

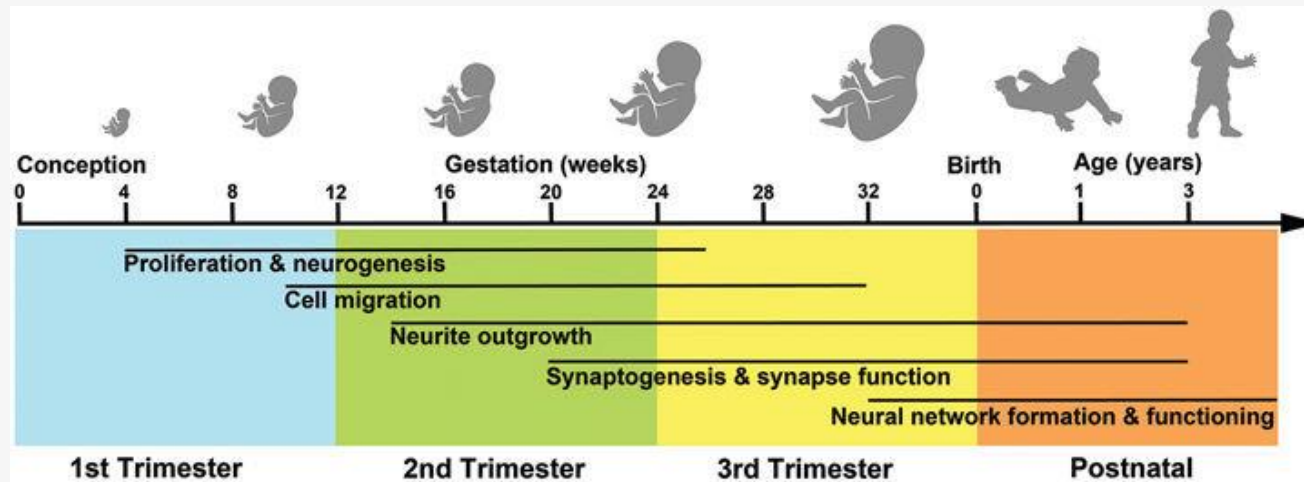
Конгениталне малформације ЦНС-а

Доц Др Александра М. Павловић



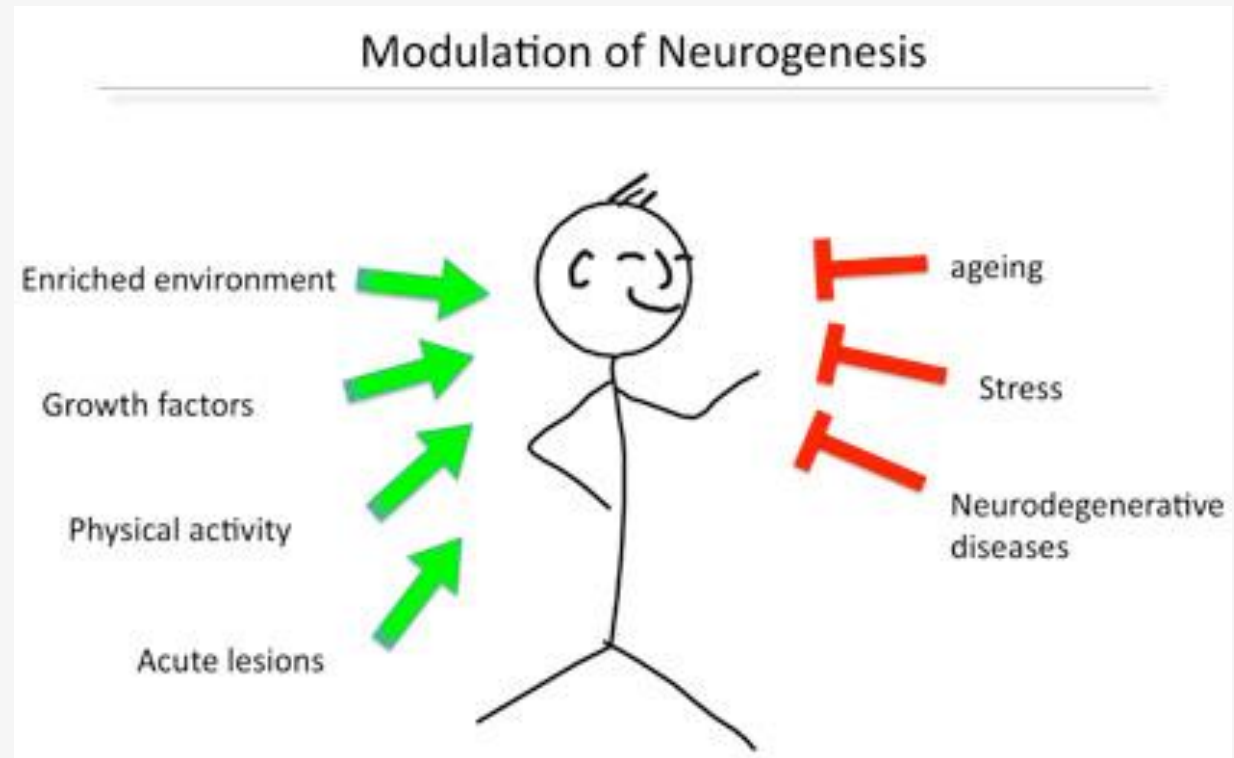
Развој ЦНС-а

- Развој мозга почиње in utero, наставља се пост-натално, и траје све до краја треће деценије живота (а успостављање синапси до краја живота)
- Генетски је условљен, али на њега делују и бројни средински фактори, искуства, ноксе (болести, стања и навике мајке нпр.)
- Развој мозга у људи се може пратити неуроимиџингом (ултразвук, структурни и функционални снимци мозга магнетном резонанцом), електрофизиолошки и праћењем понашања (неуропсихолошке мере когнитивног функционисања, мере моторног, перцептивног и социјалног функционисања)



Фактори ризика за развојне поремећаје су **генетски** и **средински**

- У неким случајевима етиологија није позната
- Неки поремећаји могу да имају више узрока
- Не испољавају се сви генетски поремећаји увек истим фенотипом као што и један фенотип може да буде изазван са више поремећаја



Интраутерини патолошки фактори за развој ЦНС-а

У току развоја мозга, већ интраутерино могу да делују различити патолошки фактори, као што су хромозомске аберације, мутације гена и други генетски поремећаји, али исто тако и читав низ егзогених чинилаца као што су токсини, инфекције, неке неуролошке болести и стања

Последице могу да буду благе али и инкомпатибилне са животом

Фактори ризика за развојне поремећаје

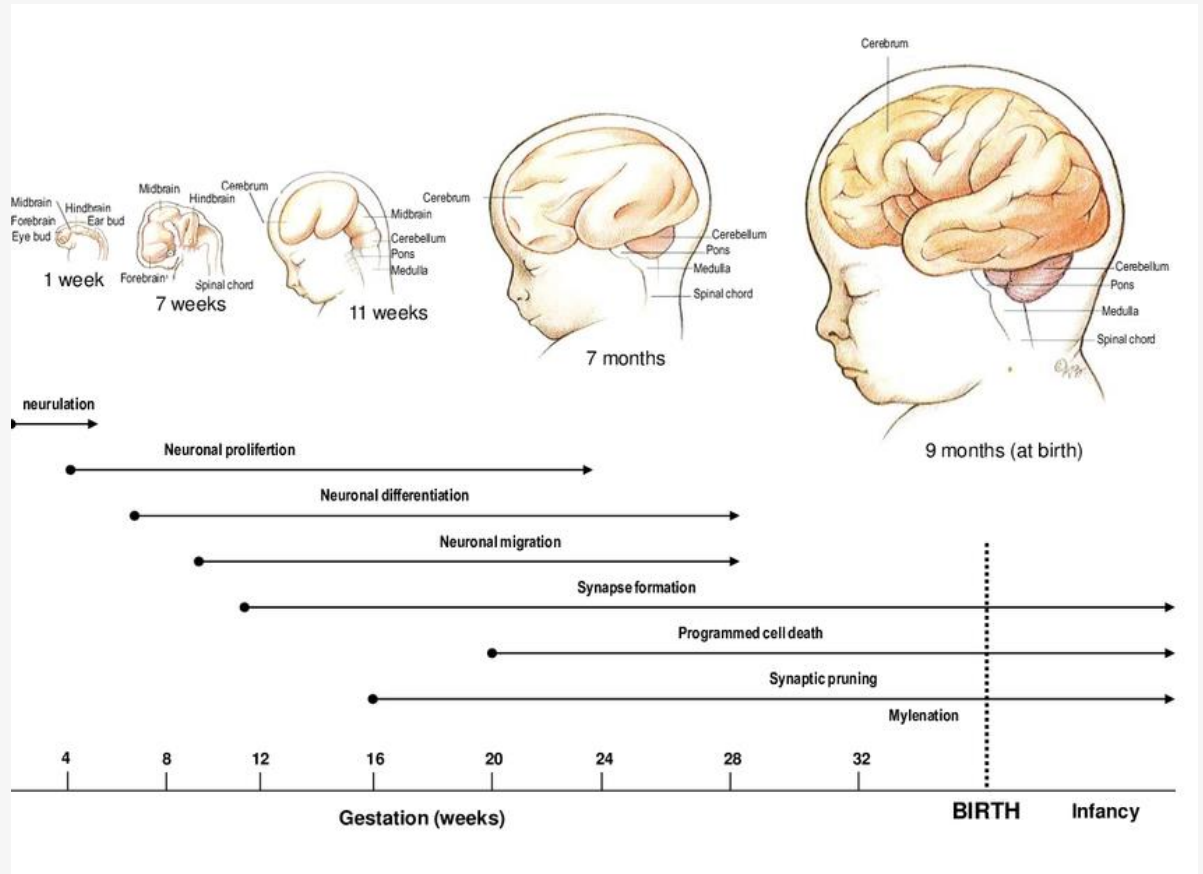
Сви фактори могу да делују:

- пре порођаја - **пренатално**
- током порођаја - **перинатално**
- после порођаја - **постнатално**

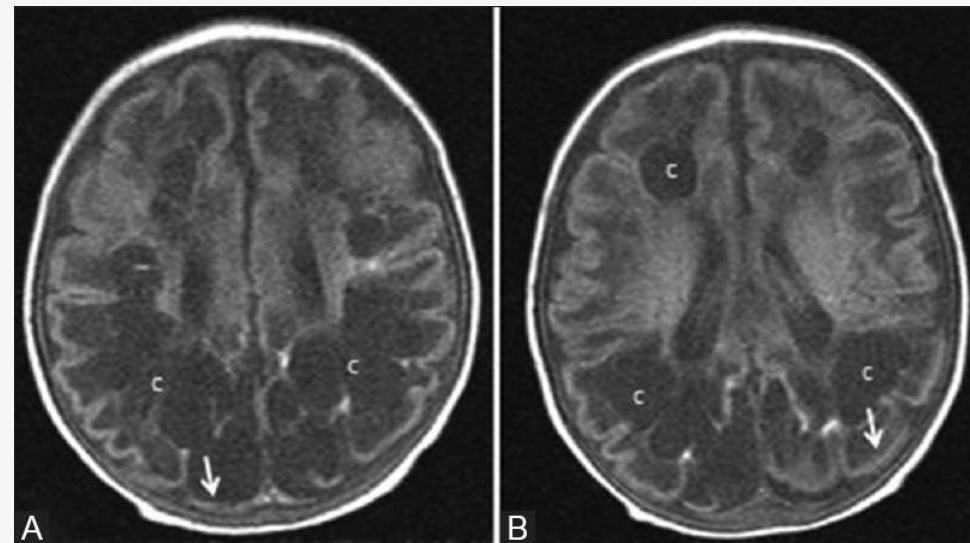
Штетни фактори околине који доводе до поремећаја развоја плода означавају се као **тератогени фактори**

Поједини стадијуми интраутериног развоја су посебно осетљиви на штетне спољне утицаје

- **ЦНС је најосетљивији од 5. недеље до рођења**



- Плод је нарочито осетљив на дејство алкохола, наркотика, болести и слабу исхрану мајке
- **Стрес мајке** може бити штетан по здравље плода јер може довести до **вазokonстрикције** и отежаног дотока крви у плод, са могућом **асфиксијом** плода
- Низак крвни притисак мајке може да доведе до исхемије мозга плода као и разни аутоимуни поремећаји како мајке тако и фетуса
- **Фетална асфиксија** може настати услед компресије на пупчану врпцу, обавијања пупчане врпце око врата фетуса, смањења протока крви ка плаценти или одвајања плаценте од зида утеруса



Хипоксично-исхемијска
неонатална лезија

Вирусне инфекције мајке су важан фактор ризика:

- Група инфективних патогена које трудница може да пренесе на плод у развоју кроз плаценту а које могу да угрозе фетус
- Могућа је:
 - интраутерина смрт фетуса
 - абнормалан раст
 - конгенитални дефекти
 - касна појава неких болести након рођења

*TORCH Infections in Pregnancy

T-Toxoplasmosis

O-Other Infections (*HIV, Hepatitis B, **Syphilis**, etc.*)

R-Rubella

C-Cytomegalovirus

H-Herpes Simplex



Херпес симплекс тип 2 инфекција (Herpes simplex virus, HSV): интелектуална ометеност, поремећаји учења, оспа, сметње вида, улцерације у устима, непцима и језику, итд.

Преко три четвртине деце са нелеченом инфекцијом са **human immunodeficiency virus (HIV)** има поремећаје когнитивних и моторних функција (није увек могуће одвојити утицај HIV вируса од конкомитентне наркоманије мајке)

Инфекција **Токсоплазмозом** у прва три месеца трудноће може изазвати смрт плода. У другом триместру може изазвати макроцефалију (hydrocephalus) и оштећење ретине које доводи до слепила. Дете се може родити са микроцефалијом, губитком слуга, кожном оспом, жутицом, увећаним лимфним жлездама

Дете рођено са **конгениталним сифилисом** може имати дефекте лица (носа), кожну оспу, увећане лимфне жлезде, поткожна микрокрварења, перфорацију непца, губитак слуха, крварење десни и мале зубе са великим интерденталним размаком, интелектуалну ометеност



Конгенитални сифилис

Рубела: конгенитални рубела синдром (congenital rubella syndrome, CRS) - опасан за плод ако се инфекција мајке одигра у првих 16 недеља трудноће; често мртворођеност

- **Развојни поремећаји:**

- Сензоринеурална глувоћа (80%, уни- или билатерална) – рубела је најчешћи конгенитални разлог глувоће у развијеном свету!
- Поремећаји учења (55%)
- Инсулин-зависни дијабетес (20%, имуно-посредован, обично одложен до адолесценције или одраслог животног доба)
- „Одложена болест“ – са 3-12 месеци појава кожне оспе, дијареје, пнеумоније, са високим морталитетом

- **Трајни дефекти:**

- Конгениталне срчане болести (отворен ductus arteriosus или периферна плућна артеријска стеноза)
- Дефекти ока укључујући катаракту, конгенитални глауком, пигментну ретинопатију (50%, 'salt and pepper'), тешка миопија, микрофталмија
- Микроцефалија



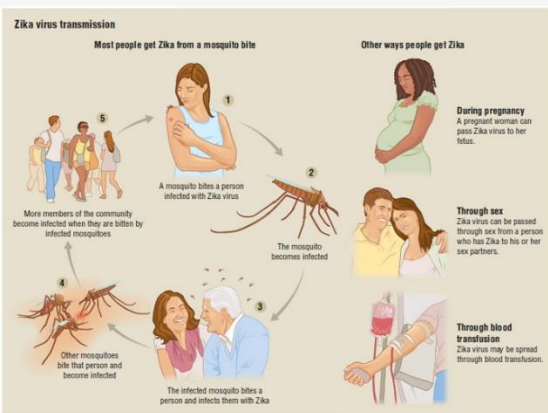
Вакцина	На рођењу	са навршених месец дана живота	са навршених 2 месеца живота	са навршених 3,5 месеци живота	у 6.месецу живота	са навршених 6 месеци живота	са навршених 12 месеци живота	са навршених 18 месеци живота	у 7.години живота (пред полазак у школу)	у 12. години живота (у 6.разреду)	у 14. години жовота
Вакцина против туберкулозе	BCG										
Вакцина против хепатитиса Б у првој или у 12. години живота	Нер В 1.доза	Нер В 2.доза				Нер В 3.доза				Нер В (1,2 и 3. доза) код невакцинисаних	
Вакцина против дифтерије, тетануса и великог кашља			DTaP 1.доза	DTaP 2.доза	DTaP 3.доза			DTaP 1.ревакцина			
Вакцина против дечије парализе			IPV 1.доза	IPV 2.доза	IPV 3.доза			IPV 1.ревакцина	bOPV (IPV) 2.ревакцина		bOPV (IPV) 3.ревакцина
Вакцина против обољења изазваних хемофилусом инфлуенце тип б			Hib 1.доза	Hib 2.доза	Hib 3.доза			Hib 1.ревакцина			
Вакцина против обољсња изазваних стрептококом пнеумоније			PCV 1.доза	PCV 2.доза	PCV 3.доза		PCV Ревакцина				
Вакцина против малих богиња, заушака и рубеле							MMR 1.доза		MMR Ревакцина		
Вакцина против дифтерије, тетануса и великог кашља									TdaP (DT) 2.ревакцина		
Вакцина против дифтерије, тетануса и великог кашља за одрасле											TdaP (Td) 3.ревакцина

Congenital Zika syndrome is a pattern of birth defects in babies infected with Zika during pregnancy.



Zika virus (*Flavivirus* род) преносе комарци, може се пренети са труднице на фетус у току трудноће (конгенитална трансмисија) или у време порођаја (перинатална трансмисија)

Симптоми: макулопапуларни раш, конјунктивитис, артралгије, повишена температура
80% инфекције код одраслих пролази незапажено!



Напада специфично неуронске прогениторске ћелије (**neural progenitor cells, NPCs**), таргетира AXL протеин на површини ћелија – само мозак у развоју страда!



Злоупотреба алкохола од стране мајке тешко оштећује плод што се назива **фетални алкохолни синдром** (Fetal alcohol syndrome - FAS) или Fetal alcohol spectrum disorders (FASDs)

Учесталост: 1-5% особа у САД и Западној Европи

- Fetal Alcohol Syndrome (FAS)
- Partial Fetal Alcohol Syndrome (pFAS)
- Alcohol-Related Neurodevelopmental Disorder (ARND)
- Static Encephalopathy
- Alcohol-Related Birth Defects (ARBD)
- Neurobehavioral Disorder Associated With Prenatal Alcohol Exposure (ND-PAE)

Анализа из 2015. године у САД: 10% трудница је пило алкохол у последњих месец дана, а 20-30% у неком тренутку у току трудноће

Људски фетус је у троструком ризику услед конзумације алкохола од стране мајке:

1. Плацента омогућава улаз етанола и токсичних метаболита у циркулацију фетуса
2. Нервни систем у развоју је нарочито осетљив на токсичност етанола, који утиче на пролиферацију, диференцију, миграцију неурона, раст аксона, интеграцију и фино „подешавање“ неуронске мреже
3. Фетална јетра није у стању да детоксикује етанол, јер одговарајући ензими још увек нису експримирани у раним фазама развоја плода. Фетус остаје изложен алкохолу у амнионској течности значајно дуже него што је време метаболизма етанола у мајчиној циркулацији

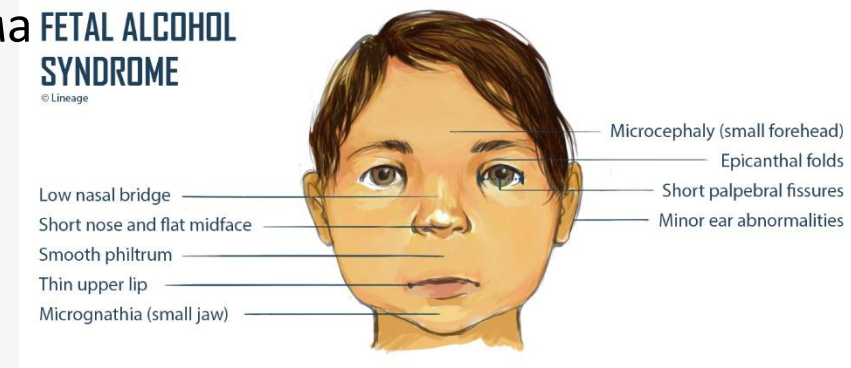
FASDs

Ризик је повезан са **количином алкохола** који се конзумира али нема безбедне количине алкохола која се може унети у тело, те се препоручује потпуни прекид узимања алкохола трудницама и дојиљама.

