

# Bilaterální schizencefalie u nezralého novorozence

MUDr. Klára Berková<sup>1</sup>, MUDr. Blanka Prosová<sup>2</sup>, prof. MUDr. Zbyněk Straňák, CSc., MBA<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Neonatologické oddělení, Ústav pro péči o matku a dítě, Praha

<sup>2</sup>Klinika zobrazovacích metod 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>3</sup>3. LF UK, Praha

Schizencefalie je vzácná vrozená vývojová vada centrálního nervového systému (CNS), která se manifestuje kombinací psychomotorické retardace a epilepsie. Výsledný klinický obraz je velmi variabilní a obtížně predikovatelný i při použití velmi přesných zobrazovacích metod CNS. Výraznou diskrepanci mezi závažným morfologickým postižením CNS a absencí očekávaných symptomů prezentuje případ těžce nezralého novorozence, u kterého byla bilaterální schizencefalie diagnostikována postnatálně. Kazuistika demonstruje překvapivý morfologický vývoj schizencefalie, asociované anomálie (septo-optická dysplázie) a příznivý klinický stav pacienta v jednom roce korigovaného věku.

**Klíčová slova:** schizencefalie, vrozená vývojová vada CNS, extrémně nezralý novorozenec, septo-optická dysplázie.

## Bilateral schizencephaly in a preterm newborn

Schizencephaly is a rare congenital developmental defect of the central nervous system. It is manifested by a combination of motor deficit, mental retardation and epilepsy. The resulting clinical picture is extremely variable and difficult to predict despite highly accurate neuroimaging. Significant discrepancy between severe morphological disability and absence of expected symptoms is also described in the case report of our patient. Bilateral schizencephaly was diagnosed in a extremely premature newborn in the intensive care unit. It describes the subsequent development of the defect, associated anomalies (septo-optic dysplasia) and the clinical condition of the patient up to one year of corrected age.

**Key words:** schizencephaly, congenital developmental defect of CNS, extremely premature newborn, septo-optic dysplasia.

## Úvod

Schizencefalie je vzácná vrozená vývojová vada centrálního nervového systému (CNS) s uváděnou prevalencí 1,5/100 000 (1). Její vznik se vysvětluje poruchou neuronální migrace, která má za následek fokální defekt všech vrstev mozkové kůry. V místě defektu tak vzniká rozštěp umožňující komunikaci mezi subarachnoidálním prostorem a komorovým systémem. Rozštěp je u schizencefalie lemovaný heterotopickou šedou hmotou, což ji odlišuje od porencefalie. Pokud stěny defektu na sebe naléhají, jedná se o typ 1 – uzavřený rozštěp („closed – lip“). Pokud jsou stěny široce odděleny a umožňují

popsanou komunikaci, označujeme defekt jako typ 2 – otevřený („open – lip“). Schizencefalie se vyskytuje unilaterálně i bilaterálně, často bývá asociovaná s dalšími malformacemi CNS nebo s některými komplexními syndromy. Výsledný klinický obraz je velmi variabilní, popisované spektrum postižení ve většině případů představuje závažný motorický deficit, mentální retardaci a epilepsii, ale může se jednat i o mírnější projevy diagnostikované až v dospělosti (2, 3, 4, 5). Schizencefalie je většinou prokázána magnetickou rezonancí (MRI) v rámci komplexní diagnostiky psychomotorické retardace, abnormálního neurologického nálezu nebo epilepsie

v dětství. V této kazuistice je popsáno náhodné zjištění této vrozené vývojové vady u asymptomatického novorozence při standardním sonografickém monitoringu předčasně narozených dětí na neonatologické jednotce intenzivní péče.

## Kazuistika

Extrémně nezralý novorozenec mužského pohlaví s porodní hmotností 760 gramů (26. percentil) byl porozen ve 26. týdnu těhotenství císařským řezem pro předčasný odtok plodové vody (14 dní) a suspektní chorioamniitidu (stoupající interleukin-6 v plodové vodě). Dosavadní průběh těhotenství byl bez komplikací, přes-

