

Microcefalia Primária Grave – Revisão de 10 Casos

HELENA FERREIRA *, CÉLIA BARBOSA **

* Serviço de Pediatria

** Serviço de Neuropediatria
Hospital de Crianças Maria Pia

Resumo

A microcefalia primária parece dever-se predominantemente a um distúrbio de proliferação e migração celulares que ocorrem mais activamente na primeira metade da gravidez, e que se prolongam até ao primeiro ano de vida. Assim sendo, a imagiologia destes casos poderá revelar alterações estruturais, por defeito da indução ventral do tubo neural (holoprosencefalia), por defeito da proliferação celular (micrencefalia), ou por defeito da migração celular (agria/paquigiria, lisencefalias).

Os autores fazem o estudo comparativo de parâmetros clínicos e imagiológicos de 10 casos de microcefalia primária grave (inferior ou igual a quatro desvios-padrão abaixo do percentil 50), pertencentes a 9 famílias diferentes (duas das crianças são gémeos monozióticos).

O exame neurológico não revelou alterações ao longo do seguimento efectuado em 8 crianças; uma apresentava sinais piramidais, ataxia e crises focais desde os 10 meses de idade; outra começou a manifestar ataxia cerca dos 12 meses de idade. O desenvolvimento psicomotor estabeleceu-se dentro dos tempos esperados em 8 crianças até cerca de 1 ano de idade; posteriormente, foram-se tornando aparentes alterações do comportamento caracterizadas essencialmente por hiperactividade em 3 casos. As duas crianças que tinham alterações ao exame neurológico apresentaram atraso do desenvolvimento psicomotor precocemente (sentaram-se aos 10 e 12 meses). Em todas surge comprometimento intelectual, sendo particularmente notados o atingimento da linguagem e as dificuldades de aprendizagem.

O estudo imagiológico (TAC e/ou RMN) efectuado em 8 casos revelou alterações em 5 crianças: ou seja, mega cisterna magna; pequeno quisto aracnoideu retrocerebeloso, paquigiria, defeitos da operculação e displasia cortical; atrofia cerebral de predomínio esquerdo; hipodesenvolvimento supratentorial global.

Os autores fazem considerações sobre o interesse do estudo da imagem nas crianças microcefálicas, e a sua importância no prognóstico e aconselhamento genético da criança e da família.

Palavras-Chave: Microcefalia primária, microcefalia grave, atraso mental.

Correspondência: Célia Barbosa
Serviço de Neuropediatria
Hospital de Crianças Maria Pia
Rua da Boavista, 827 – 4050 Porto
Tel.: (21) 608 99 00
Fax: (21) 600 08 41

Aceite para publicação em 03/01/2000.
Entregue para publicação em 10/11/97.

Summary

Severe Primary Microcephaly: Revision of 10 Cases

Primary microcephaly is thought to be due to a disorder that predominately affects cellular proliferation and migration, and the most active part of this process occupies the first half of the pregnancy and continues into the first year of life.

Therefore, the imaging studies of these cases may detect abnormal structural findings, due to impaired induction of the forebrain (holoprosencephaly), impaired cellular proliferation (micrencephaly), or impaired cellular migration (agyria-paquigiria spectrum, lissencephaly).

The authors present the comparative analysis of clinical and imagiological findings of 10 cases of severe primary microcephaly (head circumference more than 4 standard deviations below the 50th centile), belonging to nine unrelated families (two children are monozygotic twins).

The neurologic examination was normal during the follow-up of 8 children; one presents pyramidal signs, ataxia and focal seizures since 10 months of age; another presents ataxia since 12 months of age. The psychomotor development was normal in 8 children during the first year of life; subsequently, abnormal behaviour was noted, essentially hyperkinetic one. The two children with abnormal neurologic examination presented an early psychomotor development delay (sit at 10 and 12 months of age). All cases have impaired intelligence, specially noted in language and learning disabilities.

Imaging studies (computed tomography and magnetic resonance imaging) of 8 cases were abnormal in 5 children: a large cisterna magna; a small retrocerebellar arachnoid cyst; paquigiria, operculum defects and cortical dysplasia; cerebral atrophy predominantly on the left hemisphere; global supratentorial hypodevelopment.

The authors discuss the role of imaging studies in the evolution of the microcephalic child, and their value in prognosis and genetic counselling of the child and family.

Key-Words: Primary microcephaly; Severe microcephaly; Mental retardation.

Introdução

As microcefalias definidas como um perímetro craniano (PC) dois ou mais desvios padrão abaixo da

média ⁽¹⁾ compreendem essencialmente as microcefalias primárias (que podem ser genéticas ou não genéticas), e que se referem a situações em que o cérebro não se formou apropriadamente, e as microcefalias secundárias em que se identifica uma noxa responsável pela lesão de um cérebro que se viria a formar adequadamente, como nas infecções TORCH, álcool ⁽²⁾, distúrbios vasculares ⁽²⁾, metabólicos ⁽²⁾, radiações ^(1, 2, 4, 5), anoxia, e infecções perinatais. Existem ainda as microcefalias inseridas em síndromas dismórficos e cromossomopatias bem definidas.

