

Hidrocefalus u novorođenčeta

Kliček, Nina

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:469906>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-22**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Nina Kliček

Hidrocefalus u novorođenčeta

Diplomski rad



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb na Klinici za pedijatriju pod vodstvom dr. sc. Dorotee Ninković, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

POPIS KRATICA KORIŠTENIH U RADU

AFP – α -fetoprotein

BHS-B – β -hemolitički streptokok grupe B

CSL – cerebrospinalni likvor

CT – kompjuterizirana tomografija

DWM – Dandy-Walker malformacija

ETV – endoskopska treća ventrikulostomija

MMK – mijelomeningokela

MR – magnetna rezonanca

PIH – postinfektivni hidrocefalus

PHH – posthemoragični hidrocefalus

SŽS – središnji živčani sustav

TGF- β – engl. *Transforming Growth Factor* – β (transformirajući faktor rasta – β)

UZV – ultrasonografija

VP drenaža – ventrikuloperitonealna drenaža

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
2. EPIDEMIOLOGIJA NOVOROĐENAČKOG HIDROCEFALUSA	2
3. ANATOMIJA VENTRIKULARNOG SUSTAVA	3
4. FIZIOLOGIJA CEREBROSPINALNOG LIKVORA	5
5. PATOGENEZA NOVOROĐENAČKOG HIDROCEFALUSA	7
6. KLASIFIKACIJA I ETIOLOGIJA HIDROCEFALUSA	9
6.1. Kongenitalni hidrocefalus	9
6.1.1. Sindromski kongenitalni hidrocefalus	10
6.1.1.1. X-vezani hidrocefalus („L1 bolest“)	10
6.1.1.2. Defekti neuralne cijevi	11
6.1.1.3. Dandy-Walker malformacija	14
6.1.2. Nesindromski kongenitalni hidrocefalus	16
6.1.2.1. Stenoza cerebralnog akvedukta	16
6.2. Stečeni hidrocefalus	18
6.2.1. Postinfektivni hidrocefalus	18
6.2.2. Posthemoragični hidrocefalus	19
7. KLINIČKA SLIKA NOVOROĐENAČKOG HIDROCEFALUSA	22
8. DIJAGNOSTIKA NOVOROĐENAČKOG HIDROCEFALUSA	24

8.1. Ultrasonografija	24
8.2. Kompjuterizirana tomografija	25
8.3. Magnetna rezonanca	25
9. LIJEČENJE NOVOROĐENAČKOG HIDROCEFALUSA	27
9.1. Metode privremene drenaže cerebrospinalnog likvora	27
9.2. Metode trajne drenaže cerebrospinalnog likvora	29
10. ZAKLJUČAK	31
11. ZAHVALE	32
12. LITERATURA	33
13. ŽIVOTOPIS	38

SAŽETAK

Naslov rada: Hidrocefalus u novorođenčeta

Autor: Nina Kliček

Hidrocefalus je poremećaj u kojem dolazi do povećanog nakupljanja cerebrospinalnog likvora u cerebralnim ventrikulima i/ili subarahnoidalnom prostoru i posljedične dilatacije tih prostora. U neonatalnom razdoblju se javlja u 0,3 do 0,5 na 1000 živorođene djece. Prema patogenezi nastanka hidrocefalus se dijeli na komunicirajući i nekomunicirajući ovisno o tome postoji li opstrukcija u toku cerebrospinalnog likvora. Etiologija hidrocefalusa je heterogena, a klasificira se u dvije velike kategorije - kongenitalni i stečeni. Neovisno u etiologiji, klinička slika ovog poremećaja je jednaka, a u neonatalnom razdoblju dominantan znak je makrocefalija koja označava abnormalno povećanje opsega glave jer lubanjske suture još nisu srasle. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike i neuroradioloških metoda. Metoda izbora je ultrazvuk mozga kojim se može vizualizirati dio ventrikularnog sustava kroz otvorenu veliku fontanelu bez izlaganja novorođenčeta ionizirajućem zračenju. Dijagnoza se u nekim slučajevima kongenitalnog hidrocefalusa može postaviti i prenatalno. Terapijske opcije temelje se na kirurškim metodama drenaže cerebrospinalnog likvora. Metode drenaže mogu biti privremene i trajne. U privremene metode ubrajaju se vanjska ventrikularna drenaža, ventrikulosubgalealna drenaža te ventrikularni rezervoar, a u trajne ventrikuloperitonealna drenaža, ventrikuloatrijalna drenaža, ventrikulopleuralna drenaža te endoskopska treća ventrikulostomija.

Ključne riječi: cerebrospinalni likvor, hidrocefalus, novorođenče

SUMMARY

Title: Neonatal Hydrocephalus

Author: Nina Kliček

Hydrocephalus is a disorder characterized by increased accumulation of cerebrospinal fluid in the cerebral ventricles and/or subarachnoid space, leading to the dilation of these spaces. In the neonatal period, it occurs in 0,3 to 0,5 per 1000 live births. Based on the pathogenesis of hydrocephalus, it is classified into communicating and non-communicating types, depending on whether there is an obstruction in the flow of cerebrospinal fluid. The etiology of hydrocephalus is heterogeneous and classified into two major categories: congenital and acquired. Regardless of the etiology, the clinical presentation of hydrocephalus is similar in both cases. In the neonatal period, the predominant sign is macrocephaly, indicating an abnormally increased head circumference due to the open cranial sutures. Diagnosis is established based on the clinical presentation and neuroimaging techniques. The method of choice is brain ultrasound, which allows visualization of the ventricular system through the open anterior fontanelle without exposing the newborn to ionizing radiation. In some cases of congenital hydrocephalus, prenatal diagnosis is also possible. Therapeutic options are based on surgical methods of cerebrospinal fluid drainage. Drainage methods can be temporary or permanent. Temporary methods include external ventricular drainage, ventriculosubgaleal shunt, and ventricular reservoir, while permanent methods include ventriculoperitoneal drainage, ventriculoatrial drainage, ventriculopleural drainage, and endoscopic third ventriculostomy.

Keywords: cerebrospinal fluid, hydrocephalus, newborn

1. UVOD

Hidrocefalus je jedna od najčešćih kongenitalnih abnormalnosti koja zahvaća živčani sustav, a predstavlja poremećaj u kojem dolazi do povećanog nakupljanja cerebrospinalnog likvora (CSL) u cerebralnim ventrikulima i/ili subarahnoidalnom prostoru s posljedičnom dilatacijom cerebralnih ventrikula i povećanjem intrakranijskog tlaka. Posljedica je opstrukcije u toku CSL-a koja nastaje zbog različitih razvojnih, genetičkih ili stečenih abnormalnosti u anatomiji ventrikularnog sustava te može ostaviti negativne posljedice na neurorazvoj djeteta (1). Javlja se u 0,3 do 0,5 na 1000 živorođene djece (2). Zbog njegove heterogene etiologije, klasifikacija hidrocefalusa vrlo je kompleksna, no obično se dijeli u dvije velike skupine - kongenitalni i stečeni. U ovom radu poseban naglasak bit će na hidrocefalusu u neonatalnom razdoblju koje obuhvaća prvih 28 dana života. Novorođenčad i dojenčad se obično prezentiraju progresivnom makrocefalijom, odnosno abnormalnim povećanjem opsega glave, dok se kod djece starije od dvije godine, zbog srastanja lubanjskih sutura, hidrocefalus manifestira znakovima i simptomima povišenog intrakranijskog tlaka. Opcije liječenja uključuje metode drenaže CSL-a i endoskopske metode. Ishod liječene novorođenčadi vrlo je varijabilan. Napredak u neuroradiologiji, tehnologiji i u samom razumijevanju patofiziologije ovog poremećaja trebao bi dovesti do boljih ishoda liječenja hidrocefalusa (3).

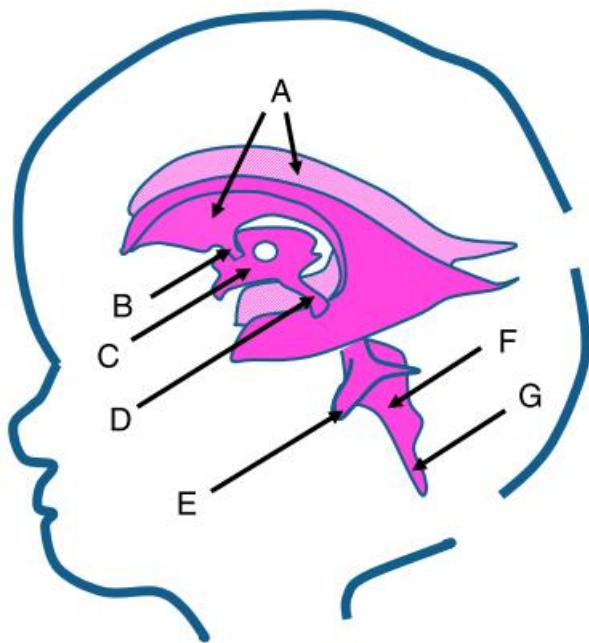
2. EPIDEMIOLOGIJA NOVOROĐENAČKOG HIDROCEFALUSA

