

Agenezja ciała modzelowatego – znaczenie diagnozy prenatalnej

Agensis of *corpus callosum* – significance of prenatal diagnosis

¹ Katedra Morfologii i Embriologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

² Zakład Diagnostyki i Profilaktyki Wad Wrodzonych, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki

³ Zakład Patologii Molekularnej i Neuropatologii Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Paweł P. Liberski, Zakład Patologii Molekularnej i Neuropatologii Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, e-mail: pplibers@csk.am.lodz.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Ciało modzelowate jest ważnym spoidłem mózgu, łączącym obie półkule mózgowe i odgrywa istotną rolę w czynności poznawczej mózgu. Ciało modzelowate rozwija się z blaszki granicznej. Formowanie się ciała modzelowatego zaczyna się od jego przedniej części około 8. tygodnia ciąży, postępuje doogonowo i kończy się około 18.-20. tygodnia ciąży. Zaburzenie procesu kształtowania może prowadzić do całkowitej lub częściowej agenezji ciała modzelowatego. Nie są znane przyczyny powodujące agenezję lub różnego stopnia hipoplazję tej części mózgowia. Wczesne uszkodzenia mogą prowadzić do całkowitej jego agenezji, podczas gdy późniejsze – do częściowej agenezji lub hipoplazji. Częstość występowania tej wady zmienia się w różnych opracowaniach w zależności od badanej populacji i kryteriów diagnostycznych. Agenezja ciała modzelowatego często współistnieje z wadami ośrodkowego układu nerwowego albo z wadami innych układów i narządów, włączając zespoły metaboliczne. Chociaż ogólne rokowanie w agenezji ciała modzelowatego pozostaje kontrowersyjne, w niektórych pracach podkreśla się gorszą prognozę w przypadku obecności dodatkowych anomalii, w mniej licznych pracach odnoszących się do izolowanej postaci tej wady w większości przypadków opisuje się rozwój postnatalny z pogranicza patologii i normy. W pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat charakterystyki sonograficznej, postępowania i rokowania dla płodów z prenatalnie rozpoznaną agenezją ciała modzelowatego.

Słowa kluczowe: ośrodkowy układ nerwowy, agenezja ciała modzelowatego, diagnostyka prenatalna, ultrasonografia, MRI

Summary

The *corpus callosum* is an important brain commissure connecting the cerebral hemispheres and is essential for efficient cognitive function. The *corpus callosum* is derived from *lamina terminalis*. Until the eighth weeks of gestation, only the most rostral part is formed; the caudal portion develops about 18-20 weeks of gestation. A disturbance of this process may lead to agenesis or partial agenesis (hypogenesis or dysgenesis) of the *corpus callosum*. Insults responsible for agenesis of the *corpus callosum* or varying degrees of hypoplasia of the *corpus callosum* are not identified. An early failure may lead to complete agenesis, whereas a later one will lead to partial genesis or hypoplasia. Its prevalence varies in different studies, depending on the population studied and the diagnostic criteria. ACC is often associated with other cerebral and/or extracerebral malformations including syndromes and metabolic diseases. Although the overall prognosis of ACC remains controversial, several studies have reported a worse prognosis in the presence of additional anomalies; in the less frequent cases of isolated ACC, it appears to carry a prognosis compatible with normal or borderline postnatal development in most cases. We review the current state of knowledge regarding the sonographic characterization, management and prognosis of the agenesis of *corpus callosum*.

Key words: central nervous system, agenesis of *corpus callosum*, prenatal diagnosis, ultrasonography, MRI

EPIDEMIOLOGIA

Częstość występowania agenezji ciała modzelowatego (*agenesis of corpus callosum, ACC*) jest zmienna w różnych doniesieniach; zależy od rodzaju badanej populacji oraz od przyjętych kryteriów rozpoznania. W niewyselekcjonowanej grupie autopsji zdarza się z częstością 1:19 000. W ogólnej populacji wynosi od 0,3% w badaniach radiologicznych, a w autopsjach grup wyselekcjonowanych sięga 5,3%. W innych doniesieniach częstość występowania ACC określa się na 0,3-0,7% w ogólnej populacji i 2-3% w populacji osób z upośledzeniem umysłowym⁽¹⁻⁷⁾. Z kolei w badaniach ponad 2500 młodych zdrowych rekrutów Weber i wsp. nie odnotowali ani jednego przypadku ACC⁽⁸⁾. Nie ma istotnej statystycznej różnicy w występowaniu ACC w zależności od płci. W grupie osób z diagnozą prenatalną częstość całkowitej ACC w porównaniu z częściowym brakiem ciała modzelowatego jest większa, ale może to wynikać z trudności technicznych w uwidocznieniu tej ostatniej patologii (diagnozy fałszywie ujemne)⁽⁹⁾. Większość przypadków ACC występuje sporadycznie, jednakże znana jest skłonność rodzinnego występowania na drodze autosomalnie recesywnej lub sprzężonego z chromosomem X. Agenezja ciała modzelowatego jest również związana z dużym ryzykiem (1 na 10) anomalii chromosomalnych, szczególnie trisomii 13, 18 i 21 lub z mozaikami^(10,11). Nieprawidłowości kariotypu w przypadku prenatalnej diagnozy ACC zmieniają się od 16 do 42%^(12,13). ACC może być wadą izolowaną (20-30%) lub współwystępować z anomalią w zakresie innych układów i narządów, także w przebiegu chorób metabolicznych (70-80%) (tabela 1)^(10,11,14-16).

Do wad OUN współwystępujących z ACC należą: wodogłowie, małogłowie, przepuklina mózgowa, pencefalia, holopropencefalia, lissencefalia, zespół Dandy'ego-Walkera i rozszczep kręgosłupa; do wad niezwiązanych z OUN: hiperteloryzm, małożuchwie, rozszczep podniebienia, malformacje palców, dysplastyczne nerki, przepuklina przeponowa i wrodzone wady serca. Mnogość wad współwystępujących z ACC układa się w różne zespoły związane z tą anomalią (zespół Aicardiego, Shapiro, Angelmana, Walkera-Warburg, Frynsa itd.). Najczęstsze z nich przedstawione są w tabeli 1. Londyńska Baza Danych Dysmorfologii (London Dysmorphology Database) podaje 108 zespołów, w których może występować agenezja ciała modzelowatego.

