

Veleszületett rendellenességek

Holoprosencephalia

Demendi Csaba dr.¹ ■ Németh Miklós dr.² ■ Langmár Zoltán dr.^{1,2}

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

²Fővárosi Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Budapest

Definíció

A holoprosencephalia olyan, a prosencephalon kettéhasadásának elmaradása következtében kialakuló központi idegrendszeri fejlődési rendellenesség, amely malformációk láncolatában elhelyezkedve, az arcot érintő elváltozásokhoz, úgynevezett facialis dysmorphimusokhoz társulva alkotja a holoprosencephalia-szekvenciát.

Kóreredit

A rendellenesség kórereditét tekintve többségében sporadikus esetekről van szó, familiáris előfordulás esetén az öröklésmenet többnyire nem tisztázott. A rendellenesség társulhat kromoszómaeltérésekhez (13-trisomia, 18-trisomia), teratogén ártalmakhoz (anyai hyperglykaemia, intrauterin fertőzések), de monogénesen örökölődő multiplex malformatiós szindrómában (1. táblázat)

is előfordulhat. Az ismétlődési kockázat a nem kromoszóma-rendellenességhez társuló esetekben 6% körüli, míg kóros karyotypus esetén körülbelül 1%. A holoprosencephalia alobaris formája (1. ábra) a postnatalis élettel összeegyeztethetetlen, míg a semilobaris és lobaris típus súlyos mentális és testi károsodással jár. A kórkép 24. terhességi hét előtti kórismézése (2. ábra) esetén a terhesség genetikai javallat alapján történő megszakítása mérlegelendő, illetve felajánlható a várandósnak.

Újabb vizsgálatok 12 olyan génlocust azonosítottak, amelyek mutációja holoprosencephalia kialakulásához vezethet. E gének közül a talán legtöbbet vizsgált az úgynevezett *TG-interacting factor (TGIF)*, amelynek mutációi kétséget kizáróan holoprosencephalia kialakulásához vezetnek. Számos vizsgálat történt és történik egyéb gének (például SHH, ZIC2, SIX3) mutációit tanulmányozva, azok lehetséges kóroki szerepének tisztázására.

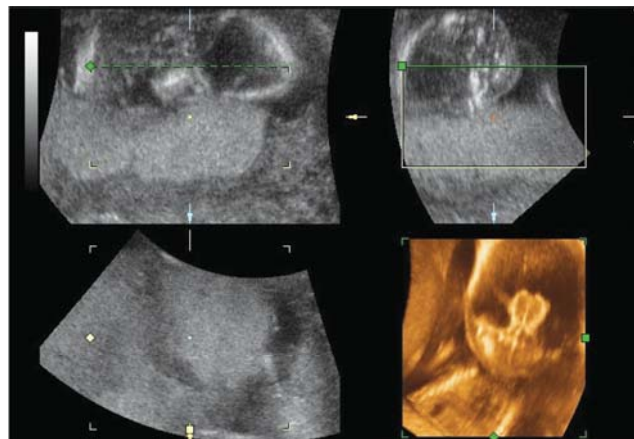
1. táblázat | Holoprosencephaliával járó monogénes öröklésmentű szindrómák

Szindrómák	OMIM-szám	Öröklésmenet	Érintett gén	Holoprosencephalia gyakorisága	Jellemzői
Autoszomális recesszív holoprosencephalia	236100	AR	HPE1 (21q22.3)	Mindig	Változó súlyosságú facialis dysmorphismus, családon belül változó formák
Autoszomális domináns holoprosencephalia	236100	AD	HPE1 (21q22.3)	Mindig (változó expresszivitással)	A facialis dysmorphismus széles spektruma, családon belül inkomplett penetrancia
Meckel-szindróma	249000	AR	MKS1 (17q22)	Változó gyakorisággal	Medialis/lateralis ajakhasadék, occipitalis encephalocoele, cysticus vesedysplasia, polydactyly, veleszületett szívfejlődési rendellenességek
Velocardiofacialis (Shprintzen-) szindróma	192430	AD	TBX1 (22q11.21)	Gyakran	Medialis ajakhasadék, megnyúlt arcforma, szájpadhasadék, alacsony termet, veleszületett szívfejlődési rendellenességek, megnyúlt philtrum
Grote-szindróma	164200	AR	GJA1 (6q22.31)	Mindig	Hydrocephalus, octodactyly, tibia-agenesia, veleszületett szívfejlődési rendellenességek
Steinfeld-szindróma	184705	AD	Nem ismert	Mindig	Medialis ajakhasadék, rövid alkarok, hiányzó hüvelykujjak a kézen, vesefejlődési rendellenességek, epehólyag-agenesia, veleszületett szívfejlődési rendellenességek

