

Vrozený hydrocefalus v České republice: incidence, poměr pohlaví a prenatální diagnostika

Antonín Šípek jr.^{1,2,3}, Antonín Šípek^{1,3,4,5}, Vladimír Gregor^{1,5}, Natálie Friedová^{1,2}, Jan Klaschka⁶, Marek Malý^{6,7}

¹Oddělení lékařské genetiky, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

²Ústav biologie a lékařské genetiky, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

³Ústav lékařské genetiky, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

⁴Oddělení lékařské genetiky, GENNET, Praha

⁵Oddělení lékařské genetiky, Sanatorium Pronatal, Praha

⁶Ústav informatiky Akademie věd České republiky, Praha

⁷Státní zdravotní ústav, Praha

Korespondenční adresa: MUDr. Antonín Šípek jr., Ph.D., Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN, Albertov 4, 128 00 Praha 2, tel.: +420 224 968 142, e-mail: antonin.sipek@lf1.cuni.cz

Publikováno: 5. 2. 2024
Actual Gyn 2024, 16, 7-14

Přijato: 8. 1. 2024
ISSN 1803-9588

Akceptováno: 25. 1. 2024
© 2024, Aprofema s.r.o.



Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com

Citujte tento článek jako: Šípek A jr, Šípek A, Gregor V, Friedová N, Klaschka J, Malý M. Vrozený hydrocefalus v České republice: incidence, poměr pohlaví a prenatální diagnostika. Actual Gyn. 2024;16:7-14

CONGENITAL HYDROCEPHALUS IN THE CZECH REPUBLIC: INCIDENCE, SEX RATIO AND PRENATAL DIAGNOSTICS

Original article

Abstract

Objectives: Retrospective epidemiological analysis of the frequency and sex ratio of children born with a diagnosis of congenital hydrocephalus in the Czech Republic in the period 1961–2020.

Methodology: The work uses data from the National Registry of Congenital Anomalies maintained within the National Registry of Reproductive Health at the Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic (ÚZIS ČR) and data from previous grant-supported analyses of our team. Another source of data was prenatal diagnosis data from the Czech Society of Medical Genetics.

Results: In the period 1961-2020, more than 7.5 million children were born in the Czech Republic. Of these, 2,572 children were born with congenital hydrocephalus, 1,369 were boys, 1,185 were girls, and in 18 cases the gender was unknown/undetermined. In 677 cases, the diagnosis of congenital hydrocephalus was established prenatally and the pregnancy was subsequently electively terminated. The incidence of congenital hydrocephalus in the period 1961-1965 is significantly higher than in other periods. Furthermore, a downward trend was detected until 1995, and after 1995 the incidence rises again. The proportion of prenatal diagnostics gradually increased and reached a peak in the last years of the observed period.

Of the total number of children born without birth defects, 51.22% were boys and 48.78% were girls. In the case of children born with congenital hydrocephalus, there were statistically significantly more boys (53.60%) and less girls (46.40%), $P=0.016$. A more detailed analysis showed that the sex ratio of those born with congenital hydrocephalus changes over time. The proportion of boys among children born with hydrocephalus was slightly and insignificantly higher in the first two, as well as the last two decades compared to children without hydrocephalus. In the period 1981 – 1990, the share of boys among children with a given anomaly was statistically significantly higher than among children without anomalies (approx. 56% vs. 51%). On the

contrary, in the period 1991–2000, the share of boys among children with a given anomaly was slightly lower than among children without anomalies. The difference is not statistically significant.

Conclusion: The overall incidence of congenital hydrocephalus during the monitored period decreases to the lowest values in the early 90s of the last century, then increases again. The increase in the number of cases is most likely due to the development of prenatal and postnatal ultrasound diagnostics. Furthermore, we demonstrated statistically significantly more affected boys compared to the children born without birth defects.

Key words: congenital hydrocephalus, prenatal diagnostics, sex ratio, maternal age

Původní práce

Abstrakt

Cíle: Retrospektivní epidemiologická analýza četnosti a poměru pohlaví u dětí narozených s diagnózou vrozeného hydrocefalu v České republice v období 1961–2020.

Metodika: V práci jsou využita data z Národního registru vrozených vad vedeného v rámci Registru reprodukčního zdraví v Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky (ÚZIS ČR) a data z předchozích analýz v rámci grantového projektu našeho kolektivu. Dalším zdrojem dat byly údaje o prenatalní diagnostice ze Společnosti lékařské genetiky a genomiky.

Výsledky: V období 1961–2020 se v České republice narodilo více než 7,5 milionu dětí. Z toho u 2572 narozených dětí byl zachycen vrozený hydrocefalus, u 1369 chlapců, u 1185 dívek a v 18 případech bylo pohlaví neznámé/neurčeno. V 677 případech byla diagnóza vrozeného hydrocefalu zjištěna prenatalně a následně byla gravidita z genetické indikace ukončena. Incidence vrozeného hydrocefalu v období 1961–1965 je významně vyšší než v ostatních obdobích. Dále do roku 1995 byl zjištěn sestupný trend a po roce 1995 incidence opět stoupá. Podíl prenatalní diagnostiky průběžně stoupal a dosáhl maxima v posledních letech sledovaného období.

