

DIAGNOSTIKA OROFACIÁLNYCH RÁZŠTEPOV V PRVOM TRIMESTRI TEHOTNOSTI

Róbert Dankovčík, Stela Muránska, František Grochal,
Eva Čečková, Martina Maďarová, Marek Dudáš

Rázštep v orofaciálnej oblasti patria medzi časté vrodené vývojové chyby plodu. Ich diagnostika v druhom trimestri, hlavne pomocou 3D sonografie, je už dobre prepracovaná a spoľahlivá. V našej práci sme na pilotnej štúdií vyvinuli metódu na diagnostiku rázštepov podnebia na konci prvého trimestra pomocou 3D sonografie. V súbore 1995 vyšetrených pacientok sme nami navrhnutou metódou dokázali zobrazit podnebie až pri 96% plodov.

Kľúčové slová: prvý trimester, rázštep pery, rázštep podnebia, 3D ultrazvuk

DIAGNOSTICS OF OROFACIAL CLEFTS IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY

Clefts in orofacial area belong to frequent foetal developmental defects. Their diagnostics in the second trimester, mainly by 3D ultrasound has been already well elaborated and it is reliable. In our work in pilot study we developed a method for diagnostics of palate clefts at the end of the first trimester by means of 3D ultrasound. In the cohort of 1955 examined patients we managed to depict palates in up to 96% of foetuses by our method.

Key words: 1st trimester, lip cleft, palate cleft, 3D ultrasound

Gynekol. prax 2011; 9 (2): 67-70

Úvod

Orofaciálne rázštepky a najmä rázštepky pery a podnebia patria medzi najčastejšie vrodené vývojové defekty u človeka. Napriek tomu je ich diagnostika v prvom trimestri v literatúre opisovaná len formou kazuistik (systematickým prehľadávaním literatúry v databáze PUBMED sme našli tri kazuistiky). Pred objavením 3D sonografie bola úroveň diagnostiky orofaciálnych rázštepov pomerne nízka. Limitáciou diagnostiky bolo tienenie maxily, hlavne v sagitálnom reze, ktoré robilo vizualizáciu definitívneho podnebia prakticky nemožnou. V súčasnosti však multiplanárna rekonštrukcia pri 3D sonografii umožnila vyvinúť viacero spôsobov zobrazenia podnebia plodu.

Etiológia

Rázštepky sú zväčša multifaktoriálne podmienené a na ich vzniku sa podieľajú genetické faktory, vplyvy vonkajšieho prostredia, výživa a zdravotný stav matky, vírusové infekcie a mnoho ďalších faktorov. Presná príčina ich vzniku však zostáva nejasná. Aj keď v súčasnosti poznáme viaceré rizikové faktory, ktoré sa podieľajú na vzniku týchto defektov, presné patogenetické mechanizmy rázštepov zostávajú neobjasnené. Celosvetovo postihujú orofaciálne rázštepky 1 zo 700 živonarodených detí⁽¹⁾. Na Slovensku je týmto defektom postihnutý jeden zo 600 novorodencov⁽²⁾. Výskyt rázštepov závisí aj od geografickej lokality, rasy, pohlavia a spoločensko-ekonomickej úrovne. Častejšou formou je rázštep pery a/alebo podnebia (1-2 postihnutí/1 000 novorodencov), je častejší u mužov. Izolovaný rázštep podnebia (1 postihnutý/1 500 novorodencov) je bežnejší u žien⁽³⁾. Rázštepky pery a podnebia sú častejšie u Aziatov a amerických Indiánov (1 : 400) ako u belocho (1 : 750). Najmenej rozšírené sú medzi obyvateľmi Afriky (1 : 1 500). Orofaci-