tože se jednalo o rizikovou graviditu pro věk matky (41 let). Prenatální screening neprokázal zvýšené riziko vrozených vývojových vad, starší sourozenec se narodil v termínu a je zdravý. Poporodní adaptace odpovídala stupni nezralosti (APGAR skóre 5–8–8), po porodu rozvoj syndromu dechové tísně novorozenců (RDS), aplikován surfaktant metodou LISA (less invasive surfactant administration) s následným selháním distenční podpory a nutností umělé plicní ventilace. Postupný rozvoj středně těžké bronchopulmonální dysplázie (BPD), jejíž klinické projevy dominovaly i v dalším průběhu hospitalizace, komplexní chronická anti-dysplastická terapie s akutním řešením dysplastických krizí (nazální distenční terapie, oxygenoterapie, kortikoidy, bronchodilatace, dechová rehabilitace). Od 99. dne života (tj. 40. postkoncepční týden) byl chlapec bez potřeby oxygenoterapie. Vedlejším nálezem byla mírná protruze levého bulbu (4 týdny po narození). Oční vyšetření (včetně sonografického vyšetření očních) neprokázalo jasnou patologii a nález v dalším průběhu spontánně regredoval, stejně jako nález bilaterální retinopatie z nezralosti 2. stupně, pro který byl chlapec sledován.

Vstupní sonografické vyšetření CNS odhalilo abnormální nález s atypickým tvarem postranních komor, patologií středo-čárových struktur (ageneze corpus callosum a septum pellucidum) a rozštěpem obou hemisfér (obr. 1–3). Velmi časně tak bylo vysloveno podezření na bilaterální uzavřenou schizencefalii – typ 1 (obr. 1–5). Následně dochází k postupné změně sono-anatomických poměrů, k progresi dilatace postranních komor occipitálně a parietálně a k rozšíření komunikace postranní komory se subarachnoidálním prostorem vlevo, v menším rozsahu i vpravo, což odpovídá definici otevřené schizencefalie – typ 2 (obr. 6, 7). Klinicky docházelo k pozvolnému nárůstu obvodu hlavy z 25. na 50. percentil a mírnému rozestupu sagitálního švu, vzhledem k absenci jednoznačných sonografických i klinických známek tenzního hydrocefalu byl zvolen observační přístup s pravidelnou monitorací daných parametrů. V 10. týdnu života, po celkové stabilizaci stavu, byla provedena MRI CNS verifikující diagnózu bilaterální otevřené schizencefalie, nově byla detekována dysplastická šedá hmota lemující rozštěp v celém rozsahu (obr. 8 a 9). Nebyly zjištěny známky tenzního hydrocefalu, patologie nebyla zjištěna ani ve velikosti očních bulbů, ani

v obsahu orbit, byla však popsána hypoplázie proximálních úseku optických nervů a chiasmatu. Vzhledem k potvrzené současné agenezi středo-čárových struktur tím byla diagnostikována „septo-optická dysplazie – plus“. Pravidelný monitoring vnitřního prostředí (iontogram, glykemie) ani endokrinologické vyšetření (kortizol, TSH, fT4, LH, FSH, prolaktin, IGF-1) nesvědčily pro panhypopituitarismus. Závěrem konzilia bylo doporučeno pokračování v monitoringu rizikových příznaků (porucha růstu, hypoglykemie) a další dispenzarizace na dětské endokrinologii. Chlapec váhově prospíval se stabilní růstovou křivkou na 15. percentilu. Jeho neurologické projevy odpovídaly zpočátku nezralosti (mírná hypotonie), křečová aktivita nebyla zaznamenána ani klinicky ani při polygrafickém vyšetření, při kterém byla popsána mírná až střední abnormita (mírně opožděná maturace a ojedinělý výskyt ostrých transientů bez jasné repetice). Neurologické vyšetření ve 42. postkoncepčním týdnu popisovalo mírnou centrální tonusovou a koordinační poruchu (hypotonie kořenově na horních končetinách a axiálně, hypertonie na dolních končetinách akrálně), byla vybavena fixace a reflexní sledování. Vyšetření sluchu metodou AABR (automatické zaznamenání sluchových evokovaných potenciálů mozkového kmene) bylo bilaterálně v normě. Před dimisí opakované sonografické kontroly CNS neprokázaly progresi velikosti postranních komor nebo známky zvyšujícího se nitrolebního tlaku, obvod hlavy v té době stabilní mezi 50–75. percentilem. Během pobytu v systému rooming-in byla matka zaučena v polohování a reflexní rehabilitaci a chlapec byl 116. den života (42. postkoncepční týden, s váhou 3 340 g) v celkově dobrém stavu propuštěn do domácí péče.