Z celkového počtu narozených dětí bez vrozených vad bylo 51,22 % chlapců a 48,78 % děvčat. Mezi dětmi narozenými s vrozeným hydrocefalem bylo oproti tomu statisticky významně více chlapců (53,60 %) a méně dívek (46,40 %), $P=0,016$. Podrobnější analýza ukázala, že poměr pohlaví u narozených s vrozeným hydrocefalem se v průběhu času mění. Podíl chlapců mezi dětmi narozenými s hydrocefalem byl v prvních dvou, stejně jako posledních dvou dekádách oproti dětem bez VV mírně a nevýznamně vyšší. V období 1981–1990 byl podíl chlapců mezi dětmi s danou VV statisticky významně vyšší než mezi dětmi bez VV (cca 56 % vs. 51 %). Naopak v období 1991–2000 byl podíl chlapců mezi dětmi s danou VV lehce a statisticky nevýznamně nižší než mezi dětmi bez VV.

Závěr: Celková incidence vrozeného hydrocefalu v průběhu sledovaného období klesla na nejnižší hodnoty na začátku 90. let minulého století, pak se opět zvyšovala. Za zvýšením počtu případů stojí s největší pravděpodobností rozvoj prenatalní i postnatalní ultrazvukové diagnostiky. Dále jsme prokázali, že mezi dětmi s hydrocefalem bylo statisticky významně více chlapců oproti dětem narozeným bez VV.

Klíčová slova: vrozený hydrocefalus, prenatalní diagnostika, poměr pohlaví, věk matky

Úvod

Vrozený hydrocefalus (congenital hydrocephalus - CH) je závažná vrozená vada centrálního nervového systému (CNS). Jako hydrocefalus je označován stav, kdy dochází k hromadění mozkomíšního moku (CSF - cerebrospinal fluid) v šchránce lebni, obecně je to tedy komplexní stav způsobený fyzickou nebo funkční obstrukcí průtoku CSF, což vede k progresivní dilataci mozkových komor (1). Fetální zvětšení mozkových komor je poměrně častým nálezem, pozorovaným u více než 1 % porodnických ultrazvuků. Během ultrazvukového vyšetření plodu po 20. týdnu gravidity lze ventrikulomegalii rozdělit na mírnou (10 – 12 mm), středně těžkou (12 – 15 mm) a těžkou (nad 15 mm) (2). Pro detekci dalších přidružených anomálií CNS a v jiných systémech by mělo být provedeno podrobné ultrazvukové vyšetření celého plodu doplněné vyšetřením CNS pomocí magnetické rezonance (MRI). Riziko chromozomálních i nechromozomálních genetických poruch spojených s ventrikulomegalii je vysoké, proto se doporučuje invazivní genetické vyšet-

ření včetně microarray. Při diagnóze by měl být také proveden screening prenatalních infekcí, zejména cytomegaloviru a toxoplazmózy.

Prognóza je určena na jedné straně závažností ventrikulomegalie a/nebo přítomností koexistujících vad a odchylek (3,4,5). J. A. Gilli a kol. (1) publikovali v roce 2022 údaje z 25 registrů ze čtyř kontinentů, které se účastní sledování vrozených vad v rámci International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR). Presentovaná data byla za období 2000 až 2014. Byly analyzovány incidence a míry úmrtností dětí narozených s touto vrozenou vadou. Celkem bylo analyzováno 13 112 případů CH. Časná neonatální úmrtnost (ČNÚ) byla 5,9 na 100 živě narozených případů, (95% CI: 5,4-6,8). ČNÚ mezi syndromickými případy byla 2,7krát vyšší (95% CI: 2,2-3,3) než mezi nesyndromickými případy (10,4 % [95% CI: 9,3-11,7] a 4,4 % [95% CI: 3,7-5,2]) (1).

Odhady prevalence vrozeného hydrocefalu se pohybují mezi 1 a 32 na 10 000 porodů v závislosti na použité definici a studované populaci. V rámci orga-

nizace EUROCAT, sdružující primárně registry vrozených vývojových vad z oblasti Evropy, je v období 2005–2021 souhrnně za všechny zúčastněné registry maximum 4,13 a minimum 1,67 na 10 000 živě narozených (7).

Materiál a metodika

V práci jsme využili údaje z Národního registru vrozených vad vedeného v rámci Registru reprodukčního zdraví v Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky (ÚZIS ČR) a publikovaná data z předchozích grantových analýz našeho kolektivu. Dalším zdrojem dat byly údaje o prenatální diagnostice vrozeného hydrocefalu z údajů Společnosti lékařské genetiky a genomiky za roky 1994 až 2020.

Jako případy vrozeného hydrocefalu byly vybrány případy (narozené děti i prenatálně diagnostikované a pro tuto diagnózu ukončené případy) u kterých byla uvedena diagnóza vrozeného hydrocefalu – Q03 (respektive Q03.0 až Q03.9) dle MKN-10 klasifikace. Z těchto případů byla vytvořena anonymizovaná databáze případů a vypočteny základní charakteristiky (incidence v jednotlivých letech). Incidence byla dále hodnocena i v pětiletých obdobích a možné změny incidence v čase byly testovány pomocí Poissonovy regrese. Podíl prenatální diagnostiky byl hodnocen logistickou regresí.

Dále byl u těchto případů analyzován poměr pohlaví, který byl pomocí Pearsonova testu chí-kvadrát porovnán s kontrolní skupinou tvořenou dětmi, které se narodily ve stejném období bez jakékoliv diagnózy vrozené vady. Ke statistickým analýzám byl použit software Stata, verze 15 (StataCorp LLC, College Station, Texas, U.S.A.). Za statisticky významné byly považovány hodnoty P nižší než 0,05.