AR = autoszomális recesszív; AD = autoszomális domináns; OMIM = Online Mendelian Inheritance in Man



1. ábra | Alobaris holoprosencephalia ultrahangképe a 18. terhességi héten (a szerzők anyaga)



2. ábra | Holoprosencephalia ultrahangképe a terhesség második trimeszterében (a szerzők anyaga)

Típusok, osztályozás, előfordulási gyakoriság

Az agyféltekék elmaradt kettéosztódása különböző fokozatú és súlyosságú állapotokat hozhat létre. *Alobaris holoprosencephalia* esetén a fissura longitudinalis cerebri, a falx cerebri, a septum pellucidum és a corpus callosum hiányzik, a thalamus osztatlan, míg a neurohypophysis és a bulbus olfactorius nem fejlődik ki. *Semilobaris* forma esetén a féltekék hátsó harmada elkülönül, ugyanakkor a frontoparietális terület és az oldalkamrák szétválása nem következik be. A legkevésbé súlyos, *lobaris* típus esetén az alsó képletek nem, de a féltekék elől és hátul nagyrészt elkülönültek, a frontális szarvak kivételével a tágult agykamrák csaknem teljesen szétváltak, és a cavum septum pellucidum is hiányzik. A tractus és bulbus olfactorius részleges vagy teljese hiánya esetén *arhinencephaliáról* beszélünk. Ezen esetekben fontos az egyéb, szintén a tractus olfactorius hiányával járó monogénesen öröklődő kórképektől való elkülönítés (2. táblázat). A malformatio születési prevalenciája 0,03–0,6 ezrelék.

Patomechanizmus, fejlődéstani háttér

A központi idegrendszer fejlődésének első heteiben, még az idegcső záródása előtt az agy három részből áll: prosencephalon, mesencephalon, rhombencephalon. Az idegcső záródásával, a terhesség ötödik hetéig a prosencephalonból telencephalon (cerebrális haemisphaeriumok, nagyagyféltekék) és diencephalon (thalamusok, hypothalamus) alakul ki. A mesencephalonból a középagy, míg a rhombencephalonból a metencephalon (híd, kisagy) és a myelencephalon (nyúltagy) jön létre. A prosencephalon telencephalonra és diencephalonra való alakulásával együtt a prosencephalon kettéhasadása is bekövetkezik, amely a fissura longitudinalis cerebri révén a két agyfélteke kialakulásához vezet. A két félteke között az eredeti fal a mélybe süllyedve megmarad. Az úgynevezett praechordalis mesodermának induktív szerepe van mind a differenciálódásban, mind az úgynevezett középvonalbeli („midline”) képletek (homlok, orr, inter-orbitális régió, felső ajak) élettani fejlődésében.

2. táblázat | A tractus és bulbus olfactorius hiányával járó monogénesen öröklődő kórképek

Szindrómák	OMIM-szám	Öröklés-menet	Érintett gén	Jellemzők
Kallmann-szindróma (I. típus)	308700	AD	KAL1 (Xp22.31)	Hypogonadismus, mentális retardáció, hypotelorismus, egyoldali veseagenesia
Izolált anosmia (II. típus)	107200	AD	18p11.23-q12.2	Szaglásképtelenség
Kallmann-szindróma (II. típus)	147950	AR	FGFR1 (8p11.23)	Hypogonadismus, diabetes mellitus, hypacusis, alopecia
Orofaciodigitalis szindróma (V ₁)	174300	AR	Nem ismert	Ajak-szájpad hasadék, növekedési és psychomotoros retardáció, veleszületett szívfejlődési rendellenességek
Camptomeliás dysplasia	114290	AR	SOX9 (17q24.3)	Corpus callosum agenesis, hydrocephalus, ventricularis septumdefektus, diaphragmahíány
Izolált anosmia (I. típus)	107200	XR	18p11.23-q12.2	Hypogonadismus, mentális retardáció, ichthyosis