Incidencija novorođenačkog hidrocefalusa u Sjedinjenim Američkim Državama i Europi iznosi 0,5 do 0,8 na 1000 ukupno rođene djece. Mijelomeningokela je najčešći uzrok kongenitalnog hidrocefalusa te uzrokuje otprilike 15 do 25% svih hidrocefalusa u novorođenačkoj dobi. Procjenjuje se da je incidencija simptomatskog hidrocefalusa kod djece s mijelomeningokelom oko 80% (4). Najčešći uzrok stečenog hidrocefalusa u novorođenčadi je intrakranijsko krvarenje koje je obično posljedica krvarenja fragilnih krvnih žila geminativnog matriksa mozga uslijed preranog rođenja. Zbog krvarenja u moždane ventrikule dolazi do opstrukcije protoka CSL-a i razvoja takozvanog posthemoragičnog hidrocefalusa (5). Postoji obrnuto proporcionalna povezanost između gestacijske dobi te rizika i težine intrakranijskog krvarenja, odnosno nedonoščad vrlo male gestacijske dobi (≤ 28 tjedana) imaju veći rizik od krvarenja većeg stupnja i posljedično veći rizik od razvoja posthemoragičnog hidrocefalusa. Učestalost teškog intrakranijskog krvarenja varira od 30 do 50% u nedonoščadi gestacijske dobi 22 do 24 tjedna, 10 do 20% u gestacijskoj dobi 25 do 27 tjedana te 3 do 9% u nedonoščadi rođene u 28. ili 29. tjednu gestacije (6). Ostali česti uzroci stečenog hidrocefalusa su tumori i infekcije. Čimbenici koji se povezuju s povećanim rizikom od hidrocefalusa su porođajna težina < 1500 g, nedonošenost (gestacijska dob ≤ 30 tjedana), majka dijabetičarka, niski socioekonomski status, muški spol te rasa (rizik je niži u Azijata) (7,8). Iako prevalencija hidrocefalusa stagnira, došlo je do porasta udjela opstruktivnog hidrocefalusa u sveukupnom broju slučajeva hidrocefalusa. Ta pojava može se objasniti sve većim preživljenjem prijevremeno rođene djece s vrlo malom porođajnom masom i posljedičnim povećanim rizikom za intrakranijsko krvarenje i posthemoragični hidrocefalus (4).

3. ANATOMIJA VENTRIKULARNOG SUSTAVA

Ventrikularni sustav mozga tvore međusobno povezane komore ispunjene CSL-om (Slika 1). Sastoji se od dva lateralna ventrikula smještena u dubini moždanih hemisfera, trećeg u diencefalonu i četvrtog između moždanog debla i malog mozga. Kaudalno se na ventrikularni sustav nastavlja centralni kanal leđne moždine. Lateralni ventrikul parna je struktura oblika slova „C“ koja je obložena epitelnim slojem - ependimom, vrstom neuroglije koja sudjeluje u proizvodnji CSL-a te u procesima neuroregeneracije. Dva lateralna ventrikula međusobno su odjeljena vertikalnom pregradom zvanom *septum pellucidum*, a s trećim ventrikulom komuniciraju putem otvora zvanog *foramen Monroi*. Svaki lateralni ventrikul ima svoj središnji dio i tri roga – prednji, stražnji i donji. Sprijeda se proteže zavijeni prednji rog koji se nalazi u frontalnom režnju, a njegov prednji i stražnji zid čini *corpus callosum*, medijalna granica je *septum pellucidum*, a donja *caput nuclei caudati*. Središnji dio lateralnog ventrikula nalazi se u parijetalnom režnju. Njegovu donju granicu čini talamus, s gornje strane ga omeđuje *radiatio corporis callosi*, lateralno *nucleus caudatus*, a medijalno *septum pellucidum*. Stražnji rog, također nazvan i okcipitalni rog, nastavlja se na središnji dio lateralnog ventrikula i zavija prema natrag i medijalno u okcipitalnom režnju. Njegov krov čini *corpus callosum*, lateralni zid *tapetum corporis callosi* i *cauda nuclei caudati*, a medijalnu granicu tvore dva dijela - *calcar avis* i iznad njega *bulbus corpori callosi*. Donji rog najveći je i najduži od sva tri roga lateralnog ventrikula te se nalazi u temporalnom režnju. Njegov krov čine dijelom *corpus callosum* lateralno, a dijelom *cauda nuclei caudati* s medijalne strane. Ispod donjeg roga nalazi se hipokampus, ispred amigdala, a lateralnu granicu čini *tapetum corporis callosi*. Medijalno se nalazi koroidna fisura kroz koju prolazi koroidni pleksus. Treći moždani ventrikul šupljina je obložena ependimom i položena u središnjoj liniji mozga. Njezino omeđenje čine talamus i hipotalamus. Komunicira s lateralnim ventrikulima u svom anteriornosuperiornom dijelu putem otvora *foramen Monroi*, a s četvrtim ventrikulom u posteroinferiornom dijelu putem

cerebralnog akvedukta – *aqueductus Sylvii*, koji je ujedno najuži dio ventrikularnog sustava i samim time najčešće mjesto opstrukcije toka CSL-a. Četvrti moždani ventrikul šupljina je u moždanom deblu šatorastog oblika ispunjena CSL-om. Preko dva parna otvora (*foramina Luschkae*) te neparanog, središnjeg otvora (*foramen Magendi*) stvara komunikaciju između ventrikularnog sustava mozga i subarahnoidalnog prostora. S prednje strane nalazi se pons i kranijalni dio medule, a sa stražnje strane *cerebellum*. Na sagitalnom presjeku ima trokutasti oblik, a na horizontalnom romboidan oblik. Superiorno se nalazi cerebralni akvedukt, a inferiorno se na četvrti ventrikul nastavlja centralni kanal leđne moždine (9).



Slika 1. Ilustracija ventrikularnog sustava mozga. A-lateralni ventrikuli, B-*foramen Monroi*, C-treći ventrikul, D-cerebralni akvedukt, E-*foramen Luschka*, F-četvrti ventrikul, G-*foramen Magendi*

Prema: Flanders TM, Billinghamurst L, Flibotte J, Heuer GG (2018), str.468.

4. FIZIOLOGIJA CEREBROSPINALNOG LIKVORA

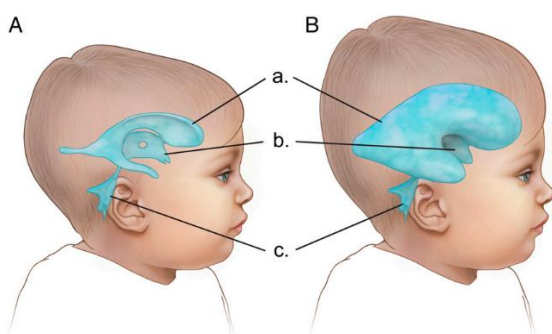
CSL je bistra i bezbojna tekućina koja se nalazi u ventrikularnom sustavu i subarahnoidalnom prostoru mozga i leđne moždine. Mehanički štiti mozak i leđnu moždinu te omogućuje cirkuliranje hranjivih tvari i uklanjanje metaboličkog otpada iz središnjeg živčanog sustava (9). Koroidni pleksus kompleksna je mreža kapilara obložena specijaliziranim endotelnim stanicama čija je primarna funkcija proizvodnja 60 do 80% CSL-a. Ostatak CSL-a proizvodi endotelni epitel i kapilare koje čine krvno-moždanu barijeru (1). Koroidni pleksus je prisutan u sve četiri moždane komore, no većina se CSL-a proizvodi u lateralnim ventrikulima. Epitelne stanice koroidnog pleksusa proizvode CSL putem aktivnog transporta ovisnog o enzimu karboanhidrazi (10). Produkcija CSL-a počinje u šestom tjednu gestacije, a luči se oko 300 do 500 mL likvora dnevno (1). Proizvodnja i apsorpcija CSL-a su konstantne i usklađene kako bi volumen CSL-a bio optimalan. Ukupni volumen CSL-a kod novorođenčeta je oko 50 mL, a u odraslih 125 do 150 mL. Približno 25% ukupnog volumena CSL-a nalazi se u ventrikulima, dok se ostatak nalazi u subarahnoidalnom prostoru mozga i leđne moždine. Volumen proizvedenog CSL-a u jedinici vremena u novorođenčadi i male djece ovisi o veličini mozga te raste s povećanjem dobi i tjelesne mase. Iz lateralnih ventrikula, gdje se proizvodi najveći dio likvora, CSL protječe kroz *foramen Monroi* u treći ventrikul iz kojeg odlazi do četvrtog ventrikula kroz cerebralni akvedukt. Iz četvrtog ventrikula izlazi kroz tri otvora - parne otvore *foramina Luschkae* i središnji *foramen Magendi* u subarahnoidalni prostor. CSL cirkulira u subarahnoidalnom prostoru mozga i kralježnične moždine dok ne dosegne arahnoidalne granulacije gdje se apsorbira u sistemsku vensku cirkulaciju (4). Arahnoidalne granulacije koje se izbočuju u lumen duralnog sinusa prekrivene su slojem endotela s čvrstim spojevima (engl. *tight junctions*) koji ima ulogu jednosmjernog ventila koji omogućuje pasivnu apsorpciju CSL-a niz gradijent tlaka. Ako je tlak likvora manji od tlaka u venskim sinusima dure, arahnoidalne granulacije ne dopuštaju prolaz krvi u ventrikularni sustav. Dio apsorpcije CSL-a također se

odvija preko venula i kapilara na površini i unutar cerebralnog tkiva (1,10). Čak do jedne trećine likvora napušta središnji živčani sustav (SŽS) duž ovojnica kranijalnih živaca i ulijeva se u limfni sustav umjesto u sustavnu vensku cirkulaciju (2).