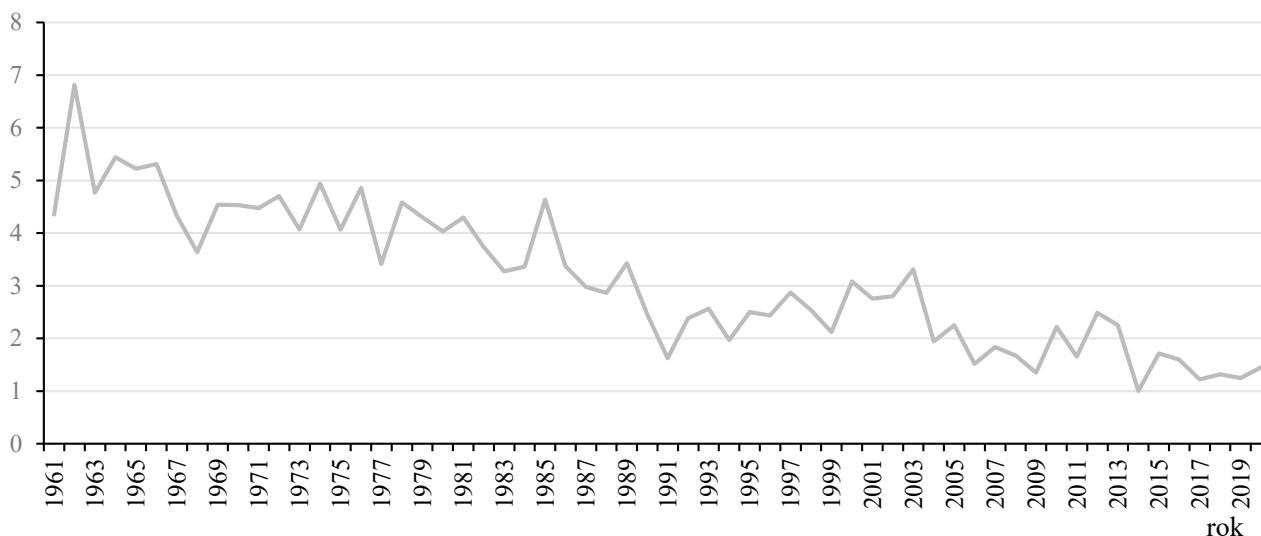
Výsledky

V České republice bylo v námi analyzovaném časovém období hlášeno celkem 2572 případů vrozeného hydrocefalu u narozených dětí. Celková incidence CH byla za toto období 3,33 na 10 000 živě narozených. Z celkového počtu diagnostikovaných případů u narozených dětí bylo 1369 chlapců a 1185 dívek (v 18 případech bylo pohlaví neznámé/neurčeno). Průměrná incidence byla 3,45 na 10 000 živě narozených u chlapců a 3,15 na 10 000 živě narozených u dívek. Roční incidence CH u narozených dětí v České republice v přepočtu na 10 000 živě narozených ukazuje **Graf 1**. Pro účely podrobné analýzy změn v čase jsme data za 60 let sdružili do 12 pětiletých období. Řada pětiletých incidencí u narozených vykazuje sestupný trend, přerušovaný jen přechodným vzestupem ve dvou 5letých obdobích po roce 1990, a dosahuje nejnižší hodnoty v posledním období 2016–2020, v němž je incidence statisticky významně nižší než v kterémkoli z předchozích 11 období.

Průměrná incidence po započtení 677 případů vrozeného hydrocefalu u prenatálně ukončených gravidit byla 4,21 na 10 000 živě narozených, samostatně představují ukončené gravidity s touto vadou incidenci v období 1994–2020 2,40 na 10 000 živě narozených. Podíl prenatální diagnostiky stoupl v období 2001–2005 významně oproti dvěma předchozím pětiletým obdobím a v období 2006–2010 dále vzrostl a byl významně vyšší oproti všem třem předchozím 5letým obdobím. Podíl prenatální diagnostiky v období 2016–2020 představuje maximum celé řady, významně vyšší než ve většině (4 z 5) předchozích období.

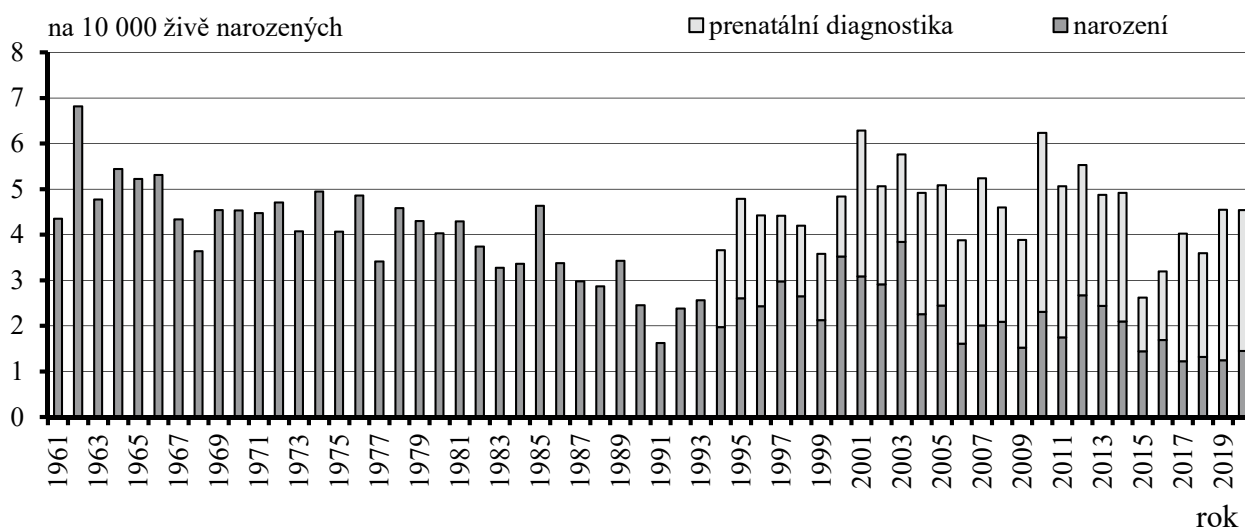
Graf 1 Incidence vrozeného hydrocefalu u narozených dětí v České republice, 1961–2020