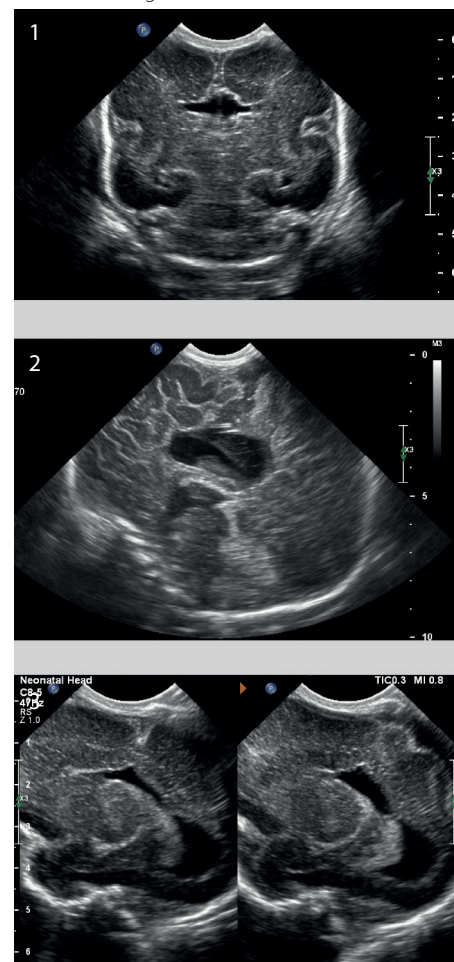
V rámci diferenciální diagnostiky etiologie vady byla vyloučena cytomegalovirová infekce a doplněno genetické vyšetření. Byla popsána mírná, zpočátku u těžce nezralého novorozence obtížně diferencovatelná kraniofaciální stigmatizace (hlava ze stran oploštělá, vysoké čelo, ploché orbity, vpáčený kořen nosu, kapří ústa). Vyšetřením SNP-array byly nalezeny odchylky počtu kopií nejasného významu. Zjištěná mikrolece na chromozómu 1 v oblasti 1p34.1 zasahuje 4 geny z databáze OMIM, z nichž jako patogenní je veden gen POMGNT1(\*606822). Mutace v genu POMGNT1 jsou spojovány se svalovou dystrofií-dystroglykanopatií (#253280)

**Obr. 1–3.** UZ CNS 3. den života – atypický tvar postranních komor, ageneze septum pellucidum a corpus callosum, bilaterální rozštěp

**Obr. 1.** Koronární řez

**Obr. 2.** Sagitální řez

**Obr. 3.** Parasagitální řez



s autozomálně recesivní dědičností způsobující mozkové anomálie a oční abnormality. Bylo indikováno genetické vyšetření rodičů.

Od propuštění až dosud probíhá komplexní multioborová péče, sledování na kardiologii (hemodynamicky nevýznamná trikuspidální insuficience, foramen ovale apertum), oftalmologii, pneumologii (stabilní BPD, inhalační léky byly vysazeny), foniatrii (bez jednoznačných známek těžké sluchové vady) a endokrinologii. Genetickým vyšetřením rodičů byl prokázán paternální původ zjištěné delecce, v heterozygotní mutaci je tato delecce hodnocena jako benigní. Dostupným vyšetřením však nelze vyloučit možnost odlišné mutace v genu POMGNT1 na maternální alele, která by v kombinaci s popsanou delecí mohla způsobit u dítěte výše popsané autozomálně recesivní onemocnění. Dále probíhají pravidelné neurologické kontroly (bez rozvoje epilepsie nebo parietických projevů) a rehabilitace (Vojtova reflexní lokomoce), vakcinace byla individualizována.

Psychomotorický vývoj pokračuje optimálně, odpovídá korigovanému věku v rámci širší normy. V rizikové ambulanci byla poslední kontrola v 16. měsících věku (tzn. ve 12. měsících korigovaně), chlapec váhově prospívá, roste na 70. percentilu (včetně obvodu hlavy).

## Diskuze

Etiologie schizencefalie zůstává neobjasněná, asociace byla prokázána s prenatální infekcí, traumatem, expozicí teratogenům a úmrtím monozygotického dvojčete. Všechny tyto asociace podporují aktuálně nejvíce akceptovanou teorii vaskulárního insultu v časně fázi neuroembryogeneze. Porucha neuronální migrace v ischemické oblasti germinální matrix vede ke vzniku rozštěpu (6, 7). Tuto teorii potvrzuje i unikátní případ prenatálně zachycené ischemické infarkce v povodí arteria cerebri media s následným vznikem unilaterální otevřené schizencefalie ve stejné anatomické oblasti (6). Fetální MRI často prokazuje známky předcházejícího krvácení (4) a právě kombinace ischemického a hemoragického postižení vedla k průkazu etiologicky nadějně asociace s mutací v genu COL4A1 kódující protein bazální membrány endotelu (6, 8). Ve výzkumu patogeneze schizencefalie figurují i jiné geny, např. EMX2, SHH, SIX3 (7). V našem případě byla metodou mikroarray nalezena mutace v genu POMGNT1, která se ale ve zjištěné heterozygotní formě popisuje jako benigní.