A microcefalia primária parece dever-se predominantemente a um distúrbio de proliferação e da migração celulares que ocorre mais activamente na primeira metade da gravidez, e que se prolonga até ao primeiro ano de vida. Assim sendo, a imagiologia destes casos poderá revelar alterações estruturais, como agiria, polimicrogiria, macrogiria, e lisencefalia ^(1, 2, 6).

O conceito de «microcefalia vera» refere-se a uma entidade clínica cuja incidência está estimada em 1:30000/50000 nados-vivos ^(7, 8), e é geralmente aceite como o de uma microcefalia grave (5-6 desvios padrão abaixo da média), conferindo ao indivíduo um facies peculiar («bird-like face»), que surge isoladamente, isto é, não associada a outras malformações congénitas. Habitualmente os indivíduos afectados não exibem sinais neurológicos grosseiros, mas o atraso mental é constante. O padrão de hereditariedade mais frequente é o autossómico recessivo, mas poderá ser também autossómico dominante, correspondendo habitualmente este último a microcefalias menos marcadas, com expressão minor num dos progenitores que pode ter inteligência no limiar da normalidade ^(7, 9). A caracterização desta entidade é ainda muito controversa do ponto de vista conceptual, sendo escassa a referência à sua tradução imagiológica ⁽¹⁰⁾.

A este propósito os autores apresentam uma revisão de 10 casos de microcefalia primária grave, discutindo a clínica e imagiologia encontrada.

Material e Métodos

Foram estudadas 10 crianças, pertencentes a 9 famílias diferentes (duas das crianças são gémeos mono-zigóticos), todos referenciados à consulta por microcefalia.

Foram apenas incluídas as crianças que apresentavam um PC < 4 ou mais desvios-padrão abaixo da média para a idade e sexo à data da primeira consulta, segundo as tabelas do «National Center for Health Statistics – 1979», e que não tinham outras malformações aparentes.

Foram excluídas as crianças com craniossinostose, aquelas em que foi possível identificar uma causa para a microcefalia (microcefalia secundária), ou aquelas cujo

conjunto de características clínicas permitiu a sua classificação em entidades bem definidas (cromossomopatias ou outros síndromas).

Resultados

A distribuição das 10 crianças por sexos foi equitativa, tendo sido referenciadas à consulta entre os 26 dias e os 6 anos de idade.

Os desvios-padrão do perímetro craniano das crianças à data de admissão à consulta, bem como o perímetro craniano ao nascimento estão referidos no Quadro I.

QUADRO I
Características clínicas e imagiológicas das 10 crianças

Caso	PC (DP)	PCN (cm)	Hist. Fam.	Aval. PM	Lab.	Imagem	Follow-up
1	5.3	34	+	AM	-	T-N	5A 10M
2	4.2	?	-	AM	EEG-N	T-N	12A 1M
						R-N	
3	8.4	27.5	+	H	TORCH-N	-	30M
4	4.8	32	-	AM	-	T-N	9A 5M
5(1.ºG)	5.1	31	-	H	-	R-A	4A 7M
6(2.ºG)	5.3	30	-	H	-	R-A	4A 7M
7	4.9	33	+	N	EEG-N	-	6A
8	4.4	31.5	-	AM	TORCH-N	T-A	4A
				Ataxia	Cariot-N	R-A	
					EEG-A		
9	4.1	33	+	AM	E.Met-N	T-A	9A
				Epilep.	EEG-A	R-A	
				Ataxia	PEA-N		
					EMG-N		
					Biop.M-N		
10	8.1	28	-	AM	TORCH-N	T-N	5A 2M
					Cariot-N	R-A	

N-Normal; PC (DP) - Perímetro Craniano (Desvio-Padrão); AM - Atraso Mental; H - Hipercinético/a; T - Tomografia Axial Computorizada Cerebral; R - Ressonância Magnética Cerebral, 1.ºG - 1.º gémeo; 2.ºG - 2.º gémeo.

A história familiar é negativa em 5 famílias (6 crianças), isto é, não eram conhecidos outros casos de microcefalia nos ascendentes e colaterais próximos, apresentando os pais e irmãos PC dentro dos valores normais, e sem atraso mental aparente, havendo referência a um abortamento aos 3 meses de gestação numa destas famílias. Nas restantes famílias há a salientar as seguintes situações:

- Pai alcoólico e irmã com microcefalia grave e atraso mental (caso 1);

- Referência a avó com cabeça «muito pequena» (caso 3);

- Mãe com microcefalia (49cm), com desempenho intelectual considerado normal pelos conviventes, e história de um abortamento anterior (caso 7);

– Consanguinidade dos avós, irmão falecido aos 10 meses por encefalopatia não classificada, caracterizada por crises focais e prima em 1.º grau com atraso mental (caso 9).

Relativamente aos antecedentes pessoais, em todos os casos a gravidez decorreu sem problemas, sendo de termo em todos os casos, não havendo referência a ingestão de drogas, infecções ou exposição a radiações, e a somatometria ao nascimento foi adequada, à excepção do perímetro craniano em alguns casos (Quadro I). Em nenhum caso houve asfixia perinatal ou infecções.