na 10 000 živě narozených



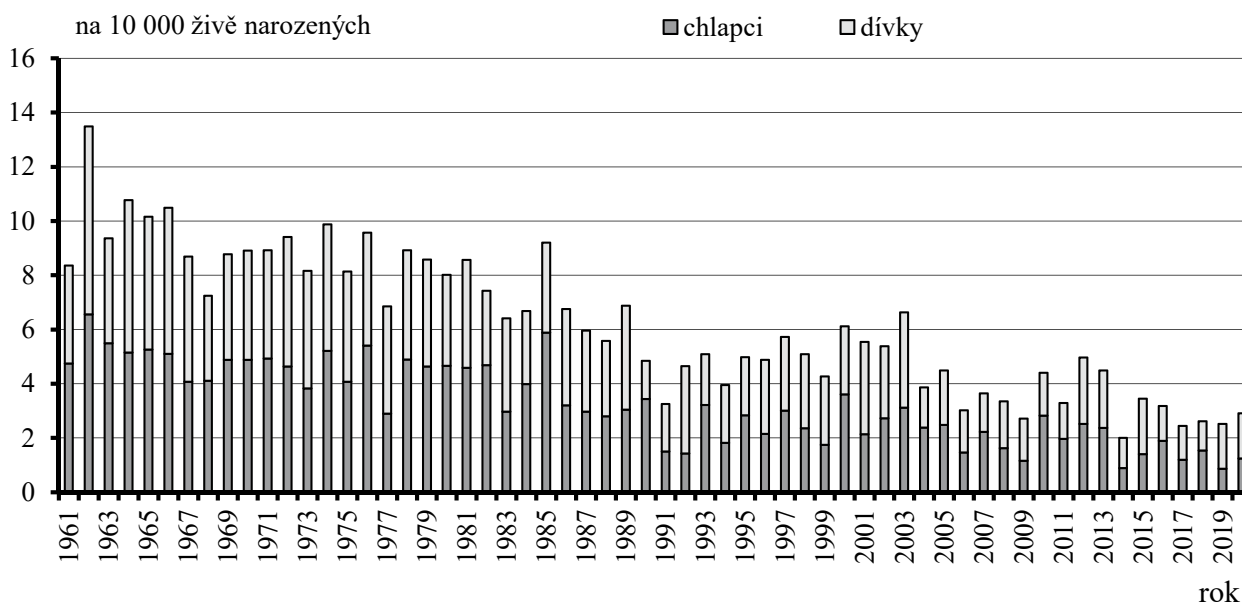
Incidence u narozených dětí a případů prenatálně diagnostikovaných a ukončených ukazuje v jednotlivých letech sledovaného období **Graf 2**. Během prvních 35 let, tj. 7 pětiletých období do r. 1995, je z Grafu 2 patrný zřetelný sestupný trend celkové

incidence, který je výraznější od počátku 80. let 20. století. Incidence v období 1961–1965 je významně vyšší než ostatních 6 spadajících do uvedeného intervalu a incidence v letech 1986–1990 a 1991–1995 jsou naopak významně nižší než ve všech 5 pětiletých

Graf 2 Incidence vroženého hydrocefalu v České republice, narození a prenatalní diagnostika, 1961–2020

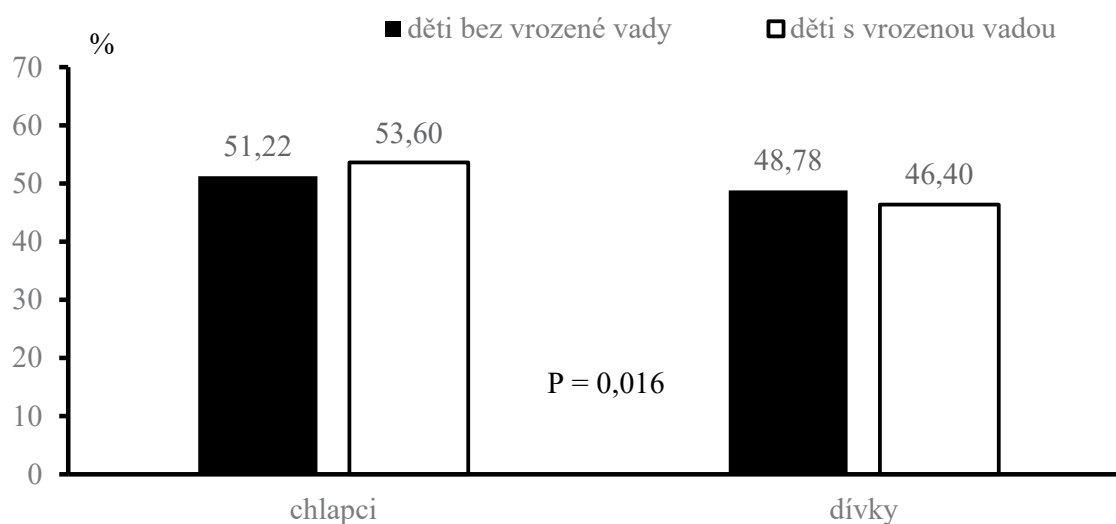
obdobích dřívějších a rovněž významně nižší oproti kterékoli hodnotě pozdější. Od roku 1992 se trend obrátil a po roce 1995 zaznamenala řada pětiletých incidencí dvakrát významný vzestup oproti bezprostředně předcházejícímu období – v období 1996-2000 na hodnotu srovnatelnou s lety 1966 až 1985 a v období 2001-2005 na maximum celé řady 12 incidencí, nepatrně a nevýznamně vyšší než incidence v období 1961-1965 a jinak významně vyšší než kdykoli mezi léty 1966 a 2000. V posledních třech 5letých obdobích incidence opět postupně klesaly, vždy nevýznamně oproti období bezprostředně předcházejícímu.