Prenatální sonografická diagnostika schizencefalie je vzhledem ke vzácnosti vady a obtížnému transabdominálnímu zobrazení zejména uzavřeného defektu obtížná. Pokud se vadu podaří diagnostikovat in utero, většinou se jedná o široce komunikující defekty nebo průkaz fetální MRI, která je indikována pro sonograficky zjištěné přidružené abnormality CNS (nejčastěji ventrikulomegalie). Ve vzácných případech, kdy máme k dispozici prenatální i postnatální zobrazení, se ukazuje, že během prenatálního růstu často dochází ke zmenšování nebo úplnému uzavření rozštěpu. Mechanismus uzavírání rozštěpu není znám, zvažuje se podíl růstu dané oblasti, migrace kmenových buněk a změny v dynamice mozkomíšního moku (7, 4). U našeho pacienta byla vada zachycena až postnatálně, během běžného sonografického monitoringu CNS nezralého novorozence. Změna ve velikosti defektu byla opačná, původně naléhající stěny rozštěpu se během hospitalizace široce

otevřely. V literatuře je v této věkové kategorii popsán pouze případ lehce nezralého novorozence s jednostrannou otevřenou schizencefalií, který byl diagnostikován časně po narození pro progresivní hydrocefalus s tonsilární hernií a nutností zavedení ventrikuloperitoneálního shuntu (9). Přestože v našem případě ke komplikaci se zvýšeným intrakraniálním tlakem nedošlo, vliv dynamiky mozkomíšního moku na velikost a tvar defektu se jako možné vysvětlení nabízí. Do jaké míry situaci ovlivňuje postnatální růst nezralého mozku je možné pouze spekulovat.

Klinický outcome u dětí se schizencefalií určuje kombinace vysoce variabilního stupně motorického postižení (70–100 %), vývojových a kognitivních poruch (40–80 %) a epilepsie (40–70 %). Výsledný obraz je dán hlavně velikostí, typem a lokalizací defektu, ale neméně důležitou roli hrají i přidružené anomálie CNS (2, 3). Bilaterálnost rozštěpu je popisována jako hlavní negativní prognostický faktor (4). Zatímco jednostranné uzavřené rozštěpy bývají typicky asociovány s kontralaterálním postižením motoriky (od mírné parézy až po plegii) a lehčí poruchou vývoje, oboustranné rozštěpy spíše s těžší mentální retardací, poruchou řečových schopností a v případě postižení motoriky s kvadruparézou. Výskyt a závažnost epilepsie, která je asi ve třetině případů farmakorezistentní, naopak s anatomickou závažností defektu, jak se zdá nekoreluje (2, 4, 10). Nejčastější asociované vrozené vývojové vady CNS, které byly obě diagnostikovány i u našeho pacienta jsou ageneze septum pellucidum (popisováno v 70 % případů) a ageneze/dysgeneze corpus calosum (ve 30 %) (2). Kombinace těchto anomálií středových struktur s hypoplázií zrakového nervu a hypopituitarismem je označována jako septo-optická dysplázie (SOD). Diagnostická kritéria (přítomnost alespoň dvou ze tří těchto příznaků) byla u našeho pacienta splněna. SOD asociovaná s kortikálními malformacemi (schizencefalie, polymikrogryie, heterotopie šedé hmoty) je pro svoje odlišné klinické projevy nazývána „SOD-plus“, epilepsie a postižení zraku je zde popisováno častěji než endokrinní poruchy (11). Psychomotorický vývoj je i v této skupině velmi různorodý (od normálního po těžké postižení).

