

SAT-2.114-2-HPSW-04

UNEXPLAINED CASE OF MICROCEPHALY

Dragana Jovanovska, Bilqna Rusanova, Viktoria Dimitrova Dimitar Stavrev

НЕИЗЯСНЕН СЛУЧАЙ НА МИКРОЦЕФАЛИЯ

Драгана Йовановска, Виктория Димитрова, Биляна Русанова, Димитър Ставрев

Female child in 32-33 gestational week was born with low weight and malformation syndrome. The outer view establishing data for microcephaly configuration on the head, prematurely closed frontal end occipital fontanelle, facial end cranial dysmorphism. The person has a flat profile, with depression on the base of nose, nasal septum is undeveloped, with inverted up nostrils. Skull bones are unusually thin. The brain is with incompletely formed interhemispheric fissure - frontal. CT of the head is detected lightly extended subarachnoid spaces (occipital 3.9mm), change by shape and dimensions components of the lateral ventricle and corpus callosum. Without CT data for intracranial hemorrhage. Cytogenetic analysis establishes normal female karyotype, without straightforward chromosome structural abnormalities. Differential diagnosis discuss of pathological aspects include: radiation effect, diabetes, intrauterine infection, toxoplasmosis, Grave's disease, women's use of alcohol during pregnancy and rapidly spreading virus ZIKA.

Key words: Microcephaly, malformation syndrome, differential diagnosis discuss

JEL Codes: I10, I12

ВЪВЕДЕНИЕ

Съвремието се характеризира с по-висок образователен ценз на жените, по-висок коефициент на заетост и намалена брачност, което от своя страна води до намалена раждаемост. Поради редица фактори, свързани със съвременния начин на живот, като стрес, нездравословно хранене, объркан циркаден ритъм, приемане на токсични субстанции в комбинация със замърсената от индустриска дейност околната среда зачестяват случаите на малформативни синдроми. От друга страна развитието на медицината и техниката дава възможност за вътребуробно диагностициране, с помош на лесно достъпни скринингови тестове и пренатална диагностика. Молекуларната биология, в сътрудничество с медицинската генетика, прави по-точно определянето на пораженията при множествените малформации и причината за тях.

Пред медицинските специалисти стои предизвикателството да бъдат по-прецисни в работата си при диагностицирането на редки или нови съчетания от множествени малформации.

Целта на настоящото изследване е проучване на трудна за диагностициране комбинация от множествени малформации, които не са специфични само за един конкретен синдром, а обхващат характеристики от няколко такива.

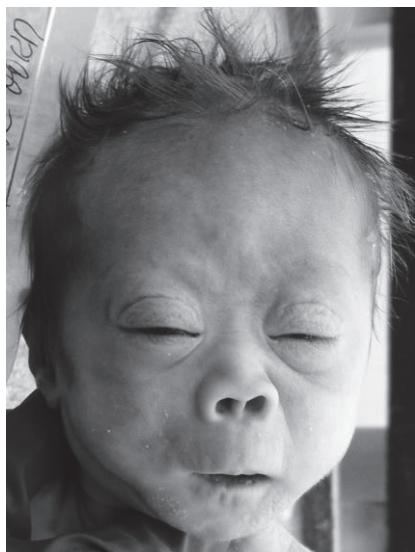
С помоща на специалисти от сферата на патологията, анатомията, неонатологията и образната диагностика бе поставена първоначална диагноза. На следващ етап бе използвана информация от множество източници, за да се анализира съвместимостта на различни синдромни и несиндромни патологии с наличните симптоми на пациента.

ИЗЛОЖЕНИЕ

Прецизното диагностициране е огромно предизвикателство само по себе си, а се усложнява допълнително, когато се появи случай с редки и неясни патологии, които не отговарят на конкретно заболяване и за които липсва информация в медицинските източници. Представяме такъв случай, който е изключително

интересен в медицински аспект. Касае се за пациент от женски пол, роден в 32^{-ра}-33^{-та} гестациона седмица, с ниско тегло, инравентрикуларен кръвоизлив, неонатална жълтеница и неонатални гърчове. Пациентът проживява 50 дни, след което почива в МБАЛ Русе. Етичните норми са спазени, тъй като майката се отказва от тялото. По време на патоморфологичното изследване, при външен оглед, се установяват данни за микроцефална конфигурация на главата[5], както и

за лицев и черепен дисморфизъм. В областта на очите, лицето е с екзофтадим, леко изразен хипертелоризъм и косо разположени очни цепки. В областта на носа се наблюдава плосък профил с депресия на основата на носа. Носът е къс, а носната кухина е с недоразвит септум (отпред) и екстравертиирани (извити нагоре) ноздри. Прави впечатление и дългият, изгладен филтрум. (Фигура 1)



Фигура 1. Външен вид на главата на детето

При аутопсията се откриват преждевременно затворена предна и задна фонтанели. Костите на мозъчния дял на черепа са необично изтънели и на места се намират прозрачни участъци. (Фигура 2)