AR = autoszomális recesszív; AD = autoszomális domináns; XR = X-hez kötött recesszív, OMIM = Online Mendelian Inheritance in Man



3. ábra | Cebocephaliás halott koraszülött felvétele
(Dr. Joó József Gábor anyaga)



4. ábra | Holoprosencephalia miatt végzett terhességmegszakításból származó abortum felvétele (facialis dysmorphismus)
(Dr. Joó József Gábor anyaga)

Holoprosencephalia akkor alakul ki, ha a praechordalis mesoderma migrációja nem következik be és a prosencephalon nem hasad ketté, hanem egészben marad. Ennek következtében fejlődési rendellenességek láncolata jön létre: egy közös agykamra, egységes agykéreg és thalamus alakul ki, zavart szenved az olfactoricus és opticus bulbus fejlődése, míg a nasofrontalis nyúlvány differenciálódási zavara a középvonalbeli képletek torz kialakulásához vezet (3. és 4. ábra). A kóros fejlődési fo-



5. ábra | Holoprosencephaliás abortum felvétele (cyclopia, arhinia)
(Dr. Joó József Gábor anyaga)

lyamatok ezen összefüggő láncolata miatt a malformációt *holoprosencephalia-szekvenciának* is nevezik.

Facialis dysmorphismusok

A legsúlyosabb és egyszersmind legritkább, arcot érintő rendellenesség a *cyclopia*, amely median orbita, illetve supraorbitalis proboscis kialakulásával jár együtt. Ezenkívül a szem alatt egyesült fülek, valamint maxilladefektus kialakulása jellemzi.

Cyclopia esetén a szemüregek és szemképletek különböző mértékű egyesültsége, illetve az orr csontos lágyrészszerkestruktúráinak hiánya figyelhető meg (5. ábra). Az orrgyök területéről ebben az esetben is proboscis indul ki.

Ethmocephaliáról hypotelorismushoz társuló proboscis jelenléte esetén van szó.

A *cebocephalia* fő jellemzője a majomszerű arc, a hypotelorismus, valamint egy orrmányszerű nasalis képlet, amelynek csak egy nyílása van (3. ábra). Az orrnyálkahártyát bélelő hámszövet nem tartalmaz érzékhámsejteket, a filum olfactoriumok hiányoznak és többnyire a fülek is hypoplasiásak.

A *praemaxillaris agenesiát* súlyos cheiloschisis, kifejezett hypotelorismus, valamint orrhypoplasia jellemzik.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki dr. Joó József Gábor adjunktus úrnak (Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest) a kézirat részletes áttekintéséért és értékes szakmai tanácsaiért.