álne rázštepky sú často multifaktoriálne podmienené, vznikajú ako výsledok kombinácie viacerých pôsobiacich génov a vplyvov vonkajšieho prostredia. Sú charakteristické nejasným typom dedičnosti s rôznym stupňom penetrancie a rozdielmi medzi pohlaviami⁽⁴⁾. Potenciálne rizikové faktory vonkajšieho prostredia môžu byť rozčlenené do viacerých skupín. K chemickým faktorom patria rôzne liečivá, ktoré sú pre vyvíjajúce sa embryo teratogénne. Napríklad užívanie antiepileptických liečiv (barbituráty, benzodiazepíny, valproáty) a kortikosteroidných prípravkov vedie počas kritického obdobia k významnému nárastu výskytu rázštepov⁽⁵⁾. Fyzikálnym teratogénom, ako je napríklad ionizujúce žiarenie alebo tepelná záťaž, sa tiež pripisuje nezanedbateľné riziko indukcie kongenitálnych malformácií⁽⁶⁾. Epidemiologické štúdie potvrdili, že vývinové procesy podnebia môžu negatívne ovplyvniť aj infekcie (napr. vírus ru-beoly, herpes simplex), fajčenie, nadmerný príjem alkoholu a zlá životospráva matky počas gravidity (deficiencia kyseliny listovej, hyper/hypovitaminóza vitamínu A).

Patogenéza

Komponenty tvárovej oblasti a podnebie sa vyvíjajú z prvého žiabrového oblúka, ktorý ohraničuje primitívnu ústnu dutinu. Tento žiabrový oblúk sa na oboch stranách pozdĺžne rozdelí za vzniku dvoch častí. Z menšej, kranialnej - maxilárnej časti vznikne čelusť, podnebie a horná pera. Väčšia, kaudálna - mandibulárna časť tvorí základ sánky a dolnej pery. Z mezenchýmu prvého žiabrového oblúka sa vyvíja skelet a svalovina čeluste a sánky.

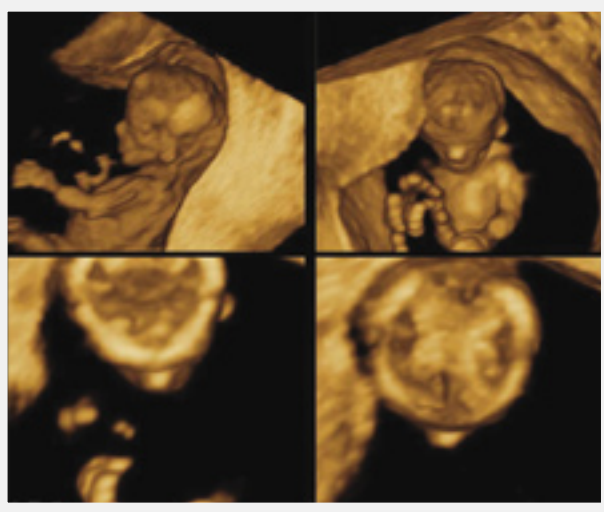
V polovici 4. týždňa vývoja je základ budúcej tváre ohraničený zhora frontálnym výčnelkom (*prominentia frontalis*), zdola srdcovým hrbolom a zo strán prvým žiabrovým oblúkom. Tvár vzniká z troch rastových centier proliferujúce-

ho mezenchýmu, ktorý nadvihuje povrchovú ektodermu. Vznikne päť hrbolčiekov, výčnelkov či výbežkov:

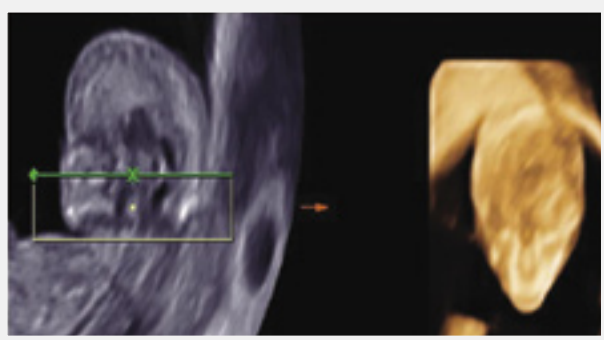
1. *prominencia frontalis* - nepárová mohutná vyvýšenina nad predným koncom mozgového vaku, proencefala, z rastového centra frontálneho výčnelku sa vyvinie čelo, nos, stredná časť čeľuste, hornej pery, priehradka nosovej dutiny a časť podnebia
2. *processus maxillares* - párové výbežky hornej časti prvého žiabrového oblúka, z rastového základu čeľustných výčnelkov sa vyvinie väčšia časť čeľuste, hornej pery a väčšia časť podnebia
3. *processus mandibulares* - párové výbežky dolnej časti prvého žiabrového oblúka, zrastením sánkových výbežkov sa vytvorí jednotný základ sánky, brady a dolnej pery^(7,8)