EMBRIOLOGIA

Początek formowania się struktur przodomózgowia, które są podstawą rozwoju ciała modzelowatego, przypada na 39. dzień życia zarodka ludzkiego. W 74. dniu pojawiają się najwcześniejsze osiowe włókna nerwowe ciała modzelowatego, kolano i płat są rozpoznawalne w 84. dniu, a ostateczną budowę, typową dla dorosłego, ciało modzelowate osiąga w 115. dniu życia zarodka. Wraz z rozwojem kory mózgowej zwiększa się liczba włókien nerwowych łączących poszczególne okolice mózgowia obu półkul. Włókna tworzą pęczki zwane spoidłami. Początkowo rolę spoidła spełnia blaszka graniczna, najbardziej ku przodowi wysunięta część przodomózgowia.

Blaszka graniczna rozciąga się od blaszki grzbietowej między-mózgowia do skrzyżowania wzrokowego. W 3. miesiącu w dolnej części blaszki granicznej pojawiają się spoidła: przednie i hipokampa. Największe spojenie – ciało modzelowate (*corpus callosum*) łączy pola nowej kory. Początkowo ciało modzelowate stanowi małą wiązkę włókien w blaszce granicznej, ku przodowi od spojenia hipokampa. Wraz ze wzrostem nowej kory przybywa włókien łączących i ciało modzelowate powiększa się ku przodowi, a następnie do tyłu i ostatecznie przebiega łukowato ponad cienką pokrywą międzymózgowia⁽¹⁷⁻²⁰⁾.

Jeżeli prawidłowy proces rozwojowy zostanie zaburzony, ciało modzelowate może nie wykształcić się całkowicie lub częściowo. Formowanie się ciała modzelowatego zaczyna się od jego przedniej części około 8. tygodnia ciąży, postępuje doogonowo i kończy się około 18.-20. tygodnia ciąży. Dlatego częściowa agenezja ciała modzelowatego zwykle dotyczy jego tylnego członu (tylnej części pnia i płata). Wówczas rogi czołowe komór bocznych mózgu są prawidłowe, jama przegrody przezroczystej obecna, a jedynie rogi potyliczne są poszerzone. Wyjątkiem od tej reguły jest późne kształtowanie się najbardziej ku przodowi wysuniętej części ciała modzelowatego, tzw. dzioba ciała modzelowatego, które rozwija się około 18.-20. tygodnia ciąży. Znajomość kolejności procesów organogenezy pomaga w różnicowaniu pomiędzy anomalią rozwojową (hipogenezją) a nabytym uszkodzeniem struktury^(17,21-24).

Volpe i wsp. w swojej pracy poświęconej serii 19 przypadków agenezji ciała modzelowatego opisali 1 przypadek izolowanego braku przedniej części ciała modzelowatego, który wiązał się z obecnością małych torbieli pencefalicznych i poli-mikrogyrii w płatach czołowych. Zmiany te są uważane za następstwo niedotlenienia i niedokrwienia, a zatem hipoplazja ciała modzelowatego była wynikiem wtórnego uszkodzenia⁽¹³⁾. Całkowita nieobecność ciała modzelowatego powoduje oddalenie od siebie półkul mózgu z pogłębieniem bruzdy międzymózgowej. W przypadku nieobecności przedniej części ciała modzelowatego następuje uniesienie III komory ku bruzdzie międzymózgowej. Współtowarzyszące zwykle poszerzenie komór bocznych mózgu wzrasta w nieznacznym stopniu wraz z zaawansowaniem ciąży^(10,22,25-29).

FUNKCJA

Ciało modzelowate odgrywa rolę układu łączącego pomiędzy dwiema półkulami mózgu. Jego obecność jest ważna w koordynowaniu informacji i wymianie bodźców sensorycznych pomiędzy półkulami mózgowymi. Integruje ono ruchowe, czuciowe i poznawcze funkcje mózgu.

Ciało modzelowate jest strukturą późną filogenetycznie, dlatego jego brak nie jest letalny i nie ma wpływu na funkcje życiowe. Pewien odsetek osób z izolowaną postacią ACC nie wykazuje żadnych objawów patologicznych w badaniu neurologicznym. Pozostali, podczas oceny neurologa, prezentują subtelne objawy ubytkowe, takie jak niemożność odróżnienia bodźców przy użyciu obu rąk (temperatury, kształtu, wagi przedmiotów umieszczonych w dłoniach). Stwierdza się też różnego typu napady wyładowań neuronalnych (60%), upośledzenie rozwoju

Nieprawidłowości chromosomowe		
Nieprawidłowości kariotypu		%
Aneuploidie	Trisomia 18 Trisomia 13 Trisomia 15 Trisomia 21 Triploidia	85 20
Inne nieprawidłowości	46, XY, var (18p) 46, XX, dup (8p) 46, XY, add (1) (q42) 45, XY, -14, -20 + der (20) 47, XY + der (9) t(9;9) (p11.2; q13)	15
Zespoły genetyczne dziedziczone autosomalnie dominująco		
Zespół	Inne cechy w badaniu ultrasonograficznym	
Zespół Aperta	<i>Craniostenosis, brachycephalia, acrocephalia</i> , płaskie czoło i potylicza, łagodna wentrykulomegalia, syndaktylia, wielowodzie, poszerzone NT	
Zespół Gorna	Jednostronny rozszczep wargi/podniebienia, wodogłowie	
<i>Cephalopolysyndactylia</i> Greiga	Osiowa/pozaosiowa polidaktylia, syndaktylia, makrocefalia	
Zespół Lenza-Majewskiego	Wypukłe czoło, hiperteloryzm, grube żebra/obojczyki	
Zespół Millera-Dickera	Lissencefalia, mikrocefalia, wielowodzie, łagodna wentrykulomegalia, wada serca, <i>omphalocele</i> , IUGR	
Zespół Mowata-Wilsona	Mikrocefalia, <i>megacolon</i> , hiperteloryzm, wada serca	
Zespół Opitza GBBB	Hiperteloryzm, rozszczep wargi/podniebienia, wada serca, wnetrostwo, atrezja odbytu	
Zespół Rubinsteina-Taybiego	Wada serca, rozszczep kręgosłupa, klinodaktylia 5. palca, wielowodzie	
Zespoły genetyczne dziedziczone autosomalnie recesywnie		
<i>Acrocallosal</i> zespół	Pozaoosiowa polidaktylia, hiperteloryzm, makrocefalia, wypukłe czoło, wentrykulomegalia	
Zespół Frynsa	Przepuklina przeponowa, <i>cystic hygroma</i> , wada serca, rozszczep podniebienia	
Zespół Jouberta	Hipoplazja robaka mózdku, hiperteloryzm, przepuklina mózgowa potyliczna, polidaktylia	
Zespół Mardena-Walkera	Mikrocefalia, hipoplazja robaka/półkul mózdku, rozszczep podniebienia, wada serca, małożuchwie, brak obojczyków, nerki torbielowate, IUGR	
Zespół Meckela-Grubera	Przepuklina mózgowa potyliczna, nerki torbielowate, polidaktylia, małowodzie	
Zespół Smitha-Lemiego-Opitza	Mikrocefalia, syndaktylia, rozszczep wargi/podniebienia, nieprawidłowości narządów płciowych, poszerzenie NT	
Zespoły genetyczne związane z chromosomem X		
Zespół Aicardiego	<i>Microphthalmia</i> , torbiele splotów naczyniówkowych, zespół Dandy'ego-Walkera, rozszczep wargi/podniebienia	
Zespół ATRX	Mikrocefalia, nieprawidłowości narządów płciowych, anomalie kręgow, agenezja nerek, wodonercze	
Choroba Hirschsprunga	Poszerzenie okrężnicy, wielopoziomowe poszerzenie pętli jelit, hiperechogeniczne jelita	
Zaburzenia metaboliczne		
Cukrzyca u ciężarnej		
Histrydynamia		
Zespół Menkesa		
Noworodkowa adrenoleukodystrofia		
Hiperglicynemia		