Felhasznált irodalom

- [1] Bell, J. E., Gosden, C. M.: Central nervous system abnormalities – contrasting patterns in early and late pregnancy. *Clin. Genet.*, 1978, 13, 387–396.
- [2] Blaas, H. G., Eriksson, A. G., Salvesen, K. Å. és mtsai: Brains and faces in holoprosencephaly. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2002, 19, 24–38.
- [3] Chen, C. P., Shib, J. C., Hsu, C. Y. és mtsai: Prenatal three-dimensional/four-dimensional sonographic demonstration of facial dysmorphisms associated with holoprosencephaly. *J. Clin. Ultrasound.*, 2005, 33, 312–318.
- [4] Chervenak, F. A., Isaacson, G., Mahoney, M. J. és mtsai: The obstetric significance of holoprosencephaly. *Obstet. Gynecol.*, 1984, 63, 115–121.
- [5] Chervenak, F. A., Isaacson, G., Chitkara, U. és mtsai: Diagnosis and management of fetal holoprosencephaly. *Obstet. Gynecol.*, 1985, 66, 322–326.
- [6] Cohen, M. M. Jr.: An update on the holoprosencephalic disorders. *J. Pediatr.*, 1982, 101, 865–869.
- [7] Cohen, M. M. Jr.: Holoprosencephaly: clinical, anatomic, and molecular dimensions. *Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.*, 2006, 76, 658–673.
- [8] Cohen, M. M. Jr.: Seven letters to the editor reporting new findings in patients with holoprosencephaly. *Am. J. Med. Genet. A.*, 2005, 136A, 343–344.
- [9] Croen, L. A., Shaw, G. M., Lammer, E. J.: Holoprosencephaly: epidemiology and clinical characteristics of a California population. *Am. J. Med. Genet.*, 1996, 64, 465–472.
- [10] David, A. L., Gowda, V., Turnbull, C. és mtsai: The risk of recurrence of holoprosencephaly in euploid fetuses. *Obstet. Gynecol.*, 2007, 110, 658–662.
- [11] Geng, X., Oliver, G.: Pathogenesis of holoprosencephaly. *J. Clin. Invest.*, 2009, 119, 1403–1413.
- [12] Hahn, J. S., Plawner, L. L.: Evaluation and management of children with holoprosencephaly. *Pediatr. Neurol.*, 2004, 31, 79–88.
- [13] Hahn, J. S., Barkovich, A. J., Stashinko, E. E. és mtsai: Factor analysis of neuroanatomical and clinical characteristics of holoprosencephaly. *Brain Dev.*, 2006, 28, 413–419.
- [14] Huijbers, M., Papatsonis, D. N.: Prenatal diagnosis of alobar holoprosencephaly, by use of ultrasound and magnetic resonance imaging in the second trimester. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.*, 2009, 22, 1204–1206.
- [15] Joó, J. G., Beke, A., Papp, Cs. és mtsai: Prenatal diagnosis, phenotypic and obstetric characteristics of holoprosencephaly. *Fetal Diagn. Ther.*, 2005, 20, 161–166.
- [16] Joó J. G., Beke, A., Csaba Á. és mtsai: A holoprosencephalia praenatalis diagnosztikai és phenotypusos jellemzői. *Magy. Nőorv. L.*, 2004, 67, 3–10.
- [17] Joó, J. G., Beke, A., Papp, Cs. és mtsai: Prenatal diagnosis of holoprosencephaly. In: Recent advances in prenatal genetic diagnosis. Eds.: Papp, Z., Rodeck, C. Medimond Publisher, Bologna, 2004, 187–191.
- [18] Joó, J. G.: Holoprosencephalia. In: A központi idegrendszeri fejlődési rendellenességek kézikönyve. Szerk.: Joó J. G. Magánkiadás, Budapest, 2010, 97–111.
- [19] Krauss, R. S.: Holoprosencephaly: new models, new insights. *Expert Rev. Mol. Med.*, 2007, 9, 1–17.
- [20] Martin, A. O.: Familial holoprosencephaly. *Clin. Genet.*, 1979, 15, 203–206.
- [21] Levey, E. B., Stashinko, E., Clegg, N. és mtsai: Management of children with holoprosencephaly. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.*, 2010, 154C, 183–190.
- [22] Nanni, L., Croen, L. A., Lammer, E. J. és mtsai: Holoprosencephaly: molecular study of a California population. *Am. J. Med. Genet.*, 2000, 90, 315–319.
- [23] Orioli, I. M., Castilla, E. E.: Clinical epidemiologic study of holoprosencephaly in South America. *Am. J. Med. Genet. A.*, 2007, 143A, 3088–3099.
- [24] Petracchi, F., Crespo, L., Michia, C. és mtsai: Holoprosencephaly at prenatal diagnosis: analysis of 28 cases regarding etiopathogenic diagnoses. *Prenat. Diagn.*, 2011, 31, 887–891.
- [25] Pineda-Alvarez, D. E., Solomon, B. D., Roessler, E. és mtsai: A broad range of ophthalmologic anomalies is part of the holoprosencephaly spectrum. *Am. J. Med. Genet. A.*, 2011, 155, 2713–2720.
- [26] Raam, M. S., Solomon, B. D., Muenke, M.: Holoprosencephaly: a guide to diagnosis and clinical management. *Indian Pediatr.*, 2011, 48, 457–466.
- [27] Szabó L., Garzuly F.: Holoprosencephalia. *Orv. Hetil.*, 1979, 120, 583–587.
- [28] Tóth, Z., Csécséi, K., Szeifert, G. T. és mtsai: Prenatal diagnosis by ultrasound of midface defects associated with holoprosencephaly. *Acta Chirurg. Hung.*, 1988, 29, 215–221.
- [29] Wannasilp, N., Solomon, B. D., Warren-Mora, N. és mtsai: Holoprosencephaly in a family segregating novel variants in ZIC2 and GLI2. *Am. J. Med. Genet. A.*, 2011, 155A, 860–864.

(Langmár Zoltán dr.,
Budapest, Üllői út 78/A, 1082
e-mail: langmarzoltan@hotmail.com)