Додатни фактори ризика: количина и учесталост узимања алкохола, доба трудноће, старије животно доба мајке, пушење и лоша исхрана

Ова деца испољавају:

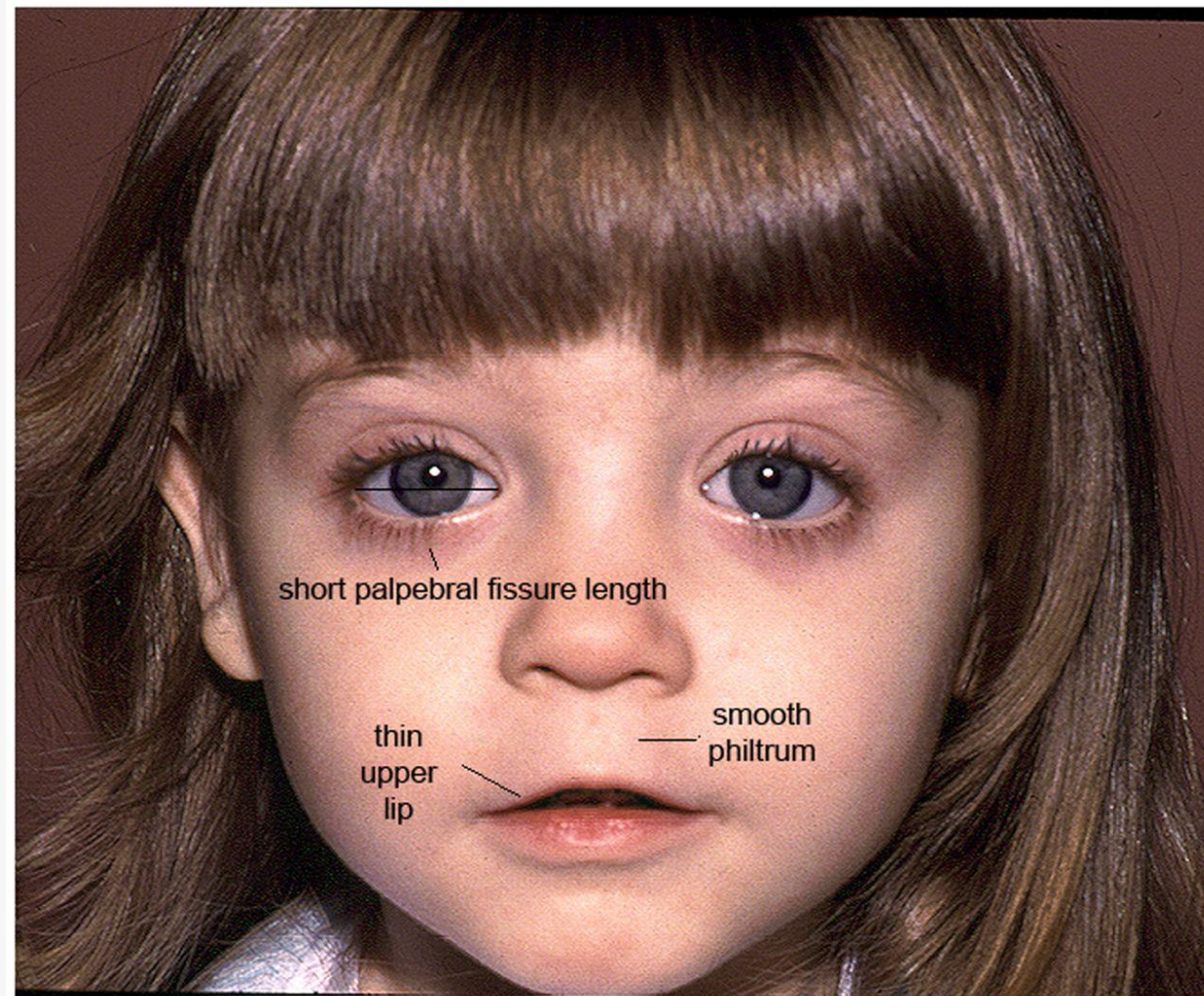
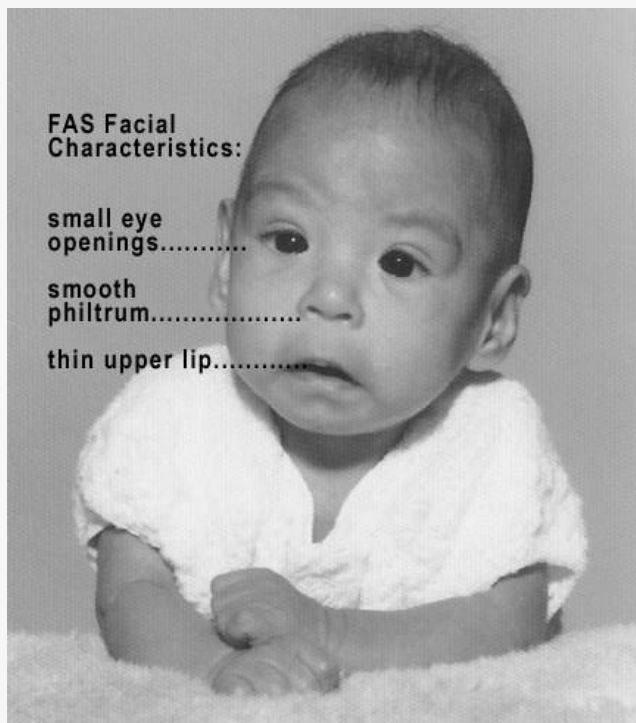
- абнормалности лица
- абнормалности тела: низак раст, ниску телесну масу, микроцефалија
- лоша координација, сметње чула слуха и вида
- сметње учења, интелектуална ометеност, измене понашања (хиперактивност, иритабилност), као и друге поремећаје
- већа вероватноћа проблема у школи, са законом, ангажовање у високоризичним активностима, проблеми са алкохолом и дрогама



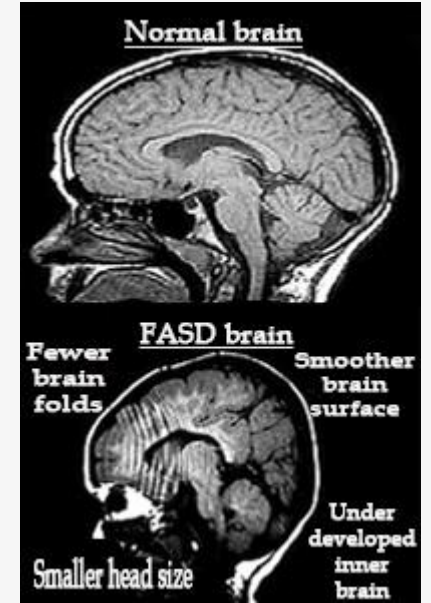
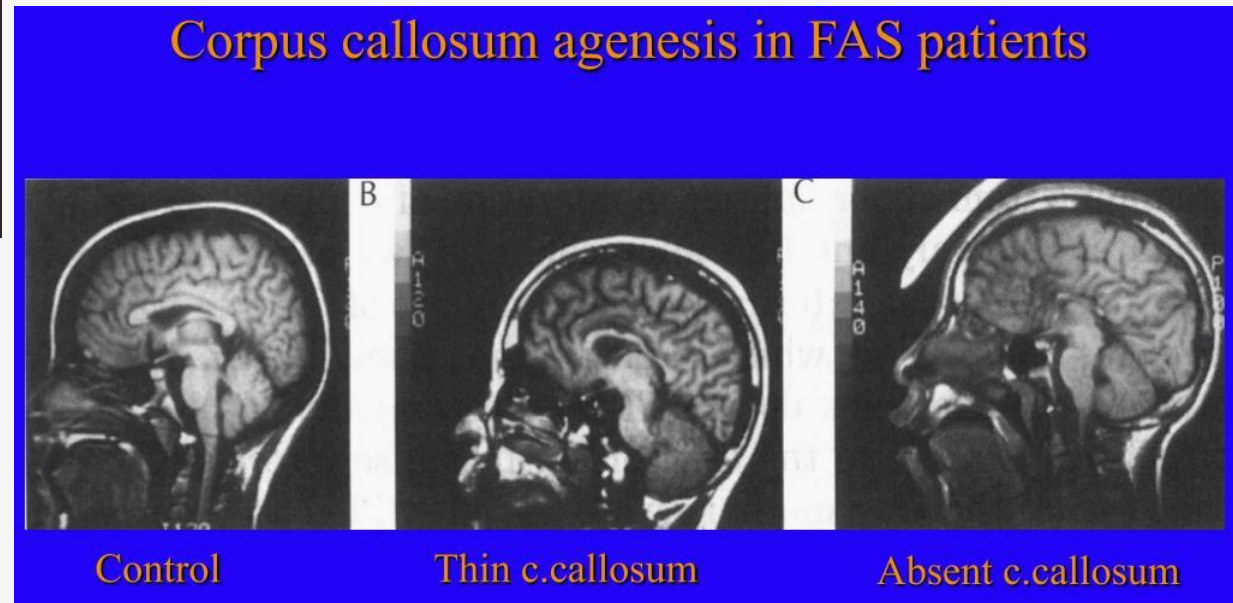
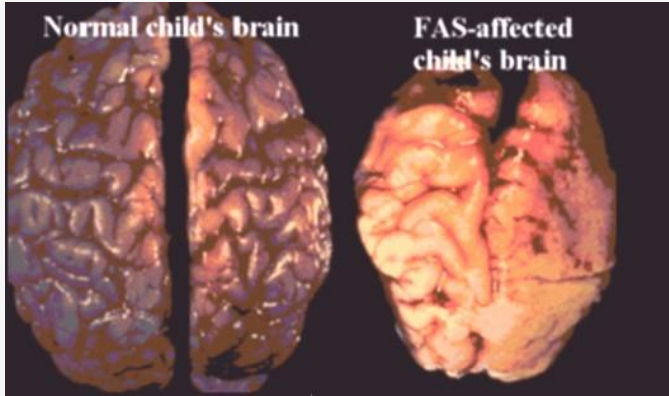
Типичне карактеристике лица:

- Гладак, заравњен филтрум
- Танак вермилион: горња усна је танка
- Мала палпебрална фисура: ширина ока је мања
- Неразвијена, мала брада

Такође и хипертелоризам – превише размакнуте очи, мали, кратак нос



Неуролошки проблеми се испољавају или као јасни ентитети, нпр. епилепсија, или као „меки знаци“: оштећење финих моторних способности, неуросензорни испад слуха, измене хода, неспретност, лоша координација око- рука.

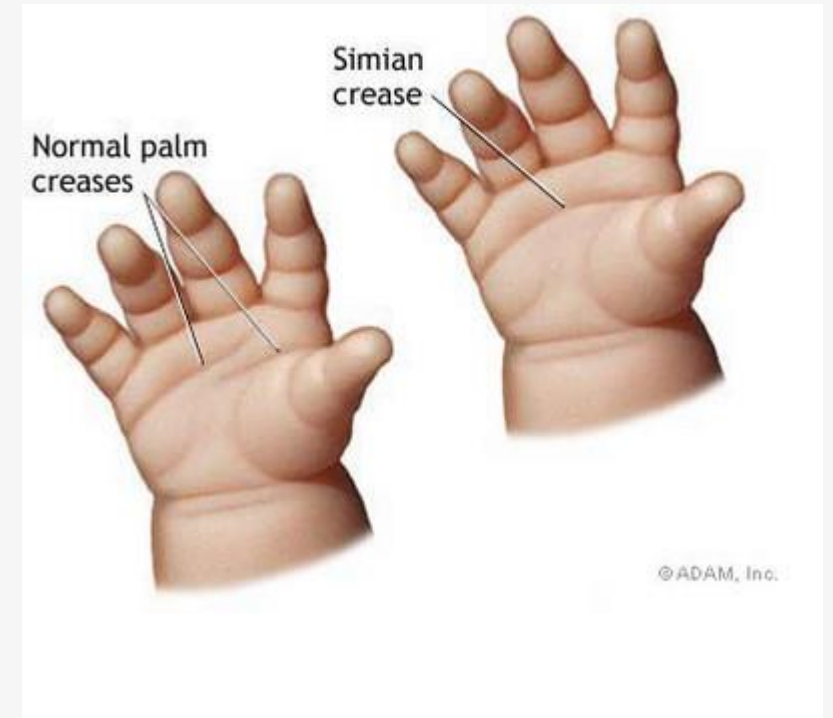


Обдукциони налази указују на екстензивне лезије мозга: микроцефалија, абнормалности миграције неурона, дисгенезија корпуса калозума, масивна неуроглијална лептоменингеална хетеротопија, хидроцефалус, атрофија церебелума, менингомијелоцеле, поренцефалија.

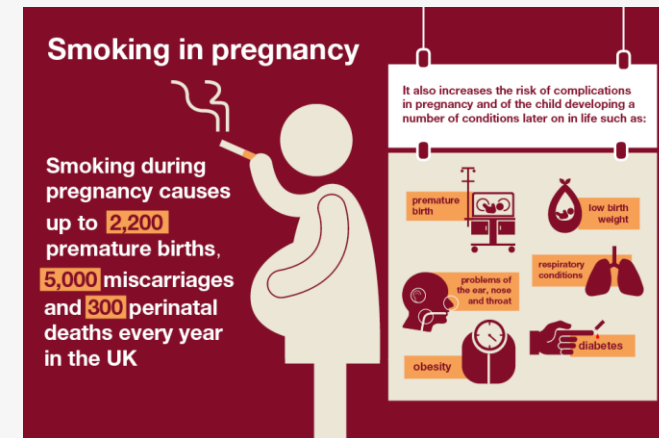
Alcohol-related birth defects

(дефекти везани за конзумирање алкохола али нису дијагностички критеријуми за ФАС)

- Срце: Шум на срцу који често нестаје после 1. године живота, вентрикуларни и атријални септум дефект.
- Кости: Абнормалности зглобова са абнормалним положајима и дисфункцијом, измена шара на длану, ситне дисталне фаланге, мали нокти 5. прста
- Бубрези: апластични, диспластични
- Око: страбизам, хипоплазија оптичког нерва, смањење оштрине вида, невољни покрети очију
- Повремено и: птоза капка, микрофталмија, расцеп усне и непца, кратак врат, тетралогича Fallot, коарктација аорте, спина бифида, хидроцефалус



- Деца мајки која узимају **кокаин** имају микроцефалију, поремећаје понашања, а због поремећаја дотока крви у мозак може да дође и до побачаја, прераног рођења и разних оштећења мозга
- **Хероин** изазива повећану смртност, малформације плода и поремећаје дисања
- Neonatal Opiate Abstinence Syndrome (NOAS)



- **Пушење** је такође доказани фактор ризика за развојне поремећаје мозга као и удисање толуена
- Пушење: побачај, прематурни порођај, мртворођеност, ниска тежина на рођењу, респираторне компликације, конгенитални срчани дефекти, расцеп усне, застој у развоју и сметње учења

- Неадекватна **исхрана** током последња три месеца феталног живота и прва три месеца по рођењу имају значајан ефекат на здравље плода и његов развој
- Ови дефицити могу да смање број нервних ћелија
- Од значаја је **нискокалорична и хипопротеинемичка исхрана** (гладовање)
- Тешки недостаци у исхрани мајке оштећују плод



- Хиповитаминоза или хипервитаминоза **витамина А** изазива читав низ неуропсихијатријских поремећаја
- Недостатак **витамина Б групе** може да доведе до атаксије, поремећаја равнотеже, моторике и сензибилитета
- Бивају оштећени неурони, мијелинске овојнице и миграција неурона
- Слични ефекти настају и код узимања **антагониста фолне киселине**



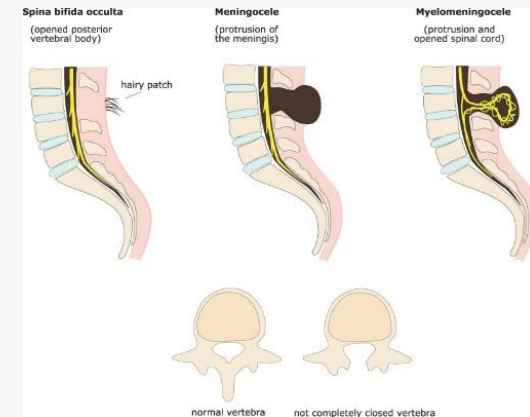
Поремећаји метаболизма метала негативно утичу на развој плода (нпр. **гвожђе, тровање тешким металима**)

- Посебно је **олово**, чак и у малим дозама опасно по ментално здравље деце и може да доведе до когнитивних оштећења, поремећаја понашања, епилепсије, атаксије, па чак и до смртог исхода

Валпроична киселина и фенитоин код **трудница са епилепсијом** и другим болестима, могу да доведу до поремећаја у развоју нервног система

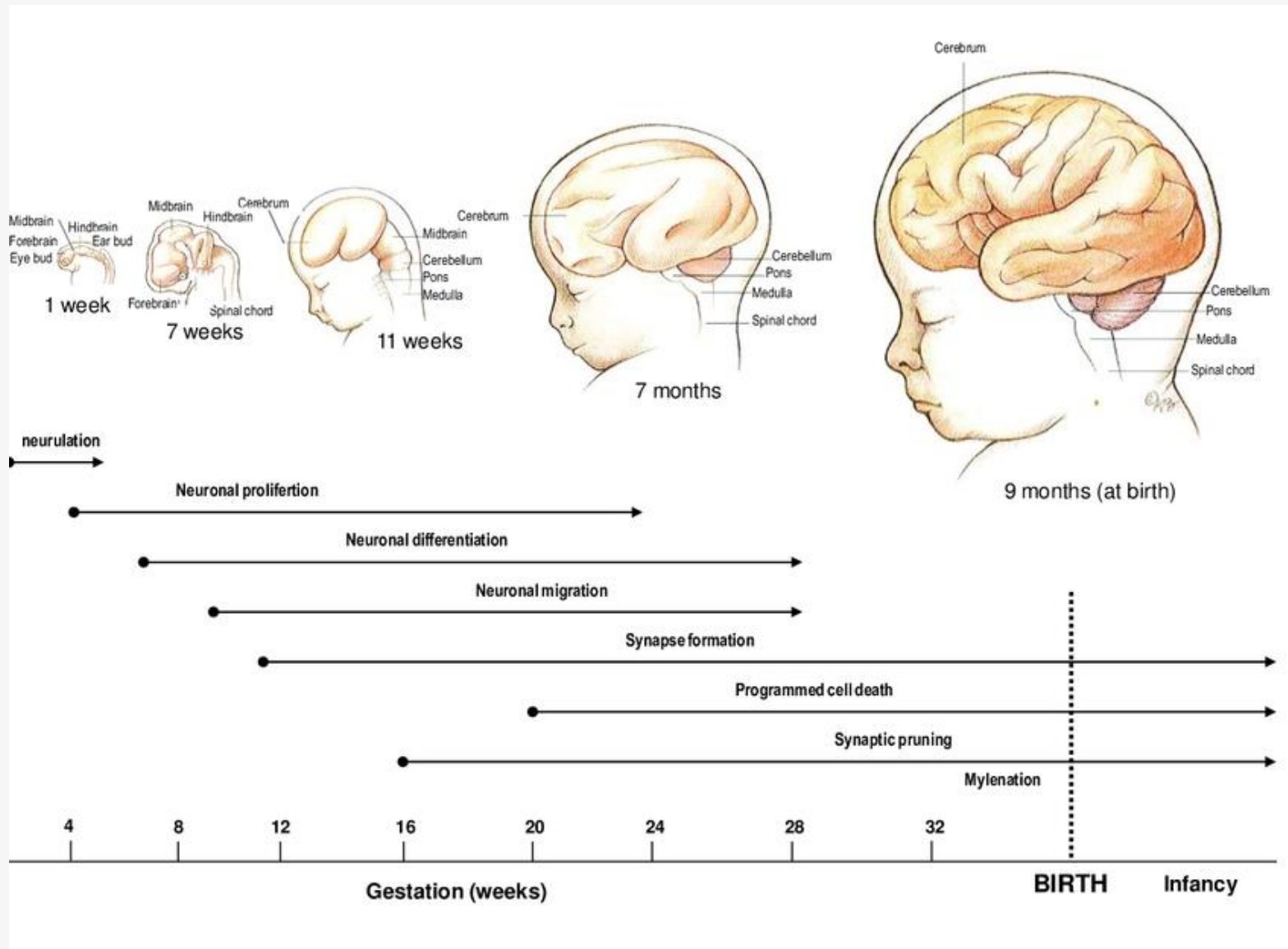
Јонизујуће зрачење је фактор ризика за оштећења плода интраутерино те се рентгенско снимање трудница не препоручује, сем у случају виталних индикација

- У периоду пролиферације неурона јонизујуће зрачење смањује њихов број те је крајњи ефекат микроцефалија и интелектуална ометеност



Хормонски поремећаји утичу негативно на развој ЦНС, посебно обољења тиреоидеје са нижим нивоом тиреоидних хормона и надбубрега са повишеним нивоом кортикостероида

Развој дефеката према стадијумима развоја централног нервног система



Развој дефеката према стадијумима развоја централног нервног система

Стадијум 1. Дорзална индукција – затварање неуралне цеви

Стадијум 2. Вентрална индукција

Стадијум 3. Миграција и хистогенеза

Стадијум 4. Мијелинизација

Стадијум 1. Дорзална индукција – затварање неуралне цеви

(3-5 недеља гестације)

Стадијум током кога се формира и затвара неурална цев којим приликом могу да настану:

- Дефекти неуралне цеви
 - Аненцефалија
 - Цефалоцеле
 - Chiari малформација
- Спинални дизрафични поремећаји

Стадијум 2. Вентрална индукција

(5-10 недеља) стадиум формирања мозга и лица

- У фази са три мождане везикуле могу да настану:
 - Холопрозенцефалија
 - Dandy Walker малформација
 - Церебеларна хипоплазија/дисплазија (Chiari-IV)
 - Joubert-ов синдром (недостатак развоја вермиса малог мозга и малформације можданог стабла)
 - Ромбенцефалосинапса
 - Септооптичка дисплазија
 - Аномалије лица

Стадијум 3. Миграција и хистогенеза

(2-5 месец)

Стадијум током кога долази до миграције неурона из герминалног матрикса у моздану кору те настаје организација коре

• **Поремећаји миграције** могу да доведу до поремећаја као што су:

- Хетеротопије
- Агирија-пахигирија
- Полимикрогирија
- Лизенцефалија
- Схизенцефалија
- Агенеза корпуса калозума
- Lhermitte-Duclos-ова болест

Стадијум 3. Миграција и хистогенеза

Поремећај хистогенезе даје малформације:

- Стеноза акведуктуса
- Арахноидалне цисте
- Мегаленцефалија
- Микроенцефалија
- Неурокутани синдроми (факоматозе)
- Конгениталне васкулне малформације
- Конгениталне неоплазме

Стадијум 4. Мијелинизација

(од 6 месеци гестације до 3. године живота)

У овом стадијуму настаје развој у правцима: каудо-кранијално, дорзо-вентрално и централно-периферно

Услед поремећаја у овом стадијуму настају:

- Дисмијелинизујуће болести
- Метаболички поремећаји

Развојни дефекти према механизму

Поремећаји величине

Абнормални раст ткива

Кортикалне малформације

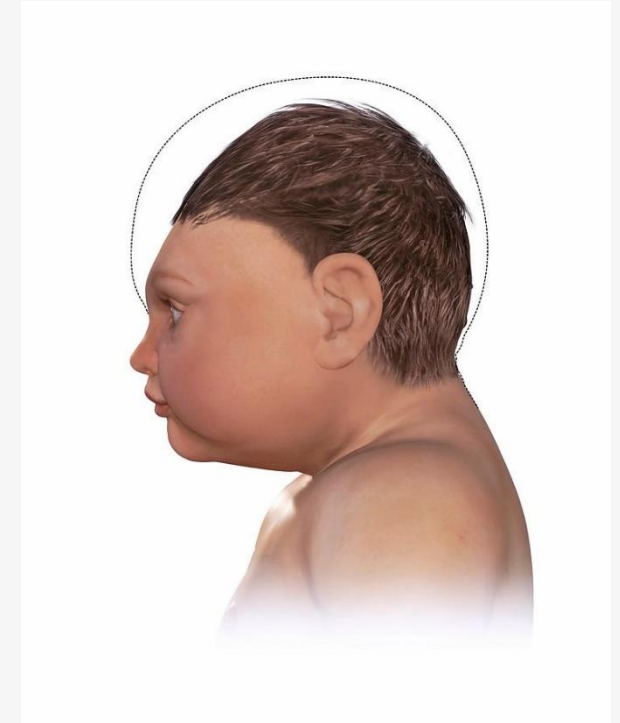
Абнормалности неуралне цеви и фузије

Поремећаји величине

- Микренцефалија (Микроцефалија)
- Мегаленцефалија

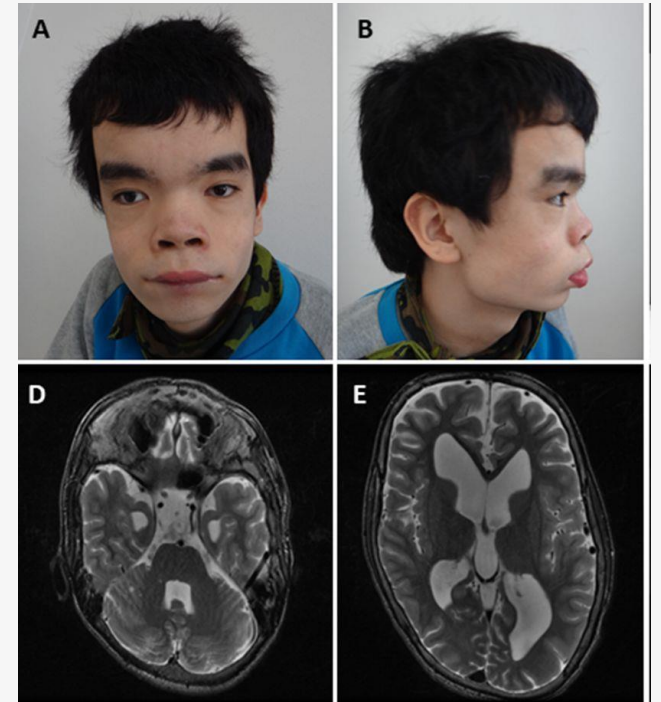
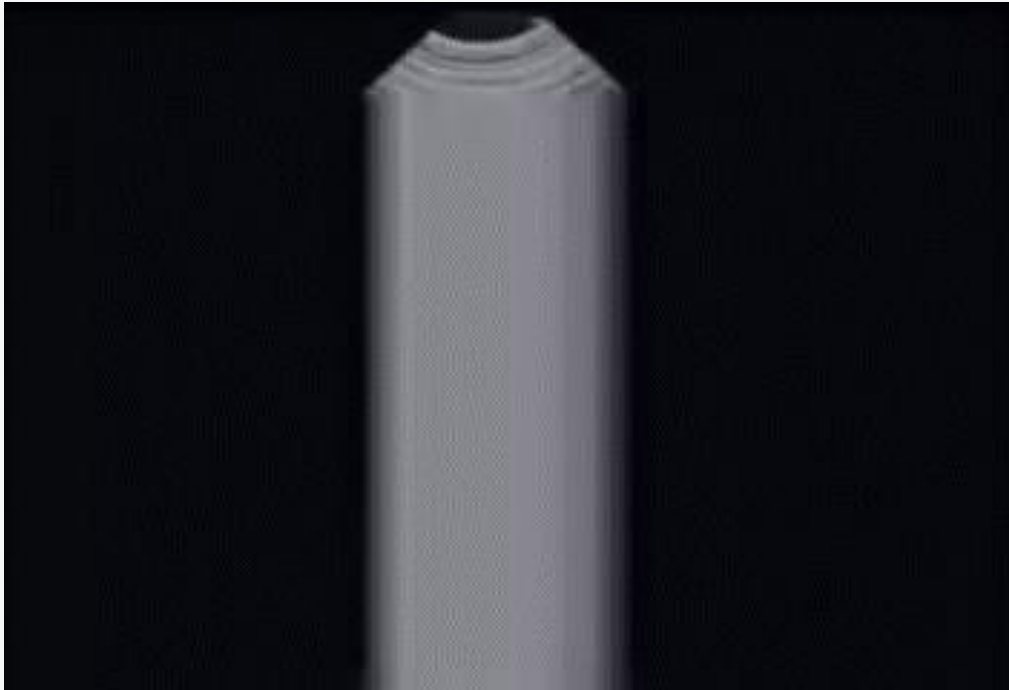
Поремећаји величине - Микренцефалија

- Мозак мањи од нормалног
- У овим случајевима настају когнитивни дефицити и епилепсија
- Узроци настанка микренцефалије могу да буду генетски, нутритивни, запаљенски (нпр. вирусна), зрачења и интоксикација мајке током трудноће



Поремећаји величине - Мегаленцефалија

- Мозак је већи од нормалног
- Интелигенција је код ове деце различита, од субнормалне до високе, а јављају се и поремећаји понашања
- Узроци мегаленцефалије су генетски

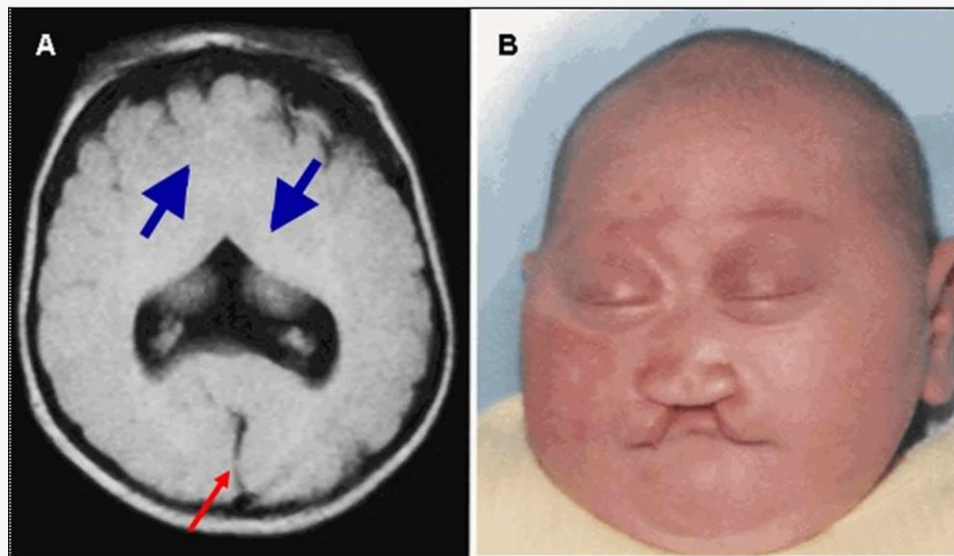


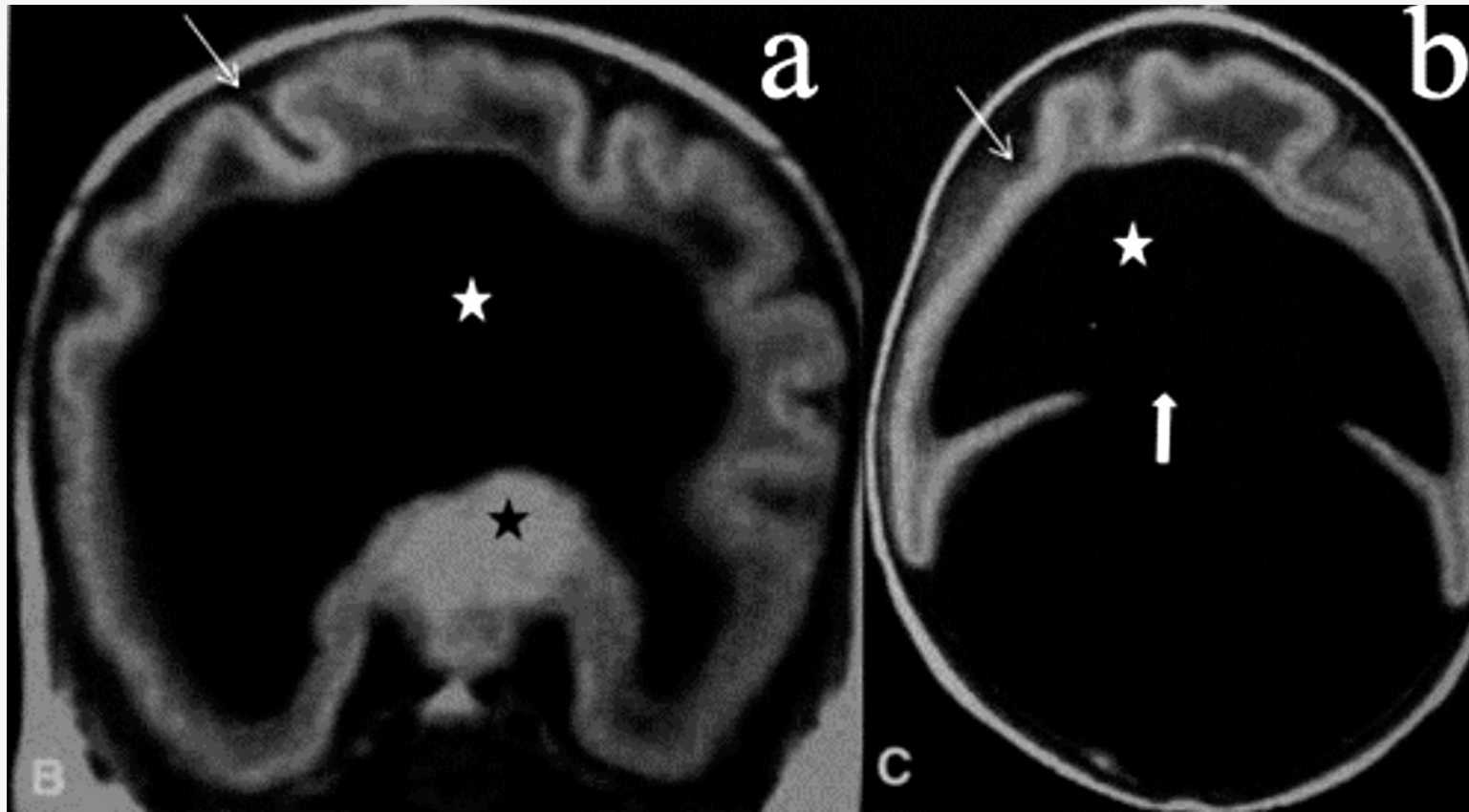
Абнормални раст ткива

- Холопрозенцефалија
- Агенеза корпуса калозума
- Агенеза церебелума

Абнормални раст ткива – Холопрозенцефалија (HPE)

- Изостаје развој хемисфера из прозенцефалона
- **Алобарни тип.** Постоји само једна хемисфера и једна комора, без комисура, а таламуси и базалне ганглије су спојени
- **Семилобарни тип.** Постоји једна комора са рудиментарним роговима и делимичном сепарацијом таламуса и базалних ганглија, са или без корпуса калозума
- **Лобарни тип.** Скоро потпуно формирање мозга са две половине, али изостаје септум пелуцидум и предња фузија хемисфера, док су таламуси и базалне ганглије добро раздвојени





Алобарна холопрозенцефалија. МРИ мозга (T1W) показује да постоји једна велика централна шупљина – комора мозга (монокомора, бела звездица), танак слој коре (танка бела стрелица), и спојена једра дубоке сиве масе у центру (црна звездица). Постоји и велика дорзална циста са којом комора комуницира (пуна бела стрелица).

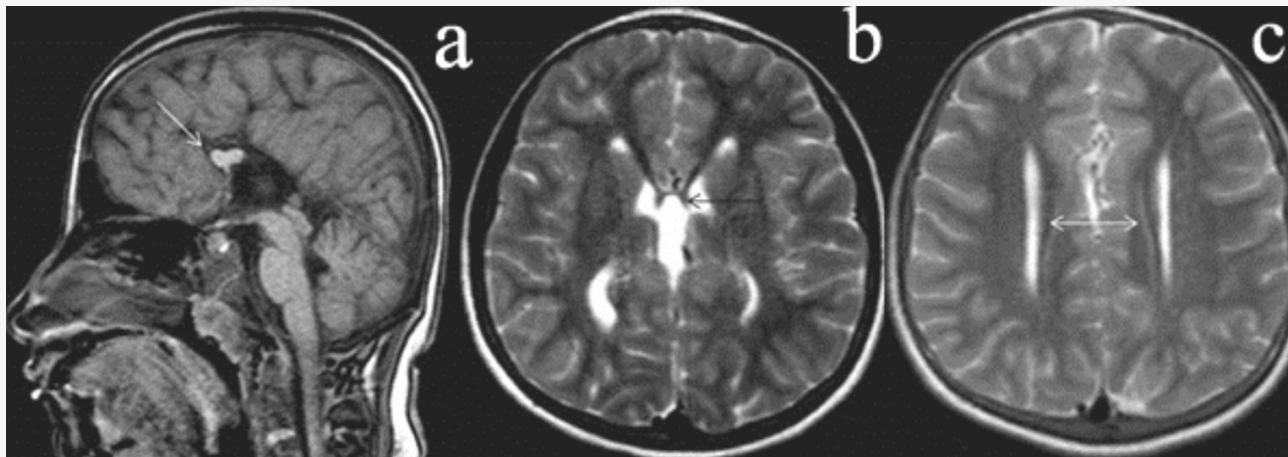
- Деца са холопрозенцефалијом имају сметње дисања и рада срца
- У овој малформацији постоји интелектуална ометеност
- Најчешћи узроци холопрозенцефалије су неуротоксичност, као и генетски поремећаји (нпр. тризомија 13. хромозома)



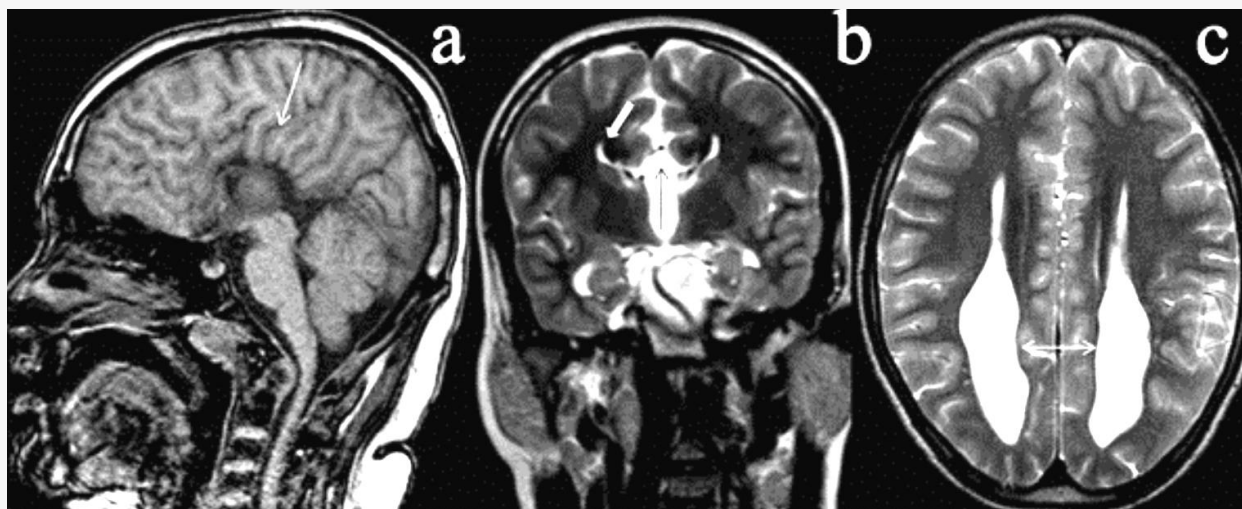
Абнормални раст ткива - Агенеза корпуса калозума

Процес развоја корпуса калозума тече од напред пут назад (антеро-постериорно), од гену, преко корпуса до задњег дела – спленијума и на крају рострум

- У агенези корпус калозума, одсуство може да буде делимично или комплетно
- Агенеза корпуса калозума је **једна од најчешћих малформација мозга**
- Узрок је генетски
- Јављају се интелектуални и говорни дефицити
- Може се јавити заједно са хидроцефалусом, спином бифидом, итд.
- У доби одраслог могу да се јаве тешки психички поремећаји



МРИ мозга (T1W и T2W): постоји само гену корпуса калозума (делимична агенезија). Коморе су размакнуте више него што је типично.



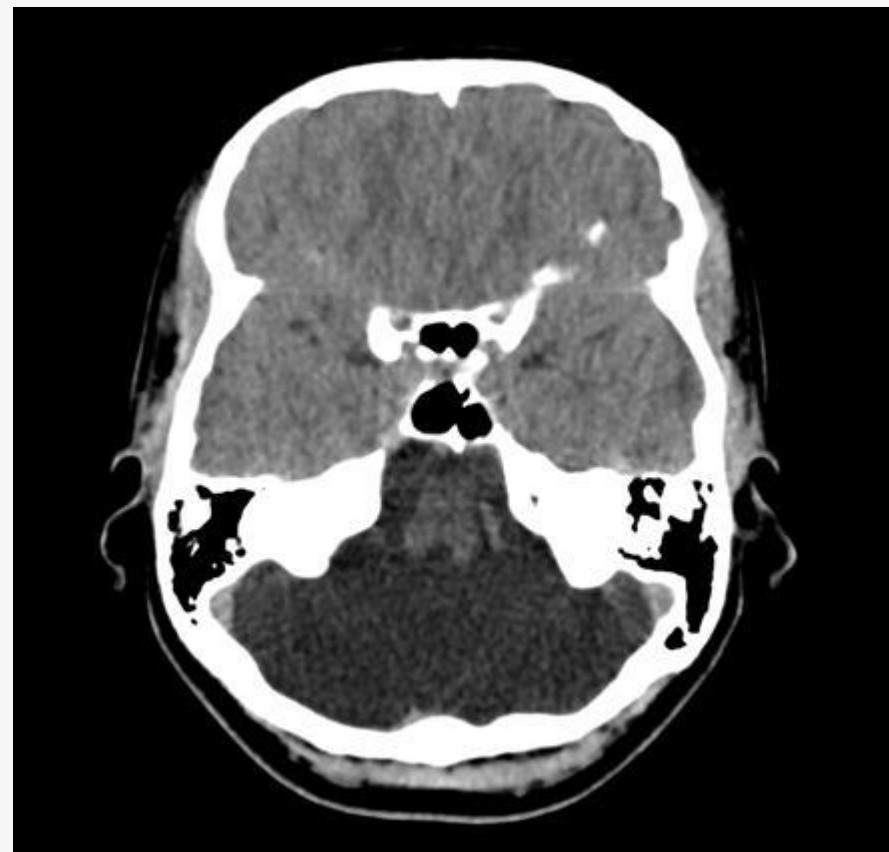
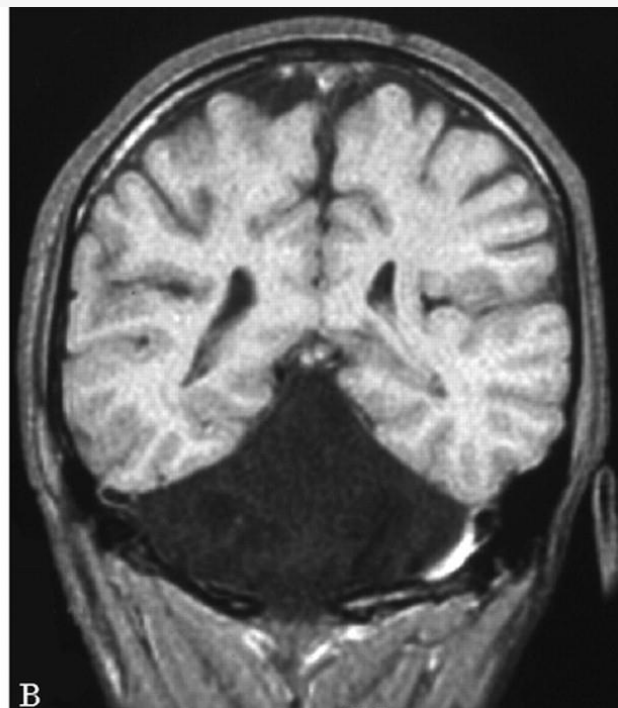
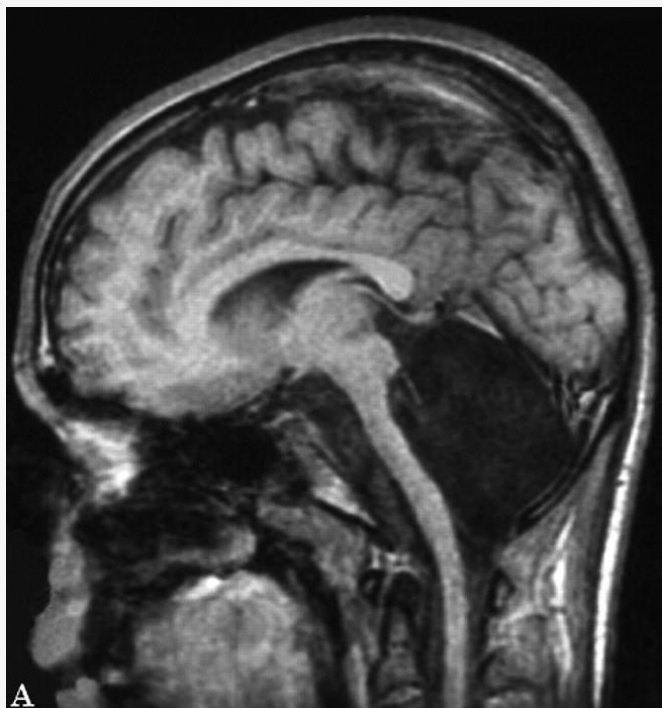
МРИ мозга (T1W и T2W): комплетна агенезија корпуса калозума. Недостаје и цингуларни гирус. Деформитет коморног система.