Další část naší analýzy je věnována zastoupení diagnóz CH podle pohlaví. Z celkového počtu narozených dětí bez vroženého hydrocefalu (a jakýchkoliv jiných vrožených vad) bylo 51,22 % chlapců a 48,78 % děvčat. V případě dětí narozených s CH bylo statisticky významně více chlapců (53,60 %) a méně dívek (46,40 %) oproti dětem bez VV ($p = 0,016$). Zastoupení případů podle pohlaví u narozených dětí je ukázáno na následujícím **Grafu 3**. Podrobnější analýza dat ukázala, že poměr pohlaví u dětí narozených s CH se v průběhu času měnil. Údaje za šest sledovaných desetiletých období ukazuje **Tab. 1**. Podíl chlapců mezi

Graf 3 Incidence vroženého hydrocefalu u narozených dětí v České republice, chlapci a dívky 1961–2020

děti narozenými s CH byl v prvních dvou dekádách oproti dětem bez VV mírně a nevýznamně vyšší. V období 1981–1990 byl podíl chlapců mezi dětmi s danou VV statisticky významně vyšší než mezi dětmi bez VV (cca 56 % vs. 51 %). Naopak v období 1991–2000 byl podíl chlapců mezi dětmi s danou VV lehce a statisticky nevýznamně nižší než mezi dětmi bez VV. V po-

sledních dvou obdobích 2001–2010 a 2011–2020 byl podíl chlapců mezi dětmi s danou VV vesměs mírně, statisticky nevýznamně vyšší než mezi dětmi bez VV. Na **Grafech 5 a 6** je ukázáno zastoupení postižených chlapců a dívek s CH ve dvou skupinách rozdělených podle věku matky. V obou skupinách je vyšší podíl chlapců a nižší podíl dívek oproti dětem stejně sta-

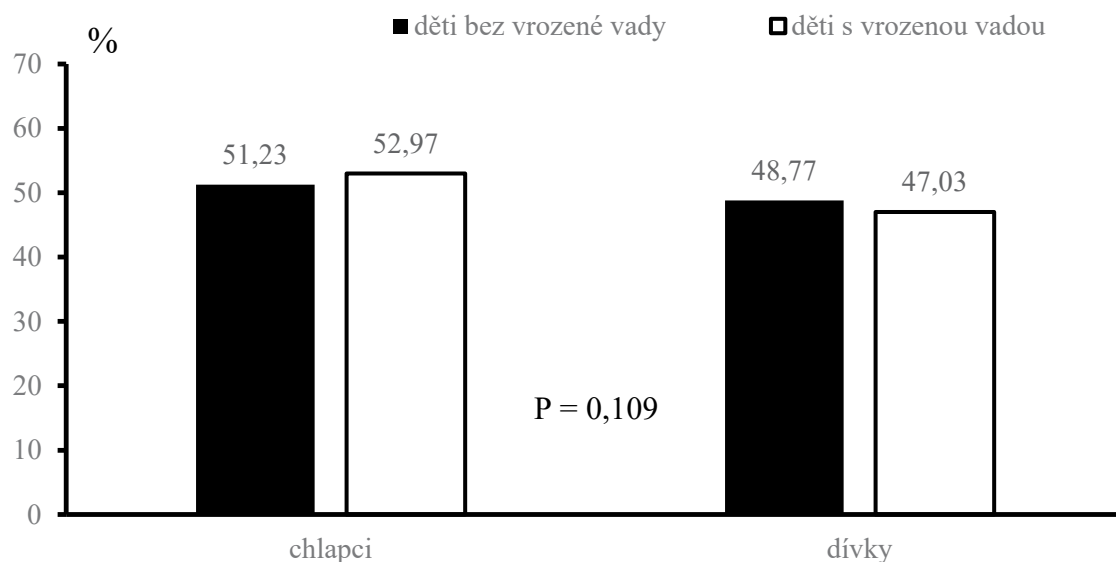
Graf 4 Poměr pohlaví, chlapci - dívky, vrozený hydrocefalus, ČR 1961-2020**Tab. 1** Procentuální zastoupení chlapců a dívek s diagnózou vrozeného hydrocefalu, ČR 1961–2020