Podnebie (*palatum*) vzniká z dvoch rastových základov mezenchýmu pokrytých ektodermálnym epitelom: z frontozálneho vzniká primárne podnebie a z maxilárnych výbežkov - laterálnych podnebných platničiek - vzniká sekundárne podnebie. Primárne podnebie klinového tvaru je fylogeneticky najstaršia časť podnebia. Tvorí malú časť anteriórnej oblasti tvrdého podnebia po *foramen incisivum* - mediálnu podnebnú platničku, ktorá je základom prema-

Obrázok 1. Otáčanie hlavičky na axiálny pohľad (dôležitá je viditeľnosť špičky nosa)



Obrázok 2. Multiplanárny obraz a surface rendering rezu lebkou plodu v 12+0 t. g. Rez je vedený cez hornú plochu podnebia



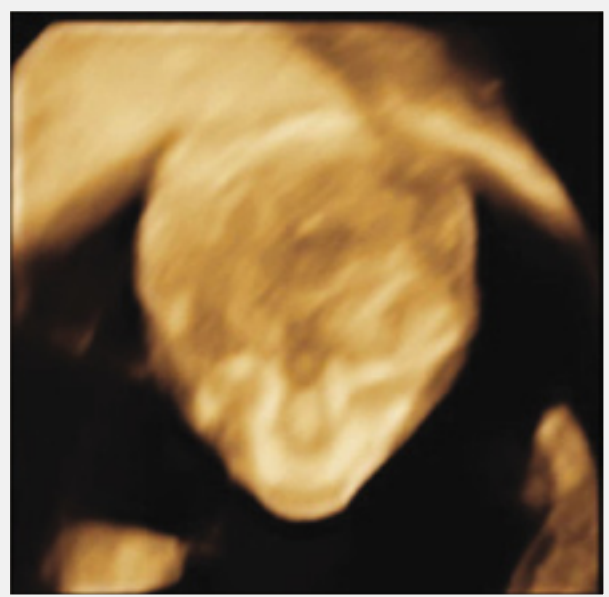
xily. Sekundárne podnebie oddeľujúce nosovú dutinu od ústnej sa vyvíja v relatívne neskoršej fáze organogenézy. U človeka sa formuje počas 8. až 12. týždňa vývoja. Definitívne podnebie vo finálnej fáze pozostáva z anteriórnej tvrdej časti, ktorá dezmozogénne osifikuje (*palatum durum*), a posteriórnej mäkkej časti podnebia vybiehajúcej do čapíka (*uvuly*), kde prebehne myogenéza (*palatum molle*).

Rázštepky ako vrodené anomálie teda vznikajú počas embryonálneho vývinu v dôsledku chybného splynutia mediálnych nosových výčnelkov a maxilárnych výbežkov (rázštep pery) alebo podnebných platničiek (rázštep podnebia).

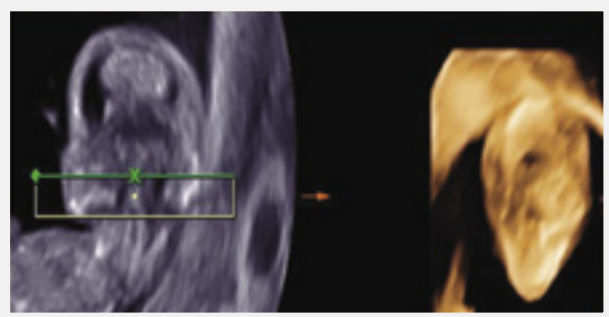
Klasifikácia

Orofaciálne rázštepky môžu byť klasifikované na základe prítomnosti ďalších anomálií na syndrómne formy (približne 30 % všetkých prípadov) asociované s ďalšími abnormalitami, ktoré sú často výsledkom monogénne podmienených ochorení, chromozómových abnormalít, teratogénnych vplyvov alebo sú neznámeho pôvodu⁽⁸⁾.

Obrázok 3. Surface rendering rezu lebkou plodu v 12+0 t. g. Rez je vedený cez hornú plochu podnebia



Obrázok 4. Multiplanárny obraz a surface rendering rezu lebkou plodu v 12+0 t. g. Rez je vedený cez dolnú plochu podnebia



Obrázok 5. Surface rendering rezu lebky plodu v 12+0 t. g. Rez je vedený cez dolnú plochu podnebia



Približne 70% prípadov orofaciálnych rázštepov je ne-syndrómneho charakteru, vyskytujú sa z izolovaných podmienok bez ďalších anomálií⁽⁹⁾.

