

# Microcefalia

Definizione:

Non si tratta di una lesione specifica, bensì di un gruppo eterogeneo di condizioni cliniche che causano una riduzione della circonferenza cranica  $< 2$  o  $3$  deviazioni standard (SD) al di sotto della norma per sesso e età. L'anomalia è caratterizzata da una riduzione dello sviluppo cerebrale: più frequentemente è interessata la corteccia ma possono essere coinvolte tutte le strutture cerebrali.

Per tale motivo, la diagnosi di microcefalia si basa sulla misura della circonferenza cranica; riteniamo che sia più corretto definire la microcefalia quando la circonferenza sia sotto le 3 DS per l'epoca e non tra le 2 DS e le 3 DS in quanto in questo secondo gruppo possono rientrare una percentuale molto elevata (si parla dello 85%) di feti e neonati perfettamente sani e senza deficit mentale. A tale scopo alcuni autori hanno proposto una classificazione in microcefalia severa, quella sotto le 3DS, da distinguere dalla microcefalia lieve-moderata. Molti studi hanno dimostrato che non vi era differenza nelle capacità cognitive, del linguaggio e dello sviluppo motorio nei feti con circonferenza cranica tra la 2 e la 3 DS rispetto a gruppi di controllo. Discorso diverso se invece la circonferenza cranica era sotto le 3 DS

Tale eterogeneità può spiegare la difficoltà della diagnosi precisa di microcefalia, anomalia apparentemente semplice da identificare, che invece è caratterizzata da elevato numero di falsi positivi e falsi negativi.

La sua gravità è proporzionale alla gravità del ritardo mentale.

Incidenza: è molto frequente, 1,6: 1000 nati se si considera come valore limite quello delle 2 DS.

Classificazione:

Sono presenti diverse classificazioni: la distinzione più semplice è quella che riconosce una forma primitiva, caratterizzata da un disordine della proliferazione neuronale ed una forma secondaria, caratterizzata da un'etiopatogenesi acquisita; inoltre possiamo classificarla in forma isolata (detta anche "vera") e forma non isolata ovvero con anomalie associate; altra classificazione le distingue in forme genetiche e forme non genetiche.

Le **forme non genetiche** sono secondarie a processi infettivi pre- e postnatali, ad encefalopatia ipossicoischemica, ad esposizione a sostanze tossiche, chimiche, a radiazioni o a traumi.

Le forme genetiche sono distinte, a loro volta, in:

- **forme non sindromiche o isolate**, che possono presentarsi con trasmissione autosomica dominante (AD), recessiva (AR), X-linked o più raramente derivare da traslocazioni cromosomiche
- **forme sindromiche o complesse**, associate a specifiche anomalie oltre che del cranio a carico di altri apparati (specie facciali) che derivano da anomalie cromosomiche, alterazioni di singoli geni delezioni o duplicazioni di geni contigui.

La distinzione tra forma isolata e forma non isolata, apparentemente accademica, è invece a nostro avviso importante: nei casi sindromici, con anomalie associate, la diagnosi può essere talvolta sospettata già a partire dal II trimestre grazie proprio all'identificazione dei segni a carico di altri organi ed apparati, anche se la microcefalia quasi sempre non è ancora manifesta; viceversa, nelle forme isolate, non sindromiche, la

diagnosi prima del III trimestre avanzato è molto rara in quanto l'unico segno è rappresentato appunto dalla microcefalia

### **Microcefalia isolata**

Rappresenta la forma più nota di microcefalia a trasmissione autosomica recessiva, di cui sono stati recentemente identificati i geni responsabili. Sono stati identificati almeno sei loci nel gene MCPH (autosomal recessive primary microcephaly) responsabile di microcefalia isolata. Il gene associato al locus 1 (MCPH1), denominato Microcefalina, regola le mitosi delle cellule progenitrici del neuroepitelio, svolgendo quindi un ruolo nell'aumento delle dimensioni del cervello durante il processo di evoluzione.

Detta anche *microcefalia vera*, è una forma di microcefalia non complicata da altre anomalie con circonferenza cranica  $< 4$  o  $5$  SD.

### **Microcefalia AD**

Per le forme a trasmissione autosomica dominante con circonferenza cranica  $< 3$  SD, non sono ancora stati identificati i geni responsabili.

Gli individui affetti presentano statura nel range di normalità, facies non caratteristica, ritardo mentale lieve o borderline.

### **Microcefalia X-linked**

I soggetti con microcefalia X-linked presentano bassa statura, microcefalia moderata, facies normale, assenza di altre anomalie neurologiche e un quoziente intellettivo medio con punteggio di circa 30.