Tabela 1. Najczęstsze nieprawidłowości kariotypu, zespoły uwarunkowane genetycznie (autosomalnie dominujące, autosomalnie recesywne, związane z chromosomem X) oraz zaburzenia metaboliczne przebiegające z agenezją ciała modzelowatego

umysłowego (70%) czy dyskretne objawy psychoz. Jednakże uważa się, że te ostatnie zaburzenia nie są powodowane przez brak ciała modzelowatego, ale przez współtowarzyszące anomalie kory mózgowej. W związku z tym rokowanie jest pierwotnie uwarunkowane przez współistniejące zaburzenia lub choroby podstawowe. Badania prowadzone w grupie osób z izolowaną postacią ACC wykazują, że pewien odsetek pre-

zentuje prawidłowy poziom inteligencji, podczas gdy u pozostałych plasuje się on poniżej normy^(3,4,10,30-33).

HISTORIA NATURALNA

Rozwój OUN człowieka jest procesem ciągłym, który zaczyna się na wczesnym etapie ciąży⁽¹⁸⁾.

Zainteresowanie anatomiczną oceną ciała modzelowatego jest oparte na fakcie, że czynność tej struktury zależy od jej budowy. Ciało modzelowate zaczyna rozwijać się około 12. tygodnia ciąży. Jego część dogłowa, tzw. kolano, tworzy się na początku i następnie wzrasta doogonowo, kształtując pień i płat ciała modzelowatego.

Największy przyrost ciała modzelowatego na grubość i szerokość zachodzi pomiędzy 19. a 21. tygodniem ciąży, podczas gdy przyrost na długość ma stały charakter w trakcie trwania ciąży^(17,34).

DIAGNOZA

Bezpośrednie uwidocznienie ciała modzelowatego w ultrasonograficznym badaniu płodu w płaszczyźnie strzałkowej i wieńcowej, a co za tym idzie ustalenie rozpoznania nieprawidłowości tej struktury wymaga dużego doświadczenia od badającego i zwykle odbywa się w ośrodku referencyjnym dla wad płodu. Wykazanie obecności ciała modzelowatego w badaniu ultrasonograficznym może być problematyczne, gdyż jego łukowaty kształt powoduje, że nie można go zobrazować w standardowych przekrojach osiowych⁽¹⁷⁾.

Ciało modzelowate można uwidocznić od około 16. tygodnia ciąży, jako hipoechogeniczną strukturę zawartą pomiędzy dwoma liniami o podwyższonej echogeniczności. W przekroju

Wiek ciążowy	5. centyl	Średnia długość (mm)	95. centyl
16	2,95	3,75	4,55
17	4,77	6,24	7,70
18	10,04	12,51	14,99
19	14,51	15,78	17,05
20	18,13	18,95	19,77
21	19,54	20,38	21,23
22	21,53	22,39	23,24
23	23,19	24,45	25,72
24	26,32	27,61	28,90
25	28,66	29,65	30,64
26	29,91	31,44	32,98
27	32,75	34,33	35,92
28	32,30	34,44	36,59
29	34,21	36,40	38,59
30	37,14	38,33	39,52
31	36,18	37,30	38,42
32	38,37	40,43	42,49
33	31,44	38,50	45,56
34	41,40	42,50	43,60
35	40,82	45,60	50,38
36	40,00	44,00	45,00
37	42,5	44,67	46,84

Tabela 2. Długość ciała modzelowatego u płodu w trakcie trwania ciąży (wg Achiron, Achiron, *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2001)