5. PATOGENEZA NOVOROĐENAČKOG HIDROCEFALUSA

Hidrocefalus je posljedica poremećene ravnoteže između produkcije i apsorpcije CSL-a s posljedičnom prekomjernom akumulacijom CSL-a. Intrakranijski tlak može biti povećan, no u nekim slučajevima ostaje normalan ili čak snižen zbog kompenzacije na račun kortikalnog tkiva ili zbog povećanja obujma lubanje ako lubanjske suture još nisu srasle (5). Uzrok može biti opstrukcija u nekom dijelu ventrikularnog sustava, neadekvatna apsorpcija CSL-a ili rijetko povećana produkcija CSL-a. Neovisno o uzroku koji dovede do povećanog nakupljanja CSL-a, povećava se tlak u ventrikulima i dolazi do njihove dilatacije (Slika 2). Prema patogenezi nastanka hidrocefalus se dijeli u dvije velike skupine – komunicirajući i nekomunicirajući. Najčešći mehanizam nastanka hidrocefalusa je postojanje anatomske ili funkcionalne opstrukcije na nekoj razini u ventrikularnom sustavu - na otvoru *foramen Monroi*, cerebralnom akveduktu, na razini četvrtog ventrikula ili na otvorima putem kojih četvrti ventrikul stvara komunikaciju ventrikularnog sustava sa subarahnoidalnim prostorom - *foramina Luschkae* i *foramen Magendi*. Takva vrsta hidrocefalusa naziva se opstruktivni ili nekomunicirajući. Proksimalno od opstrukcije dolazi do dilatacije ventrikularnog sustava, dok je subarahnoidalni prostor mozga i leđne moždine normalne veličine ili čak smanjen (11). Primjerice, kod akveduktalne stenoze, vrlo čestog uzroka hidrocefalusa u novorođenčadi, dilatiraju se treći i lateralni ventrikul, dok se kod opstrukcije na izlazu iz četvrtog ventrikula dilatiraju sva četiri ventrikula. Rjeđe, hidrocefalus može nastati zbog smanjene apsorpcije CSL-a i tada se on naziva komunicirajući hidrocefalus. Uzrok smanjenoj apsorpciji može biti upala arahnoidalnih granulacija putem kojih se CSL apsorbira u sistemsku vensku cirkulaciju ili povećan tlak u duralnim venskim sinusima. U ovom obliku hidrocefalusa dolazi do dilatacije cijelog ventrikularnog sustava i subarahnoidalnog prostora mozga i leđne moždine. Povećana produkcija CSL-a rijedak je uzrok hidrocefalusa, a može nastati zbog funkcionalnog papiloma koroidnog pleksusa. Dilatacija ventrikula uslijed povećanja tlaka u moždanim komorama

obično je neproporcionalna, odnosno prednji i okcipitalni rog lateralnog ventrikula obično se dilatiraju prvi i u najvećoj mjeri. Progresivna dilatacija ventrikula uzrokuje oštećenje endodimalnog sloja koji oblaže stijenke ventrikula što omogućuje izravan kontakt i ulazak CSL-a u periventrikularno moždano tkivo. Iako to smanjuje pritisak CSL-a na stijenke ventrikula, dolazi do edema subependimalnog područja mozga i progresivnog oštećenja bijele tvari. Girusi se aplaniraju, a sulkusi na površini mozga postaju plitki. Debljina moždane kore može biti značajno smanjena. Siva tvar je bolje očuvana od bijele čak i u uznapredovalim slučajevima. Vaskularni sustav je kompromitiran, a venski tlak u duralnim sinusima raste (10). Patofiziologija hidrocefalusa ovisi o uzroku. Primjerice, najčešći uzrok stečenog hidrocefalusa u prijevremeno rođene djece je intrakranijsko krvarenje s posljedičnim posthemoragičnim hidrocefalusom. Mehanizam kojim intrakranijsko krvarenje dovodi do hidrocefalusa još uvijek nije posve jasan. Smatra se da u početku krvni ugrušci induciraju ožiljkavanje na razini cerebralnog akvedukta ili otvora četvrtog ventrikula te tako remete normalan tok CSL-a i posljedično nastane opstruktivni hidrocefalus. Naime, zbog krvarenja u ventrikule u CSL se otpušta TGF- β i citokini koji stimuliraju stvaranje i odlaganje proteina izvanstaničnog matriksa. Kasnije nastaje komunicirajući hidrocefalus zbog poremećene apsorpcije likvora što je posljedica povećane produkcije izvanstaničnog matriksa u ventrikularnom sustavu (1).



Slika 2. A) Normalni ventrikularni sustav: a-lateralni ventrikul, b-treći ventrikul, c-četvrti ventrikul; B) Dilatirani ventrikularni sustav

Prema: Wright Z, Larrew TW, Eskandari R (2016), str.479.

6. KLASIFIKACIJA I ETIOLOGIJA HIDROCEFALUSA

Novorođenački hidrocefalus etiološki se klasificira se u dvije velike skupine – kongenitalni i stečeni. Hidrocefalus u novorođenčeta bez nekog očitog ekstrinzičnog uzroka zovemo kongenitalni i on je većinom prisutan već po rođenju. Za razliku od kongenitalnog, hidrocefalus koji nastane kao komplikacija nekog stanja u podlozi, primjerice krvarenja u moždane komore, infekcije ili tumora SŽS-a nazivamo stečeni. Krvarenja i infekcije mogu se javiti i prenatalno te uzrokovati kongenitalni hidrocefalus (2).

6.1. Kongenitalni hidrocefalus

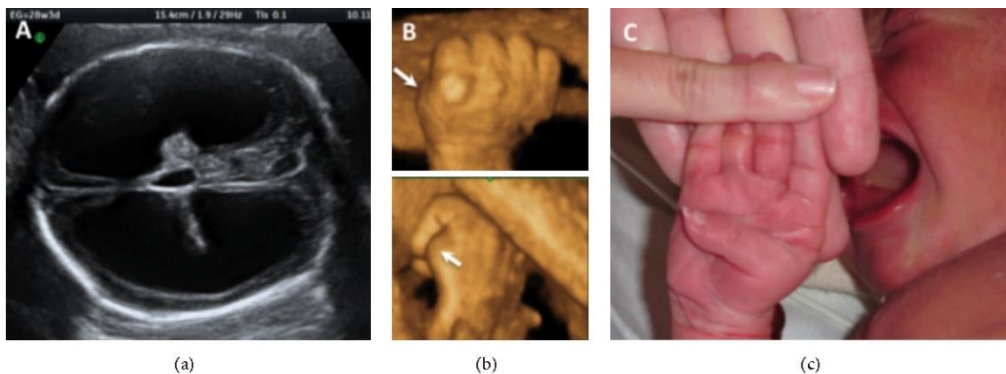
Kongenitalni hidrocefalus rezultat je malformacije SŽS-a koja može biti izolirana/nesindromska ili u sklopu nekog sindroma, stoga kongenitalni hidrocefalus dijelimo na nesindromski i sindromski (1). Abnormalnost može zahvatiti bilo koji dio puta CSL-a od koroidnog pleksusa gdje se CSL stvara pa sve do arahnoidalnih granulacija gdje se apsorbira. Neki genetski oblici hidrocefalusa ne manifestiraju se odmah kod rođenja, već se jave kroz određeno vrijeme. Kada je očiti vanjski uzrok isključen, kliničari moraju pažljivo klinički i radiološki obraditi pacijenta te po potrebi napraviti genetsku analizu kako bi se potvrdio ili isključio određeni genetski sindrom u podlozi hidrocefalusa. U kohorti pacijenata s hidrocefalusom, klinički sindrom ili genetski uzrok pronađen je samo u manjini (2). Iako je mali broj pojedinačnih genetskih mutacija uzročno povezan s hidrocefalusom (L1CAM, AP1S2, MPDZ i CCDC88C), mnoge kromosomske aberacije i genetski sindromi povezuju se s razvojem hidrocefalusa (trisomija 21, 18, 13 i Turnerov sindrom, Noonanov sindrom i Walker-Warburgov sindrom)(1).

6.1.1. Sindromski kongenitalni hidrocefalus

6.1.1.1. X-vezani hidrocefalus („L1 bolest“)

Genetski oblici hidrocefalusa su rijetki, a najčešći oblik je X-vezani hidrocefalus koji se nasljeđuje recesivno i uzrokuje otprilike 10% slučajeva kongenitalnog hidrocefalusa u muške novorođenčadi. Procijenjena incidencija je 1 na 30 000 živorođene djece (1). On zapravo predstavlja skupinu međusobno preklapajućih entiteta zajedničkog naziva L1 bolest koja je rezultat mutacija u L1CAM genu koji kodira L1 protein, adhezijsku molekulu neurona. Ta molekula igra važnu ulogu u rastu aksona, neuralnoj migraciji te općenito u razvoju središnjeg živčanog sustava, a kada je mutirana dovodi do stanja tipičnih za L1 bolest, poznatih kao CRASH sindrom. CRASH sindrom je akronim za aplaziju ili hipoplaziju *corpusa callosuma*, mentalnu retardaciju i aducirane palčeve, spastičnu paraparezu i hidrocefalus (Slika 3). Mogu se također javiti anomalije središnjeg živčanog sustava kao što su pahigirija (razvojni poremećaj mozga u kojem se zbog poremećene migracije živčanih stanica girusi nisu pravilno razvili), polimikrogirija (razvojni poremećaj mozga s mnogobrojnim, ali nepravilno razvijenim girusima) ili hipoplazija/aplazija kortikospinalnog puta. L1 bolest obuhvaća četiri međusobno povezana neurološka sindroma – HSAS (engl. *hydrocephalus due to congenital stenosis of the aqueduct of Sylvius*), bolest koja se prezentira hidrocefalusom zbog kongenitalne stenozе cerebralnog akvedukta, MASA sindrom koji obuhvaća mentalnu retardaciju, afaziju, odnosno odgođen razvoj govora, poremećen hod i aducirane palčeve, tip 1 spastičnu paraparezu i X-vezanu agenezu corpusa callosuma (2). L1 bolest obilježena je širokom varijabilnošću kliničkih simptoma i znakova. Hidrocefalus se može javiti već intrauterino i rezultirati čak mrtvorodenošću ili smrću u ranom dojenačkom razdoblju, ali se može prezentirati i samo u vidu blaže ventrikulomegalije (1,12). Stupanj mentalne retardacije i spasticiteta također su vrlo varijabilni među populacijom oboljelih. Mentalna retardacija može biti blaga ili srednje teška. Spastična parapareza obično počinje kao hipotonija mišića donjih udova, a zatim prelazi u

spasticitet tijekom prvih godina života koji kasnije dovede do kontraktura zahvaćenih ekstremiteta. Aducirani palčevi zabilježeni su u 50% slučajeva, a posljedica su nedostatka *m.abductor pollicis longus*. Najkonzistentnija patologija u morfologiji mozga je hipoplazija ili aplazija kortikospinalnog puta (1). Dijagnoza L1 sindroma postavlja se genetskim testiranjem. Kao što je već navedeno, L1 bolest nasljeđuje se X-vezano recesivno. Ako je majka oboljelog heterozigot za patogenu varijantu L1CAM gena, šansa da u sljedećoj trudnoći prenese ovaj gen na potomak je 50%. Muška djeca koja naslijede patogenu varijantu ovog gena oboljet će od L1 bolesti, dok će ženska djeca biti heterozigoti i obično neće ispoljiti bolest ili će imati određeni spektar manifestacija koje su puno blaže nego kod muške djece, primjerice aducirani palac ili blagu mentalnu zaostalost. Obzirom na gore navedeno, u obiteljima u kojima je identificirana patogena varijanta ovog gena, moguće je prenatalno testiranje u trudnoći (1).