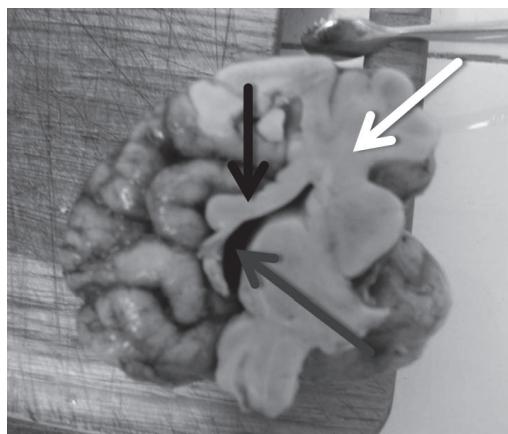


Фигура 2. Мозъчен дял на череп. Стрелката показва зони на изтъняване на черепните кости (подобно на твърда мозъчна обвивка) до прозрачност

Главният мозък е с частична липса на разделение на двете хемисфери-фронтално. Откри се и дисплазия на корпус калозум, придружена с пълна липса както на септум пелуцидум, така и на двойката булбус олфакториус. (Фигури 3 и 4) Откриха се и патологии в черния дроб и сърдечно-съдовата система.

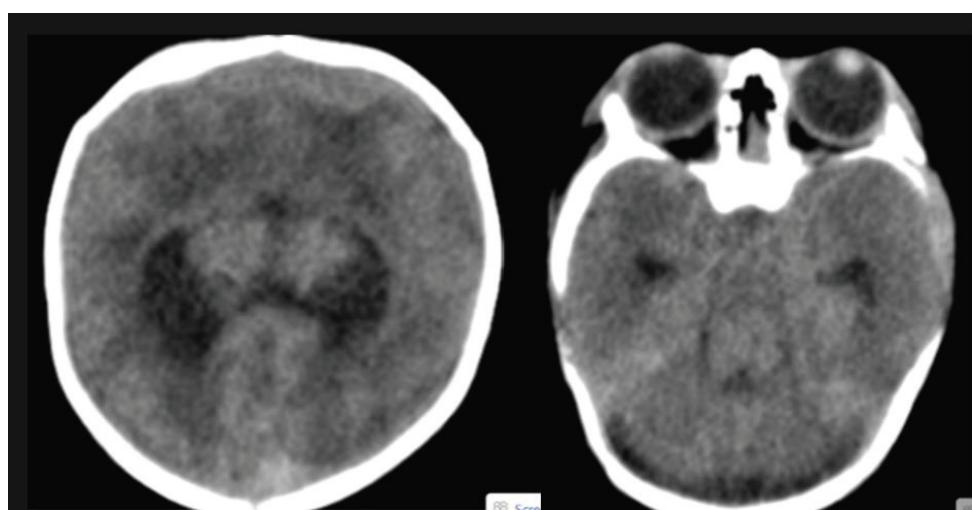


Фиг. 3 Краен мозък. Стрелката показва частичното сливане на двете хемисфери-фронтално. Фронталните лобове са хипопластични с липса на булбус олфакториус.



Фигура 4. Сагитален срез на краен мозък, между двете хемисфери. Черна стрелка - хипопластичен корпус калозум; Бяла стрелка - район на сливане на двете хемисфери фронтално; Сива стрелка - липса на септум пелуцидум.

При компютърна томография на глава се установиха леко разширени субарахноидни пространства (окципитално 3,9 мм.), променени по форма и размери елементи на латерален вентрикул и корпус калозум. (Фигура 5)



Фигура 5. Компютърна томография на глава

С помоща на цитогенетично изследване се установи нормален женски кариотип, без бройни и груби структурни хромозомни аберации. Това ни подтикна към разглеждането на възможни микроделеционни синдроми^[8] като Синдром на Прадер-Вили^[4] и Синдром на Ангелман^[3], но тяхните симптоми и фенотип диференциално диагностично се различаваха от тези на пациента, което ни накара да търсим в друга насока.