Rys. 1. Prawidłowe ciało modzelowate w przekroju strzałkowym

strzałkowym ciało modzelowate ograniczone jest od góry przez bruzdę ciała modzelowatego i zakręt obręczy, a od tyłu przez hipoechogeniczne jamy około ciała modzelowatego (jamę przegrody przezroczystej i jamę brzezną)⁽¹⁷⁾. W tej projekcji mierzy się długość ciała modzelowatego: od najbardziej wysuniętego do przodu kolana do najdalej usytuowanego brzegu pnia, wyznaczając prostą rozpiętość ciała modzelowatego od części głowowej do ogonowej (rys. 1). Grubość i wysokość ciała modzelowatego określa się w jego przedniej części, w przekroju wieńcowym (rys. 2). Obraz taki otrzymuje się poprzez ruch głowicy prostopadle do obrazu, w którym mierzy się długość ciała modzelowatego (podłużnej osi mózgu). Należy uzyskać przekrój, w którym hipoechogeniczna struktura ciała modzelowatego jest widoczna pomiędzy dwoma liniami o podwyższonej echogeniczności i jest ograniczona od góry przez echogeniczną linię pomiędzy półkulami mózgu, bocznie przez rogi przednie komór bocznych, a od dołu przez płynową strukturę jamy przegrody przezroczystej. Przednia część ciała modzelowatego została wyselekcjonowana do pomiaru, gdyż najłatwiej ją uwidocznili w sposób powtarzalny, stały i jednoznaczny. Achiron⁽¹⁷⁾ stwierdził, że w badaniu 2D pomiar wszystkich trzech wielkości (długość, szerokość i grubość) jest wykonalny od 16. tygodnia ciąży. Odnotował, że w trakcie trwania ciąży grubość i szerokość wzrastają trzykrotnie, a długość dziesięciokrotnie. Ustalił też, że między 16. a 20. tygodniem ciąży ciało modzelowate osiąga blisko 50% całkowitej grubości i szerokości. Dalszy wzrost jest przyspieszony do 21.-22. tygodnia ciąży, a następnie pozostaje stały do końca ciąży. Dane uzyskane z tej pracy odpowiadają danym z badań patomorfologicznych i potwierdzają fakt, że ciało modzelowate kończy formować się około 21. tygodnia ciąży. Podobna charakterystyka wzrostu ciała modzelowatego była obserwowana również we wcześniejszych pracach^(35,36), w których zauważono, że istotne przyspieszenie wzrastania ma miejsce około 20. tygodnia ciąży. Szybki wzrost ciała modzelowatego w tym okresie nie jest zaskakujący, ponieważ odpowiada pierwszej fazie migracji neuronalnej. Wspólne wnioski potwierdzają założenie, że rozwój kory mózgowej i procesów mielinizacji następuje skokowo w połowie ciąży. Po tym okresie ciało modzelowate rośnie stopniowo, głównie wzdłuż osi podłużnej. Prace z zakresu biologii molekularnej

Wiek ciążowy	5. centyl	Średnia szerokość (mm)	95. centyl
16	1,61	2,38	3,14
17	2,08	2,63	3,17
18	2,82	3,99	5,15
19	3,80	4,18	4,55
20	3,93	4,43	4,93
21	4,40	5,02	5,64
22	4,56	4,99	5,43
23	4,90	5,39	5,88
24	5,49	6,16	6,83
25	5,26	5,68	6,11
26	5,74	6,40	7,06
27	5,72	6,69	7,66
28	6,50	7,19	7,88
29	5,35	6,18	7,01
30	6,45	7,16	7,87
31	5,92	6,63	7,34
32	5,43	6,61	7,80
33	4,81	6,58	8,34
34	5,90	7,32	8,73
35	5,43	7,16	8,89
36	5,60	8,60	8,80
37	2,98	7,67	12,36

Tabela 3. Szerokość ciała modzelowatego u płodu w trakcie trwania ciąży (wg Achiron, Achiron, *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2001)

pokazują, że pomiędzy 15. a 22. tygodniem ciąży mRNA i ekspresja genów białek mieliny rosną około 80 razy.

Kolorowy Doppler może być pomocny w obrazowaniu przebiegu tętnicy okołospoidłowej o łukowatym przebiegu. W warunkach prawidłowych tętnica przednia mózgu wraz z odchodzącą od niej tętnicą okołospoidłową znajduje się w bliskim kontakcie z kolanem i przednią częścią pnia ciała modzelowatego (rys. 3). W przypadku częściowej agenezji ciała modzelowatego naczynia te tracą swój prawidłowy łukowaty przebieg w miejscu braku struktur ciała modzelowatego, a tętnica okołospoidłowa kieruje się skośnie ku górze i ku tyłowi (rys. 3).

Do anomalii rozwojowych ciała modzelowatego zalicza się jego hipoplazję, hiperplazję, agenezję i dysgenezję. Agenezja ciała modzelowatego może być całkowita (*complete agenesis of corpus callosum, CACC*) (rys. 4) albo częściowa, zwana również hipogenezją (*partial agenesis of corpus callosum, PACC*). Morfologicznie wyróżnia się dwa typy ACC:

- typ 1. ACC, w którym włókna osiowe nerwów są obecne, ale nie posiadają zdolności przekroczenia pośrodkowej linii, tworzą dużą wiązkę włókien zbaczających układających się wzdłuż pośrodkowej linii obu półkul mózgowych (tzw. pęczek/wiązka Probst);

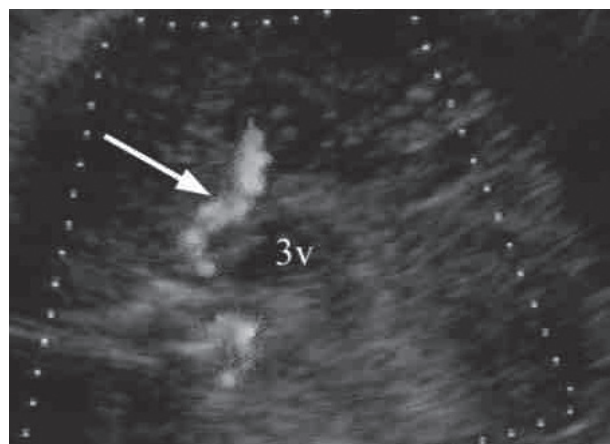
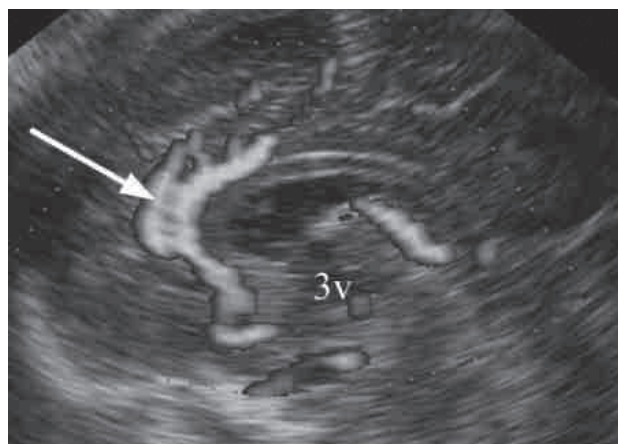
- typ 2., dużo rzadszy, w którym upośledzone jest tworzenie się osiowych włókien nerwowych, nie można wykazać obecności pęczka Probst.