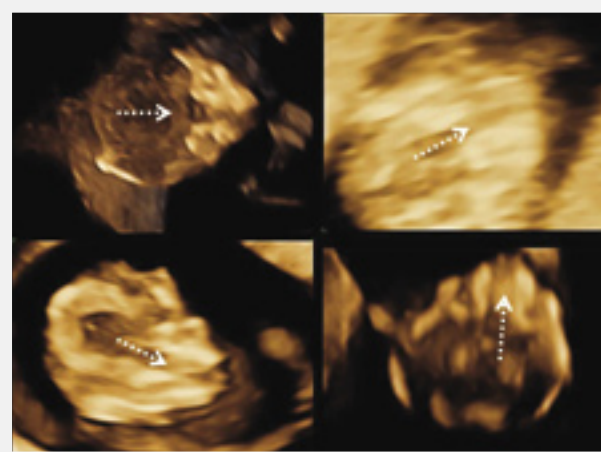
Orofaciálne rázštepky rozdeľujeme v závislosti od rozsahu a lokalizácie postihnúť. Rázštep pery je buď jednostranný, alebo obojstranný. Jeho rozsah môže variovať od nepatrného zárezu až po úplné oddelenie časti pery siahajúce k nosu. Niekedy dochádza i k deviácii nosovej priehradky a deformácii nosa. Kombinovaný rázštep pery a čeľuste môže byť tiež jednostranný alebo obojstranný. Rázštep podnebia môže zasiahnuť tvrdé podnebie, mäkké podnebie alebo podnebie ako celok, keď nosová dutina široko komunikuje s ústnou dutinou. K najzávažnejším anomáliám patrí rázštep pery, čeľuste a podnebia. Veľmi zriedkavo sa vyskytuje tzv. šikmý rázštep tváre, ktorý prebieha šikmo od hornej pery k mediálnemu okraju orbity.

Diagnostika

Stav podnebia by mal byť vyhodnotený v čase začiatku osifikácie, keď akustické tienenie nie je technickým problémom, t. j. po 12. týždni gravidity. Zobrazenie podnebia je technicky možné a prakticky nie je limitované polohou hlavičky pri zbere 3D objemu dát. Na zber objemu dát z hlavičky plodu postačuje abdominálna 3D/4D sonda. Vaginálna 3D/4D sonda poskytuje snímky vo väčšej kvalite, jej používanie je indikované pri vyššom BMI pacientky. Otázkou ostáva správna voľba metódy zobrazenia.

Multiplanárna rekonštrukcia pri 3D sonografii umožnila vyvinúť viacero spôsobov zobrazenia podnebia plodu. Vždy išlo o štúdie v druhom trimestri gravidity. Campbell a kol. opisali metódu diagnostiky rázštepov pomocou rolovania dozadu dopredu. Táto technika opisovaná ako „reverse face view“ eliminovala tienenie maxily pri prehľadnom zobrazení tvrdého podnebia⁽¹⁰⁾. Platt a kol. opisali novú metódu na dosiahnutie zobrazenia tvrdého a mäkkého podnebia v axiálnom reze, tzv. flipped face view⁽¹¹⁾.

Obrázok 6. Ukážky zachytených rázštepov tvrdého podnebia pri plodoch v prvom trimestri (bodkovaná šípka je vedená dorzoanteriorným smerom)



Pri tejto metóde sa dá zobraziť podnebie pohľadom zdola, rolovaním obrazu smerom od brady k nosu.

V našej pilotnej štúdii sme modifikovali metódu „tilt and scroll“ podľa Campbella⁽¹²⁾. Po získaní objemových dát sme hlavičku plodu pomocou rotovania v osi X, Y a Z otáčali tak, že sme získali axiálny pohľad na lebku, pričom sme obraz dorotovali tak, že bola viditeľná špička nosa (**obrázok 1**). Následne sme v práci s objemom dát postupovali tak, že sme „rezali“ lebku v horizontálnej rovine, až kým sme sa dostali na úroveň podnebia. Podnebie bolo vyšetrené z kraniálneho pohľadu (rez bližšie k nosovej dutine (**obrázok 2, 3**) a z kaudálneho pohľadu (rez bližšie k ústnej dutine - **obrázok 4, 5**). Uvedenou metódou sme vyšetrili súbor takmer 2000 pacientok v rámci prvotrimestrálneho skriningu chromozómových abnormalít v období dvoch rokov so 100% úspešnosťou. V sledovanom súbore sme zachytili 4 rázštepky pery a podnebia a 1 izolovaný rázštep pery. Vo dvoch prípadoch vyhodnotených ako suspektný rázštep podnebia sa v 20. týždni tehotnosti a ani po pôrode nález nepotvrdil.