Slika 3. Karakteristike X-vezanog hidrocefalusa: a) UZV prikaz ventrikulomegalije, b) aducirani palčevi na 3D-UZV i c) novorođenče s aduciranim palčevima

Preuzeto s: <https://www.semanticscholar.org/paper/Prenatal-Three-Dimensional-Ultrasound-Detection-of-Corral-Barrios/edbe773a524ea986d4f833cf50c182a0e9146df7/figure/2>

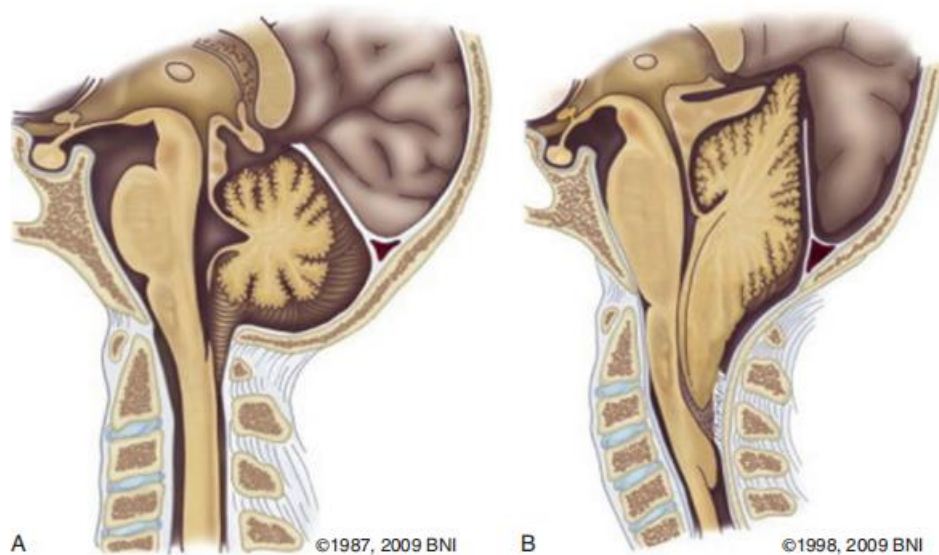
(Datum pristupa: 13.6.2023.)

6.1.1.2. Defekti neuralne cijevi

Dobro je poznato da su defekti neuralne cijevi, a posebno mijelomeningokela (MMK), povezani s nastankom kongenitalnog hidrocefalusa i vrlo su mu čest uzrok (1). Defekt neuralne cijevi u

kojem ne dolazi do potpune fuzije vertebralnih lukova i stvaranja vertebralnog kanala naziva se spina bifida. MMK je najteži oblik spine bifide i karakterizirana je dorzalnom protruzijom moždanih ovojnica i leđne moždine kroz defekt vertebralnih lukova (13). Etiologija ovakvih defekata neuralne cijevi je multifaktorijalna. Pojavljuje se pri kromosomskim aberacijama, a rijetko se nasljeđuje i mutacijom pojedinog gena, primjerice u Meckelovom sindromu koji se nasljeđuje autosomno recesivno. Teratogeni poput aminoptera, talidomida, valproične kiseline i karbamazepina se također povezuju s nastankom defekata neuralne cijevi. Maternalni rizični faktori uključuju defekte neuralne cijevi u prijašnjim trudnoćama, nisku koncentraciju folne kiseline i/ili vitamina B12, maternalni dijabetes mellitus, konzumaciju antiepileptika valproata ili karbamazepina te pretilost (11). Incidencija MMK seže od 0,2 do 2 na 1000 živorođene djece i rezultira cijelim spektrom kliničkih manifestacija uključujući Chiari II malformaciju i hidrocefalus (4,13). Hidrocefalus povezan s MMK prije pedesetak godina predstavljao je trećinu do polovine svih slučajeva kongenitalnog hidrocefalusa. Uvođenjem prenatalne suplementacije folne kiseline i fortifikacije žitarica smanjena je prevalencija hidrocefalusa povezanog s MMK 2 do 3 puta (4). Otprilike 90% dojenčadi s MMK razviju hidrocefalus zbog Chiari II malformacije koja je prisutna u većini slučajeva defekta neuralne cijevi ovog tipa (Slika 4). Teorija nastanka Chiari malformacije objašnjava da otvorena neuralna cijev in utero dovodi do curenja CSL-a te nema normalne akumulacije CSL-a u moždanim ventrikulima embrija. To dovodi do poremećenog razvoja stražnje lubanjske jame i posljedične hernijacije malog mozga, moždanog debla i četvrtog moždanog ventrikula kroz *foramen magnum*. Ovaj abnormalni anatomski raspored na bazi lubanje uzrokuje deformaciju četvrtog ventrikula i samim time opstrukciju protoka CSL-a i posljedični hidrocefalus (1,4). Drugi mehanizam nastanka hidrocefalusa kod Chiari II malformacije jest stenoza na razini cerebralnog akvedukta koja je prisutna u 40 do 75% slučajeva. Kod MMK na razini cervikalnog, torakalnog ili lumbalnog dijela kralježnice hidrocefalus se javlja u oko 60%

slučajeva, dok je kod torakolumbalnih, lumbalnih i lumbosakralnih lezija prisutan u čak 85 do 90% slučajeva. Određeni stupanj hernijacije struktura stražnje lubanjske jame gotovo je uvijek prisutan kod mijelomeningokele i vodeći je uzrok smrti u prvih 5 godina života. Dijagnoza defekata neuralne cijevi postavlja se prenatalno. Sumnja se postavlja na temelju povišene koncentracije alfa-fetoproteina (AFP) u krvi majke i ultrasonografije (UZV), a potvrđuje se fetalnom magnetnom rezonancom (MR) (Slika 5) (11,14). Prilikom usporedbe prenatalnog i postnatalnog zbrinjavanja MMK ustanovljeno je da je dojenčad koja je bila podvrgnuta zahvatu u fetalnom razdoblju imala manje potrebe za postavljanjem ventrikuloperitonealne (VP) drenaže, manji postotak razvoja Chiari malformacije te bolje neuromotorne ishode. Zbog toga je danas prenatalno zbrinjavanje MMK zlatni standard u područjima s dobro razvijenom fetalnom kirurgijom (1).



Slika 4. Ilustracija A) Stražnja lubanjska jama normalne veličine, B) Chiari II malformacija
Prema: Volpe JJ, Darras BT, Vries LS, Plessis AJ, Neil JJ, Perlman JM (2018), str.15.



Slika 5. Fetalni MR, strelica pokazuje lumbalnu MMK.

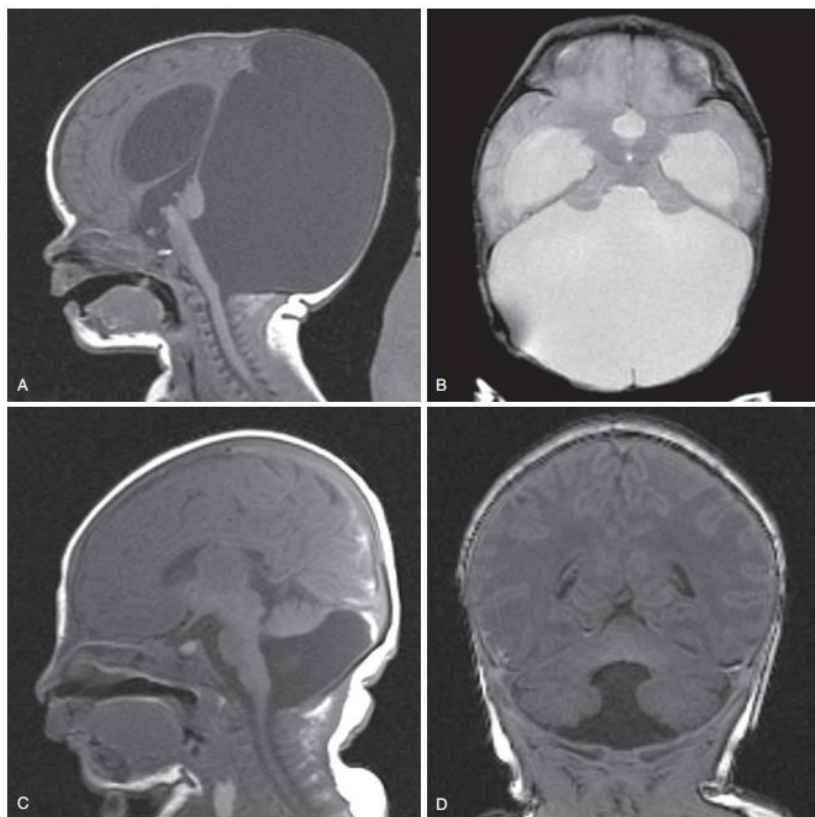
Preuzeto s: <https://www.ajronline.org/doi/full/10.2214/AJR.18.20088>

(Datum pristupa: 15.6.2023.)