W badaniu ultrasonograficznym, w przekroju wieńcowym ciała modzelowatego jest uwidocznione jako struktura powyżej komór bocznych mózgu. W przekroju strzałkowym formuje ono sklepienie jamy przegrody przezroczystej i komór bocznych mózgu. Agenezję ciała modzelowatego można podejrzewać na podstawie cech pośrednich, takich jak brak jamy przegrody przezroczystej i obecność kolpocefalii. Kolpocefalia jest poszerzeniem komór bocznych w zakresie rogów tylnych, zwykle łagodnego stopnia (rys. 5). W przekroju poprzecznym rejestruje się boczne przemieszczenie przyśrodkowej ściany rogów czołowych komór bocznych, poszerzenie rogów potylicznych oraz uniesienie i powiększenie komory III. Poszerzone komory boczne przyjmują charakterystyczny kształt „łzy”. Przemieszczenie ku górze komory III jest bardzo swoistym objawem, ale występuje tylko u około 40% płodów z agenezją ciała modzelowatego. Jeżeli pierwotne włókna łączące półkule mózgowie są także nieobecne, dochodzi do poszerzenia i pogłębienia bruzdy międzymózgowej. Objaw ten wraz z przemieszczeniem III komory wiąże się z gorszym rokowaniem. W okresie postnatalnym, ale także pod koniec życia płodowego, w niektórych przypadkach ACC można uwidocznili promienisty układ zakrętów kory mózgu rozciągający się od górnego sklepienia komór bocznych, który wynika z nieobecności zakrętu obręczy.

Podczas gdy kolpocefalię można uwidocznili niemal w każdym przypadku całkowitej agenezji ciała modzelowatego, brak jamy przegrody przezroczystej dotyczy tylko części z nich. Im większą część pnia ciała modzelowatego obejmuje hipoplazja, tym mniejsza jest jama przegrody przezroczystej. Dlatego w częściowej agenezji ciała modzelowatego objawy pośrednie, które prowadzą do właściwej diagnozy, mogą być nieobecne. W wielu doniesieniach z zakresu prenatalnej diagnostyki obrazowej częstość występowania częściowej agenezji ciała modzelowatego u płodów jest istotnie mniejsza niż całkowitej agenezji, podczas gdy w okresie postnatalnym częstości te nie różnią się istotnie statystycznie. W związku z tym można stwierdzić, że część przypadków częściowej agenezji ciała modzelowatego pozostaje nierozpoznana w trakcie życia płodowego.



Rys. 2. Prawidłowe ciało modzelowate w przekroju wieńcowym



Rys. 3. Po stronie lewej prawidłowy przebieg tętnicy okółospoidłowej, po stronie prawej nieprawidłowy jej przebieg towarzyszący agenezji ciała modzelowatego (źródło: Pilu, *Agenesis of the corpus callosum*, www.TheFetus.net)

W piśmiennictwie odnotowuje się również rozpoznania fałszywie dodatnie: w badaniach Fratelli i wsp. autorzy nie potwierdzili postnatalnie 5,4% prenatalnych rozpoznań ACC (7/124). W 1 przypadku u noworodka stwierdzono torbiel podwyściółkową, w 1 – leukomalację, w pozostałych 5 obraz w USG i MRI był prawidłowy⁽¹²⁾.

Wiek ciążowy	5. centyl	Średnia grubość (mm)	95. centyl
16	0,42	0,75	1,08
17	0,58	1,12	1,32
18	1,12	1,30	1,48
19	1,03	1,13	1,24
20	1,31	1,47	1,63
21	1,60	1,73	1,86
22	1,82	2,00	2,18
23	1,87	2,04	2,20
24	1,90	2,07	2,24
25	1,89	2,11	2,34
26	1,87	2,09	2,31
27	1,94	2,14	2,35
28	1,66	2,14	2,63
29	1,73	1,99	2,25
30	2,04	2,35	2,66
31	1,93	2,37	2,81
32	1,96	2,66	3,36
33	2,13	2,75	3,37
34	2,20	2,62	3,03
35	2,21	2,76	3,31
36	2,20	2,50	3,00
37	1,98	2,27	2,55

Tabela 4. Grubość ciała modzelowatego u płodu w trakcie trwania ciąży (wg Achiron, Achiron, *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2001)

Wraz z postępem technologicznym aparatury ultrasonograficznej rośnie liczba anomalii, które można wykryć pod koniec 1. trymestru. Achiron i Tadmor porównywali możliwości badania głowicą dopochwową i przezbrzuszną w tym okresie. Duże wady OUN, takie jak *acranius*, *exencephalia*, przepuklina mózgowia lub torbiel tylnego dołu czaszki, mogą być uwidocznione w tym okresie w obu powyższych badaniach. Każde badanie weryfikowano w 2. trymestrze, około 20. tygodnia ciąży. Wśród nieprawidłowości, których nie uwidoczniono w 1. trymestrze, a stwierdzono w połowie ciąży, była także ACC⁽³⁴⁾. Diagnostyka różnicowa uwzględnia inne zmiany płynowe pośredniej okolicy mózgowia, takie jak torbiel pajączynówki, wyniosłość jamy przegrody przezroczystej lub porencefalia. Wszystkie typy holoprosencefalii obejmują agenezję ciała modzelowatego jako składową podstawowej anomalii, chociaż należy pamiętać, że płatowa i półpłatowa postać holoprosencefalii nie powinna być mylona z izolowaną agenezją ciała modzelowatego. Jeżeli przemieszczenie komory III jest nieobecne, a rejestruje się poszerzenie przedsionków i rogów tylnych komór bocznych, można błędnie podejrzewać wodogłowie. Jednakże w agenezji ciała modzelowatego typowo mamy do czynienia z istotnie większym poszerzeniem rogów tylnych w porównaniu z pozostałymi częściami układu komorowego mózgu.

W przypadku podejrzenia ACC należy przeprowadzić dokładną sonograficzną ocenę struktur poza OUN i echokardiograficzną ocenę anatomii płodu ze względu na częste współwystępowanie anomalii z zakresu różnych układów i narządów^(37,38).

Na podstawie własnych doświadczeń i danych z piśmiennictwa Malinger i wsp. uważają, że diagnostyka CC powinna się opierać na technice ultrasonografii 2D wysokiej rozdzielczości, uzupełnionej o badanie MRI^(39,40).