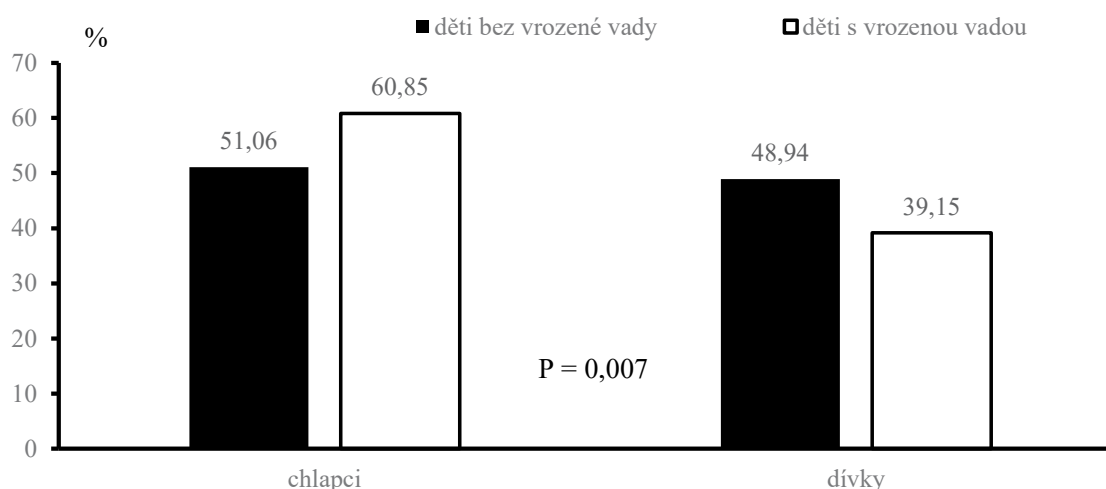
Období	Procento chlapců	Procento dívek	P*
1961–1970	53,64	46,36	0,235
1971–1980	53,54	46,46	0,227
1981–1990	56,34	43,66	0,029
1991–2000	50,62	49,38	0,838
2001–2010	53,15	46,85	0,524
2011–2020	51,14	48,86	0,943

*) Hodnota P pro porovnání zastoupení pohlaví s kontrolní skupinou dětí narozených bez vrozené vady v daném období

rých matek narozeným bez VV. Ve skupině matek 34letých a mladších není tento rozdíl statisticky významný, ve skupině matek 35letých a starších naopak

rozdíl statisticky významný je ($p = 0,007$). Výsledky této analýzy jsou shrnuty také v **Tab. 2**.

Graf 5 Poměr pohlaví, vrozený hydrocefalus, ČR 1961–2020, věk matky 34 let a méně

Graf 6 Poměr pohlaví, vrozený hydrocefalus, ČR 1961–2020, věk matky 35 let a více**Tab. 2** Procentuální zastoupení chlapců a dívek s diagnózou vrozeného hydrocefalu podle věkové skupiny matky, ČR 1961–2020

Věk matky	Procento chlapců	Procento dívek	P*
34 let a méně	52,97	47,03	0,109
35 let a více	60,85	39,15	0,007

*) Hodnota P pro porovnání zastoupení pohlaví s kontrolní skupinou dětí narozených bez vrozené vady matkám daného věku

Diskuze

Vrozený hydrocefalus představuje heterogenní skupinu vrozených vad CNS s různou etiologií i prevalencí a incidencí napříč geografickými oblastmi. Organizace European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies (EUROCAT) uvádí aktuální údaje za období 2005–2021 (7) souhrnně za všechny zúčastněné registry s maximem v roce 2005 - 4,13 na 10 000 narozených a minimem 1,67 na 10 000 narozených v roce 2021 pro mrtvé a živě narozené děti. Po započtení případů prenatalně diagnostikovaných (TOPFA - Termination of pregnancy for congenital anomaly) jsou hodnoty maxima 6,37 a minima 3,24 na 10 000 narozených (6). V naší předchozí práci z roku 2002 (8) jsme v České republice za období 1961–2000 publikovali 2282 případů vrozeného hydrocefalu, z toho bylo 2173 případů zjištěno u narozených dětí. Průměrná incidence byla v období 3,91 na 10 000 živě narozených a průměrná úspěšnost prenatalního zachytu 24,30 % (8). Naše současné výsledky jsou tedy v rozmezí literárně uváděných incidencí. Časové změny v celkové incidenci jsou pravděpodobně především způsobeny pokroky v prenatalní, ale i postnatalní ultrazvukové diagnostice.

Obecně je velkou limitací epidemiologických studií, jakou je i ta naše, heterogenita případů vrozeného hydrocefalu a to jak na úrovni registrace (definice případů), tak i na úrovni etiologie (syndromické a nesyndromické – izolované případy). Genetické faktory nepochybně představují významnou složku příčin vrozeného hydrocefalu, ale jejich významnost se u různých typů CH liší.

Nedávné studie založené na celoexomovém sekvenování ukázaly, že některé vzácné, škodlivé de novo vzniklé i familiární mutace s velkým účinkem přispívají až k 25 % sporadických případů CH. Zároveň se ukazuje, že více genů CH jsou klíčovými regulátory růstu a diferenciaci nervových kmenových buněk a konvergují v lidských transkripčních sítích a typech buněk souvisejících s fetální neurogliogenezí. Tyto údaje naznačují genetické narušení raného vývoje mozku jako primární patomechanismus u podstatné menšiny pacientů se sporadickým CH, což vrhá nové světlo na vývoj lidského mozku a patogenezi hydrocefalu. Tato data dále naznačují, že vyšetření exomu je klinickým nástrojem s potenciálem reklasifikovat CH podle molekulární nomenklatury se zvýšenou přesností a užitečností pro genetické poradenství, prognózu výsledků a stratifikaci léčby (3,9).

V publikované studii z roku 2016 Maria Kousi a Nicholas Katsanis (10) ukázali, že u syndromických případů hydrocefalu byly nalezeny varianty ve více než 100 různých kauzálních genech. Autoři však zdůrazňují skutečnost, že genetika, která je základem tohoto fenotypu, je složitější, než se původně předpokládalo. Mendelovské formy hydrocefalu představují pouze malý zlomek genetické zátěže s jasným důkazem vlivu alel na penetranci a expresivitu řídicích mutací v klíčových vývojových a homeostatických drahách (10). Sheng Chih Jin a kol. ve své práci z roku 2020 zjistili prostřednictvím celoexomového sekvenování 381 pacientů se sporadickým CH, že výskyt poškození de novo mutací představuje > 17 % případů, přičemž pět různých genů vykazuje významnou zátěž de novo mutacemi. Celkem vzácné, poškozující mutace s vel-

kým účinkem přispěly k ~22 % sporadických případů CH. Mnohočetné geny CH jsou klíčovými regulátory biologie nervových kmenových buněk a konvergují v lidských transkripčních sítích a typech buněk příslušných pro fetální neurogenogenezi. Tato data implikují genetické narušení časného vývoje mozku, nikoli zhoršenou dynamiku CSF, jako primární patomechanismus významného počtu pacientů se sporadickou formou CH (11).