6.1.1.3. Dandy-Walker malformacija

Dandy-Walker malformacija (DWM) rijetka je kongenitalna malformacija stražnje lubanjske jame te uzrokuje 2 do 10% hidrocefalusa u novorođenčadi. Sastoji se od hipoplazije vermisa malog mozga, cistične dilatacije četvrtog moždanog ventrikula te povećanja stražnje lubanjske jame s elevacijom tentorija (Slika 6) (1). Incidencija ove malformacije iznosi 1 na 25 000 do 30 000 živorođene djece. Većina slučajeva DWM-a je sporadična, no čini se da bliži rođaci poput braće ili sestara pacijenta s DWM-om imaju povećan rizik od razvoja ovog stanja u usporedbi s općom populacijom. Dijagnoza se postavlja na temelju karakterističnih neuroradioloških nalaza (15). Iako će 85 do 90% bolesnika s DWM-om razviti hidrocefalus do kraja prve godine života, on je samo komplikacija, a ne dijagnostički kriterij za ovu bolest. Prilikom razvoja četvrtog moždanog ventrikula, otvor *foramen Magendi* razvija se i postaje prohodan prije od parnih otvora - *foramina Luschkae*. U DWM atrezija *foramena Magendi* dovodi do cistične dilatacije četvrte moždane komore. Unatoč naknadnom otvaranju *foramina*

Luschkae, cistična dilatacija četvrte moždane komore perzistira i posljedično dovodi do poremećenog protoka CSL-a. Dominantna klinička značajka ove malformacije jest pojava hidrocefalusa u ranom djetinjstvu s izraženom okcipitalnom izbočinom, no izraženi hidrocefalus u neonatalnom razdoblju prisutan je samo u manjem broju slučajeva. Do trećeg mjeseca života otprilike 75% bolesnika s ovom malformacijom razvije hidrocefalus, a u rijetkim slučajevima hidrocefalus se razvije tek u odrasloj dobi. Neki pacijenti imaju sindromski oblik (Dandy-Walker sindrom) u kojem su prisutne dodatne anomalije SŽS-a i ekstraneuralnih struktura (anomalije srca i mokraćnog sustava, displazija ili hipoplazija tonzila malog mozga, ageneza *corpua callosuma*, okcipitalna encefalokela, siringomijelija te stenoza cerebralnog akvedukta). Dokazano je da stupanj hipoplazije vermisa malog mozga igra važnu ulogu u dugoročnom neurološkom i intelektualnom razvoju. Simptomi obično postaju vidljivi u ranom djetinjstvu, a najčešći su makrocefalija, znakovi povećanog intrakranijskog tlaka, spastična parapareza, hipotonija, usporeni motorički razvoj i intelektualne poteškoće. Ostali manje uobičajeni znakovi uključuju žarišne neurološke ispade poput strabizma, nistagmusa i pareze kranijalnih živaca te ataksiju i poteškoće s govorom (15). Prognoza djece s ovom malformacijom vrlo je varijabilna i ovisi o prisutnosti pridruženih sistemskih anomalija i anomalija SŽS-a, kao i o težini hidrocefalusa. Zbrinjavanje djece s ovom malformacijom uglavnom je konzervativno, osim kod razvoja značajnog hidrocefalusa ili zbog kompresijskih učinaka ciste stražnje lubanjske jame (11).



Slika 4. MR prikaz dva pacijenta s Dandy-Walker malformacijom. Slučaj 1 (A i B) prikazuje značajno odizanje tentorija i značajnu hipoplaziju vermisa i hemisfera malog mozga te hidrocefalus. Zamjećuje se izbočenje okcipitalnog dijela lubanje. Slučaj 2 (C i D) prikazuje blaže odizanje tentorija i blažu hipoplaziju vermisa uz relativno pošteđene hemisfere malog mozga i lateralne ventrikule uredne veličine.

Prema: Volpe JJ, Darras BT, Vries LS, Plessis AJ, Neil JJ, Perlman JM (2018), str.15.

6.1.2. Nesindromski kongenitalni hidrocefalus

Izolirani hidrocefalus često je uzrokovan stenozom cerebralnog akvedukta koji može biti kongenitalno sužen ili može biti posljedica intrauterine infekcije.

6.1.2.1. Stenoza cerebralnog akvedukta

Sylvijev akvedukt uski je kanal dužine otprilike 15mm koji povezuje treću i četvrtu moždanu komoru i okružen je periakveduktalnom sivom tvari. Obzirom da predstavlja najuži dio puta

toka CSL-a, on je najčešće mjesto opstrukcije. Površina horizontalnog presjeka akvedukta u djece iznosi 0,5 mm², a kod odraslih 0,8 mm². Stenoza akvedukta može biti kongenitalna anatomska anomalija ili posljedica raznih patoloških stanja koja će biti spomenuta u ovom tekstu. U otprilike tri četvrtine pacijenata s akveduktalnom stenozom etiologija nije poznata. Ostali slučajevi povezuju se s određenim uzrocima kao što su genetski, infektivni, krvarenje u moždane ventrikule, malformacije SŽS-a, opstrukcija akvedukta tumorom u području pinealne žlijezde ili vaskularnim malformacijama. Među genetskim uzrocima stenoza se najčešće javlja u sklopu X-vezanog hidrocefalus uzrokovanog mutacijom u LICAM genu. Bakterijski meningitis u prenatalnom ili neonatalnom razdoblju najčešći je uzrok stečene opstrukcije cerebralnog akvedukta, a nastaje kao posljedica nakupljanja fibropurulentnog eksudata koji se kasnije organizira. Intrauterina infekcija uzročnikom *Toxoplasma gondii* najčešće se povezuje sa stenozom cerebralnog akvedukta. Stenoza se također može postupno razviti proliferacijom glijalnog tkiva u difuznom endodimitisu. Kod intrakranijskog krvarenja akveduktalna stenoza može se javiti akutno zbog opstrukcije akvedukta krvlju ili kronično zbog organizacije krvnih ugrušaka. Malformacije SŽS-a u sklopu kojih se javlja stenoza uključuju Chiari malformacije I i II, spinu bifidu, okcipitalnu encefalokelu, DWM i retrocerebelarnu cistu. Stenoza cerebralnog akvedukta može se dijagnosticirati in utero UZV pregledom, a odgovorna je za 20% kongenitalnih hidrocefalusa. UZV omogućuje prenatalnu dijagnozu stenozu cerebralnog akvedukta, a na nju upućuje ultrazvučni nalaz dilatacije lateralnih i treće moždane komore te makrocefalija. U svakom slučaju hidrocefalusa nužno je napraviti MR mozga kako bi se prikazalo stanje cerebralnog akvedukta jer ta dijagnostička pretraga omogućuje vizualizaciju cijele dužine akvedukta. Hidrocefalus uslijed stenozu akvedukta zbrinjava se metodama drenaže CSL-a ili endoskopskom trećom ventrikulostomijom o kojima će kasnije biti riječi (16).

6.2. Stečeni hidrocefalus

Stečeni ili sekundarni hidrocefalus može nastati zbog raznih patoloških procesa koji ometaju normalnu cirkulaciju CSL-a ili njegovu apsorpciju (3). Postinfektivni hidrocefalus posljedica je infekcije SŽS-a, a posthemoragični nastaje uslijed intrakranijalnog krvarenja kojemu su posebno podložna nedonošćad. Stečeni hidrocefalus također može nastati zbog tumora ili trauma SŽS-a (5). Neka istraživanja pokazala su prisutnost hidrocefalusa u više od 50% slučajeva tumora mozga u djece u vrijeme postavljanja dijagnoze. Hidrocefalus uslijed tumora mozga kod djece obično je uzrokovan opstrukcijom protoka likvora na razini četvrte moždane komore kod meduloblastoma, ependimoma, juvenilnog pilocitnog astrocitoma ili kompresijom cerebralnog akvedukta tumorima u području pinealne žlijezde. U rijetkim slučajevima do hidrocefalusa mogu dovesti tumori koji prekomjerno proizvode CSL, primjerice tumor koroidnog pleksusa (4).

6.2.1. Postinfektivni hidrocefalus

Postinfektivni hidrocefalus (PIH) obično nastaje kao posljedica antenatalne ili perinatalne infekcije SŽS-a (17). Bakterijski meningitis češći je u neonatalnom periodu, nego u bilo kojem drugom razdoblju života i praćen je značajnim mortalitetom i morbiditetom. PIH se može javiti antenatalno u sklopu TORCH infekcija, npr. prenatalne toksoplazmoze tijekom koje dolazi do erozivne nekroze ependimalnog sloja koji oblaže ventrikule te opstruira cerebralni akvedukt. Debris nastao uslijed upalne reakcije također može dovesti do opstrukcije akvedukta i time pridonijeti razvoju hidrocefalusa. Neonatalne infekcije poput sepse i meningitisa mogu vrlo brzo progredirati i također dovesti do PIH-a. Hidrocefalus se manifestira u otprilike 25% novorođenčadi s neonatalnim meningitisom, a kada je riječ o gram negativnim uzročnicima meningitisa tada je taj broj veći i iznosi 30 do 44% slučajeva. Streptokok grupe B tip III (BHS-B) i E. coli serotip K1 uzročnici su meningitisa koji u najvećem broju slučajeva dovode do

hidrocefalusa. PIH je potencijalno letalna komplikacija neonatalnog meningitisa, stoga je rana detekcija ključna radi što ranijeg početka liječenja i smanjivanja rizika od nastanka neuroloških sekvela ili smrtnog ishoda. Tijekom meningitisa gnojni eksudat veže se za subarahnoidalnu i endodimalnu površinu i time ometa normalnu cirkulaciju CSL-a i smanjuje apsorpcijsku sposobnost arahnoidalnih granulacija (18). Rizični faktori za neonatalni meningitis i PIH su prijevremeno rođenje, kolonizacija rodnice majke streptokokom grupe B, prijevremeno puknuće plodovih ovoja i vrlo niska porođajna težina (<1500g). Incidencija meningitisa uzrokovanih BHS-B značajno je smanjena uvođenjem probira trudnica na kolonizaciju ovim patogenom i adekvatnom intrapartalnom terapijom u slučaju pozitivnog nalaza. Unatoč tome BHS-B je i dalje, uz E.coli, najčešći uzročnik neonatalne sepse i meningitisa (19). U terapijske opcije ubrajaju se vanjska i unutrašnje drenaže likvora. U novorođenčadi postoji značajna opasnost od razvoja infekcije SŽS-a tijekom vanjske drenaže likvora. VP drenaža je druga terapijska opcija, no novorođenčad težine <2000g loše tolerira ovu metodu odvodnje CSL-a. Zbog nezrelosti peritoneuma postoji ograničena sposobnost apsorpcije CSL-a u abdominalnoj šupljini. Ventrikulosubgalealna drenaža privremena je metoda drenaže CSL-a koja uključuje postavljanje katetera koji povezuje ventrikularni sustav s potkožnom vrećicom. Ova metoda obično je privremena dok dijete ne bude spremno tolerirati trajni postupak kao što je VP drenaža (20).