Bezpośrednie uwidocznienie ciała modzelowatego w przekroju strzałkowym i wieńcowym, a następnie ustalenie rozpoznania nieprawidłowości tej struktury (rys. 3) wymaga doświadczonego ultrasonografisty i zwykle uzyskuje się po skierowaniu ciężarnej do ośrodka referencyjnego dla wad płodu. Ze względu na trudność w odróżnieniu całkowitej od częściowej agenezji ciała modzelowatego w badaniu ultrasonograficznym,

Pośrednie	<ul style="list-style-type: none"> • brak jamy przegrody przezroczystej • kolpocefalia – poszerzenie przedsionków i rogów tylnych komór bocznych • poszerzone struktury komór bocznych w kształcie „tzy” • poszerzona przestrzeń pomiędzy półkulami mózgu • powiększona odległość pomiędzy rogami przednimi mózgu • przemieszczenie ku górze komory III mózgu (w 40-60% przypadków) • nieprawidłowy, promienisty układ zakrętów pośrodkowych kory mózgu (w okresie okołoporodowym lub postnatalnie) • brak zakrętu obręczy kory mózgu
Bezpośrednie	<ul style="list-style-type: none"> • całkowity brak ciała modzelowatego • częściowy brak ciała modzelowatego, zwykle płata i ogona

Tabela 5. Ultrasonograficzne cechy agenezji ciała modzelowatego

niektórzy autorzy zwracają uwagę na przydatność rezonansu magnetycznego. Większy dostęp do MRI powoduje, że zastosowanie tej techniki do oceny płodu stopniowo rośnie w ciągu ostatnich 10 lat. W grupie 20 przypadków z podejrzeniem PACC w badaniu ultrasonograficznym Volpe i wsp. uzyskali potwierdzenie rozpoznania w rezonansie w 19 z nich; tylko w 1 przypadku diagnoza była fałszywie dodatnia⁽⁴¹⁾.

W badaniu MRI można zobrazować, współtowarzyszące częściowej lub całkowitej agenezji ciała modzelowatego, nieprawidłowości mózgu, które byłyby trudne lub niemożliwe do stwierdzenia w badaniu ultrasonograficznym, takie jak lissencefalia, polimikrogyria lub węzłowa okołokomorowa heterotopia^(1,5,42,43).

ROKOWANIE

Mało jest badań traktujących o losach osób z prenatalnie wykrytą ACC, czego powodem jest stosunkowo niska częstość występowania tej patologii, ale także brak rozpoznania prenatalnego w przeszłości. Wartość retrospektywnych prac może być dyskusyjna ze względu na ocenę wybranych przypadków. Prace prospektywne z ostatnich lat prezentują losy chorych z ACC, ale opisywane wyniki różnią się. Grupy badane są często niejednorodne, obejmują opisy chorych z całkowitą i częściową ACC, ale także osób z dodatkowymi anomalią OUN. Niewystarczająca do analizy losów liczba przypadków ze złożonymi ACC (tzn. ze współistniejącymi anomalią) wynika także z wysokiego odsetka terminacji ciąży i spontanicznych obumarć wewnątrzmacicznych^(12,44).



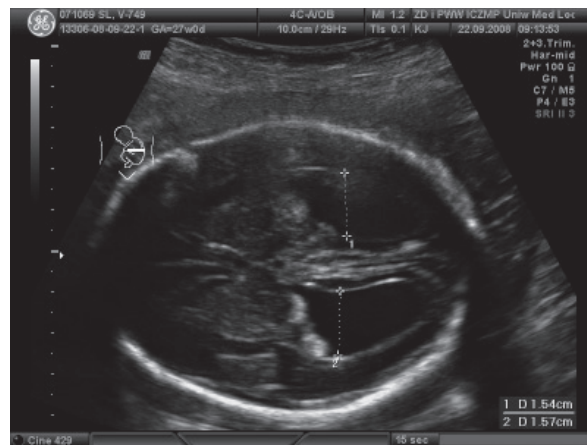
Rys. 4. Brak ciała modzelowatego w przekroju strzałkowym

W przypadku izolowanej ACC spektrum zaburzeń zmienia się od stanu prawidłowego rozwoju do ciężkich postaci nieprawidłowości rozwojowych. Francesco i wsp. oraz Ramelli i wsp. rzadko obserwowali opóźnienie rozwoju, podczas gdy w pracach obejmujących duże grupy chorych częstość występowania „ciężkiego kalectwa”, „znacznego opóźnienia” czy „opóźnienia w rozwoju” waha się od 20 do 36% żyjących^(12,13,30). W niektórych przypadkach opóźnienie rozwoju związane było z dodatkowymi anomalią, których nie rozpoznano w okresie prenatalnym⁽³⁰⁾.

Agenezja ciała modzelowatego może występować w związkach z anomalią OUN, jak i pozostałych. U większości tych chorych rokowanie jest złe, jeżeli mamy do czynienia z obecnością dodatkowych nieprawidłowości^(9,10).

Doherty i wsp. w swoich obszernych badaniach przeanalizowali losy 189 chorych z agenezją lub dysgenezją ciała modzelowatego, porównując z ich rodzeństwem różne aspekty fenotypu, zachowania i rozwoju. U osób obciążonych ACC wykazano częstsze występowanie wodogłowia, małogłowia, nisko osadzonych uszu, szeroko rozstawionych oczu i nietypowego kształtu głowy. Osoby te częściej były dotknięte zaburzeniami rozwojowymi, porażeniem mózgowym, autyzmem, opóźnieniem w rozwoju i trudnościami w nauce w porównaniu z rodzeństwem. Rodzice zgłaszali także mniejszy próg bólowy oraz kłopoty ze wzrokiem i słuchem. Równie częste były problemy z karmieniem, zarówno w okresie noworodkowym, jak i w późniejszym dzieciństwie⁽³¹⁾.