Абнормални раст ткива - Агенеза церебелума

Потпуно одсуство развоја малог мозга

- У ређим случајевима овакве особе имају само благе симптоме, могу да имају скоро нормалну моторику, завршавају редовне школе, запошљавају се и доживљавају очекивану старост
- **У већини случајева деца са агенезом малог мозга имају знатне моторне поремећаје** у виду атаксије, неспретности, психомоторног кашњења са развојем хода тек са око 4-7 година
- Некад постоји и мишићна хипотонија, дизартрија, нистагмус и когнитивни пад (обично благог или умереног степена), поремећај визуоспацијалних способности, сметње говора, радне меморије и понашања
- Постојање асимптоматских случајева је још подложно дискусији
- Узроци агенезе церебелума су различити, спорадични, стечени и ретко наследни

Абнормални раст ткива - Агенеза церебелума



Кортикалне малформације

- Лисенцефалија (агирија-пахигирија)
- Микрогирија или полимикрогирија
- Хетеротопије
- Схизенцефалија (расцеп мозга)
- Поремећаји са хидроцефалијом: Dandy-Walker малформација

Лисенцефалија (агирија-пахигирија)

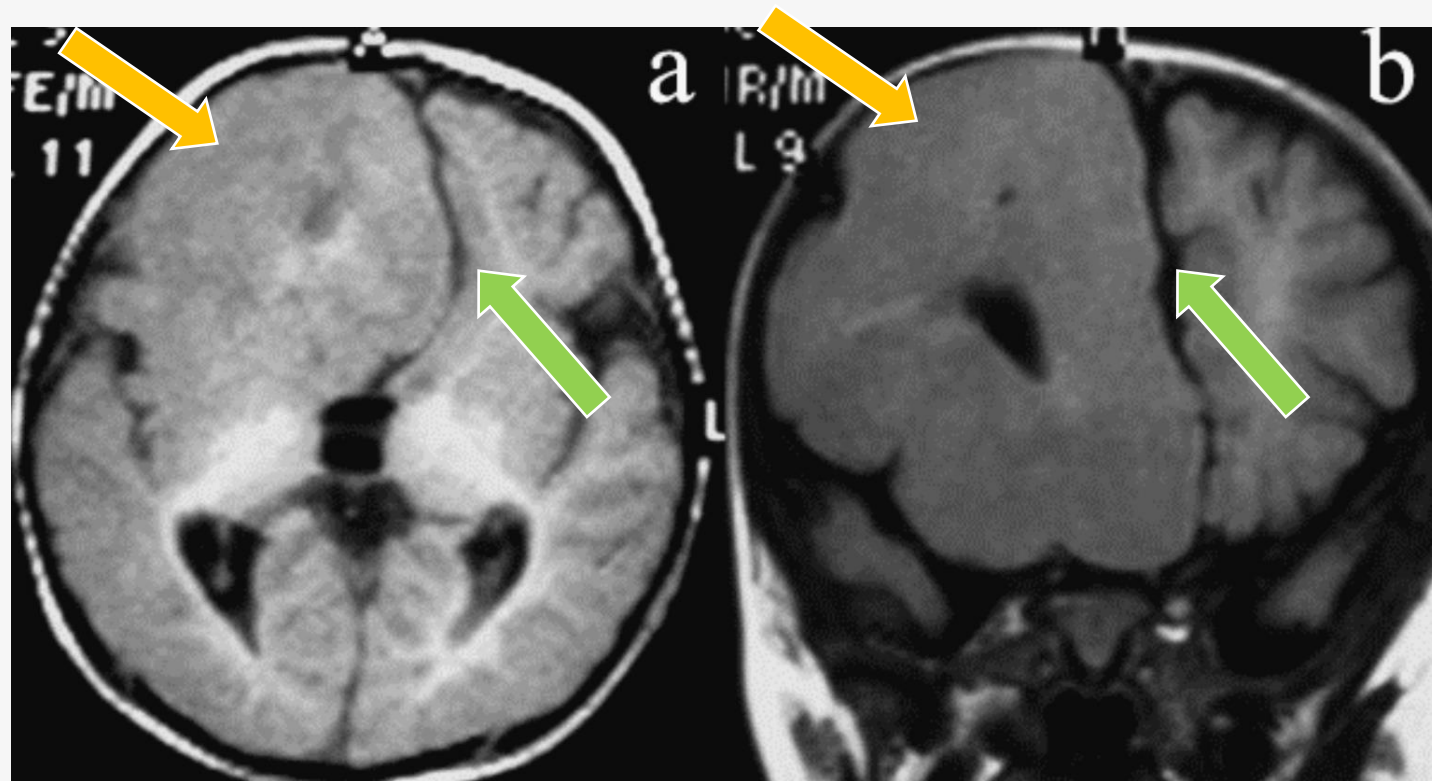
Лисенцефалија је комплетно одсуство (**агирија**) или слаб развој сулкуса и гируса (**пахигирија**) мождане коре

Пахигирија је фокално задебљање и заравњеност кортекса

- Може да постоји комбинација агирије у једном делу коре и пахигирије у другом делу коре
- Често се јавља удружено са агенезом корпуса калозума
- Деца имају тешку интелектуалну ометеност и епилепсију и рано умиру
- Етиологија је непозната



МР снимак приказује глатку површину мозга са задебљалим кортексом и плитке Силвијеве фисуре (стрелице) које дају мозгу карактеристичан изглед броја 8.



Лисенцефалија са хеми-мегаленцефалијом. МР снимак мозга показује промене у десној хемисфери, десни фронтални режањ је посебно увећан, има дезорганизовану, задебљалу кору са губитком кортико-медуларне диференцијације (жута стрелица). Предњи део интерхемисферичне фисуре је померен на супротну страну (зелена стрелица).

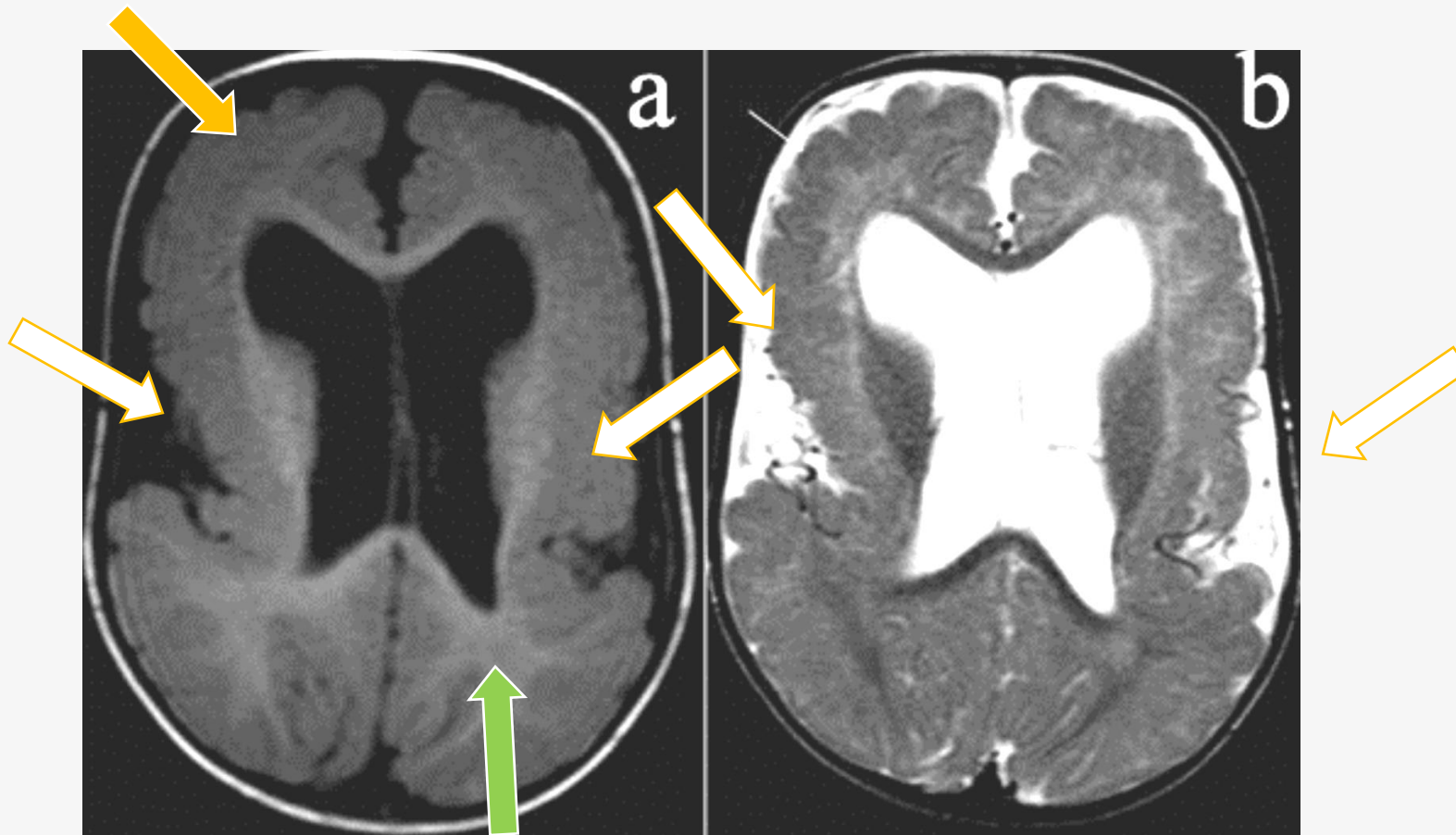
Микрогирија или полимикрогирија

Не-лизенцефаличка кортикална дисплазија

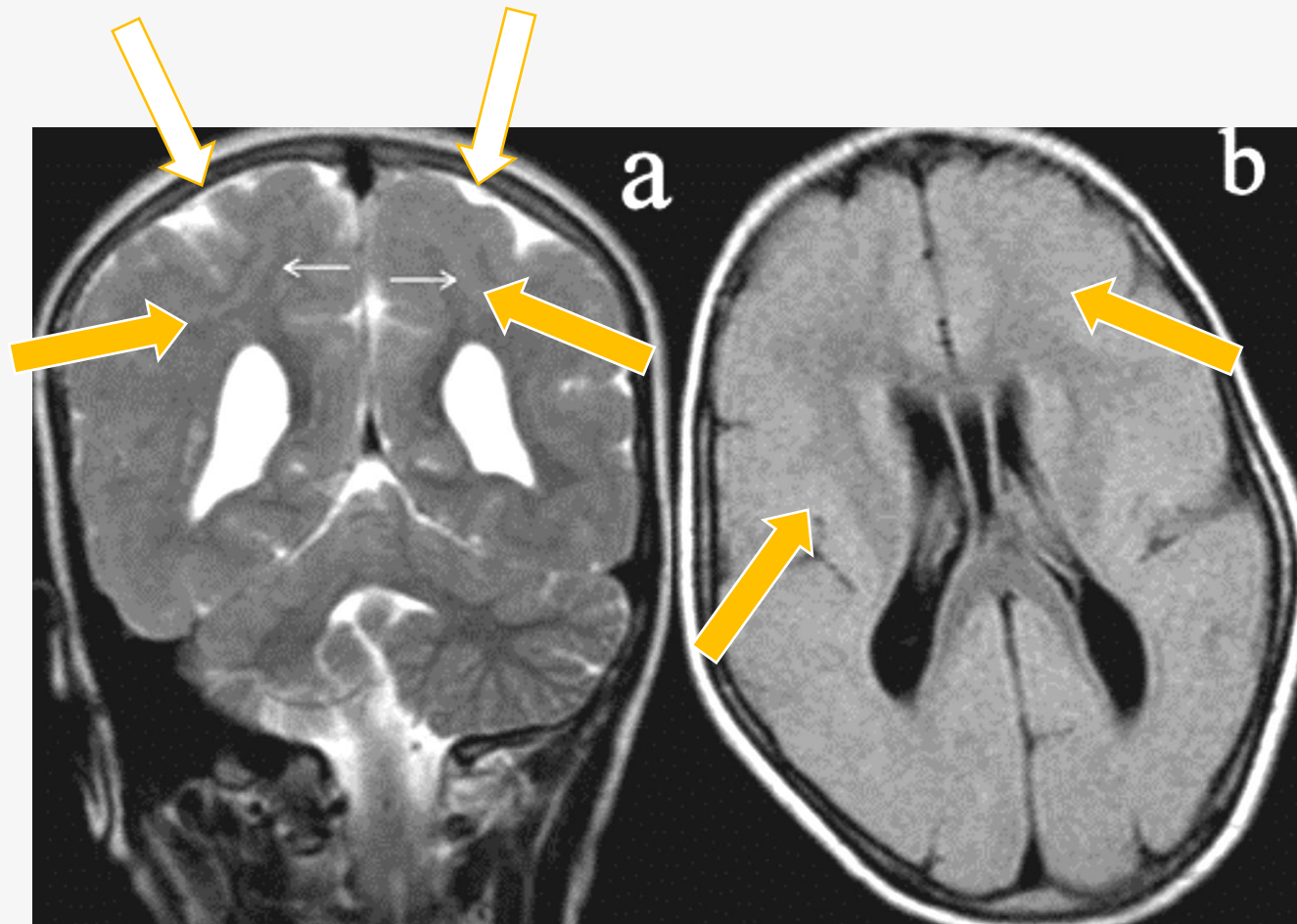
- Микрогирија или полимикрогирија је поремећај код кога се виде мали и слабо формирани гируси
- **Полимикрогирија** је малформација код које је кортекс дифузно задебљан са ирегуларним гирусима и углавном равне површине

Постоји некад тешка интелектуална ометеност али могу да буду присутни и блажи поремећаји, а некад само поремећаји учења

- Узрок је обично интраутерина инфекција



Полимикрогирија. МР мозга. Силвијева фисура је плитка (бела стрелица) што даје мозгу изглед броја 8.
Кора мозга је дифузно задебљала и ирегуларна (жута стрелица), са релативно мало беле масе (зелена стрелица). Граница сиве и беле масе је ирегуларна.

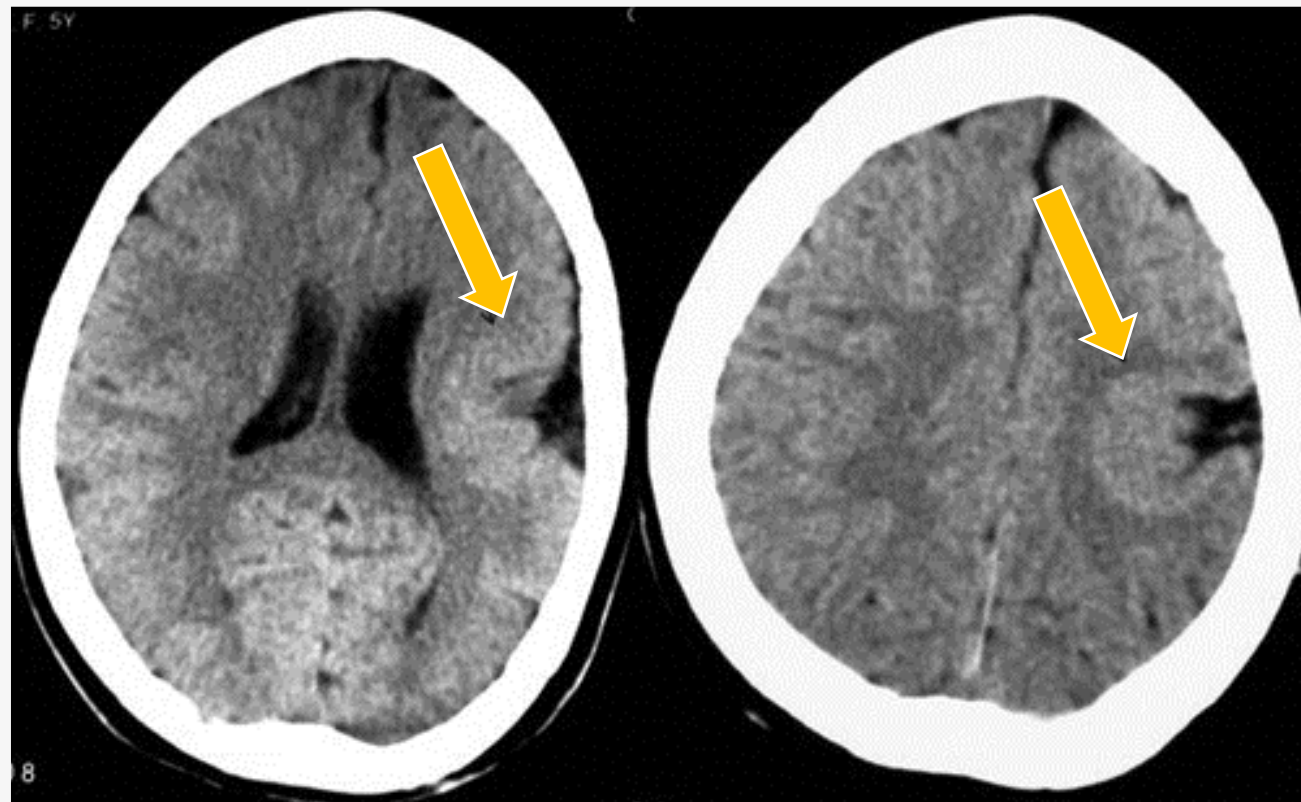


Пахигирија са тракастом хетеротопијом. Постоји мали број плитких сулкуса, док су гируси задебљали (бела стрелица). Постоји и тракаста хетеротопија, у виду трака сиве масе на погрешном месту, у сред беле масе (жута стрелица).

Хетеротопије

Хетеротопија је присуство **нормалних неурона на неодговарајућем месту**

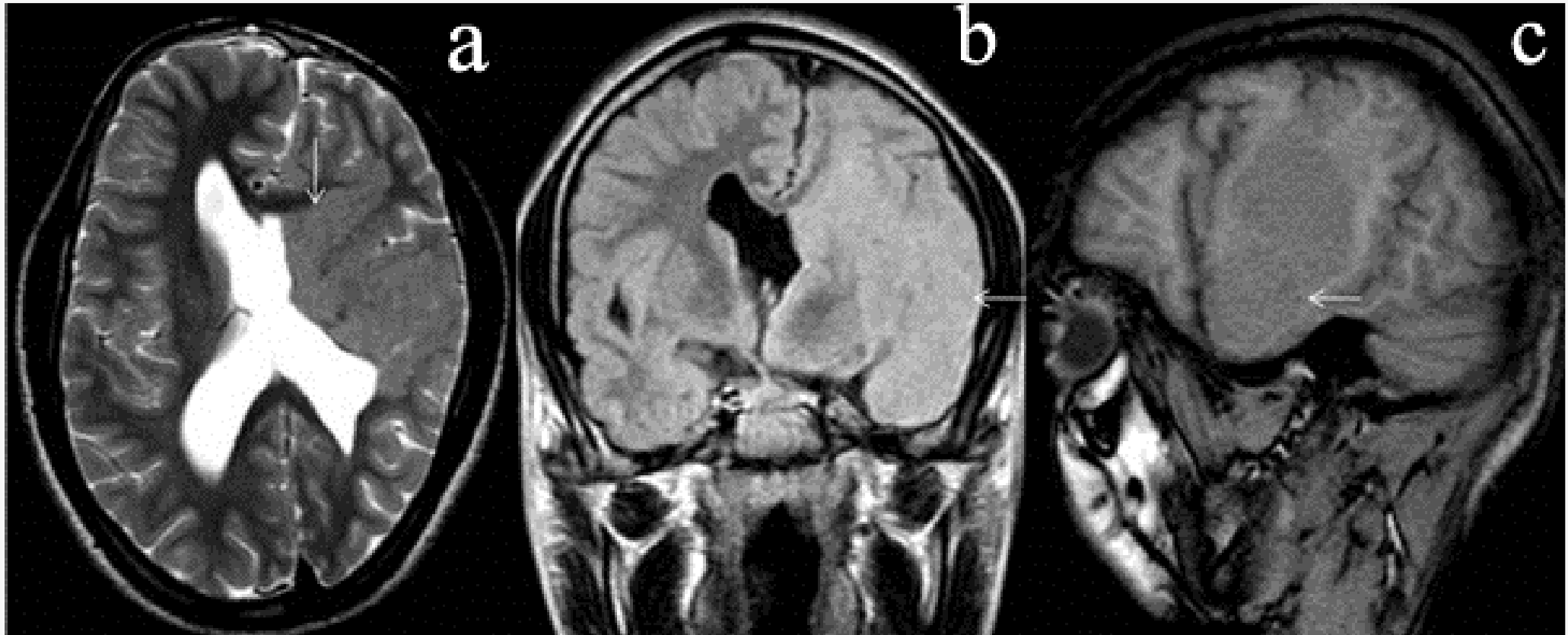
У овим малформацијама постоји поремећај миграције из перивентрикуларне герминалне зоне дуж глијалних радикуларних влакана, те неурони не стижу на циљно место



Фокална кортикална дисплазија. Компјутеризована томографија мозга приказује локализовано задебљање и увлачење дела коре мозга у леви фронтално-паријетални регион, са смањењем беле масе и истакнутим сулкусима (жута стрела).

Хетеротопије

- Чешћи тип је нодуларни, а редак је ламинарни тип
- У првом случају постоје групације сиве масе различите величине, обично субепендимално или супкортикално, фокално или дифузно
- У ламинарном типу постоји трака сиве масе између комора и кортекса
- Хетеротопије могу да протичу асимптоматски, али и са различитим испољавањима, различите тежине
- Некад се хетеротопије испољавају са епилептичким нападима, поремећајима моторике и интелектуалном ометеношћу
- Етиологија је хетерогена



Фокална кортикална дисплазија са масивном хетеротопијом. МР мозга приказује велику творевину сиве масе која иде до бочне коморе (стрелице).