6.2.2. Posthemoragični hidrocefalus

Posthemoragični hidrocefalus (PHH) ozbiljna je posljedica intrakranijskog krvarenja kojem su posebno sklona prijevremeno rođena djeca. Intrakranijsko krvarenje javlja se u 22 do 25% nedonoščadi sa vrlo malom porođajnom težinom (<1500g). U više od 50% slučajeva krvarenje će se javiti u prva 24 sata života, dok će se 90% svih slučajeva krvarenja manifestirati u prvom tjednu života. U novorođenčadi s opsežnim intrakranijskim krvarenjem, PHH se javlja u 25 do

36% slučajeva (21). Postoji nekoliko patofizioloških mehanizama kojima se objašnjava intrakranijsko krvarenje i posljedični PHH u nedonoščadi, a jedan od njih jest krvarenje u germinativni matriks. Germinativni matriks izrazito je vaskularizirano i metabolički aktivno područje u fetalnom mozgu koje predstavlja proliferativnu zonu s neuralnim i glijalnim prekrusorskim stanicama. Nalazi se ispod ependima koji oblaže zidove moždanih ventrikula, a obično involuira do 32. tjedna gestacije (6,22). Vaskulatura germinativnog matriksa nezrela je i sklona rupturi, a posebno je osjetljiva na velike fluktuacije u cerebralnom protoku, hipoperfuziju i hipotenziju. Čimbenici koji povećavaju rizik za krvarenje u germinativni matriks uključuju nedonošenost, nisku porođajnu težinu, korioamnionitis, izostanak terapije antenatalnim steroidima barem 48 sati prije rođenja, opća anestezija prilikom carskog reza, Apgar manji od 4 u prvoj minuti i manji od 8 u petoj minuti, respiratorni distres, otvoreni *ductus arteriosus* i anemija. Krvarenje u germinativni matriks i intrakranijsko krvarenje ostavlja mnoge sekvele, a neke od njih su destrukcija germinativnog matriksa, periventrikularni hemoragični infarkt s posljedičnom encefalomalacijom i PHH-om (22). Patogeneza PHH-a i dalje nije posve jasna. Najčešći stav jest da u početku krvni ugrušci opstruiraju protok CSL-a na razini cerebralnog akvedukta ili otvora četvrte moždane komore što dovodi do opstruktivnog hidrocefalusa. Kasnije se razvija komunicirajući hidrocefalus za koji se smatra da je posljedica povećane razine TGF- β 2 u CSL-u koji stimulira odlaganje proteina izvanstaničnog matriksa i time ometa resorpciju CSL-a (23,24). Oko jedne trećine novorođenčadi s intrakranijskim krvarenjem razvija posthemoragičnu dilataciju ventrikula (22,23). Trenutno jedina intervencija koja se čini učinkovitom u prevenciji krvarenja u germinativni matriks i intrakranijskog krvarenja jest primjena antenatalne steroidne terapije. Optimalno zbrinjavanje intrakranijskog krvarenja i PHH-a temelji se na ranoj dijagnozi, drenaži CSL-a invazivnim postupcima kako bi se spriječile komplikacije vezane za ventrikularnu dilataciju i oštećenje parenhima. Definitivna terapija progresivnog PHH-a jest postavljanje VP drenaže, no ona se rijetko koristi kao terapija

prvog izbora zbog česte malfunkcije drenažnog sustava i potrebe za revizijom. U većini slučajeva najprije se koriste privremene metode drenaže CSL-a kao što su lumbalna punkcija, vanjska ventrikularna drenaža, ventrikularni rezervoar i ventrikulosubgalealna drenaža. U slučajevima gdje se navedene metode ne pokažu učinkovitima, postavlja se VP drenaža (24).

7. KLINIČKA SLIKA NOVOROĐENAČKOG HIDROCEFALUSA

Prezentacija hidrocefalusa ovisi o dobi bolesnika i brzini razvoja hidrocefalusa. U novorođenčadi se može manifestirati apnejom i bradikardijom koje su dio Cushingovog trijasa. Cushingov trijas inače obuhvaća hipertenziju, bradikardiju i nepravilno disanje te se javlja kod povišenog intrakranijskog tlaka. U novorođenčadi i dojenčadi, prije srastanja lubanjskih sutura i zatvaranja fontanela, hidrocefalus ne mora dovesti do povišenog intrakranijskog tlaka te je makrocefalija najčešći znak (25). Ostale manifestacije uključuju izbočenje i napetost fontanele, razdvajanje lubanjskih sutura, razdražljivost, letargiju, intoleranciju hrane i povraćanje. Edem papile važan je znak u djece bilo koje dobi koji upućuje na povišenje intrakranijalnog tlaka zbog čega je fundoskopija od izrazite važnosti u ovakvih pacijenata. Odsutnost edema papile nije pouzdani pokazatelj odsutnosti hidrocefalusa jer njegova pojava može biti odgođena. U nekim slučajevima hidrocefalusa, javljaju se fokalni neurološki ispadi kao što su paralize trećeg, četvrtog i šestog moždanog živca koji inerviraju bulbomotoričke mišiće, a manifestiraju se strabizmom i dvoslikama. Još neki od znakova koji mogu biti prisutni kod hidrocefalusa, ali se javljaju prilično kasno jesu pogled zalazećeg sunca koji označava nemogućnost pogleda prema gore (Slika 7), dilatacija površinskih vena glave te pojava epileptičnih napada. Prilikom pregleda novorođenčeta s hidrocefalusom nužno je tražiti znakove koji bi upućivali na sindromski oblik hidrocefalusa kao što su aducirani palčevi u X-vezanom hidrocefalusu, okcipitalna prominencija u DWM te promjene na lumbosakralnom dijelu kralježnice koje bi upućivale na spinalni disrafizam i pridruženu Chiari II malformaciju (4).



Slika 5. Pogled zalazećeg sunca

Prema: Wright Z, Larrew TW, Eskandari R (2016), str.481.

8. DIJAGNOSTIKA NOVOROĐENAČKOG HIDROCEFALUSA

Nakon detekcije simptoma i znakova temeljem kojih se postavlja sumnja na hidrocefalus, dijagnoza hidrocefalusa potvrđuje se neuroradiološkim metodama. Metoda izbora ovisi o dobi bolesnika. U novorođenčadi je UZV metoda izbora jer nema ionizirajućeg zračenja, nije potrebna sedacija ili anestezija za izvođenje te je široko dostupna. CT i MR koriste se kao dodatne metode u dijagnostici ovog poremećaja. Iako su neuroradiološke metode zlatni standard u dijagnostici, ne smije se podcijeniti važnost serijskog mjerenja fronto-okcipitalnog opsega glave u evaluaciji dojenčadi sa sumnjom na hidrocefalus. Rezultati dobiveni mjerenjem uvrštavaju se u percentilne krivulje prilagođene dobi. Po potrebi krivulje mogu biti prilagođene stanjima kao što su nedonošenost ili ahondroplazija. Kod nalaza porasta opsega glave za više od 1,25 cm tjedno ili nalaz fronto-okcipitalnog opsega glave većeg za dvije standardne devijacije od normale, preporuča se daljnja obrada (4).

8.1. Ultrasonografija

Vizualizacija moždanih ventrikula od izrazite je važnosti u obradi djeteta sa sumnjom na hidrocefalus. UZV mozga opće je prihvaćena i pouzdana metoda u dijagnostici ovog poremećaja u novorođenčadi i dojenčadi. Izvodi se kroz veliku ili rijetko malu fontanelu. Ovom metodom dobro se vizualiziraju lateralni moždani ventrikuli, dok se ostali dijelovi ventrikularnog sustava mozga ne mogu adekvatno prikazati kroz veliku fontanelu (4). Hidrocefalus je definiran povećanjem ventrikularnog indeksa iznad 97. percentile za dob. Ventrikularni indeks vrijednost je koja se dobije ultrazvučnim mjerenjem udaljenosti između strukture *falx cerebri* i bočne stijenke lateralnog moždanog ventrikula (24). Zbog mogućnosti kvalitetnog prikazivanja lateralnih ventrikula, UZV je iznimno koristan u probiru novorođenčadi na intrakranijsko krvarenje te u evaluaciji njegove težine. Ovom metodom mogu se prikazati i intraparenhimska krvarenja koja su najčešća u temporalnom režnju, a obično su

posljedica traume prilikom poroda (26). Obzirom da nema ionizirajućeg zračenja, izvrstan je izbor u praćenju dojenčadi s hidrocefalusom prije i nakon terapijskog postupka. Mane ove metode su ovisnost dijagnostičke točnosti o stručnosti i iskustvu ultrasoničara te ograničenost u prikazu struktura stražnje lubanjske jame. Zbog toga se UZV rijetko koristi kao jedina metoda u evaluaciji hidrocefalusa (6,27).