In diverse famiglie di soggetti affetti sono state trovate mutazioni nel gene PQBP1.

### **Microcefalia sindromica**

La microcefalia è associata a un gran numero di condizioni.

- Per microcefalia sindromica si intende la microcefalia come uno dei sintomi di quadri sindromici complessi.
- Alcuni, anche se raramente, possono essere diagnosticati, o più spesso sospettati, in base a caratteristici dismorfismi facciali, oppure essere cercati utilizzando database di malattie genetiche.
- Presentiamo alcuni casi presi ad esempio tenendo conto che si tratta solo di una parte molto esigua di quadri sindromici

Nella diagnosi differenziale bisogna considerare:

- Craniosinostosi: qui la forma della testa è costantemente alterata;
- Insufficienza placentare severa: gli indici doppler utero placentari risultano alterati.

<b>Microcefalia con malformazioni associate</b>
A. Cause genetiche
1. Anomalie cromosomiche
• Sindrome di Down
• Trisomia 13
• Trisomia 18
• Trisomia 22
• Sindrome 4 p-
• Sindrome Cri du Chat (5 p-)
• Sindrome 18 p-
• Sindrome 18 q-
2. Difetto di un singolo gene
• Sindrome di Bloom (AR)
• Sindrome di Börjeson-Forssman-Lehmann (XLR)
• Sindrome di Cockayne (AR)
• Sindrome di De Sanctis-Cacchione (AR)
• Sindrome di Dubowitz (AR)
• Pancitopenia di Fanconi (AR)
• Ipoplasia dermica focale (XLD)
• Incontinentia pigmenti (XLD)
• Sindrome della lissencefalia (AR)
• Sindrome di Meckel-Gruber (AR)
• Sindrome di Menkes (XLR)
• Sindrome di Roberts (AR)
• Nanismo di Seckel (AR)
• Sindrome di Smith-Lemli-Opitz (AR)
B. Cause ambientali
1. Infezioni prenatali
• Sindrome rubeolica
• Citomegalovirus
• Herpes virus
• Toxoplasmosi
• Virus Zika
2. Esposizione prenatale a droghe o agenti chimici
• Sindrome feto-alcoolica

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindrome fetale da idantoina</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindrome fetale da aminopterina</li> </ul>
3. Fenilchetonuria materna
C. Causa sconosciuta
1. Sindromi note
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindrome di Coffin-Siris</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindrome di De Lange</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindrome di Johanson-Blizzard</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindrome di Langer-Gledion</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindrome di Rubenstein-Taybi</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindrome di Williams</li> </ul>
2. Combinazioni non definite
<b>Microcefalia senza malformazioni associate</b>
A. Cause genetiche
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microcefalia primitiva (AR)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindrome di Paine (XLR)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malattia di Alpers (AR)</li> </ul>
Errori congeniti del metabolismo come:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disordini del metabolismo dell'acido folico (AR)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iperlisinemia (AR)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metilmalonico acidemia (AR)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fenilchetonuria (AR)</li> </ul>
B. Cause ambientali
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esposizione prenatale a radiazioni</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malnutrizione fetale</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trauma o ipossia perinatale</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infezioni postnatali</li> </ul>
C. Etiologia sconosciuta
Sindrome happy puppet

Nome	Trasmissione	Segni ecografici	Prognosi
<b>SINDROME DI SMITH-LEMLI-OPITZ</b>	<p>Autosomica recessiva.</p> <p>È causata da un difetto di sintesi del colesterolo, (elemento fondamentale per il processo di mielinizzazione del sistema nervoso).</p> <p>La diagnosi è stabilita trovando bassi livelli di colesterolo nel siero e livelli elevati del suo precursore, 7-DHC (anche nel liquido amniotico).</p>	<p>La microcefalia è presente nell'80% dei casi.</p> <p>Altri segni caratteristici sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• trigonocefalia;</li> <li>• anomalie genitali (ipospadia e criptorchidismo);</li> <li>• nel 70% dei casi cardiopatie congenite (DIA, DIV e ipoplasia del cuore sinistro);</li> <li>• elementi piuttosto tipici della patologia, ma non diagnosticabili, sono: sindattilia del secondo e terzo dito, polidattilia e micrognazia;</li> <li>• gli arti sono corti.</li> </ul>	<p>Si correla al grado di produzione di colesterolo che se è scarso o assente, causa la morte nel giro di pochi mesi dalla nascita e/o gravi deficit di sviluppo cognitivo.</p> <p>Il gene-malattia (DHCR7) è stato identificato per cui la diagnosi prenatale è possibile</p>
<b>SINDROME DI WILLIAMS</b>	<p>Autosomica dominante. È dovuta a una microdelezione cromosomica della regione q11.23 del cromosoma 7 che coinvolge il gene Elastina.</p> <p>Tale alterazione può essere individuata rivelata solo dalla FISH (ibridazione in situ fluorescente), che permette la diagnosi nel 95% dei casi. L'incidenza delle forme tipiche è 1/20.000.</p>	<p>La diagnosi ecografica può essere solo sospettata e quasi sempre partendo dalla cardiopatia associata (presente nel 75% dei casi) di solito come stenosi sopravvalvolare dell'aorta, SSA.</p> <p>Altri segni ecografici sono: la microcefalia (presente in circa la metà dei pazienti) e i caratteristici dismorfismi facciali.</p>	<p>Il profilo cognitivo è caratterizzato da buone capacità di linguaggio, comportamento ipersociale e buona capacità di interazione.</p> <p>La stenosi sopravvalvolare dell'aorta richiede intervento di correzione alla nascita con miglioramento della prognosi.</p>