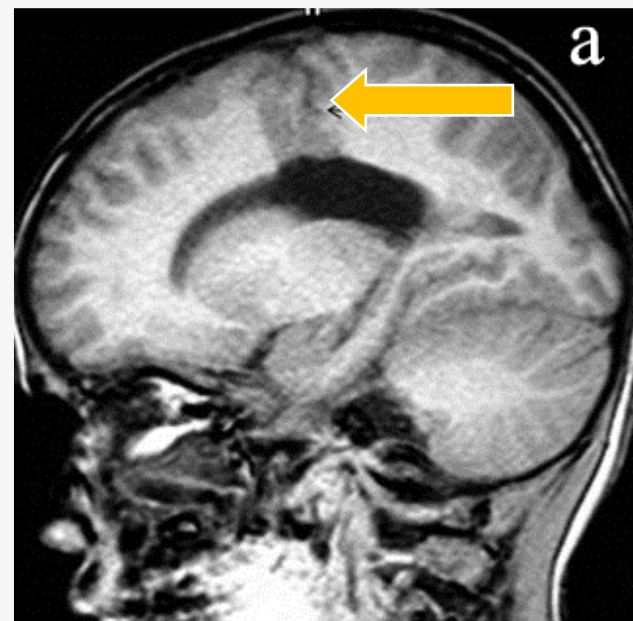
Схизенцефалија (расцеп мозга)

Схизенцефалија је присуство расцепа можданог ткива које иде од комора до пијалне површине мозга пролазећи кроз белу масу и који је оивичен сивом масом

- Малформација може да буде само са једне стране или да буде обострана, затворена или отворена
- У затвореној варијанти су сиве масе оба зида приљубљени један уз други, без ликвора између
- У отвореној варијанти између страна процепа које су међусобно размакнуте постоји ликвор



Једнострани отворена схизенцефалија

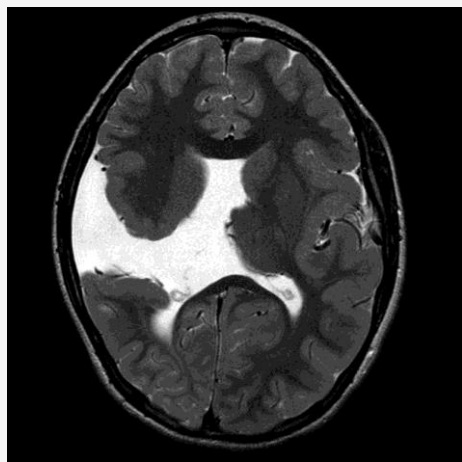


Обострана затворена схизенцефалија

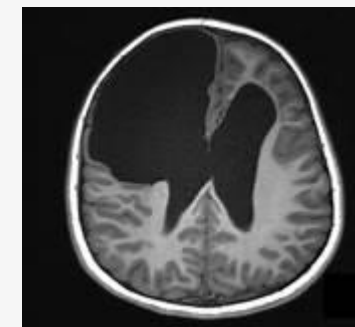
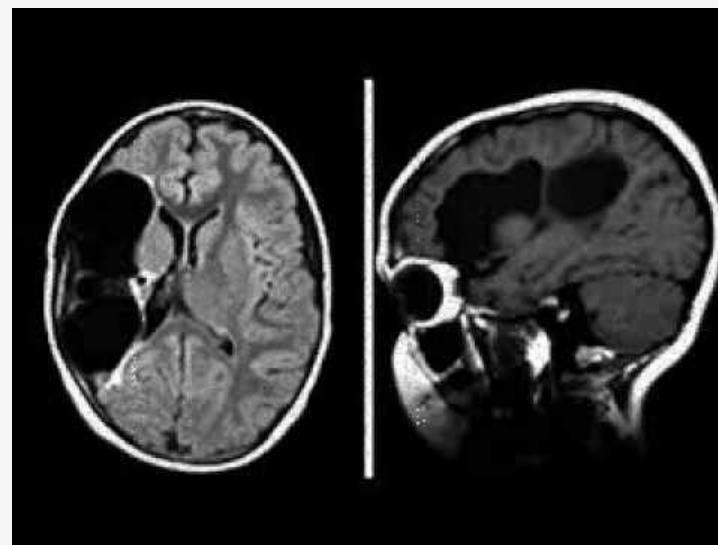
Схизенцефалија

У односу на поренцефаличку цисту где су зидови од глиотичког ткива, у схизенцефалији зид чини сива маса која се не разликује од друге сиве масе кортекса

- Најизраженији симптоми су испади моторике и епилептички напади, а у мањој мери постоје сметње говора
- Постоје и асимптоматске форме



схизенцефалија

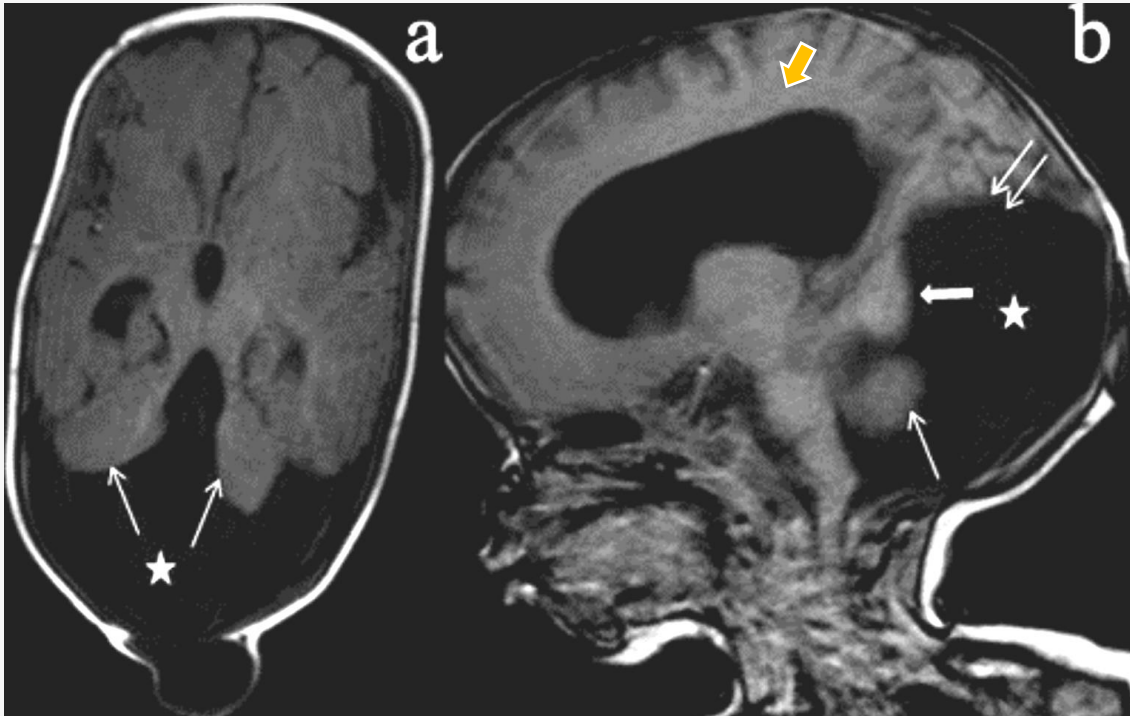


поренцефалија

Поремећаји са хидроцефалијом: Dandy-Walker малформација

Dandy-Walker малформација се састоји од цистичне дилатације четврте možдане коморе, хипоплазије церебелума (хипоплазија хемисфера са парцијалном или комплетном агенезом вермиса) са одизањем тенторијума

- Присутне су и друге конгениталне малформације као што је агенеза корпуса калозума
- Узроци су генетски



Денди-Вокер малформација. Задња лобањска јама је увећана и испуњена великом цистом која је заправо огромна IV možдана комора (звездика). Средишњи део малог мозга, вермис је мали, хипотрофичан (бела стрелица). Церебеларне хемисфере су такође мале и хипопластичне (танка бела стрелица). Постоји хидроцефалус (жута стрелица).

Поремећаји са хидроцефалијом: Dandy-Walker малформација

- У око половине ове деце постоји интелектуална ометеност, од умерене до тешке
- Деца са нормалном интелигенцијом могу да имају специфичне развојне поремећаје школских вештина
- Психомоторни развој ове деце је успорен, нарочито у погледу моторике
- Некад се јављају и спастична парепареза као и епилептички напади, а ретко и сметње слуха и вида
- Диференцијално дијагностички долазе у обзир мега цистерна магна и арахноидна циста задње лобањске јаме где је вермис уредно развијен

Абнормалности неуралне цеви и фузије

- Аненцефалија
- Хидраненцефалија
- Поренцефалија
- Спина бифида
- Менингоцеле и мијеломенингоцеле
- Енцефалоцеле
- Arnold-Chiari малформација



Менингоцеле - екструзија можданих опни (менинги)

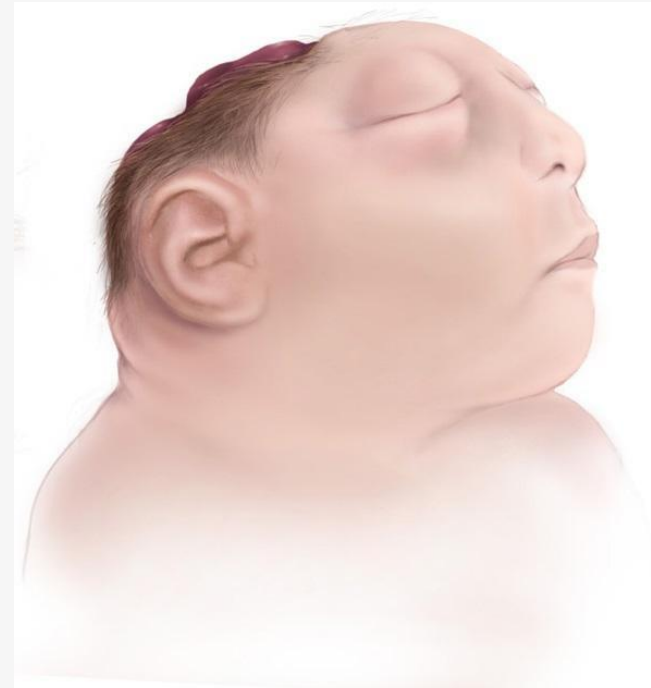
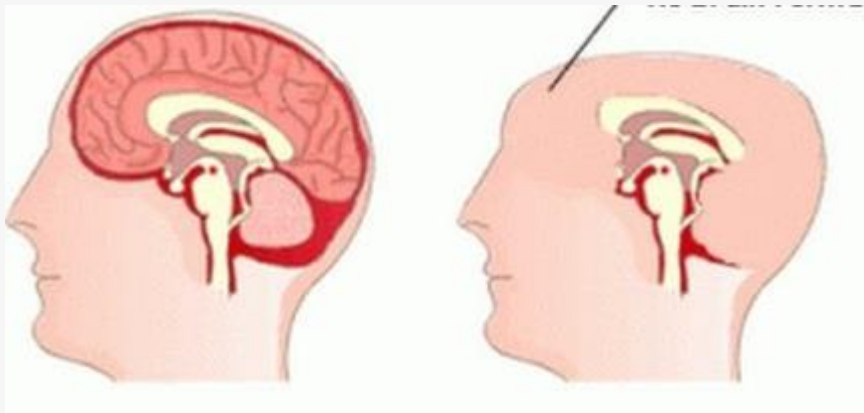
Мијелоцела – екструзија делова кичмене мождине (мијелона)

Енцефалоцела - екструзија делова мозга (енцефалон)

Аненцефалија

Аненцефалија је недостатак развоја лобање и мозга све до понса

- Ова деца се рађају мртва или умиру убрзо после рођења
- Дијагноза се поставља интраутерино ултразвучним прегледом и индикован је прекид трудноће
- Аненцефалија може да буде праћена и другим поремећајима
- Узроци су генетски

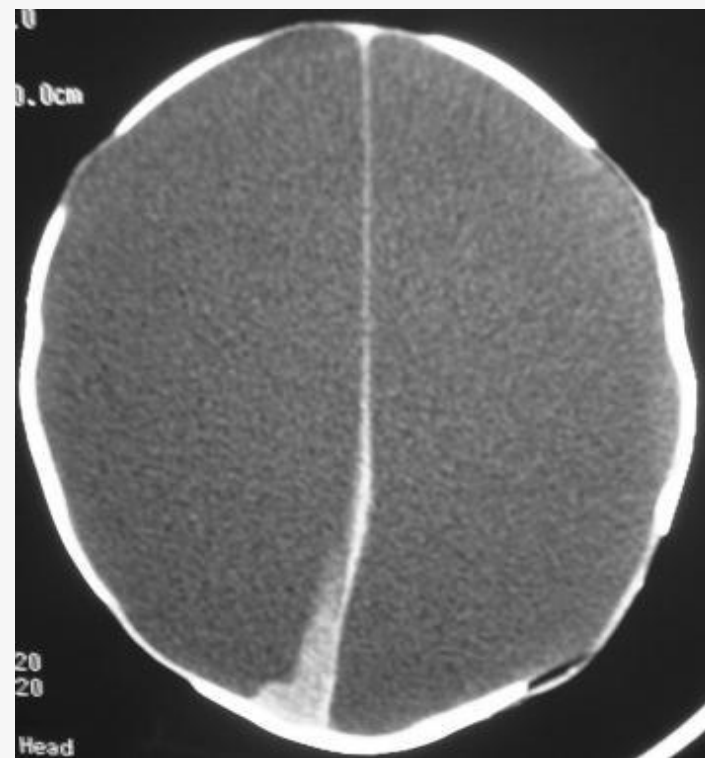




Хидраненцефалија

Хидраненцефалија је одсуство развоја хемисфера и постоји само цистични шпаг

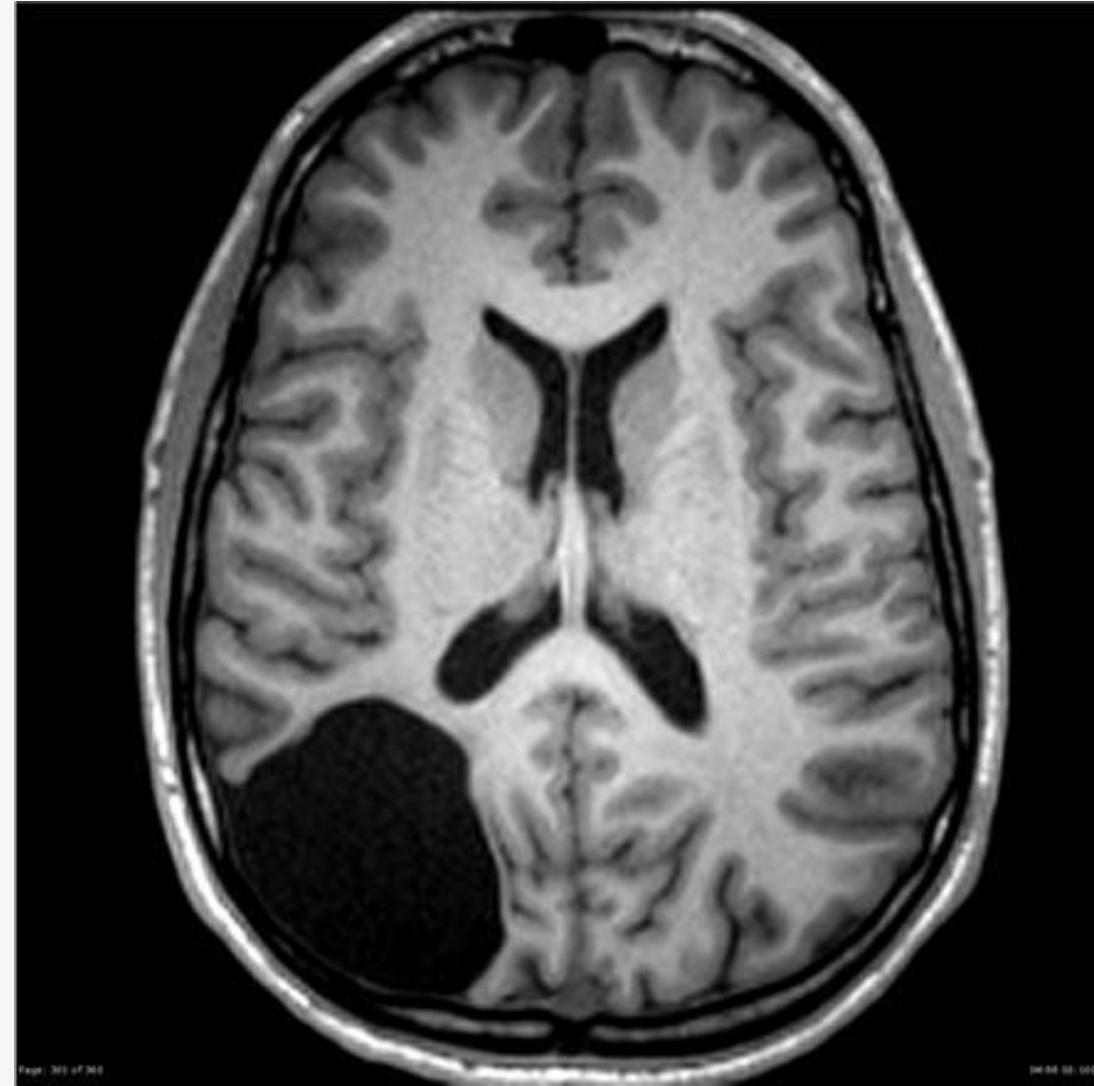
- У почетку делује као хидроцефалија
- Поремећај настаје услед странгулације пупчане врпце са нарушеним дотоком крви и исхемијом



Поренцефалија

Поренцефалија је постојање велике цистичне лезије, а деца су интелектуално ометена и имају епилепсију

- Може да буде присутна и агенеза темпоралног режња. Ова деца рано умиру
- Узрок је неонатална хеморагија услед трауме и исхемија



Спина бифида

Одсуство срастања неуралне цеви

- Абнормалности скелета, гастроинтестиналног тракта, срца и крвних судова, плућа, хернијација дуре матер
- Поремећаји порекла мајке: висока температура, вирусна инфекција, хормонски дисбаланс, недостатак фолне киселине
- Поремећај срастања (фузије) пршљенских лукова је често случајан налаз на рентгенским снимањима кичме - spina bifida occulta

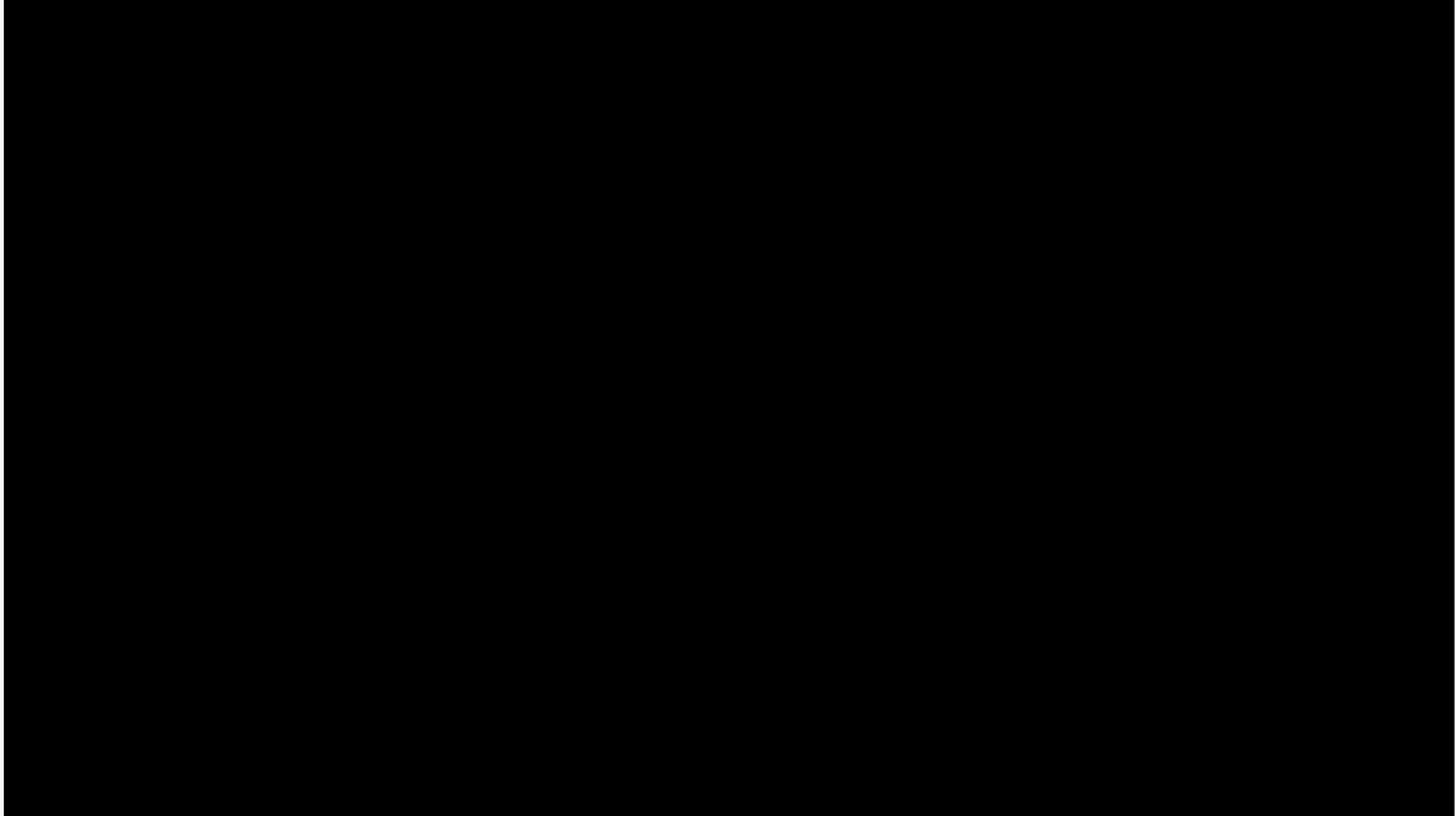


Спина бифида

- Некад се на кожи изнад spine bifide виде ареа покривена длакама или липом, промена пигментације коже или дермални синус
- Некад је кичмена мождина у овом пределу затегнута (diastematomyelia) са слабошћу ногу и поремећајима контрола сфинктера
- Увид у дефицит се може добити ултразвуком или магнетном резонанцом овог предела
- Могућ је хируршки третман ове малформације, чак и интраутерино



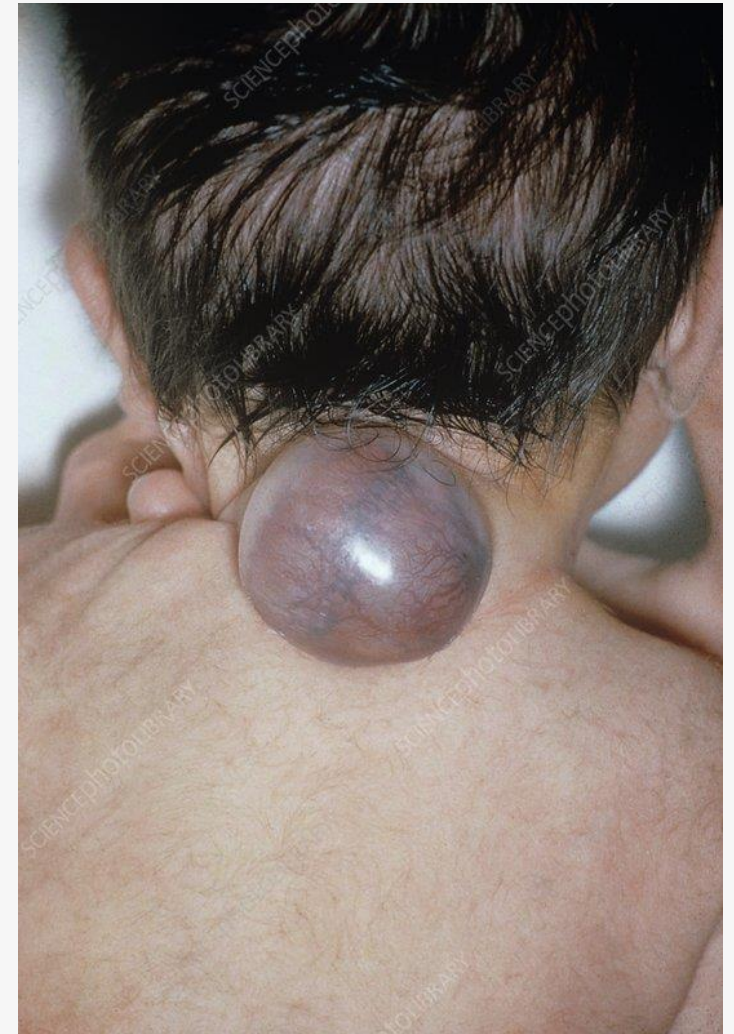
Интраутерино хируршко лечење спине бифиде



Менингоцеле и мијеломенингоцеле

Менингоцеле су екструзија možданих опни (менинги) кроз несрасле пршљенске наставке