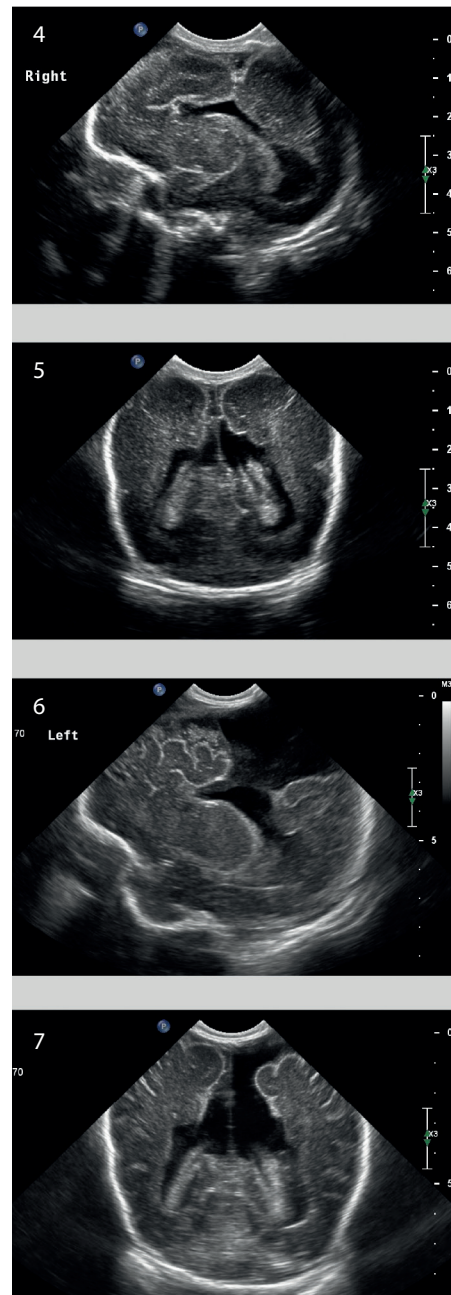
Náš pacient má bilaterální otevřenou schizencefalií, se SOD-plus formou v kombinaci s těžkou nezralostí, a přesto se v korigovaném roce věku vyvíjí prakticky normálně. Nemá pro-

**Obr. 4–7.** UZ CNS Obr. 4 a 6. Parasagitální řez postranní komorou

**Obr. 5 a 7.** Koronární řez na úrovni plexus choroideus: 3. den života

**Obr. 4 a 5.** Bilaterální uzavřený rozštěp, v 10. týdnech

**Obr. 6 a 7.** Otevřený rozštěp – široce komunikující defekt propojuje postranní komory a subarachnoidální prostor



jevy závažného motorického deficitu, nejeví známky smyslové poruchy ani epilepsie a pouze lehce zpomalený psychomotorický vývoj lze vysvětlit původní nezralostí. Tento výrazný rozpor mezi závažným morfologickým obrazem a překvapivě dobrou klinickou funkcí CNS lze možná částečně vysvětlit kortikální funkční reorganizací. Popisuje se u některých novorozenců s prenatálním postižením kortexu, u kterých následně provedená funkční magnetická rezo-



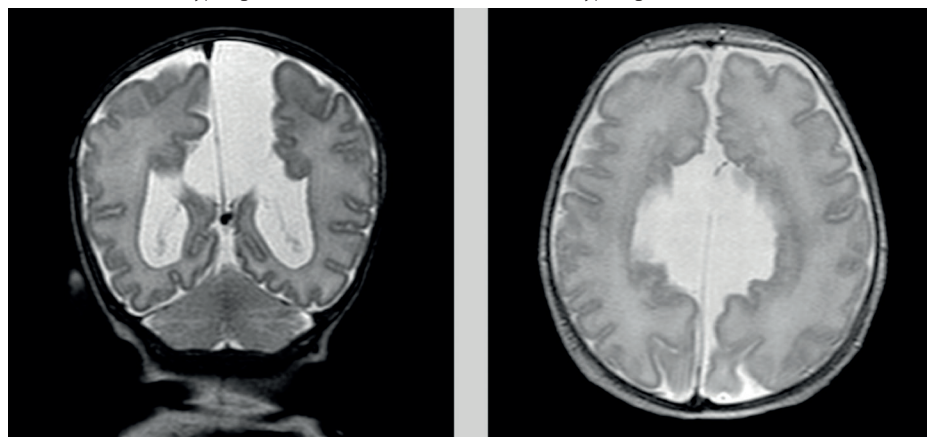
nance prokázala zvýšenou činnost nepostižených přilehlých oblastí. Funkční reorganizace postižené i nepostižené oblasti mozkové kůry má pravděpodobně zásadní roli ve výsledném klinickém obrazu (2). Na definitivní závěry je samozřejmě ještě brzy, některé klinické příznaky včetně epilepsie se mohou ještě vyvinout, ale projevy závažnějšího postižení, často popisovaného v podobných případech, se typicky projevují již v prvním roce věku. Proto si přejeme, aby náš pacient přes všechny svoje rizikové faktory, i nadále patřil v této prognosticky velmi různorodé skupině, k těm s minimálními následky.