Wartość przedurodzinowego rozpoznania agenezji ciała modzelowatego jest dwójaka. Po pierwsze skłania do poszukiwa-



Rys. 5. Charakterystyczny kształt poszerzenia komór bocznych mózgu w przebiegu agenezji ciała modzelowatego

nia anomalii w zakresie innych układów i narządów poprzez wykonanie rozszerzonego badania sonograficznego w wysokiej rozdzielczości (neurosonografia), badania echokardiograficznego i badania MRI u płodu w ośrodku referencyjnym dla wad płodu⁽⁴⁵⁾. Po drugie podczas różnicowania umożliwia wykluczenie wodogłowia, a to pozwala uniknąć niepotrzebnej interwencji wewnątrzmacicznej. Należy również zaproponować ciężarnej inwazyjne badania cytogenetyczne w celu oznaczenia kariotypu u płodu. Jeśli rodzice decydują się na amniopunkcję lub kordocentezę, wskazane jest wykonanie pełnego kariotypu (nie należy poprzestawać jedynie na metodach FISH i PCR), ze względu na stosunkowo wysoką częstość delecji, duplikacji i translokacji chromosomów. Trzeba także uświadomić rodziców, że pewne anomalie (szczególnie dotyczące kory mózgowej) mogą pozostać nierozpoznane w okresie płodowym, a ujawnią się u dziecka. Należy również poinformować, że w przypadku uwidocznienia innych anomalii należy spodziewać się u dziecka objawów opóźnienia psychoruchowego, a współistnienie nieprawidłowości może układać się w złożony zespół wad wrodzonych.

Jeśli w szczegółowej ocenie sonograficznej, echokardiograficznej, cytogenetycznej i MRI agenezja ciała modzelowatego jest izolowana, poradnictwo staje się trudniejsze ze względu na dużą różnorodność losów.

Biorąc pod uwagę opisywane doświadczenia, uzasadnione wydaje się przedstawienie rodzicom następujących opcji postępowania: kontynuacja ciąży z monitorowaniem stanu płodu, możliwość skorzystania z opcji zakończenia ciąży powikłanej wadą płodu zgodnie z obowiązującym w danym państwie prawem⁽⁴⁴⁾. Rozpoznanie izolowanej agenezji ciała modzelowatego nie wymaga zmian w postępowaniu położniczym co do miejsca, czasu i sposobu porodu, u noworodka musi być potwierdzone przez sonograficzne badania przeziemiennowe, tomografię komputerową lub MRI. Dziecko powinno zostać poddane wnikliwej ocenie klinicznej pod kątem występowania cech dysmorfii i wad z zakresu innych układów i narządów. Niektóre zespoły wad przebiegające z ACC mają znane podłoże genetyczne, które może pozwolić na przeprowadzenie badań przesiewowych w rodzinie i ustalenie ryzyka nawrotu w kolejnej ciąży, niemniej w większości tych zespołów etiologia pozostaje nieznaną. Jakkolwiek izolowana postać ACC może przebiegać bezobjawowo, to jednak dziecko z ACC powinno pozostawać pod opieką neurologa i neurochirurga. Ocenę postępów w rozwoju należy przeprowadzać w ustalonych odstępach czasu, a w przypadku ujawniających się chorób (np. epilepsji) leczenie prowadzić objawowo^(10,30-33,44).

W PRZYSZŁOŚCI...

Warto zaznaczyć, że uwidocznienie pełnego obrazu ciała modzelowatego nie gwarantuje, że pozostanie ono prawidłowe do końca okresu prenatalnego. Nie wyklucza również pojawienia się dyskretnych rozwojowych anomalii w późniejszym przebiegu ciąży lub nawet po porodzie spowodowanych niedokrwieniem lub infekcją. Wyzwaniem w przyszłości pozostaje poszukiwanie subtelných nieprawidłowości budowy ciała modzelowatego,

które są istotne w zrozumieniu szerokiego spektrum współistniejących anomalii. Dotyczy to w szczególności zaburzeń rozwojowych kory mózgowej, które są często obecne u pacjentów z częściową lub całkowitą agenezją ciała modzelowatego⁽⁴⁰⁾.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Bodensteiner J., Schaefer G.B., Breeding L., Cowan L.: Hypoplasia of the *corpus callosum*: a study of 445 consecutive MRI scans. *J. Child. Neurol.* 1994; 9: 47-49.
2. Courville C.B.: Congenital malformations and anomalies of the central nervous system. W: Courville C.B.: *Pathology of the Central Nervous System: A Study Based Upon a Survey of Lesions Found in a Series of Forty Thousand Autopsies*. Wyd. 3, Pacific Press, Mountain View, CA 1950: 63-94.
3. Grogono J.L.: Children with agenesis of the *corpus callosum*. *Dev. Med. Child Neurol.* 1968; 10: 613-616.
4. Jeret J.S., Serur D., Wisniewski K., Fisch C.: Frequency of agenesis of the *corpus callosum* in the developmentally disabled population as determined by computerized tomography. *Pediatr. Neurosci.* 1985; 12: 101-103.
5. Katzman G.L., Dagher A.P., Patronas N.J.: Incidental findings on brain magnetic resonance imaging from 1000 asymptomatic volunteers. *JAMA* 1999; 282: 36-39.
6. Wang L.W., Huang C.C., Yeh T.F.: Major brain lesions detected on sonographic screening of apparently normal term neonates. *Neuroradiology* 2004; 46: 368-373.
7. Yue N.C., Longstreth W.T. Jr, Elster A.D. i wsp.: Clinically serious abnormalities found incidentally at MR imaging of the brain: data from the Cardiovascular Health Study. *Radiology* 1997; 202: 41-46.
8. Weber F., Knopf H.: Incidental findings in magnetic resonance imaging of the brains of healthy young men. *Neurol. Sci.* 2006; 240: 81-84.
9. Goodyear P.W.A., Bannister C.M., Russel E., Rimmer S.: Outcome in prenatally diagnosed fetal agenesis of the *corpus callosum*. *Fetal Diagn. Ther.* 2001; 16: 139-145.
10. Bedeschi M.F., Bonaglia M.C., Grasso R.: Agenesis of the *corpus callosum*: clinical and genetic study in 63 young patients. *Pediatr. Neurol.* 2006; 34: 186-193.
11. Cavicchioni O., Gomes D.M., Leroy B. i wsp.: Prenatal diagnosis of *de novo* (7;19)(q11.2;q13.3) translocation associated with a thick *corpus callosum* and Wilms tumor of the kidneys. *Prenat. Diagn.* 2005; 25: 876-878.
12. Fratelli N., Papageorghiou A.T., Prefumo F. i wsp.: Outcome of prenatally diagnosed agenesis of the *corpus callosum*. *Prenat. Diagn.* 2007; 27: 512-517.
13. Volpe P., Paladini D., Resta M.: Characteristics, associations and outcome of partial agenesis of the *corpus callosum* in the fetus. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2006; 27: 509-516.
14. Paupe A., Bidat L., Sonigo P. i wsp.: Prenatal diagnosis of hypoplasia of the *corpus callosum* in association with non-ketotic hyperglycinemia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2002; 20: 616-619.
15. Widschwendter A., Riha K., Duba H.C. i wsp.: Prenatal diagnosis of *de novo* mosaic deletion 13q associated with multiple abnormalities. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2002; 19: 396-399.
16. Vialard F., Robyr R., Hillion Y. i wsp.: Dandy-Walker syndrome and *corpus callosum* agenesis in 5p deletion. *Prenat. Diagn.* 2005; 25: 311-313.
17. Achiron R., Achiron A.: Development of the human fetal *corpus callosum*: a high resolution, cross-sectional sonographic study. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2001; 18: 343-347.

18. Bartel H.: Układ nerwowy. W: Bartel H.: Embriologia. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004: 427.
19. Blaas H.G.K., Eik-Nes S.H.: Sonoembryology and early prenatal diagnosis of neural anomalies. *Prenat. Diagn.* 2009; 29: 312-325.
20. Hill L.M.: Craniospinal and central nervous system defects. W: Rodeck C.H., Whittle M.J. (red.): *Fetal Medicine: Basic Science and Clinical Practice*. Churchill Livingstone, London 1999: 599-601.
21. Falco P., Gabrielli A., Visentin A. i wsp.: Transabdominal sonography of the *cavum septum pellucidum* in normal fetuses in the second and third trimesters of pregnancy. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2000; 16: 549-553.
22. Gebarski S.S., Gebarski K.S., Bowerman R.A., Silver T.M.: Agenesis of the *corpus callosum*: sonographic features. *Radiology* 1984; 151: 443-448.
23. Hai-chun Zhang M.M., Jie Yang M.D., Zhong-ping Chen M.B., Xiao-yan Ma M.B.: Sonographic study of the development of fetal *corpus callosum* in a Chinese population. *J. Clin. Ultrasound.* 2009; 37: 75-77.
24. Monteagudo A., Timor-Tritsch I.E.: Normal sonographic development of the central nervous system from the second trimester onwards using 2D, 3D and transvaginal sonography. *Prenat. Diagn.* 2009; 29: 326-339.
25. Carletti A., Gandolfi Colleoni G., Perolo A. i wsp.: Prenatal diagnosis of cerebral lesions acquired *in utero* and with a late appearance. *Prenat. Diagn.* 2009; 29: 389-395.
26. Pilu G., Falco P., Gabrielli S. i wsp.: The clinical significance of fetal isolated cerebral borderline ventriculomegaly: report of 31 cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1999; 14: 320-326.
27. Pilu G., Hobbins J.C.: Sonography of fetal cerebrospinal anomalies. *Prenat. Diagn.* 2002; 22: 321-330.
28. Pilu G., Sandri F., Perolo A. i wsp.: Sonography of fetal agenesis of *corpus callosum*: a survey of 35 cases. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1993; 3: 318-329.
29. Plasencia W., Dagklis T., Borenstein M. i wsp.: Assessment of the *corpus callosum* at 20-24 weeks' gestation by three-dimensional ultrasound examination. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2007; 30: 169-172.
30. Chadie A., Radi S., Trestard L.: Neurodevelopmental outcome in prenatally diagnosed isolated agenesis of the *corpus callosum*. *Acta Paediatr.* 2008; 97: 420-424.
31. Doherty D., Tu S., Schilmoeller K., Schilmoeller G.: Health-related issues in individuals with agenesis of the *corpus callosum*. *Child Care Health Dev.* 2006; 32: 333-342.
32. Francesco P., Maria-Edgarda B., Giovanni P. i wsp.: Prenatal diagnosis of agenesis of *corpus callosum*: what is the neurodevelopmental outcome? *Pediatr. Int.* 2006; 48: 298-304.
33. Ramelli G.P., Zanda N., Wyttenbach M. i wsp.: The prognosis of agenesis of the *corpus callosum* might mostly be favourable. *Swiss Med. Wkly* 2006; 136: 404-405.
34. Achiron R., Tadmor O.: Screening for fetal anomalies during the first trimester of pregnancy: transvaginal versus transabdominal sonography. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1991; 1: 186-191.
35. Birnholz J.C.: Fetal neurology. W: Chervenak F.A., Kurjak A., Comstock C.H. (red.): *Ultrasound and the Fetal Brain*. Progress in Obstetrics and Gynecological Sonography series. Parthenon Publishing, London 1995: 166-176.
36. Chasen S., Birnholz J., Gurewitsch E. i wsp.: Antenatal growth of the *corpus callosum*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997; 176: S66.
37. Respondek-Liberska M.: Echokardiografia i kardiologia płodu. Czelej, Lublin 2006: 113-114.
38. Szałkiewicz-Warowicka E.: Wady ośrodkowego układu nerwowego. W: Helwich E., Szałkiewicz-Warowicka E. (red.): *Ultrasonografia w neonatologii*. Makmed, Gdańsk 1997: 49-50.
39. Malinger G., Lerman-Sagie T., Vinals F.: Three-dimensional sagittal reconstruction of the *corpus callosum*: fact or artifact? *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2006; 28: 742-743.
40. Malinger G., Lev D., Lerman-Sagie T.: The fetal *corpus callosum*. "The truth is out there". *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2007; 30: 140-141.
41. Volpe P., Campobasso G., De Robertis V., Remouskos G.: Disorders of prosencephalic development. *Prenat. Diagn.* 2009; 29: 340-354.
42. Malinger G., Ben-Sira L., Lev D. i wsp.: Fetal brain imaging: a comparison between magnetic resonance imaging and dedicated neurosonography. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2004; 23: 333-340.
43. Rubod C., Robert Y., Tillouche N. i wsp.: Role of fetal ultrasound and magnetic resonance imaging in the prenatal diagnosis of migration disorders. *Prenat. Diagn.* 2005; 25: 1181-1187.
44. Mighell A.S., Johnstone E.D., Levene M.: Post-natal investigations: management and prognosis for fetuses with CNS anomalies identified *in utero* excluding neurosurgical problems. *Prenat. Diagn.* 2009; 29: 442-449.
45. Pilu G., Segata M., Ghi T. i wsp.: Diagnosis of midline anomalies of the fetal brain with the three-dimensional median view. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2006; 27: 522-529.