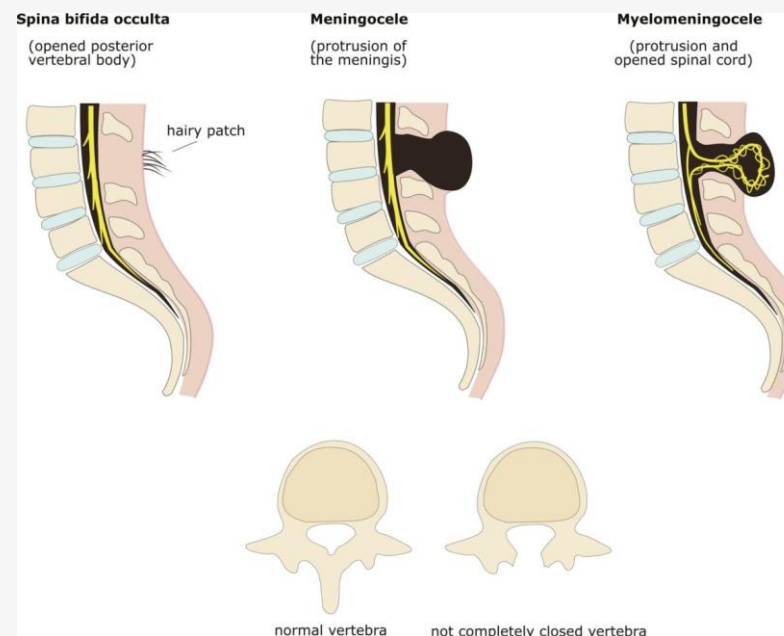
- И менингоцеле и мијеломенингоцеле могу да се јаве на било ком нивоу кичме
- Лумбосакралне менингоцеле су најчешће
- Обично уз хируршку корекцију имају добру прогнозу



Менингоцеле и мијеломенингоцеле

Мијеломенингоцеле су екструзија и менинги и саме кичмене мождине (мијелон) што је знатно тежа малформација и доводи до слабости ногу, поремећаја равнотеже и зглобова ногу и кичме (сколиоза), хипестезије ногу, поремећаја контроле сфинктера са неурогеном бешиком и неурогеним цревима

- Поремећај може да доведе и до хидроцефалуса у случају Arnold-Chiari малформацијом (хернијација маломожданих тонзила кроз форамен магнум)
- Кожа изнад малформације је очувана



Менингоцеле и мијеломенингоцеле

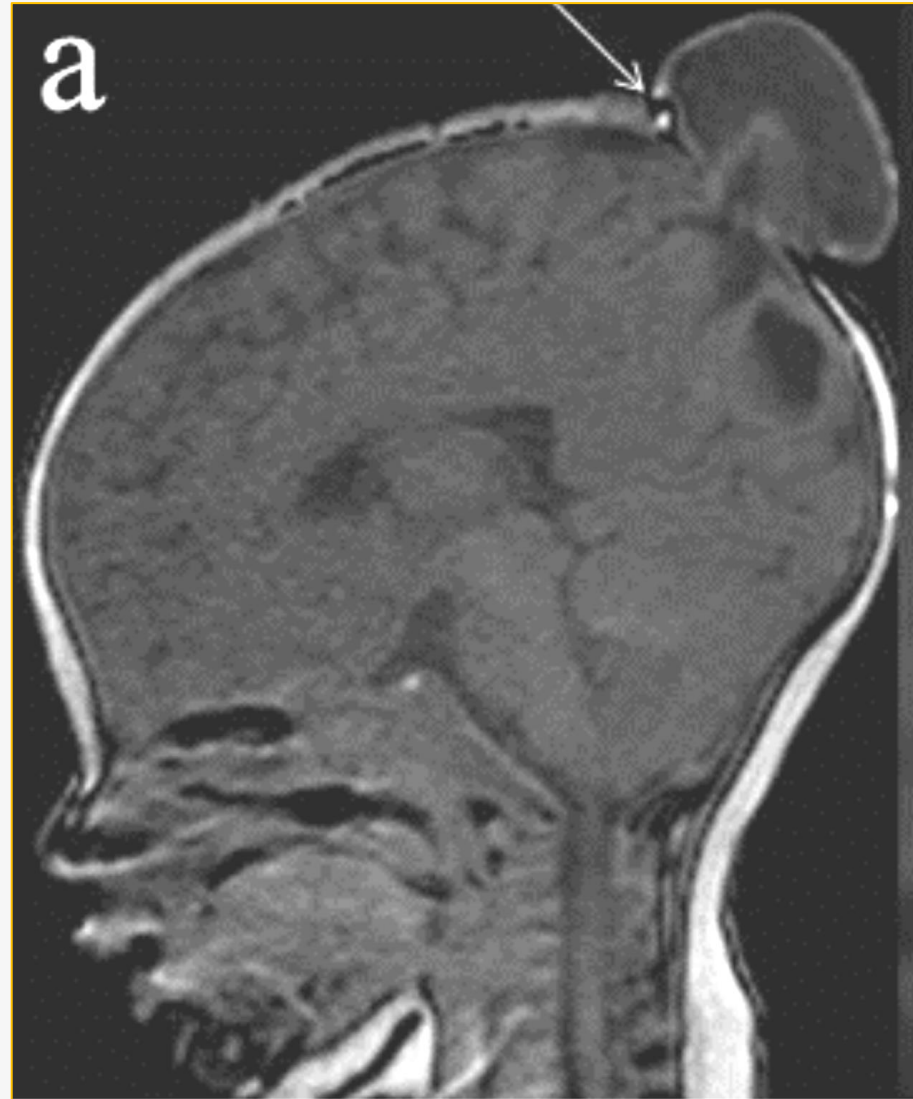
- Примењује се физикална терапија како не би дошло до контрактура зглобова и како би се ојачали ослабљени мишићи
- Потребна је нега коже ради превенције декубитуса
- Често је потребно пласирање уринарног катетера, сталног или интермитентно
- Честе су уринарне инфекције
- За пражњење црева су често потребни лаксативи
- Најтеже су промене код мијеломенингоцеле изнад L3 пршљена: не развијају ход, имају сколиозу, не контролишу сфинтере и често имају и хидроцефалус

Енцефалоцеле (Encephalocele)

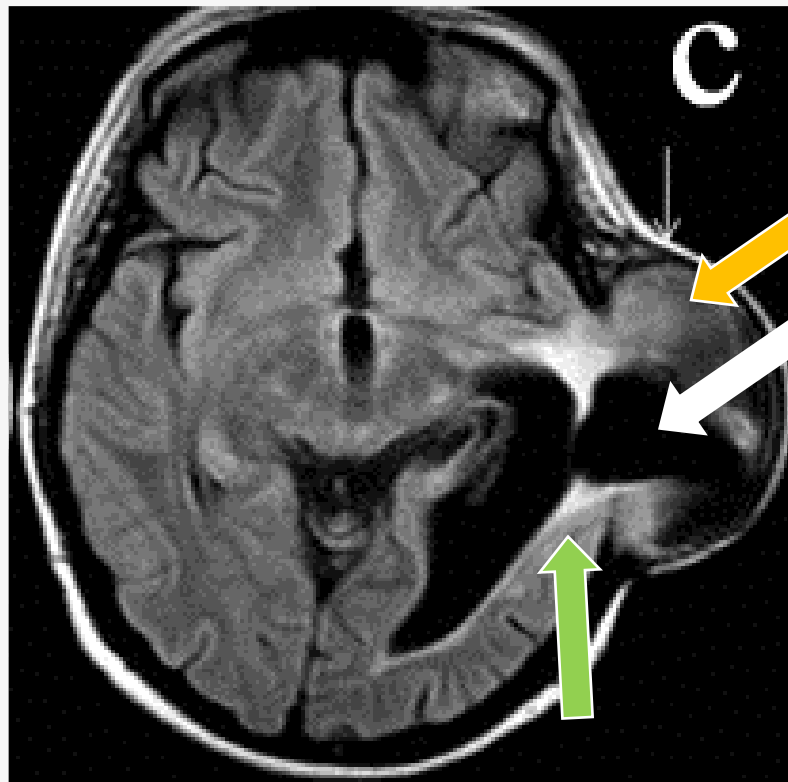
Енцефалоцеле су протрузије мозга и менинги тј. ове структуре су истиснуте пут напоље кроз дефект несрастања лобање у средњој линији

- Варијанте су менингоенцефалоцеле (мозак, ликвор и лептоменинге), менингоенцефалоцистоцеле (лепотоменинге, ликвор, мозак и коморе) и друго
- Енцефалоцеле могу да буду истиснуте пут назад или пут напред
- Задње, окципиталне, су најчешће у Европи и Америци, фронталне у Азији, а могу да буду и паријеталне и темпоралне, ређе назалне
- Често је ова малформација праћена и малформацијама мозга





Паријетална цефалоцела. МР снимак приказује малу паријетелну цефалоцелу која садржи и ликвор и диспластично ткиво мозга

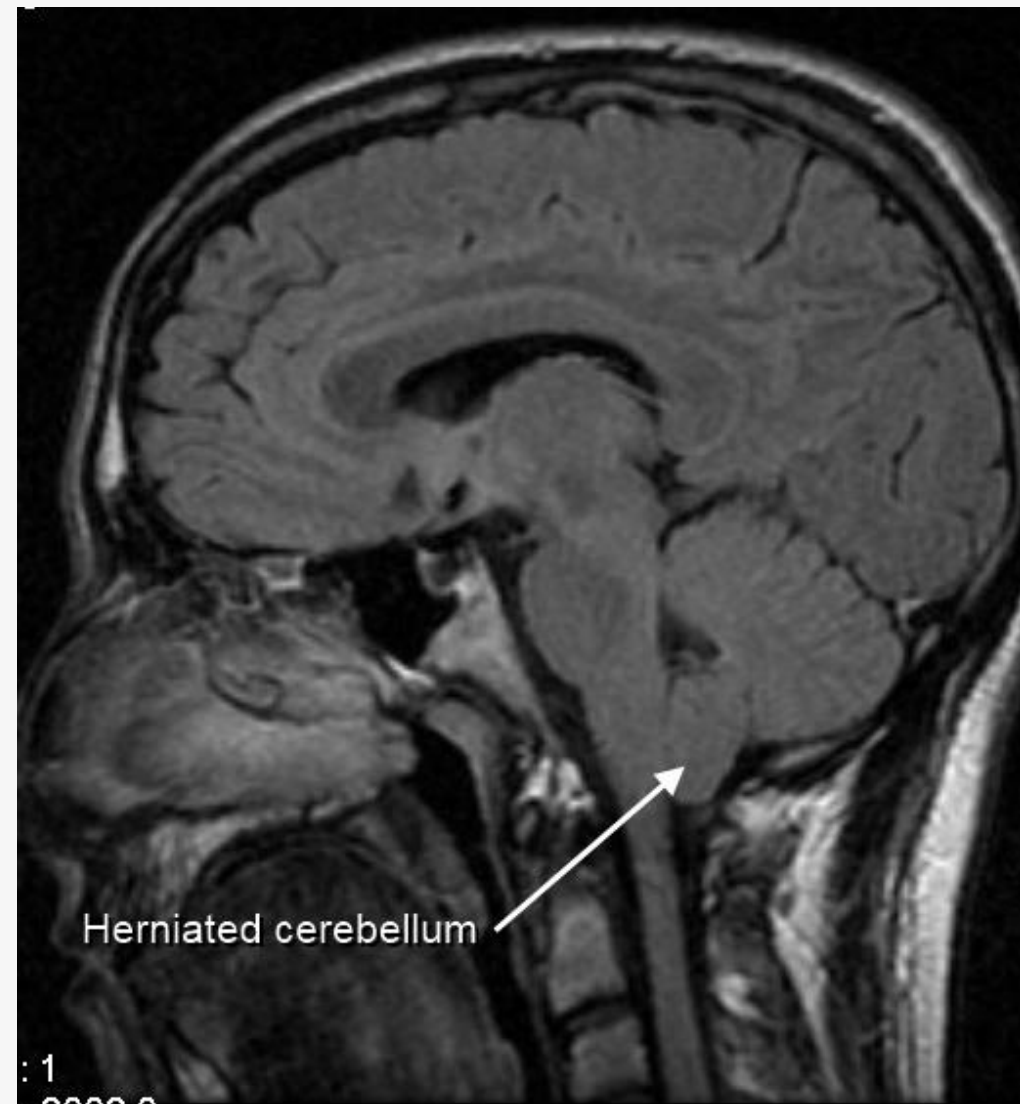


МР снимак. Менинго-енцефалоцела темпоралног режња. Садржи диспластично и дезорганизовано ткиво левог темпоралног режња (жута стрелица) са ликвором (бела стрелица). Такође, истострана бочна комора је дилатирана и деформисана (зелена стрелица).

Arnold-Chiari малформација – тип 1

Спуштање тонзила малог мозга у цервикални канал и хернијација (укљештење) у форамен магнум

- Симптоми обично почињу у адолесценцији или доби одраслог у виду болова у врату и глави, али је могуће да остане асимптоматска
- Нема хидроцефалуса
- Настаје услед конгениталне тонзиларне ектопије, интракранијалне хипотензије, дуготрајног хидроцефалуса, краниовертебралних аномалија као што су базиларна инвагинација, платибазија, атлантоокципитална асимилација
- У 30-60% случајева јавља се и сирингомиелија

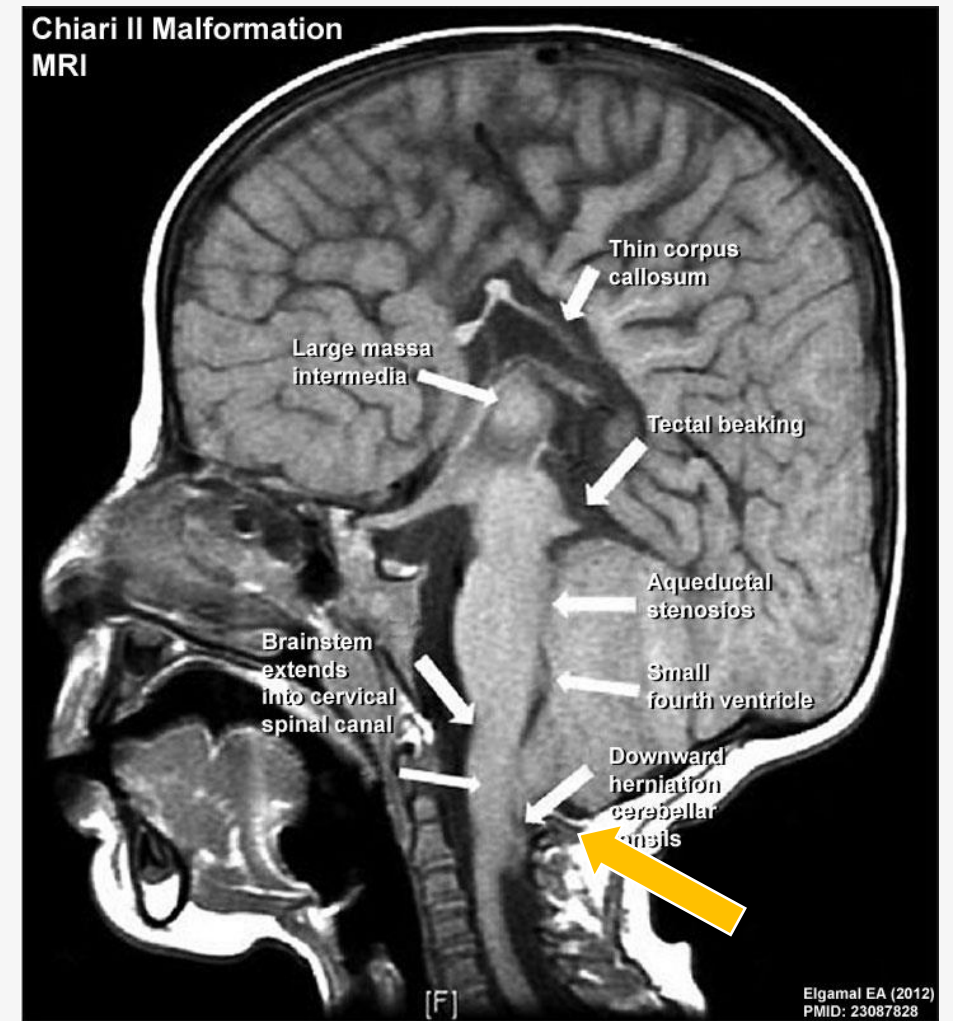


Chiari I. МР мозга. Стрелица показује доње делове церебелума који се спуштају у цервикални канал

Arnold-Chiari малформација – тип 2

У типу 2. ове малформације постоји прогресивни хидроцефалус (у 90%) и мијеломенингоцеле (скоро 100%) са издуживањем 4. možдане коморе и њеном експанзијом у задњој фоси, односно поремећај развоја лобање, дуре мозга, кичме и кичмене мождине

- У цервикални канал су спуштени и мали мозак и делови možданог стабла (понс, медула облонгата)
- Може дати веома озбиљне клиничке слике
- Јавља се и сирингохидромијелија (70-90%)
- Често су удружени и дисгенезија корпуса калозума, хетеротопије и полимикрогирија

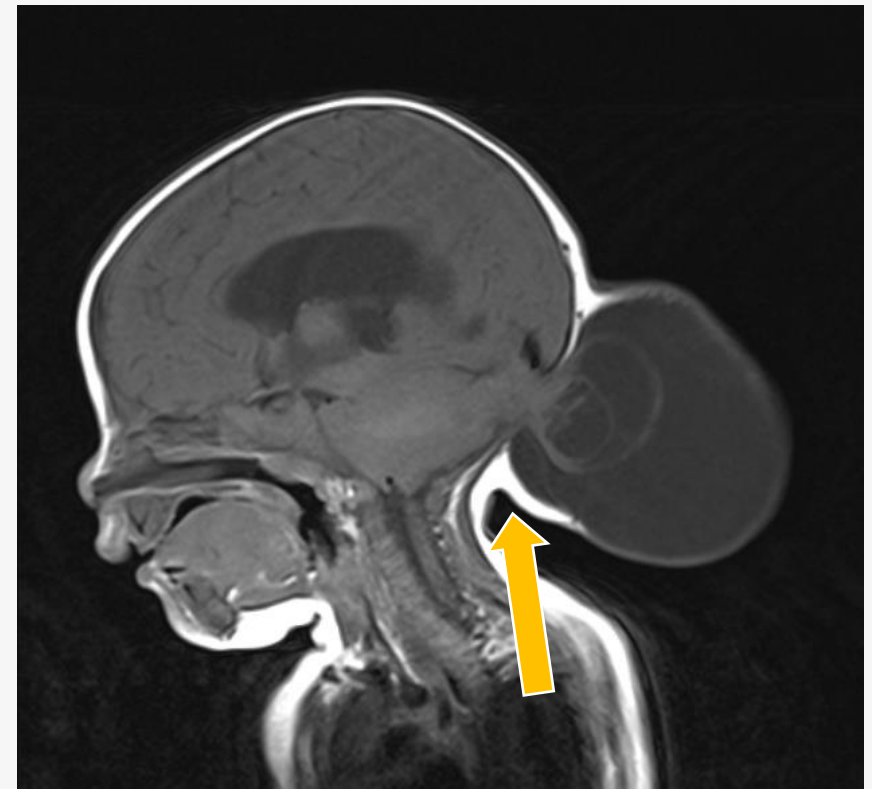


Chiari II. МР мозга. У горње делове цервикалног канала силазе и делови продужене мождине и церебелума

Arnold-Chiari малформација – тип 3

- У Кјари малформацији тип 3. постоји малформација по типу 2. али постоји и енцефалоцела, будући да кроз дефект кости ниско окципитално или високо цервикално протрудирају делови малог мозга, možданог стабла или чак окципитално режањ, са меингама
- Ово је најређа и најтежа форма, симптоми се јављају рано и могу бити животно-угрожавајући

МР мозга. Снимак показује окципиталну менингоенцефалоцелу. Део садржаја задње лобањске јаме – церебеларна хемисфера и менингее - пролазе кроз дефект у десној окципиталној кости и формирају цистичну структуру



Arnold-Chiari малформација – тип 4

Овде постоји некомплетан или
недовољно развијен церебелум
(церебеларна хипоплазија)



Стрелица приказује преостали делић церебелума

Неурокутани синдроми

Неурокутани синдроми

Неурокутани синдроми се карактеришу истовременим присуством промена на кожи и у мозгу, као и променама на ретини те отуда и назив. Ове болести се још називају и факоматозе, од грче речи *phakos* - белег на рођењу (флека)

- Туберозна склероза
- Неурофиброматоза
- Стурџ-Вебер-ов синдром
- Фон Хипел-Линдау синдром

Неурокутани синдроми

У основи удружености поремећаја ЦНС-а и кожних манифестација мачауо се њихово заједничко ембрионално порекло из ектодерма.

Поред ЦНС-а, ока и коже, захваћени су и ПНС, и други органи: бубрези, срце, плућа ...