V nové práci z roku 2023 (12) autoři sekvenovali exom u 28 nepřibuzných probandů s CH, z nichž 12 bylo z rodin s minimálně dvěma postiženými sourozenci a 9 z nich bylo pokrevních, čímž zvýšili podíl genetických příčin. U 18 % probandů identifikovali kauzální (patogenní nebo pravděpodobně patogenní) variantu známého genu pro hydrocefalus, včetně genů pro postnatální, syndromický hydrocefalus, dosud u izolované PCH neuváděný. U dalších 11 % našli mutace v nových kandidátních genech. Tato studie potvrzuje nízký příspěvek mendelovských mutací u CH a uvádí CH jako fenotypový výsledek některých známých genů pro syndromický, postnatální hydrocefalus. Kromě toho tato studie identifikuje nové mendelovské kandidátní geny a poskytuje důkazy pro oligogenní dědičnost (12). Oligogenní dědičnost je jev, kdy na projev choroby může mít vliv více genů, ale tento vliv není absolutní. Pro tento typ dědičnosti jsou typické minorgeny, které se neprojeví zcela nebo se projeví jen u části populace, kdy se současně může na projevu choroby podílet i vliv prostředí. Navzdory pozoruhodnému pokroku v identifikaci mutací, které řídí genetické poruchy, byl pokrok v pochopení vlivu genetického pozadí na penetraci a expresivitu kauzálních alel dosud skromný. Nicméně postupné objevování modifikátorových alel zlepšilo jak naši interpretační schopnost, tak naše analytické nástroje k rozboru takových jevů. Práce autorů z roku 2015 zdůrazňuje koncepční a technologické nástroje používané k překonání některých problémů spojených s mapováním a klonováním modifikátorů (13). Již v roce 1992 publikoval Stoll a kol. práci (14) analyzující rizikové faktory pro vznik vrozeného hydrocefalu. Analýza byla provedena z konsektivní řady 118 265 porodů u 96 dětí s izolovaným kongenitálním hydrocefalem. Hydrocefalus s defekty neurální trubice, intrakraniálními tumory nebo sekundární atrofii mozku byly vyloučeny. Autoři prezentovali zjištění, že matky dětí s hydrocefalem a mnohočetnými malformacemi užívaly perorální antikoncepci v prvním trimestru těhotenství častěji než matky kontrolní skupiny. Mezi matkami dětí s CH a kontrolami se neobjevily žádné rozdíly pro ostatní sledované rizikové faktory: věk rodičů, parita, předchozí těhotenství, předchozí mrtvě narozené děti, kouření, cukrovka, epilepsie, rentgen, hypertenze, horečka, „chřipka“, léky a pracovní expozice (14).

Kalyvas a kol. ve své práci systematicky hodnotili vnější faktory v mateřském prostředí, které potenciálně představují zvýšené riziko rozvoje vrozeného hydrocefalu. Vyhledali mezi pracemi publikovanými v letech 1966 až 2015 všechny relevantní články, které zkoumaly rizikové faktory životního prostředí týkající se matky – buď během těhotenství, nebo pregestač-

ní. Byly identifikovány následující významné mateřské environmentální rizikové faktory pro rozvoj CH: mateřská léčba nebo užívání alkoholu během těhotenství; patologické stavy matek upravitelné životním stylem, jako je obezita, diabetes nebo hypertenze; nedostatek prenatální péče; a nízký socioekonomický stav (15). Perikoncepční vitamínová suplementace kyselinou listovou (*acidum folicum*), která je známá díky preventivnímu účinku na snížení výskytů vad spektra defektů neurální trubice, výskyt kongenitálního hydrocefalu významně nesnížila (16).

Další analyzovanou proměnnou byl i poměr pohlaví, kde jsme identifikovali vyšší zastoupení chlapců. Tento trend není obecně v oblasti strukturních vývojových vad nijak vzácný. J. M. Lary a L. J. Paulozzi v práci z roku 2001 z programu Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP) analyzovali materiál od roku 1968 do roku 1995. Určili pohlavně specifickou prevalenci všech hlavních typů vrozených vad. Celková prevalence závažných vad při narození byla 3,9 % u mužů a 2,8 % u žen. Všechny hlavní kategorie vrozených vad kromě dvou (defekty nervového systému a defekty endokrinního systému) měly vyšší prevalenci u mužů. Defekty pohlavních orgánů byly osm a půlkrát častější u mužů a představovaly asi polovinu zvýšeného rizika vrozených vad u mužů ve srovnání s ženami. Defekty močového traktu byly o 62 % častější u mužů a defekty gastrointestinálního traktu byly o 55 % častější u mužů. Mezi konkrétními typy defektů byly běžné dvojnásobné nebo větší rozdíly v prevalenci podle pohlaví (17).