8.2. Kompjuterizirana tomografija

Iako je koristan u određenim okolnostima, CT glave u neonatalnom razdoblju ograničen je u primjeni zbog izloženosti ionizirajućem zračenju. Unatoč riziku, CT se ipak koristi kao dijagnostička metoda u hitnoj evaluaciji neonatalnog hidrocefalusa kada je potreban detaljniji prikaz ventrikularnog sustava nego što se može dobiti ultrazvučnim pregledom. Ova pretraga nalazi svoju primjenu i u planiranju kirurških zahvata za zbrinjavanje neonatalnog hidrocefalusa u slučajevima kad MR nije dostupna. U odnosu na MR, CT pretraga traje kratko i djeca se ne trebaju sedirati. Međutim, CT ne prikazuje dovoljno anatomskih detalja koji su potrebni za planiranje neuroendoskopskog zahvata za zbrinjavanje hidrocefalusa (6,4).

8.3. Magnetna rezonanca

MR omogućuje najdetaljniji prikaz anatomije ventrikularnog sustava i SŽS-a bez primjene ionizirajućeg zračenja. Zbog toga je metoda izbora za detaljnu procjenu pedijatrijskog hidrocefalusa. Osim što daje podatke o veličini ventrikula, MR je pogodan za otkrivanje etiologije hidrocefalusa i mogućih pridruženih anomalija SŽS-a, za procjenu parenhimskih promjena, prisutnosti periventrikularnog intersticijskog edema i protoka CSL-a kroz cerebralni akvedukt. Za obavljanje ove pretrage, novorođenčad i dojenčad obično mora biti sedirana, no

korištenjem ultrabrzog MR-a dobiva se dovoljno podataka za procjenu ventrikularne anatomije bez potrebe za sedacijom (27).

9. LIJEČENJE NOVOROĐENAČKOG HIDROCEFALUSA

Dijagnoza i zbrinjavanje neonatalnog hidrocefalusa zahtijeva suradnju mnogih specijalista uključujući neonatologe, neuropedijatre i dječje neurokirurge. U praćenju takvih bolesnika važno je redovito mjerenje opsega glave, monitoriranje vitalnih znakova te fizikalni pregled i serijski ultrazvučni pregledi radi evaluacije ventrikularne dilatacije. Kod novorođenčadi kirurško liječenje može se odgoditi dok dijete ne bude spremno podnijeti zahvat. Vrijeme intervencije obično ovisi o tjelesnoj težini novorođenčeta ili dojenčeta. Zahvati se obično obavljaju pri tjelesnoj težini >2000g, a novija istraživanja pokazuju da su klinički ishodi jednako dobri i pri nešto nižim vrijednostima tjelesne težine (>1800g). Kirurške metode drenaže CSL-a danas su zlatni standard u liječenju hidrocefalusa. Neke od privremenih mjera liječenja neonatalnog hidrocefalusa bile su farmakološka terapija furosemidom i acetazolamidom zbog njihovog negativnog utjecaja na proizvodnju CSL-a. Serijske lumbalne punkcije korištene su kao metode privremenog zbrinjavanja intrakranijskog krvarenja i smatralo se da se time sprječava razvoj PHH-a i smanjuje potreba za mjerama trajne drenaže CSL-a. Danas te mjere nisu dio smjernica za zbrinjavanje hidrocefalusa (4,6).

9.1. Metode privremene drenaže cerebrospinalnog likvora

Vanjska ventrikularna drenaža izvodi se insercijom katetera kroz mali otvor na lubanji u jedan od lateralnih ventrikula, obično desni. Vrh katetera smješta se u predjelu prednjeg roga dilatiranog lateralnog ventrikula. Kateter je izvana povezan sa sustavom odvodnje CSL-a. Glavna prednost ove tehnike jest učinkovita i kontinuirana evakuacija CSL-a s ciljem smanjenja intrakranijskog tlaka. Ova metoda posebno je korisna u hitnim stanjima kada je nužno promptno snižavanje intrakranijskog tlaka, primjerice u gnojnom meningitisu. Ondje može poslužiti i kao način za dobivanje uzorka CSL-a za analizu i kulturu. Različiti autori navode različite stope infekcije, od vrlo malih 5,4% slučajeva do čak 40% slučajeva zbrinutih ovom metodom (28,29).

Pokazalo se da rizik od infekcije raste s duljinom vremena tijekom kojeg je kateter postavljen (24,30).

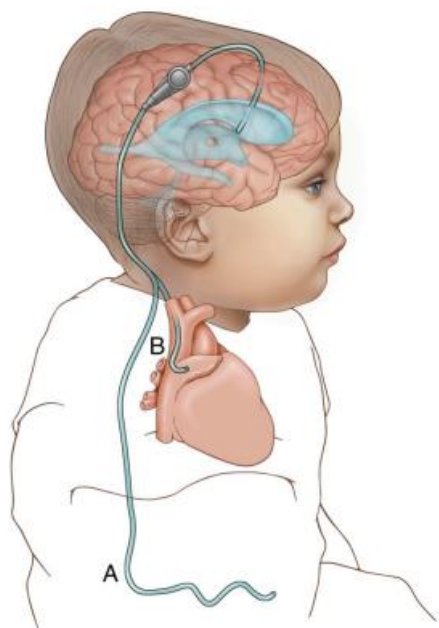
Ventrikulosubgalealna drenaža preporučuje se kao metoda izbora za privremenu drenažu CSL-a u djece vrlo male tjelesne težine dok ne dosegnu adekvatnu težinu za postavljanje trajne drenaže CSL-a (22). Izvodi se umetanjem katetera u dilatirani lateralni ventrikul i kreiranjem subgalealnog džepa između lubanjskog periosta i aponeuroze (*galea aponeurotica*). Vanjski kraj katetera postavi se u subgalealni džep i time se omogući slobodan protok CSL-a između lateralnog ventrikula i subgalealnog džepa. Subgalealni džep može se proširiti zbog nakupljanja CSL-a. Prednosti ove metode u odnosu na ventrikularni rezervoar su rjeđa potreba za aspiracijom CSL-a zbog moguće ekspanzije subgalealnog džepa, izostanak gubitka tekućine i elektrolita te potencijalno ranije otpuštanje s bolničkog liječenja. Neke od komplikacija koje se mogu pojaviti su curenje CSL-a kroz operacijsku ranu, meningitis, malfunkcija drenažnog sustava i pomak katetera. Konverzija na trajne metode drenaže likvora potrebna je u 60 do 80% slučajeva (4,6,24,28).

Ventrikularni rezervoar metoda je privremene drenaže CSL-a koja uključuje postavljanje katetera u lateralni ventrikul, a vanjski kraj katetera povezan je s rezervoarom koji je predviđen za nakupljanje CSL-a. Rezervoar se obično postavlja u subgalealni prostor uz lateralni rub velike fontanele (6). Ova metoda omogućava perkutanu aspiraciju CSL-a iz rezervoara. Prednosti ove metode su mogućnost uzimanja likvora za analizu, dok komplikacije uključuju povećan rizik od infekcije, koja se javlja u otprilike 9,5% slučajeva, a povezuje se s kontinuiranim aspiracijama CSL-a, zatim curenje CSL-a, nekroza kože na mjestu postavljanja rezervoara te gubitak tekućine i elektrolita, posebice natrija, zbog ponavljanih aspiracija CSL-a (28,31,32). Obzirom da se u određenom broju slučajeva javlja hiponatrijemija, nužno je kontrolirati elektrolite i adekvatno nadoknađivati njihove gubitke. U 75 do 88% slučajeva potrebna je konverzija na trajne metode drenaže CSL-a (24,33).

9.2. Metode trajne drenaže cerebrospinalnog likvora

Metode trajne drenaže CSL-a uključuju postavljanje drenaže i endoskopsku treću ventrikulostomiju. Cilj postavljanja drenaže jest stvaranje trajne komunikacije između ventrikularnog sustava i nekog udaljenog anatomskeg prostora. Dijelovi drenažnog sustava uključuju proksimalni dio katetera koji se postavlja u ventrikularni sustav, zalistak i distalni dio katetera koji se nalazi u tjelesnoj šupljini ili na određenoj anatomskej strukturi s koje je moguća apsorpcija CSL-a. Zalisci reguliraju odvodnju CSL-a iz ventrikularnog sustava. Obično se distalni dio drenažnog sustava postavlja u peritonealnu šupljinu odakle dolazi naziv ventrikuloperitonealna drenaža (Slika 8) (6). Peritonealna šupljina pogodna je za ovu metodu jer peritoneum ima veliku apsorpcijsku površinu. U slučajevima peritonitisa, adhezija, nekrotizirajućeg eneterokolitisa i drugih abdominalnih patologija, distalni dio katetera ne postavlja se u peritonealnu šupljinu, već se može postaviti na područje gdje se gornja šuplja vena ulijeva u desni atrij (ventrikuloatrijalna drenaža) ili u pleuralnu šupljinu (ventrikulopleuralna drenaža). Nedostatak ove metode su česte opstrukcije drenažnog sustava čija se učestalost može smanjiti snižavanjem koncentracije proteina u CSL-u te ograničenost izvođenja zahvata na djeci niske tjelesne težine (<2000g) (24,1).

Endoskopska treća ventrikulostomija (ETV) nalazi svoju primjenu u opstruktivnom hidrocefalusu, ali uglavnom u djece iznad dvije godine života. Endoskopom se ulazi u treći moždani ventrikul te se fenestrira njegovo dno. Time se stvara alternativni put toka likvora kojim se zaobilazi opstrukcija. Komplikacije koje su moguće za vrijeme i nakon ovog zahvata su ozljede žila ili neuralnih struktura, curenje likvora i infekcija (1).



Slika 6. Ventrikularna drenaža. A) Ventrikuloperitonealna drenaža, B) Ventrikuloatrijalna drenaža

Prema: Wright Z, Larrew TW, Eskandari R (2016), str.484.