Nome	Trasmissione	Segni ecografici	Prognosi
<p><b>SINDROME DI CORNELIA DE LANGE</b></p>	<p>Quasi tutti i casi sono sporadici. È stata osservata occasionalmente una trasmissione familiare autosomica dominante.</p> <p>Sono state individuate mutazioni in gruppo di geni conosciuti con il nome di «complesso della coesina».</p> <p>Il gene NIPBL è mutato per circa il 60% dei pazienti ed è il gene più rilevante della sindrome.</p> <p>Recentemente sono state descritte mutazioni correlate a forme meno gravi della malattia nel gene SMC1L1 (definito anche SMC1A; Xp11.22-p11.21), associato a una forma di CdLS legata all'X, e nel gene SMC3 (10q25).</p> <p>La diagnosi molecolare è difficile per i motivi esposti in precedenza</p> <p>La prevalenza è stimata tra 1/62.500 e 1/45.000 nella popolazione generale.</p>	<p>I potenziali segni ecografici sono: ritardo della crescita intrauterina, anomalie degli arti (oligodattilia, a volte amputazione e brachimetarpia del primo metacarpo), anomalie dei genitali (specie nei maschi con ipogenitalismo o criptorchidismo) e dismorfismi facciali. Questi ultimi due risultano estremamente difficili da identificare.</p> <p>meno frequentemente è stata riscontrata ernia diaframmatica e/o difetti settali cardiaci.</p> <p>La microcefalia come di abitudine si manifesta tardivamente.</p> <p>La diagnosi è stata posta raramente in utero per la scarsa specificità dei potenziali segni ecografici.</p> <p>Vi sono numerose segnalazioni di CdLS associate ad incremento della NT e riduzione della PAPP-A nel I trimestre.</p> <p>Tale dato aumenta le difficoltà diagnostiche nel I trimestre considerando la scarsa specificità dei segni riportati.</p>	<p>La sindrome evolve con ritardo psicomotorio, difficoltà nell'acquisizione del linguaggio e, a volte, problemi comportamentali di tipo autistico.</p>

Nome	Trasmissione	Segni ecografici	Prognosi
<b>SINDROME MILLER-DIEKER</b>	<p>Autosomica dominante.</p> <p>Dal punto di vista genetico è dovuta a microdelezione di geni contigui sul cromosoma 17p13.3 che coinvolge il gene LIS-1.</p>	<p>È una malattia rara conosciuta come lissencefalia tipo 1 caratterizzata da lissencefalia classica e segni facciali caratteristici.</p> <p>Si presenta con microcefalia oltre a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ritardo di crescita;</li> <li>• potenziali segni indiretti di agiria/microgria come ventricolomegalia e scarsa evidenza delle scissure cerebrali ed ipoplasia del corpo calloso (questi segni sono difficilissimi da evidenziare e solo nel III trimestre);</li> <li>• polidramnios ed anomalie cardiache aspecifiche;</li> <li>• dismorfismi faciali che, quando presenti, sono estremamente difficili da diagnosticare ecograficamente.</li> </ul>	<p>Sfavorevole per il grave ritardo mentale.</p> <p>La sopravvivenza dopo i 5 anni è rara.</p>
<b>SINDROME ALFA TALASSEMICA CON DISABILITÀ COGNITIVA LEGATA ALL'X</b>	<p>La malattia si trasmette con modalità recessiva legata all'X.</p> <p>Il gene mutato è denominato ATRX.</p>	<p>La diagnosi che in epoca post-natale si basa sull'iniziale riscontro di alfa talassemia, in epoca prenatale si può avvalere del riconoscimento della mutazione sul gene ATRX nelle famiglie a rischio,</p> <p>Colpisce quasi esclusivamente i maschi tanto che un segno tipico della patologia è il criptorchidismo o l'ambiguità dei genitali.</p>	<p>Scarsa per la presenza di anemia, ritardo mentale, ipotonia e anomalie scheletriche.</p>

Nome	Trasmissione	Segni ecografici	Prognosi
		<p>Oltre alla microcefalia può essere presente ipertelorismo e naso piccolo.</p> <p>Particolare caratteristica della malattia è che l'anemia legata alla ridotta produzione di emoglobina (talassemia) non è mai severa per cui dal punto di vista della diagnosi prenatale il doppler sulla ACM non offre sostanziali vantaggi.</p>	
<p><b>SINDROME FEINGOLD</b></p>	<p><b>DI</b></p> <p>Autosomica dominante.</p> <p>Il gene-malattia denominato MYCN è stato mappato sul cromosoma 2p24-p23.</p> <p>Tuttavia, è una malattia eterogenea di cui sono state riconosciute 2 varianti cliniche che riconoscono anche differenti mutazioni genetiche.</p>	<p>Viene anche denominata sindrome Oculo-digito-esofago-duodenale</p> <p>I segni tipici di questa rara malattia sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• microcefalia;</li> <li>• anomalie delle manie dei piedi (brachidattilia/clinodattilia del II e V raggio digitale delle mani) e sindattilia bilaterale dei piedi (segni praticamente impossibile da riconoscere in epoca prenatale);</li> <li>• atresia esofagea/duodenale</li> <li>• micrognazia.</li> </ul>	<p>L'atresia gastrointestinale deve essere trattata immediatamente in quanto può essere letale.</p> <p>Nella prima infanzia possono evidenziarsi lievi disturbi dell'apprendimento, anche se la disabilità cognitiva grave è rara.</p> <p>Altri difetti sono le cardiopatie congenite e l'ipoplasia renale.</p>

Nome	Trasmissione	Segni ecografici	Prognosi
<p><b>SINDROME DI WOLF-HIRSCHHORN (WHS)</b></p>	<p>Autosomica dominante.</p> <p>Nota anche come sindrome 4p, è dovuta a una delezione del braccio corto del cromosoma 4 (regione 4p16.3), che comprende almeno parte dei geni <i>LETM1</i>, <i>WHSC1</i> e <i>MSX1</i>. Le mutazioni su ciascuno di questi geni si associa alle varie manifestazioni cliniche della malattia</p> <p>La diagnosi prenatale è possibile quando l'anomalia cromosomica su 4p16.3 è già stata identificata in un genitore.</p> <p>La maggior parte dei casi è sporadica, anche se una traslocazione sbilanciata può di rado essere ereditata da un genitore portatore.</p> <p>La prevalenza è di 1:50.000 nati (forse sottostimata). Interessa più spesso le femmine rispetto ai maschi (2:1).</p>	<p>Le caratteristiche principali della malattia sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• grave IUGR;</li> <li>• facies tipica ad "elmo da guerriero greco" (radice del naso larga che sembra continuarsi sulla fronte, ampia);</li> <li>• microcefalia;</li> <li>• ipertelorismo;</li> <li>• micrognatia;</li> <li>• labioschisi e cardiopatie, in particolare il difetto del setto atriale.</li> </ul>	<p>Esiste un'ampia varietà di cause di microcefalia, che possono rappresentare una sfida per il clinico. Tuttavia, la raccolta dell'anamnesi personale, ostetrica e familiare, un approfondito esame obiettivo con particolare attenzione alla ricerca di dismorfismi nel paziente e nei familiari, l'utilizzo di appropriati test di laboratorio cromosomici e biomolecolari e di tecniche di imaging integrate (specie ecografia + RM) possono aiutare nel percorso diagnostico.</p> <p>Questo può essere utile non solo per la gestione del paziente, ma anche per la possibilità di consulenza genetica per la famiglia circa l'ereditarietà del disturbo e la possibilità di prevenzione in gravidanze future.</p>

**Diagnosi:**

la diagnosi si basa sostanzialmente sulla misura della circonferenza cranica che risulta inferiore di 3 DS. In epoca prenatale, a differenza di quanto avviene dopo la nascita, viene sconsigliato l'utilizzo dei percentili di crescita per la valutazione della microcefalia; si tenga infatti presente che il 3° percentile corrisponde alla riduzione di 2 DS; per arrivare alla riduzione delle 3 DS il percentile raggiunge lo 0,2. Inoltre, la patologia ha carattere evolutivo e la diagnosi è possibile formularla a partire dal tardivo II trimestre e mai prima; il più delle volte la patologia si evidenzia nel tardivo III trimestre.

Nel percorso diagnostico sono fondamentali la raccolta dell'anamnesi personale, ostetrica e familiare, un approfondito esame obiettivo con particolare attenzione alla ricerca di dismorfismi nel paziente e nei familiari, l'utilizzo di appropriati test di laboratorio cromosomici e biomolecolari e di tecniche di imaging integrate (specie ecografia + RM). Tali elementi sono utili non solo per la gestione del paziente, ma anche per la possibilità di consulenza genetica per la famiglia circa l'ereditarietà del disturbo e la possibilità di prevenzione in gravidanze future.

## Appendice

Misura della circonferenza cranica per epoca gestazionale (adattata da Romero R, Pilu G, Jeanty P, Ghidini A, Hobbins JC: Prenatal Diagnosis of Congenital Anomalies. Appleton and Lange, Norwalk, 1988)

settimane	media	media-2SD	media-3SD	media-4SD	media-5SD
16	126	96	82	67	52
17	138	109	94	80	65
18	151	121	107	92	77
19	163	133	119	104	89
20	175	145	131	116	101
21	187	157	143	128	113
22	198	169	154	140	125
23	210	180	166	151	136
24	221	191	177	162	147
25	232	202	188	173	158
26	242	213	198	183	169
27	252	223	208	194	179
28	262	233	218	203	189
29	271	242	227	213	198
30	281	251	236	222	207
31	289	260	245	230	216
32	297	268	253	239	224
33	305	276	261	246	232
34	312	283	268	253	239
35	319	289	275	260	245
36	325	295	281	266	251
37	330	301	286	272	257
38	335	306	291	276	262
39	339	310	295	281	266
40	343	314	299	284	270

**Bibliografia:**

Baxter PS, Rigby AS, Rotsaert MH, Wright I. Acquired microcephaly: causes, patterns, motor and IQ effects, and associated growth changes. *Pediatrics* 2009; 124:590.

Gale CR, O'Callaghan FJ, Bredow M, et al. The influence of head growth in fetal life, infancy, and childhood on intelligence at the ages of 4 and 8 years. *Pediatrics* 2006; 118:1486.

Heinonen K, Rääkkönen K, Pesonen AK, et al. Prenatal and postnatal growth and cognitive abilities at 56 months of age: a longitudinal study of infants born at term. *Pediatrics* 2008; 121:e1325.

Kelley RI, Robinson D, Puffenberger EG, et al. Amish lethal microcephaly: a new metabolic disorder with severe congenital microcephaly and 2-ketoglutaric aciduria. *Am J Med Genet* 2002; 112:318.

Lorenz JM, Whitaker AH, Feldman JF, et al. Indices of body and brain size at birth and at the age of 2 years: relations to cognitive outcome at the age of 16 years in low birth weight infants. *J Dev Behav Pediatr* 2009; 30:535.

Mahmood S, Ahmad W, Hassan MJ. Autosomal Recessive Primary Microcephaly (MCPH): clinical manifestations, genetic heterogeneity and mutation continuum. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6:39.

National Birth Defects Prevention Network. Major birth defects data from population-based birth defects surveillance programs in the United States, 2006-2010. *Birth Defects Research (Part A): Clinical and Molecular Teratology*. 2013;97:S1-S172.

Rääkkönen K, Forsén T, Henriksson M, et al. Growth trajectories and intellectual abilities in young adulthood: The Helsinki Birth Cohort study. *Am J Epidemiol* 2009; 170:447.

Rajab A, Manzini MC, Mochida GH, et al. A novel form of lethal microcephaly with simplified gyral pattern and brain stem hypoplasia. *Am J Med Genet A* 2007; 143A:2761.

Spiegel R, Shaag A, Edvardson S, et al. SLC25A19 mutation as a cause of neuropathy and bilateral striatal necrosis. *Ann Neurol* 2009; 66:419.

Woods CG, Bond J, Enard W. Autosomal recessive primary microcephaly (MCPH): a review of clinical, molecular, and evolutionary findings. *Am J Hum Genet* 2005; 76:717.

Woods CG, Parker A. Investigating microcephaly. *Arch Dis Child* 2013; 98:707.

Yang YJ, Baltus AE, Mathew RS, et al. Microcephaly gene links trithorax and REST/NRSF to control neural stem cell proliferation and differentiation. *Cell* 2012; 151:1097.