Типична клиничка слика: кожне промене, епилепсија, интелектуална ометеност и појава тумора разних органа

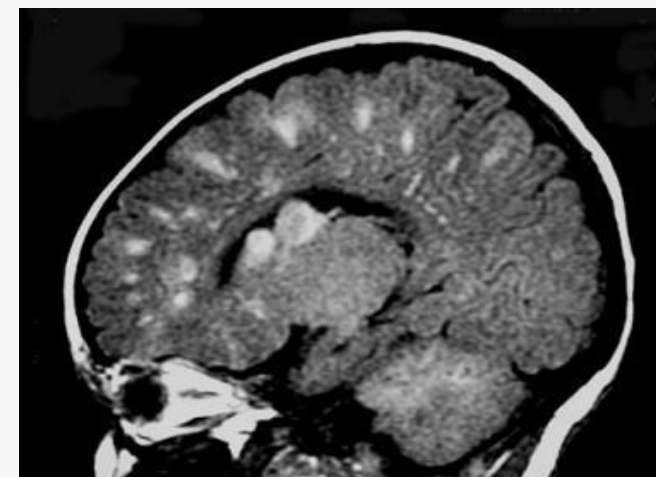
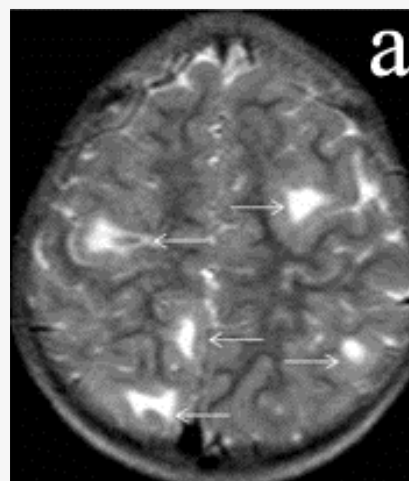
Туберозна склероза (Bourneville-ова болест, комплекс туберозне склерозе, епилоиа)

Етиологија и епидемиологија

Туберозна склероза је наследна, **аутозомно доминантна** неурокутана болест која захвата мултипле органе (мозак, кожа, очи, бубрези, срце и плућа)

- Мутације на TSC1 гену на хромозому 9 или 16, који енкодирају протеине хамартин и туберин а имају улогу тумор-супресорних гена
- Поред породичне појаве, честе су, у преко 50% случајева, и спонтане мутације
- У основу поремећај миграције, пролиферација и диференцијације ћелија са настанком: развојни поремећај неурогенете и миграције неурона

МР мозга приказује бројне кортикалне тубере и пар субепендималних нодула



Туберозна склероза (Bourneville-ова болест)

Патофизиологија

Најизраженије су промене мозга, коже, ока (ретина), бубрега и срца али могу да захвате и друге органе и ткива

- У мозгу се виде промене у кортексу у виду **тубера** (отуда назив болести) који су блеђе области коре са нарушеном хистолошком структуром, накупинама гигантских ћелија и астроцита
- Такође постоје и **субependимални чворићи** настали од накупина астроцита и гигантоцелуларни тумори који протрудирају у коморе и имају изглед „капи свеће“
- **Хамартоми** су локалне малформације настале услед абнормалне мешавине ћелија и ткива (осим мозга, могу се јавити и у другим органима – плућа, дојка, дебело црево)

Туберозна склероза (Bourneville-ова болест)

Клиничка слика

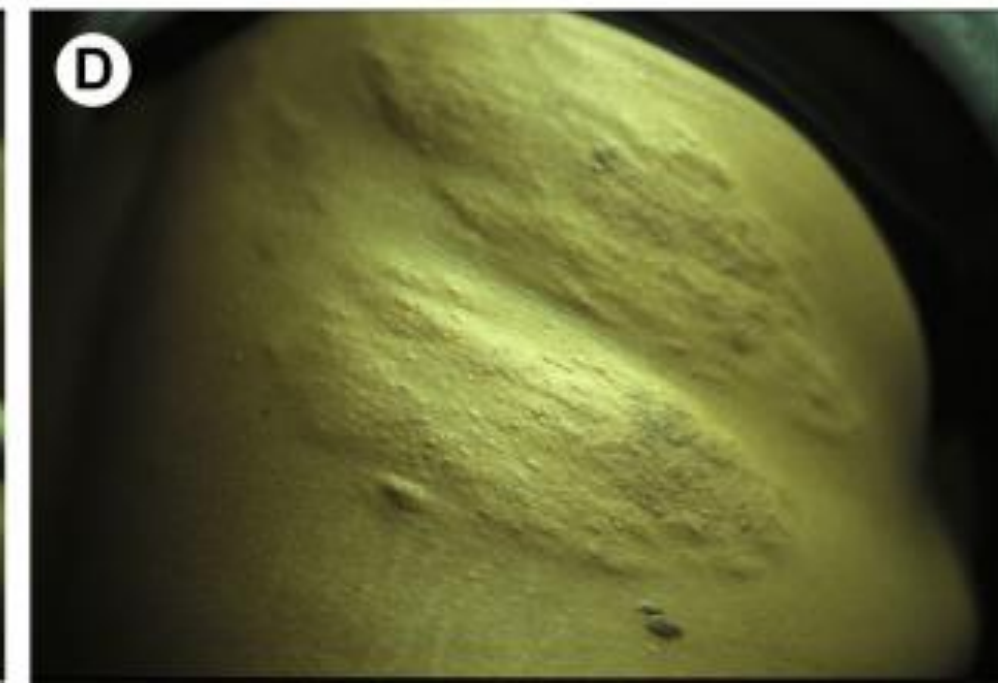
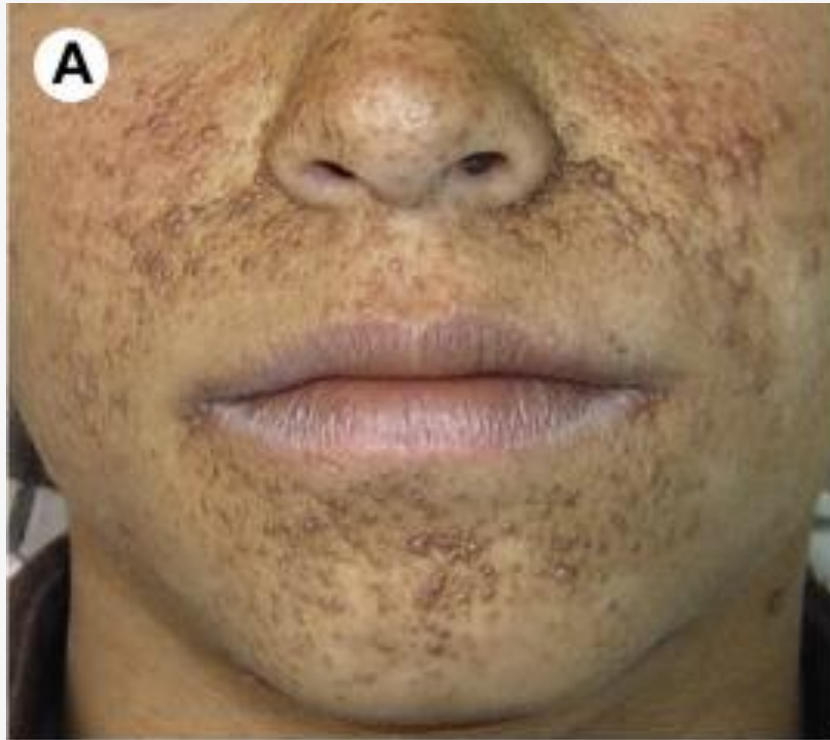
- Кожне промене су типичне, мада могу да недостају
- Најтипичнија промена је **adenoma sebaceum**, хамартом лоциран на образима и назолабијалним браздама
- Постоје и фиброми ноктију, арее депигментације које могу да захвате и косу, промене по типу шагринске коже на леђима - кожа је грубља и дисколорисана
- Посумњати на ову болест ако код малог детета детектујемо ≥ 3 хипомеланинске мрље веће од 5 mm у пречнику



adenoma sebaceum







Туберозна склероза (Bourneville-ова болест)

Клиничка слика

- Болесници често имају епилепсију, интелектуалну ометеност и аутизам
- На ретини могу да се виде приликом офталмолошког прегледа тумори по типу хамартома
- Бубрежне промене у виду циста и ангиомиолипома могу да доведу до бубрежне инсуфицијенције
- Јављају се и рабдомиоми срца са срчаном инсуфицијенцијом
- Промене на плућима су чешће код жена

Туберозна склероза (Bourneville-ова болест)

Дијагноза

- Најбољи увид у možдане промене даје магнетна резонанца (MP)
- Потребан је детаљан дерматолошки преглед
- Треба испитати и друге органе где су промене честе као што су срце, бубрези и плућа
- Генетско испитивање треба да покаже постојање мутација за хамартин или туберин

Лечење и прогноза

- Терапија туберозне склерозе је још увек само симптоматска (антиепилептици и друго)
- У развоју имуносупресивни лекови са антипролиферативним дејством за неке индикације



Неурофиброматоза (Von Recklinghausen-ова болест)

Етиологија и епидемиологија

Хетерогена наследна група болести које се преносе **аутозомно доминантно**

- Главна испољавања неурофиброматозе су тумори централног и периферног нервног система и других органа
- Описују се три типа болести:
 - неурофиброматоза тип 1 (NF1: 96%), продукт гена неурофибрин
 - неурофиброматоза тип 2 (NF2: 3%), продукт гена мерлин
 - шваноматоза (SWN: 1%), мутирани гени SMARCB1 и LZTR1
- Сва три типа имају поремећај супресије тумора
- Преваленца NF1 широм света је 1:2500 до 1:3500 опште популације
- Преваленца урођене мутације NF2 је 1/33000 на рођењу, али неки случајеви развијају мозаицизам

Неурофиброматоза 1	Неурофиброматоза 2
• 6 кожных мрља боје беле кафе већих од 5 mm пре или већих од 15 mm након пубертета • Пеге у аксиларним и ингвиналним регионима • Оптички глиом • 2 неурофиброма или плексиформни неурофибром • Сродник 1. степена са NF 1 • 2 Лишова нодула (хамартоми дужице) • Лезије костију	• Обострани тумор VIII кранијалног нерва • Сродник 1. степена са NF 2 или унилатералним тумором VIII кранијалног нерва, или • Сродник 1. степена са NF 2 и било која од два од: неурофибром, шваном, глиом или јувенилно замућење сочива

Неурофиброматоза тип 1 (NF1)

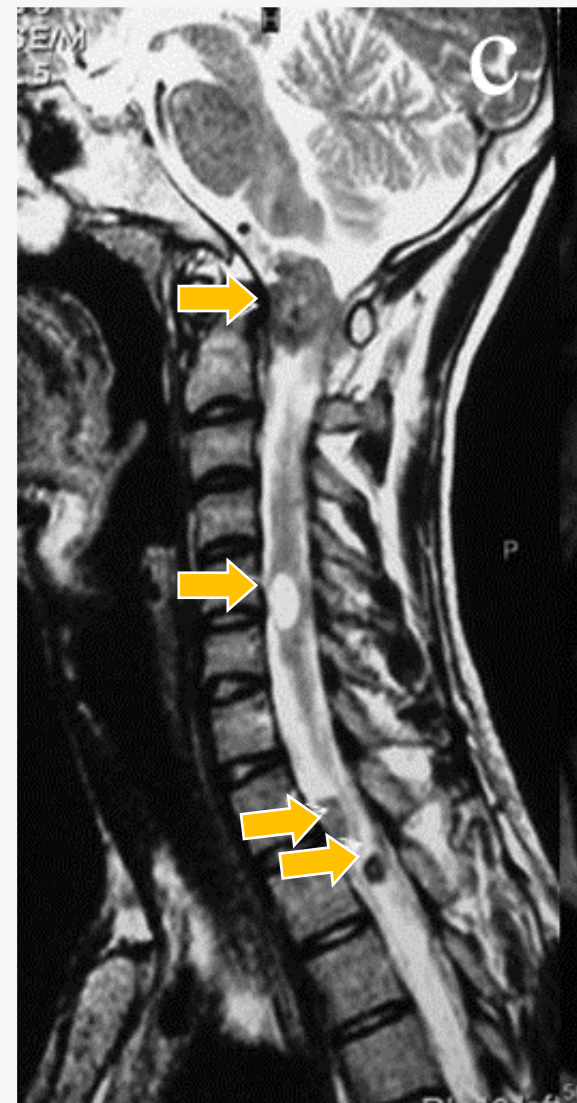
- Тип 1 се преноси геном на хромозому 17 са пенетрантношћу од 98-100%
- У половине болесника постоје **de novo** NF1 мутације, а могућ је и **мозаицизам**, када мутација захвата само неки број ћелија (mosaic neurofibromatosis type 1 - MNF1)

NF1 се карактерише кожним променама у виду **мрља боје беле кафе (café au lait)**, **неурофибромима** или **плексиформним неурофибромима** и чворићима на дужици (хамартоми ириса)

Неурофиброматоза тип 1 (NF1)

- Кожне пеге - „**Café au lait**“ **мрље** - овалне, добро ограничене и нешто тамније од околне коже, могу да се јаве било где сем на табанима и длановима, често груписане у аксилама и ингвинуму
- Прве кожне промене се често виђају већ на рођењу али се умножавају првих година, а остале манифестације се појављују касније
- У **мозгу** настају **глиоми оптичког живца, менингеоми и шваноми**; ови тумори су бенигни, међутим, тумори у пределу хијазме могу да доведу до оштећења вида, такође може да се јави стеноза акведуктуса, сколиоза, дисплазије тибије, феохромоцитом и карциноми
- Често се јавља артеријска хипертензија, стенозе и оклузије великих крвних судова мозга и промене по типу Моуа-моуа

Неурофиброматоза тип 1 (NF1)



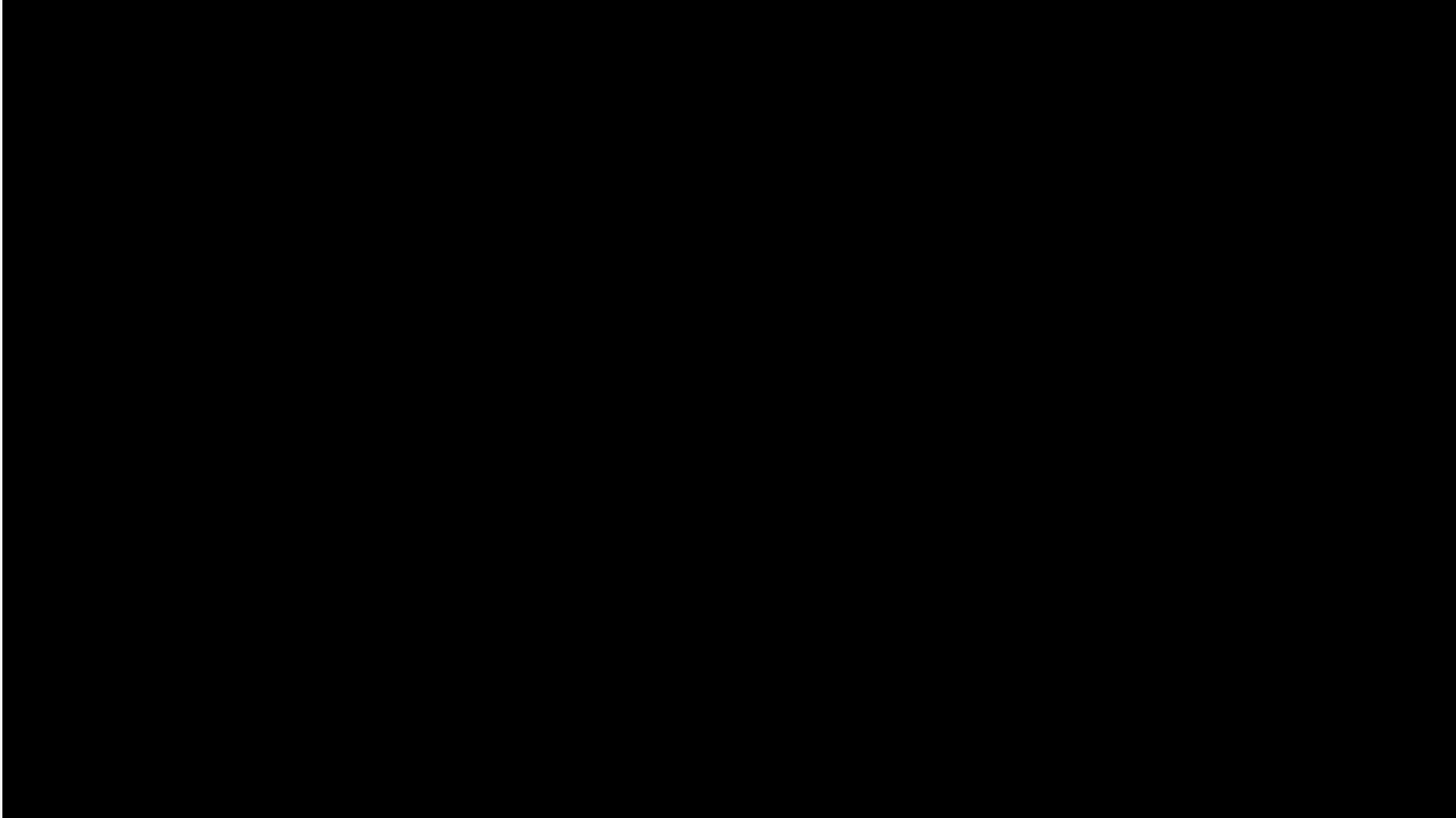
NF1. МР вратно-торакалног дела кичме приказује бројне интрадуралне екстрамедуларне неурофиброме (жуће стрелице).

Неурофиброматоза тип 1 (NF1)

- Код мањег броја деце може да јави интелектуална ометеност, али су знатно чешћи поремећаји учења
- У око половине деце са Типом 1 неурофиброматозе постоје сметње говора
- Епилепсија се јавља у око 7% ове деце, а некад се јавља и васкулопатија и сколиоза
- Из неурофиброма може да настане малигни тумор овојница периферних нерава што је и најчешћи узрок смрти код ових болесника

Неурофиброматоза тип 1 (NF1): случај

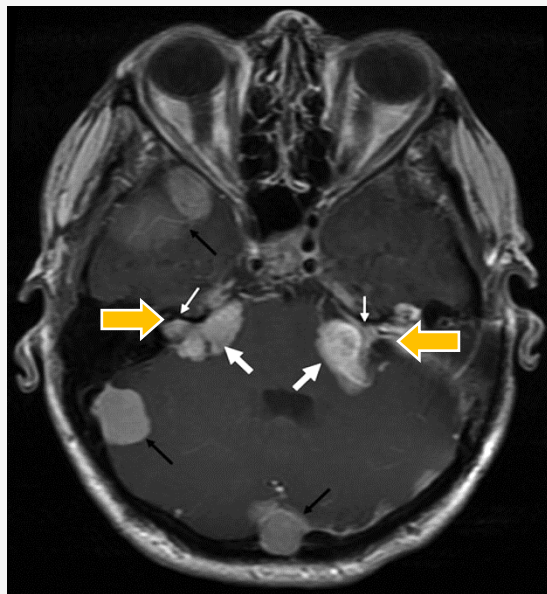
<https://www.youtube.com/watch?v=sSJKBNVqHcs>



Неурофиброматоза тип 2 (NF2)

Наслеђивање аутозомно доминантно геном за туморски супресор на хромозому 22

- Овај тип је ређи од Типа 1
- Најкарактеристичнији обострани тумори-шваноми **нервуса вестибулариса** у понтоцеребеларном углу са постепеним развојем оштећења слуха
- Шваноми могу да се јаве и на другим кранијалним и периферним живцима



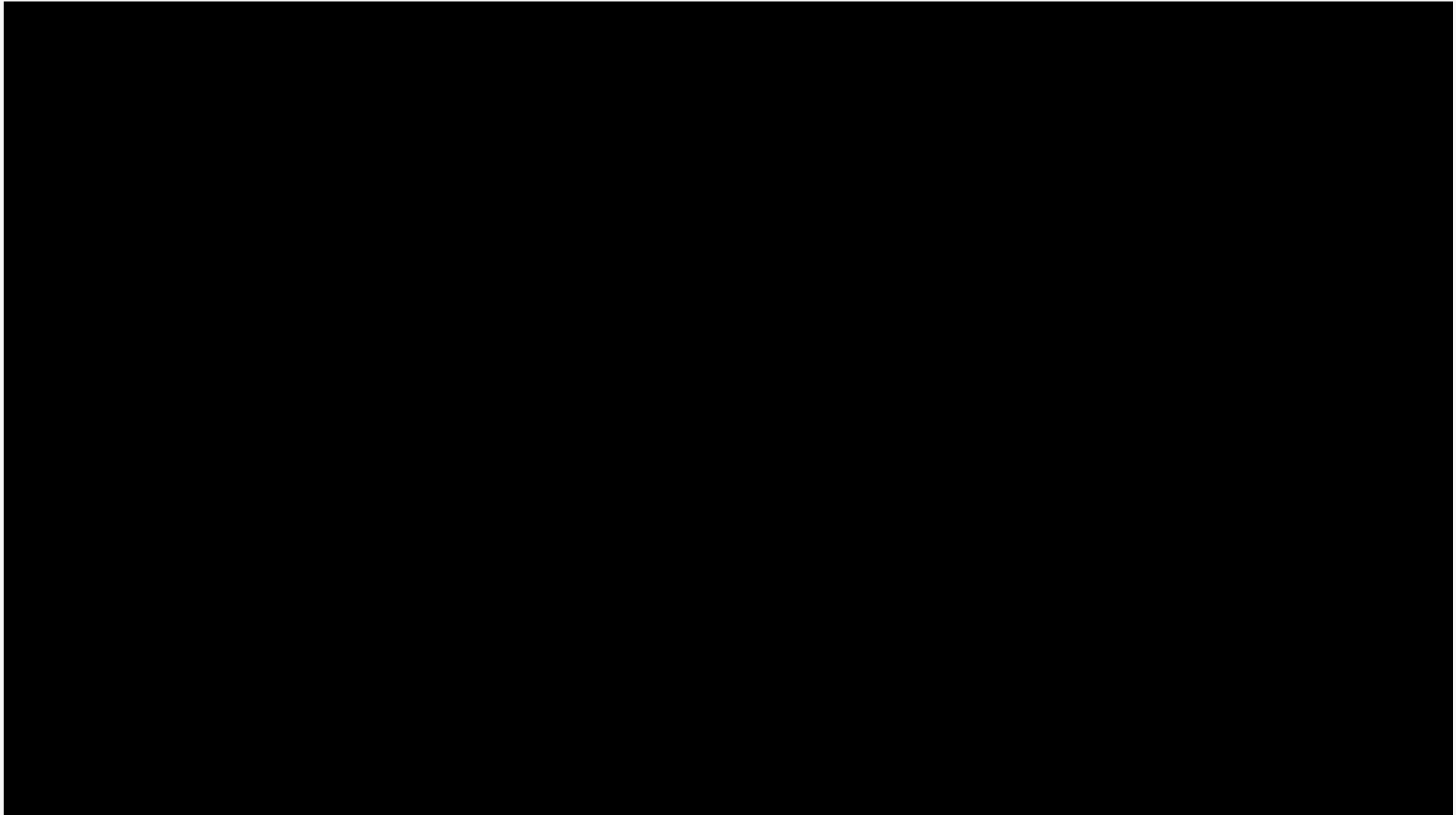
МР мозга приказује неколико већих туморских маса које се пребојавају након давања контраста (гадолинијум), а налазе се у оба понтоцеребеларне угла (жута стрелице).

Неурофиброматоза тип 2 (NF2)

- Сметње почињу типично у другој деценији
- Срећу се и кранијални и спинални менингеоми и епендимоми
- Коже промене су мање изражене
- Café-au-lait мрље које испуњавају NF1 критеријуме су присутне само у око 1% оболелих од NF2
- Више од 50% болесника имају de novo мутације, а једна трећина има мозаицизам

Неурофиброматоза тип 2 (NF2): случај

https://www.youtube.com/watch?v=cCPwF_9cvp4



Неурофиброматоза

Дијагноза

- Поставља се на основу типичних клиничких карактеристика и евентално генетског испитивања
- Прегледом могу да се у NF1 нађу карактеристичне промене и код родитеља али су у око 50% случајева у питању нове мутације
- МР се користи за доказивање интракранијалних тумора
- Када се зна тип патолошке мутације могућа је пренатална дијагностика

Лечење и прогноза

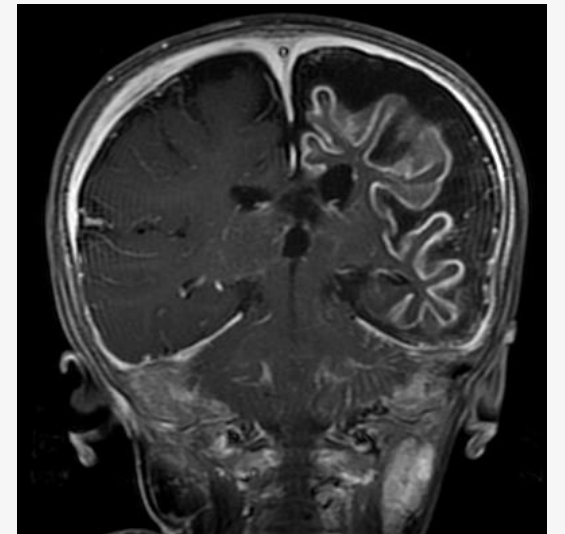
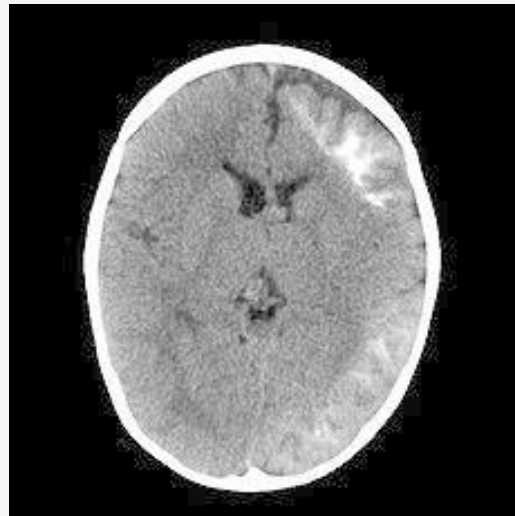
- Терапија солитарних кожных и поткожних тумора у NF1 је хируршка, ретко зрачна, али уклањање плексиформних неурофиброма обично није задовољавајуће
- Неоходна је комплетна ресекција малигних тумора овојница периферних нерава
- Оптички глиоми имају бениган ток и не оперишу се
- Оболели од NF1 просечно живе 8 година краће
- Рана смрт је обично последица васкулопатија и малигних тумора
- Оба типа се симптоматски третирају према испољавањима (бол, епилептички напади, ...)

Шваноматоза

Шваноматоза се испољава само мултиплим шваномима на кранијалним и спиналним нервима, а клиничка слика се испољава знацима компресије на нерве и ткива, често праћене болом и трњењем

Sturge-Weber синдром

- Sturge-Weber синдром је васкуларна конгенитална малформација крвних судова мозга са невусом на лицу боје Порто вина („nevus flammeus“), малформацијом лептоменингеалних крвних судова и хороидним „ангиомом“ ока (који често доводи до глаукома)
- Невус фламеус се налази обично на кожи у дерматому офталмичке гране нервуса тригеминуса
- Ангиом је лептоменингеална венска ангиоматоза са исте стране мозга (окципитално или постериорно паријетално), обично са хемипарезом, хомонимном хемианопсијом и епилептичким нападима већ у првим годинама живота



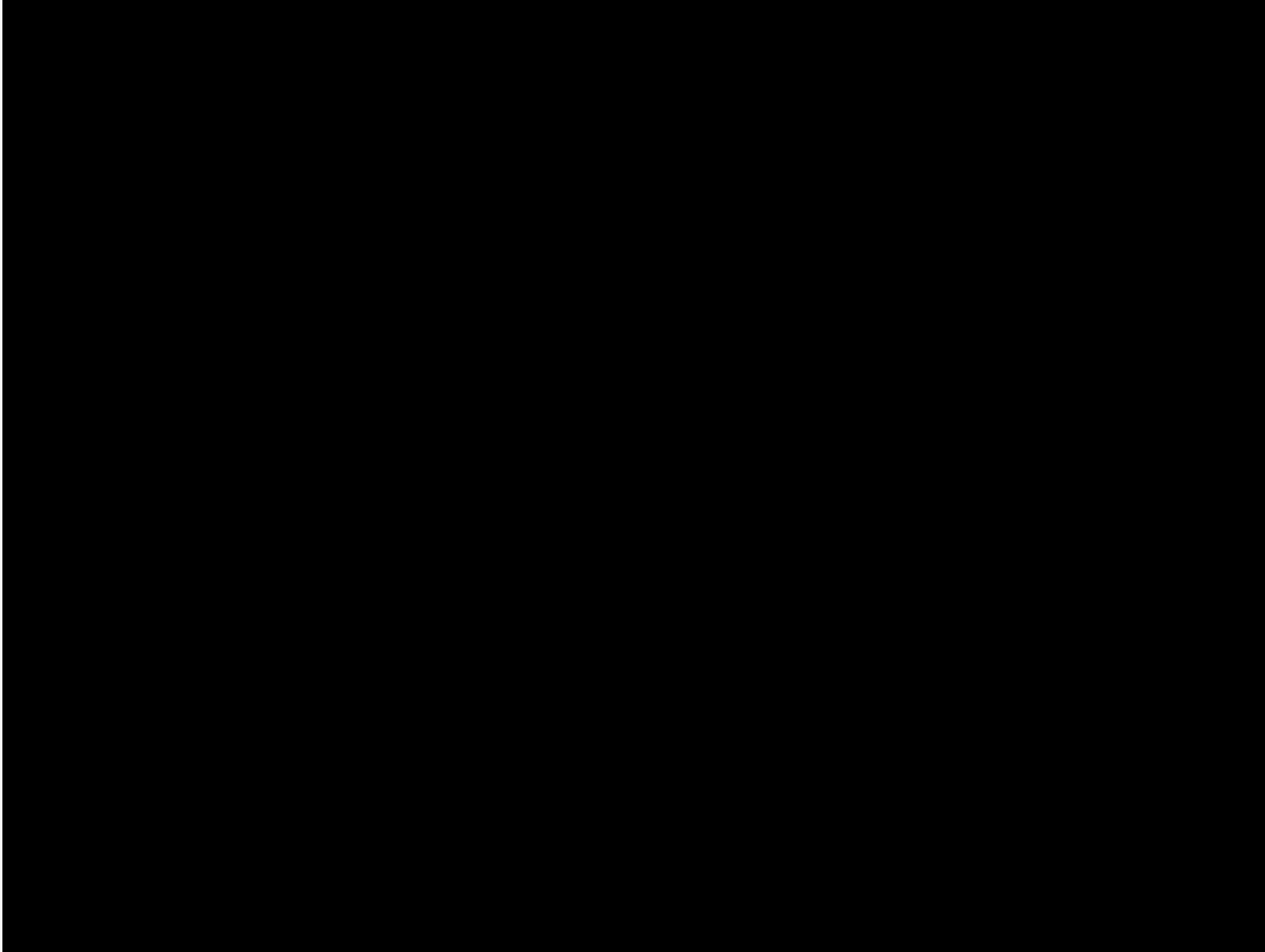
Sturge-Weber синдром

- Болест је ретка и настаје спорадично са соматским мозаицизмом мутација у GNAQ
- Постоји конгенитални недостатак кортикалних вена услед чега настаје венска стаза са хипоксијом захваћеног дела коре
- Настаје атрофија кортекса која је спора и прогресивна као и калцификација овог ареала (промене у виду „трамвајских шина“) али сам ангиом не калцификује
- Манифестације: епи напади, мождани удар, когнитивни пад, глауком, деформитети лица



Sturge-Weber синдром: случај

<https://www.youtube.com/watch?v=fHpD2di10Eg>



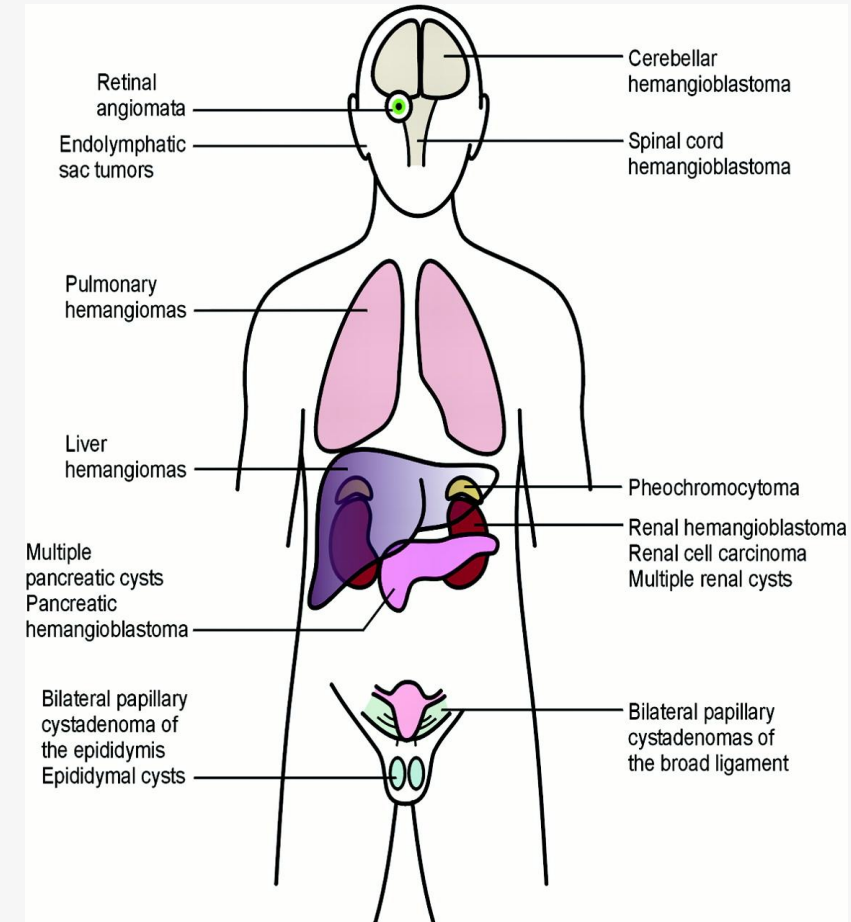
Sturge-Weber синдром

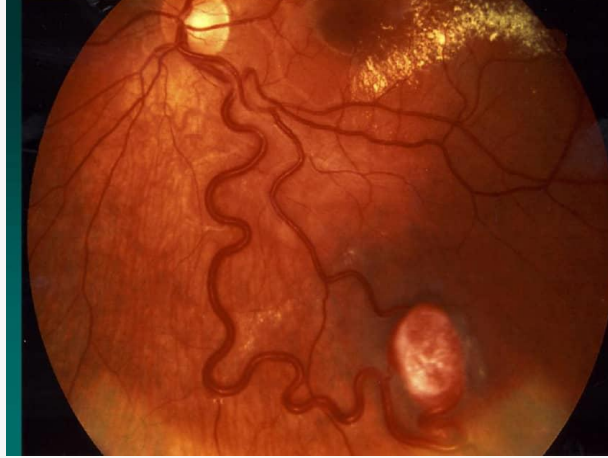
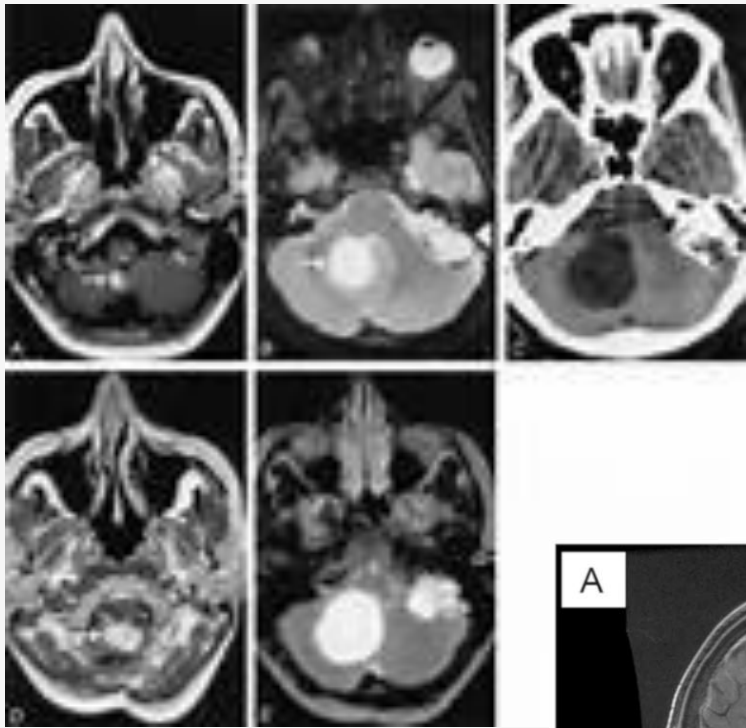
Лечење

- Невус на лицу се третира ласером
- Око - примена лекова против глаукома
- Антиепилептици као превенција епи напада
- У последње време се препоручује и мале дозе аспирина код захватања крвних судова мозга

Von Hippel-Lindau синдром/болест (VHL)

- Von Hippel-Lindau (VHL) синдром је наследна мултисистемска болест која се карактерише већином цистичним, бенигним и малигним **хемангиомима и неоплазмама мозга углавном церебелума, кичмене мождине и абдоминалних органа**
- Генетски поремећај: губитак функције VHL гена, 3p25-26
- Присутни су тумори ретине и хемангиобластоми ЦНС, карциноми бубрега (clear cell renal cell carcinomas), феохромоцитоми, неуроендокрини карциноми панкреаса и тумори ендолимфатичких везикула
- Болесници имају главобоље, сметње равнотеже, отежан ход, несвестице, парезе, сметње вида, повишен крвни притисак, некад и инфаркт мозга и срца; животни век је скраћен (смрт у четрдесетим годинама живота)



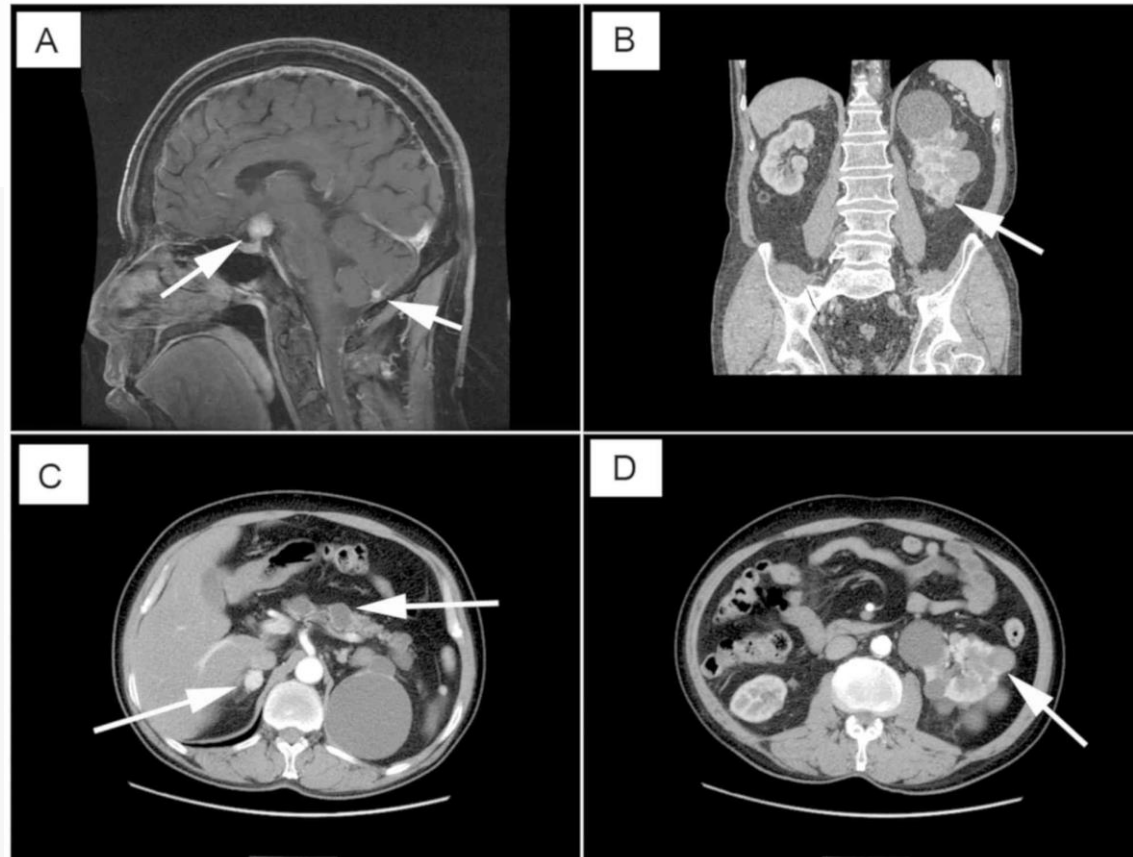
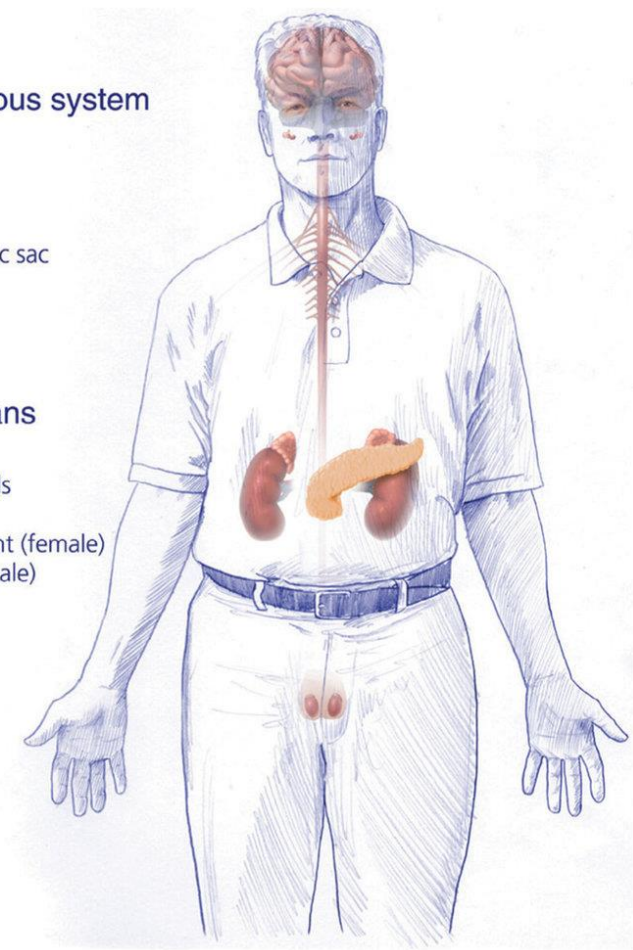


Central nervous system

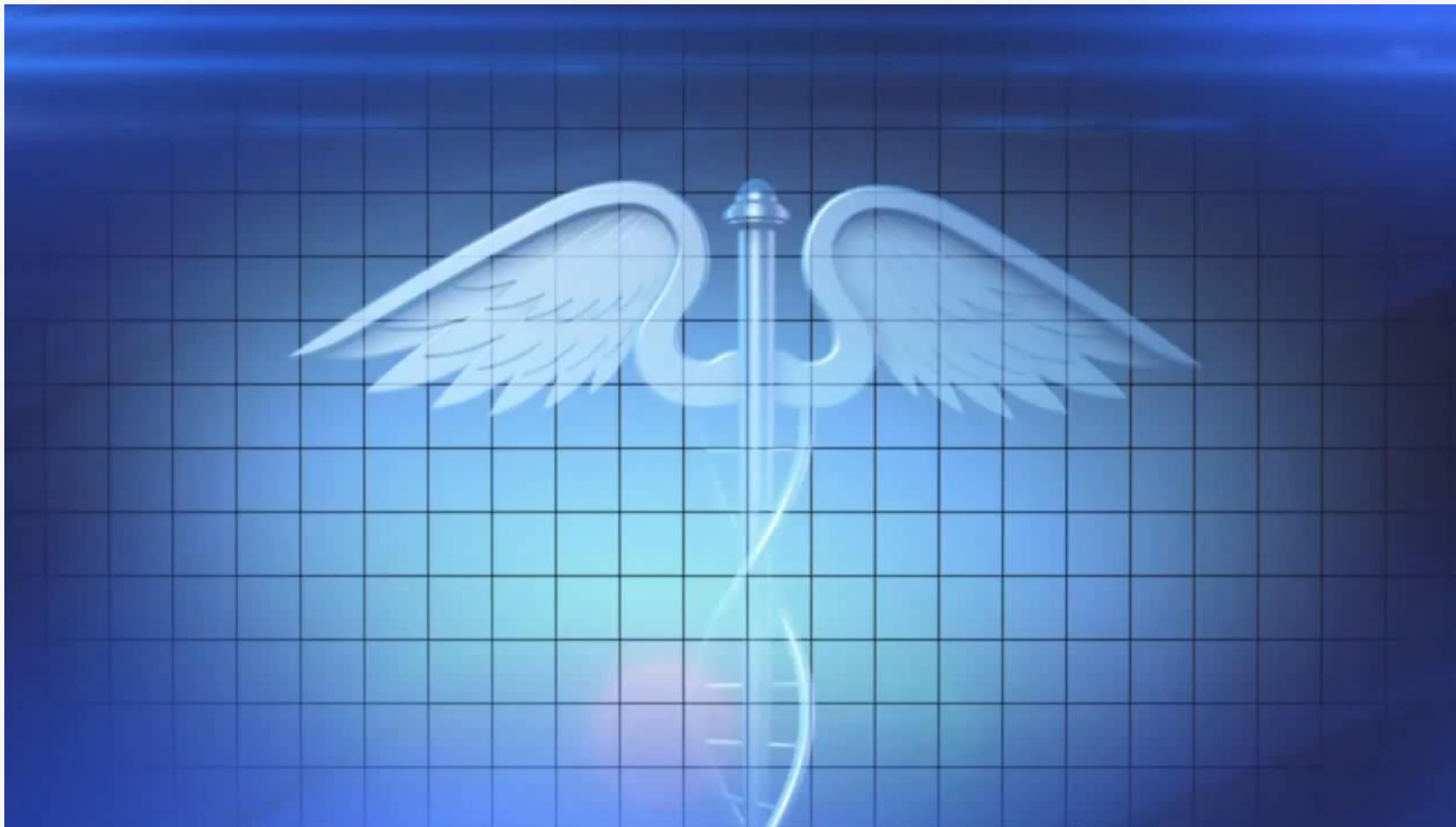
Retina
Cerebellum
Brainstem
Spinal cord
Endolymphatic sac

Visceral organs

Kidneys
Adrenal glands
Pancreas
Broad ligament (female)
Epididymis (male)



Von Hippel-Lindau синдром: случај



Превенција конгениталних малформација

Генерално, у конгениталним малформацијама могућности лечења су ограничене, те је нагласак на превенцији

- Саветује се превентивно давање **фолата** пре и током трудноће, нарочито у првом триместру, али и три месеца пре планиране концепције, са дозама које варирају према литератури
- Жене које су имале плод или дете са дефектом нервне цеви треба да током целог генеративног периода узимају 400 mcg (0,4 мг) или 800 mcg (0,8 мг) фолата дневно

Ризик малформација срастања неуралне цеви се смањује за око 75% уз редовну примену фолата

- **Пренатална дијагностика**

- Хвала на пажњи!
- Питања?