Фенотипът на пациента силно отговаря на рядко срещано заболяване на име холопрозенцефалия^{[6][9]}. Тази патология се появява, когато прозенцефалонът не успее да се раздели на две по време на ембрионалния период. В резултат на това главният мозък не се разделя на две симетрични хемисфери. Степента на сливане между хемисферите е правопропорционална на неврологичните усложнения, които придржават холопрозенцефалията. Спрямо степента и мястото на сливане, холопрозенцефалията се дели на 3 основни типа: аlobарна, семилобарна и лобарна^{[6][9]}. Аlobарната форма е най-тежка и включва пълно сливане между хемисферите, което причинява циклопия и други тежки увреждания, които най-често водят до антенатална смърт. При семилобарната левите и десните фронтални и париетални лобове са сързани и интерхемисферната фисура се наблюдава само в заден план. За лобарната е характерно че по-голямата част от лявата и дясната хемисфери, и латералните вентрикули са разделени, но фронталните лобове са свързани (особено вентрално). В някои случаи се наблюдава и хипоплазия на фронталните лобове. Съществуват и някои недоизяснени между научното общество форми като средно междухемисферно сливане и др. От фенотипа на пациента, описан по-горе, може да се отнесе случаят към междинна форма между семилобарната и лобарната форма. Резултата от КТ на главата насочва към семилобарната форма. Холопрозенцефалията може да бъде включена в синдром или да бъде несиндромна. Най-честите синдроми, които включват холопрозенцефалия, са Синдром на Палистър-Хол, Синдром на Калман, Смит-Лемли-Опиц Синдром и много други^[9]. Тъй като симптомите, фенотипа и генотипа на пациента не съвпадат с нито един от тези синдроми, се стигна до заключението, че в този случай става въпрос за несиндромна холопрозенцефалия.

Диференциално диагностично обсъждане на патологичното въздействие включва лъчеви въздействия, трансплацентарни инфекции, хипертермия, злоупотреба с никотин и алкохол през бременността. Обсъдиха се редица други малформативни синдроми, като например псевдотризомия 13^[7], при която нормален кариотип се съчетава с холопрозенцефалия и полидактилия, както и бързоразпространяващи се вирус ЗИКА^{[1][2]}. Нито едно от тези заболявания не съответства на конкретния случай.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Всеки един случай на ранна смърт е предизвикателство към медицината. Това, че определени синдроми са практически несъвместими с живота или нелечими стимулира още повече лекарите и изследователите за изясняване на патогенните фактори и механизми. Прецизирането на диагностиката разширява възможностите на специалистите за профилактика на тежките вродени патологии.

ЛИТЕРАТУРА

- [1]Centers for Disease Control and Prevention (2016) *Zika Virus*, [online] Available at: <https://www.cdc.gov/zika/symptoms/> Accessed on: 24/10/2016
- [2]European Centre for Disease Prevention and Control (2016) *An emerging threat. Mosquito-borne diseases in Europe*, [online] Available at: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/vectors/infographics/Pages/infographic-mosquito-borne-diseases-in-Europe.aspx> Accessed on: 24/10/2016
- [3]Genetics Home Reference (2016) *Angelman Syndrome* [online] Available at: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/angelman-syndrome> Accessed on: 24/10/2016
- [4]Genetics Home Reference (2016) *Prader-Willi Syndrome* [online] Available at: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/prader-willi-syndrome> Accessed on: 24/10/2016
- [5]Maroun L. and Graem N. (2005) *Autopsy Standards of Body Parameters and Fresh Organ Weights in Nonmacerated and Macerated Human Fetuses*, Springer, [online]

**PROCEEDINGS OF UNIVERSITY OF RUSE - 2016, volume 55, book 8.1.
НАУЧНИ ТРУДОВЕ НА РУСЕНСКИЯ УНИВЕРСИТЕТ - 2016, том 55, серия 8.1.**

Available at: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10024-004-7084-0> Accessed on: 24/10/2016

[6]Raam M., Solomon, B., Muenke M. (2011) *Holoprosencephaly: A Guide to Diagnosis and Clinical Management*, Indian Pediatr. [online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4131946/> Accessed on: 24/10/2016

[7]Schulz S., Gerloff C., Kalinski T., Mawrin C., Kanakis D., Haas D.e , Hahn H., Wieacker P. (2005) *Pseudotrisomy 13: Clinical Findings and Genetic Implications*, Journal of Fetal Diagnosis and Therapy [online] Available at: <http://www.karger.com/Article/Abstract/88038> Accessed on: 24/10/2016

[8]Schwartz S., Graf, M. (2003) *Microdeletion Syndromes: Characteristics and Diagnosis*, London Health Sciences Center

[9]Solomon B., Gropman A., Muenke M. (2013) *Holoprosencephaly Overview*, Gene Review [online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1530/> Accessed on: 24/10/2016

Литература , спомогнала за диагнозата

[1] Armstrong, D. M.D., Halliday, W. M.D., Hawkins C. M.D., Ph.D., Takashima S. M.D. (2007) *Pediatric Neuropathology*, Springer [online] Available at: <http://link.springer.com/book/10.1007%2F978-4-431-49898-8> Accessed on: 24/10/2016

[2] Khong, T., Keeling J., (2007) *Fetal and Neonatal Pathology*, Springer

[3] Проф. д-р Бобев, Др. и доц. д-р Генев Е. (н.д.) *Педиатрия*

За контакти:

Д-р Драгана Йовановска, МБАЛ Русе АД, e-mail: jovanovska1988@gmail.com

Виктория Димитрова, University of Glasgow, e-mail: vic_d@abv.bg,

тел: +44 (0) 8721 850 335