Autoři mezinárodní studie z roku 2005 hodnotili distribuci pohlaví velkých izolovaných malformací a běžných trizomií u velkého a geograficky pestrého vzorku. Celkem osmnáct registrů z 24 zemí dodalo data o VV. Vrozené vady byly následně klasifikovány do tří klinických typů jako izolované, přidružené nebo syndromické. Ve studii byla prezentována významná odchylka v distribuci pohlaví (ve srovnání s běžným poměrem pohlaví 1,06 nebo podílem mužů 51,4 %) u 24 z 29 skupin (převaha mužů v 16, převaha žen v 8). Převaha mužského pohlaví byla zaznamenána u dvou obstrukčních srdečních defektů (hypoplastické levé srdce a koarktace aorty) a ženský exces pro všechny hlavní typy defektů neurální trubice. Mužský nadbytek byl pozorován u omfalokély, ale ne u gastroschízy. U defektů neurální trubice měl ženský nadbytek tendenci být silnější v oblastech s historicky vysokou prevalencí těchto defektů. U 15 z 26 vrozených vad se distribuce pohlaví mezi izolovanými, přidruženými a syndromickými případy lišila (18). V naší práci z roku 2007 jsme kromě jiného analyzovali i zastoupení chlapců a dívek v případě narození s některou VV. Poměr pohlaví M/F byl 1,40 a procento postižených chlapců je 58,24. Poměr pohlaví u případů vrozeného hydrocefalu nebyl v minulosti analyzován (19).

Závěr

V naší práci jsme prokázali, že incidence vrozeného hydrocefalu jsou velmi podobné jako v ostatních státech. Zhruba do roku 1991 dochází k poklesu celkové incidence CH v České republice. V dalších letech se

incidence této vady opět zvýšila na podobné hodnoty jako na začátku sledovaného období. Dále jsme prokázali důležitý vliv prenatální diagnostiky na celkovou incidenci této vady v České republice. V období 2001-2005 podíl prenatální diagnostiky stoupl významně oproti dvěma předchozím pětiletým hodnotám a poté se dále zvyšoval a dosáhl nejvyšší hod-

noty v posledním sledovaném období let 2016-2020. Z naší analýzy dále vyplývá významně vyšší zastoupení této vady u narozených chlapců oproti dívkám, významně zvýšené především u matek nad 35 let. Podrobnější analýza dat však ukázala, že zastoupení pohlaví u dětí narozených s vrozeným hydrocefalem v průběhu času kolísalo.

Literatura

- Gili JA, López-Camelo JS, Nembhard WN, et al. Analysis of early neonatal case fatality rate among newborns with congenital hydrocephalus, a 2000-2014 multi-country registry-based study. *Birth Defects Res.* 2022;114(12):631-644
- Giorgione V, Haratz KK, Constantini S, Birnbaum R, Malinger G. Fetal cerebral ventriculomegaly: What do we tell the prospective parents? *Prenat Diagn.* 2022;42(13):1674-1681
- Tully HM, Dobyns WB. Infantile hydrocephalus: a review of epidemiology, classification and causes. *Eur J Med Genet.* 2014;57(8):359-68
- Mitra DK, Srinivas M. Congenital hydrocephalus. *Indian J Pediatr.* 1997;64(6 Suppl):15-21
- Malagón-Valdez J. Congenital hydrocephalus. *Rev Neurol.* 2006;10:42 Suppl 3:S39-44
- Munch TN, Rostgaard K, Rasmussen ML, et al. Familial aggregation of congenital hydrocephalus in a nationwide cohort. *Brain.* 2012;135(Pt 8):2409-15
- EUROCAT: Prevalence per 10,000 births. Hydrocephaly - 2005 to 2021 - All full registries - Including genetic anomalies. Available from: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en
- Šípek A, Gregor V, Horáček J, et al. Vrozený hydrocefalus v období 1961–2000– výskyt, prenatální diagnostika a prevalence podle věku matky. *Česka Gynekol.* 2002;67(6):360-4
- Kundishora AJ, Singh AK, Allington G, et al. Genomics of human congenital hydrocephalus. *Childs Nerv Syst.* 2021;37(11):3325-3340
- Kousi M, Katsanis N. The Genetic Basis of Hydrocephalus. *Annu Rev Neurosci.* 2016;39:409-35
- Jin SC, Dong W, Kundishora AJ, et al. Exome sequencing implicates genetic disruption of prenatal neuro-gliogenesis in sporadic congenital hydrocephalus. *Nat Med.* 2020;26(11):1754-1765
- Jacquemin V, Versbraegen N, Duerinckx S, et al. Congenital hydrocephalus: new Mendelian mutations and evidence for oligogenic inheritance. *Hum Genomics.* 2023;17(1):16
- Kousi M, Katsanis N. Genetic modifiers and oligogenic inheritance. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(6):a017145
- Stoll C, Alembik Y, Dott B, et al. An epidemiologic study of environmental and genetic factors in congenital hydrocephalus. *Eur J Epidemiol.* 1992;8(6):797-803
- Kalyvas AV, Kalamatianos T, Pantazi M, et al. Maternal environmental risk factors for congenital hydrocephalus: a systematic review. *Neurosurg Focus.* 2016;41(5):E3
- Liu J, Li Z, Ye R, Ren A, Liu J. Folic acid supplementation and risk for congenital hydrocephalus in China. *Public Health Nutr.* 2021;24(13):4238-4244
- Lary JM, Paulozzi LJ. Sex differences in the prevalence of human birth defects: a population-based study. *Teratology.* 2001;64(5):237-51
- Lisi A, Botto LD, Rittler M, et al. Sex and congenital malformations: an international perspective. *Am J Med Genet A.* 2005;134A(1):49-57
- Šípek A, Gregor V, Horáček J. Vrozené vady v České republice v období 1994 – 2005 – Perinatologická data. *Česka Gynekol.* 2007;72(2):103-9

Podpořeno MZ ČR – RVO (Fakultní Thomayerova nemocnice – FTN, 00064190).