10. ZAKLJUČAK

Novorođenački hidrocefalus je kompleksno neurološko stanje koje zahtijeva brzu dijagnostiku i odgovarajuće liječenje radi sprječavanja ozbiljnih posljedica za razvoj djeteta. Mogućnosti liječenja neonatalnog hidrocefalusa usmjerene su na smanjenje intrakranijalnog tlaka, sprječavanje daljnjeg oštećenja mozga i optimiziranje neurorazvojnih ishoda. Primarni pristup liječenju uključuje kirurško postavljanje drenažnog sustava koji preusmjerava višak CSL-a iz ventrikula u drugu tjelesnu šupljinu. Revizije drenažnog sustava, zbog komplikacija kao što su infekcija ili opstrukcija, česte su i zahtijevaju dugotrajno praćenje. Štoviše, sveobuhvatna skrb za djecu s neonatalnim hidrocefalusom nadilazi kirurške intervencije. Timski pristup koji uključuje neurokirurge, neonatologe, pedijatre, fizioterapeute i druge stručnjake igra ključnu ulogu u pružanju sveobuhvatne skrbi i u optimizaciji dugoročnih ishoda za djecu s hidrocefalusom.

11. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici, dr.sc.Dorotei Ninković, dr.med., na pomoći u pisanju diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na beskrajnoj podršci tijekom cijelog školovanja.

Mojoj fakultetskoj ekipi, posebno Ani i Luciji, hvala na svakoj lijepoj uspomeni iz studentskih dana.

12. LITERATURA

1. Flanders TM, Billingham L, Flibotte J, Heuer GG; Neonatal hydrocephalus. *Neoreviews*. 2018;19(8): e467–e477.
2. Tully HM, Dobyns WB. Infantile hydrocephalus: A review of epidemiology, classification and causes. *Eur J Med Genet*. 2014 Aug. doi: 10.1016/j.ejmg.2014.06.002. [Epub ahead of print]
3. Kahle KT, Kulkarni AV, Limbrick DD Jr, Warf BC. Hydrocephalus in children. *Lancet*. 2016 Feb. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60694-8. [Epub ahead of print]
4. Wright Z, Larrew TW, Eskandari R. Pediatric hydrocephalus: current state of diagnosis and treatment. *Pediatr Rev*. 2016;37(11):478–490.
5. Hochstetler A, Raskin J, Blazer-Yost BL. Hydrocephalus: historical analysis and considerations for treatment. *Eur J Med Res*. 2022;27(1):168.
6. Pindrik J, Schulz L, Drapeau A. Diagnosis and surgical management of neonatal hydrocephalus. *Semin Pediatr Neurol*. 2022 Jul. doi: 10.1016/j.spen.2022.100969. [Epub ahead of print]
7. Tully HM, Capote RT, Saltzman BS. Maternal and infant factors associated with infancy-onset hydrocephalus in Washington State. *Pediatr Neurol*. 2015 Mar. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.030. [Epub ahead of print]
8. Jeng S, Gupta N, Wrensch M, Zhao S, Wu YW. Prevalence of congenital hydrocephalus in California, 1991-2000. *Pediatr Neurol*. 2011;45(2):67–71.
9. Strazielle N, Ghersi-Egea JF. Choroid plexus in the central nervous system: biology and physiopathology. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2000;59(7):561-74.

10. Haridas A, Tomita T. Hydrocephalus in children: physiology, pathogenesis, and etiology. U: UpToDate, Patterson MC ur. UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2022 [pristupljeno 16.6.2023.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
11. Volpe JJ. Human brain development. U: Inder TE, Darras BT, de Vries LS, du Plessis AJ, Neil JJ, Perlman JM, ur. Volpe's neurology of the newborn. 6. izd. Philadelphia (PA): ELSEVIER; 2018. Str. 3-185.
12. Stumpel C, Vos YJ. L1 Syndrome. GeneReviews® [Internet]. 2023 [pristupljeno 15.6.2023.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1484/>
13. McCarthy DJ, Sheinberg DL, Luther E, McCrea HJ. Myelomeningocele-associated hydrocephalus: nationwide analysis and systematic review. Neurosurg Focus. 2019;47(4):E5.
14. Nagaraj UD, Bierbrauer KS, Stevenson CB, Peiro JL, Lim FY, Zhang B, i sur. Myelomeningocele versus myelocele on fetal MR Images: are there differences in brain findings? AJR. 2018 Dec. doi: 10.2214/AJR.18.20088. [Epub ahead of print]
15. Stambolliu E, Ioakeim-Ioannidou M, Kontokostas K, Dakoutrou M, Kousoulis AA. The most common comorbidities in Dandy-Walker syndrome patients: a systematic review of case reports. J Child Neurol. 2017 Sep. doi: 10.1177/0883073817712589. [Epub ahead of print]
16. Cinalli G, Spennato P, Nastro A, Aliberti F, Trischitta V, Ruggiero C, i sur. Hydrocephalus in aqueductal stenosis. Childs Nerv Syst. 2011 Oct. doi: 10.1007/s00381-011-1546-2. [Epub ahead of print]

17. Paulson JN, Williams BL, Hehny C, Mishra N, Sinnar SA, Zhang L, i sur. Paenibacillus infection with frequent viral coinfection contributes to postinfectious hydrocephalus in Ugandan infants. *Sci Transl Med.* 2020;12(563):eaba0565.
18. Chen B, Zhai Q, Ooi K, Cao Y, Qiao Z. Risk factors for hydrocephalus in neonatal purulent meningitis: a single-center retrospective analysis. *J Child Neurol.* 2021 May. doi: 10.1177/0883073820978032. [Epub ahead of print]
19. Ku LC, Boggess KA, Cohen-Wolkowicz M. Bacterial meningitis in infants. *Clin Perinatol.* 2015 Mar. doi: 10.1016/j.clp.2014.10.004. [Epub ahead of print]
20. Garg K, Gupta D. Post-infective hydrocephalus. *Neurol India.* 2021;69 (Suppl):S320-9.
21. Chittiboina P, Pasiaka H, Sonig A, Bollam P, Notarianni C, Willis BK, i sur. Posthemorrhagic hydrocephalus and shunts: what are the predictors of multiple revision surgeries? *J Neurosurg Pediatr.* 2013 Jan. doi: 10.3171/2012.8.PEDS11296. [Epub ahead of print]
22. Shooman D, Portess H, Sparrow O. A review of the current treatment methods for posthaemorrhagic hydrocephalus of infants. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2009;6:1.
23. Robinson S. Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus from prematurity: pathophysiology and current treatment concepts. *J Neurosurg Pediatr.* 2012;9(3):242-58.
24. Valdez Sandoval P, Hernández Rosales P, Quiñones Hernández DG, Chavana Naranjo EA, García Navarro V. Intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: diagnosis, classification, and treatment options.

- Childs Nerv Syst. 2019 Jun. doi: 10.1007/s00381-019-04127-x. [Epub ahead of print]
25. D'Antoni AV, Donaldson OI, Schmidt C, Macchi V, De Caro R, Oskouian RJ, i sur. A comprehensive review of the anterior fontanelle: embryology, anatomy, and clinical considerations. Childs Nerv Syst. 2017 Jun. doi: 10.1007/s00381-017-3406-1. [Epub ahead of print]
 26. Orman G, Benson JE, Kweldam CF, Bosemani T, Tekes A, de Jong MR, i sur. Neonatal head ultrasonography today: a powerful imaging tool! J Neuroimaging. 2015 Jan-Feb. doi: 10.1111/jon.12108. [Epub ahead of print]
 27. Krishnan P, Raybaud C, Palasamudram S, Shroff M. Neuroimaging in pediatric hydrocephalus. Indian J Pediatr. 2019 Oct. doi: 10.1007/s12098-019-02962-z. [Epub ahead of print]
 28. Köksal V, Öktem S. Ventriculosubgaleal shunt procedure and its long-term outcomes in premature infants with post-hemorrhagic hydrocephalus. Childs Nerv Syst. 2010;26(11):1505-15.
 29. The management of neurosurgical patients with postoperative bacterial or aseptic meningitis or external ventricular drain-associated ventriculitis. Infection in neurosurgery working party of the british society for antimicrobial chemotherapy. Br J Neurosurg. 2000;14(1):7-12.
 30. Lozier AP, Sciacca RR, Romagnoli MF, Connolly ES Jr. Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. Neurosurgery. 2002;51(1):170-81.
 31. Jian L, Hang-song S, Zheng-lang L, Li-sheng Y, Heng W, Nu Z. Implantation of Ommaya reservoir in extremely low weight premature infants with

posthemorrhagic hydrocephalus: a cautious option. *Childs Nerv Syst.* 2012 Oct.
doi: 10.1007/s00381-012-1847-0. [Epub ahead of print]

32. Badhiwala JH, Hong CJ, Nassiri F, Hong BY, Riva-Cambrin J, Kulkarni AV.
Treatment of posthemorrhagic ventricular dilation in preterm infants: a systematic review and meta-analysis of outcomes and complications. *J Neurosurg Pediatr.* 2015 Nov. doi: 10.3171/2015.3.PEDS14630. [Epub ahead of print]
33. Tenbrock K, Kribs A, Roth B, Speder B. Hyponatraemia as a consequence of serial liquor punctures in preterm infants with a ventricular access device after posthaemorrhagic hydrocephalus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(4):F351.

13. ŽIVOTOPIS

Nina Kliček rođena je 16.10.1998. godine u Pakracu gdje je završila Osnovnu školu braće Radića. Po završetku osnovne škole nastavlja gimnazijsko obrazovanje u Srednjoj školi Pakrac. 2017. godine upisuje studij Medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. U akademskoj godini 2021./2022. dobitnica je Dekanove nagrade za uspjeh te je demonstrator na kolegiju Kliničke propedeutike na Klinici za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb.