428–451dup(24bp) mutation in ARX. *Clin Genet.* 2004;66:39–45. <https://doi.org/10.1111/j.0009-9163.2004.00268.x>.