Záver

Včasná identifikácia rázštepov v orofaciálnej oblasti na konci prvého trimestra otvára možnosti na aplikáciu fetálnej terapie, ktorá sa v experimente na myšiach vykonáva na viacerých špičkových svetových pracoviskách. Filozofia fetálnej terapie rázštepov podnebia vychádza zo skúseností z mikrochirurgickej nápravy rázštepov v experimente, keď hojenie fetálnych rán nezanecháva jazvu v raných prenatalných fázach. V experimente u myši sa dá rázštep „vyrobiť“ a následne sa skúma možnosť jeho reparácie. Ak by bola reparácia rázštepov u zvierat úspešná, pravdepodobne by bolo možné uskutočniť ju aj u ľudského embrya.

Nami opísaná metóda nie je, a pravdepodobne v krátkom čase ani nebude, súčasťou prenatalného skriningu. Jej použitie by pri súčasnom stave ultrasonografickej techniky a stavu poznania malo byť limitované na vysokorizikové pacientky (diabetické matky, expozícia teratogénom v prvom trimestri tehotnosti, hodnoty NT nad 95 percentil normy, vyšší vek a pod).

Adresa pre korešpondenciu:

doc. MUDr. Róbert Dankovčík, PhD., MPH
 2. gyn.-pôr. klinika LF UPJŠ a UN LP Košice
 Rastislavova 43, 040 01 Košice
 e-mail: dankovcik@gmail.com

MUDr. Stela Muránska, MUDr. František Grochal
 Centrum prenatálnej diagnostiky, s. r. o., Košice

MUDr. Eva Čečková
 Centrum prenatálnej diagnostiky, s. r. o., Košice
 Oddelenie urgentného príjmu UN LP Košice

MUDr. Martina Maďarová, MUDr. Marek Dudáš
 Ústav biologických a ekologických vied PF UPJŠ

Literatúra

1. Tolarová MM, Cervenka J. Classification and Birth Prevalence of Orofacial Clefts. *Am J Med Gen* 1998; 75: 126-137.
2. Minarovjeh V. Rázštepové deti. *Národná obroda* 2005 [www.obroda.sk/clanok/22880/Razstepove-deti/]
3. Lidral AC, Murray J. Genetic Approaches to Identify Disease Genes for Birth Defects with Cleft Lip/Palate as a Model. *Birth Defects Res* 2004; 70: 893-901.
4. Murray JC. Face facts: genes, environment, and clefts. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 227-232.
5. Meador KJ. Effects of in utero antiepileptic drug exposure. *Epilepsy Curr* 2008; 8: 143-147.
6. Hiranuma H, Jikko A, Maeda T, et al. Effect of X irradiation on secondary palate development in mice. *Radiat Res* 2000; 154: 34-38.
7. Wyszynski DF, Beaty TH, Maestri NE. Genetics of Nonsyndromic Oral Clefts Revisited. *Cleft Palate Craniofacial* 1996; 5: 407-417.
8. Kapeller K, Pospíšilová V. *Embryológia človeka*, Osveta, 2001.
9. Johnston MC, Bronsky PT. Prenatal craniofacial development: new insights on normal and abnormal mechanisms. *Crit Rev Oral Biol Med* 1995; 6: 25-79.
10. Campbell S, Lees C, Moscoso G et al. Ultrasound antenatal diagnosis of cleft palate by new technique: the 3D „reverse face“ view. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 12-18.
11. Platt LD, Devore GR, Pretorius DH. Improving cleft palate/cleft lip antenatal diagnosis by 3-dimensional sonography: the „flipped face“ view. *J Ultrasound Med* 2006; 25: 1423-1430.
12. Campbell S. Opinion. Prenatal ultrasound examination of the secondary palate. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29:124-127.