## Závěr

Spektrum klinických příznaků je u pacientů se schizencefalií velmi variabilní. Přes současné možnosti zobrazovacích metod s velmi přesným popisem typu, lokalizace a rozsahu vady i asociovaných anomálií CNS, je velmi obtížné predikovat míru postižení konkrétního pacienta. Toto zjištění potvrzuje i naše kazuistika, její unikátnost navíc spočívá v možnosti sonograficky sledovat vývoj

**Obr. 8–9.** MRI CNS v 10. týdnech: Obr. 8. T1 IR obraz v koronární rovině ukazuje anomální uspořádání středových struktur, s širokým rozštěpem mozkové tkáně, komunikujícím s komorovým systémem oboustranně, s abnormálně hluboko zasahující interhemisferickou rýhou a chyběním nejdůležitější komisurální struktury – kalosního tělesa

**Obr. 9.** T2WTSE obraz v transversální rovině v úrovni nad stropem postranních komor zobrazuje další aspekt této komplexní vývojové vady – abnormně utvářenou šedou hmotu lemující schizencefalický defekt i interhemisferickou rýhu – nepravidelnosti a rozdílnou tloušťku hyposignálního (černého) lemu šedé hmoty, v porovnání s šedou hmotou na laterálních plochách hemisfér. Na obou obrázcích je tekutina zobrazována hypersignálně (bílá), mozková kůra hyposignálně (černá) bílá hmota mozkou lehce hypersignálně (šedá)



defektu v čase. Další výzkum v této oblasti by mohl přinést větší množství dat zpřesňující schopnost korelace morfologického nálezu a odhadu rizik. Zlepšení v tomto směru by

výrazně usnadnilo komunikaci s rodiči nově diagnostikovaného pacienta jak v pediatrické péči, tak během perinatální diagnostiky.

## LITERATURA

1. Curry C, Lammer E, Nelson V, et al. Schizencephaly: Heterogeneous etiologies in a population of 4 million California births. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2005; 137 A(2): 181–189.
2. Granata T, Freri E, Caccia C, et al. Topical Review: Schizencephaly: Clinical Spectrum, Epilepsy, and Pathogenesis. *Journal of Child Neurology*. 2005; 20(4): 313–318.
3. Braga V, da Costa M, Riera R, et al. Schizencephaly: A Review of 734 Patients. *Pediatric Neurology*. 2018; 87: 23–29.
4. Nabavizadeh S, Zarnow D, Bilaniuk L, et al. Correlation of Prenatal and Postnatal MRI Findings in Schizencephaly. *American Journal of Neuroradiology*. 2014; 35(7): 1418–1424.
5. Han X, Cheng J, Surapaneni K, et al. Schizencephaly: Dramatic Images in a Normally Functioning Adult. *PM & R*. 2015; 7(8): 901–902.
6. Khalid R, Krishnan P, Andres K, et al. COL4A1 and fetal vascular origins of schizencephaly. *Neurology*. 2017; 90(5): 232–234.
7. Kutuk M, Gorkem S, Bayram A, et al. Prenatal Diagnosis and Postnatal Outcome of Schizencephaly. *Journal of Child Neurology*. 2014; 30(10): 1388–1394.
8. Yoneda Y, Haginoya K, Kato M, et al. Phenotypic spectrum of COL4A1 mutations: porencephaly to schizencephaly. *Ann Neurol* 2013; 73: 48–57.
9. Bhat R, Gonzalez J, Singhapakdi K, et al. Unilateral open-lip schizencephaly with tonsillar herniation in a preterm infant. *Journal of Pediatric Neurosciences*. 2019; 14(4): 225.
10. Hung P, Wang H, Chou M, et al. Schizencephaly in children: A single medical center retrospective study. *Pediatrics & Neonatology*. 2018; 59(6): 573–580.
11. Alt C, Shevell M, Poulin C, et al. Clinical and Radiologic Spectrum of Septo-optic Dysplasia: Review of 17 Cases. *Journal of Child Neurology*. 2017; 32(9): 797–803.