Relativamente à evolução clínica, a progressão do perímetro craniano ao longo do tempo nas diversas crianças está representada nas Figs. 1 e 2. De notar, o facto de em 3 casos (casos 1, 7, 9) o PC ao nascer estar acima do percentil 3 (Quadro I), só posteriormente se tendo afastado muito rapidamente para valores muito baixos.

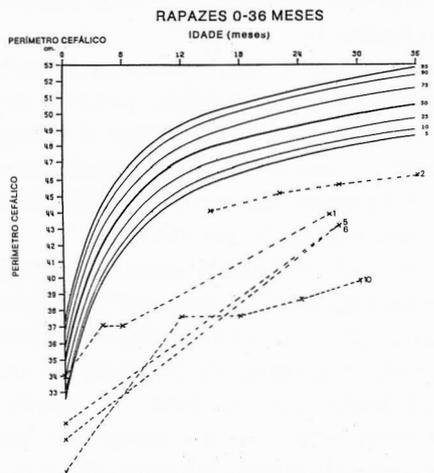


FIG. 1 – Progressão do perímetro craniano nos casos 1, 2, 5, 6 e 10, do sexo masculino.

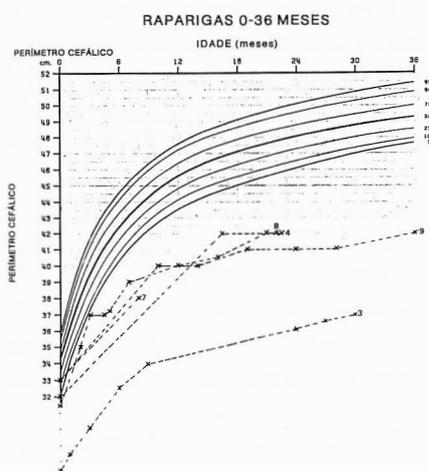


FIG. 2 – Progressão do perímetro craniano nos casos 3, 4, 7, 8 e 9, do sexo feminino.

O exame neurológico não revelou alterações ao longo do seguimento efectuado em 8 crianças, mas uma apresentava sinais piramidais, ataxia e crises focais desde os 10 meses de idade (caso 9); noutra tornou-se evidente uma ataxia cerca dos 12 meses de idade (caso 8). O desenvolvimento psicomotor estabeleceu-se dentro dos tempos esperados em 8 crianças até cerca do ano de idade; posteriormente, foram-se tornando aparentes alterações do comportamento caracterizadas essencialmente por hiperactividade. As duas crianças que tinham alterações ao exame neurológico apresentaram atraso do desenvolvimento psicomotor precocemente (sentaram-se aos 12 e 10 meses, casos 8 e 9, respectivamente). Em todas o comprometimento intelectual é real, sendo particularmente notados o atingimento da linguagem.

O estudo serológico TORCH da mãe e do filho efectuado em 3 casos foi negativo, e o cariótipo efectuado em 2 casos foi normal (Quadro I).

O electroencefalograma (EEG) realizado em 4 crianças foi normal em 2, revelando um foco temporal esquerdo na criança com crises focais direitas (caso 9), e no caso 8 tornou-se anormal aos 16 meses (traçado com consequências de ondas lentas a cerca de 6 Hz, e ausência de ritmo posterior), tendo sido considerado normal aos 6 meses.

Na criança com epilepsia e com história familiar de irmão falecido aos 10 meses com doença neurológica (caso 9), foi efectuado também estudo metabólico (lactato, piruvato e ácidos gordos de cadeia muito longa), estudo radiográfico do esqueleto, potenciais evocados auditivos, electromiografia, e biópsia muscular, que não revelaram alterações significativas.

A radiografia do crânio efectuada em 7 crianças excluiu em todas uma craniossinostose.

A ecografia transfontanelar realizada em 3 casos foi normal, mesmo no caso 8 em que a TAC revelou alterações (paquigiria).

A TAC cerebral foi efectuada em 6 casos, tendo sido anormal apenas em 2. A RMN cerebral realizada em 6 crianças mostrou alterações em 5, numa das quais a TAC era normal (caso 10). As alterações encontradas foram as seguintes:

- Caso 5: RMN – cisterna magna de grande tamanho.
- Caso 6: RMN – pequeno quisto aracnoideu retrocerebeloso.
- Caso 8: TAC – paquigiria.

RMN – paquigiria, defeitos da operculação e displasia cortical (Fig. 3).

– Caso 9: TAC – atrofia cerebral de predomínio esquerdo.

RMN – atrofia cerebral de predomínio esquerdo e ventrículo ipsilateral alargado de paredes irregulares (Fig. 4).

– Caso 10: RMN – hipodesenvolvimento supratentorial (Fig. 5).



FIG. 3 – As imagens mostram defeito de operculação, com exposição das regiões insulares. Observam-se também, sinais de displasia cortical, com um córtex muito espesso e circunvoluções longas e achatadas, com sulcos pouco profundos, indicativos de paquigiria.

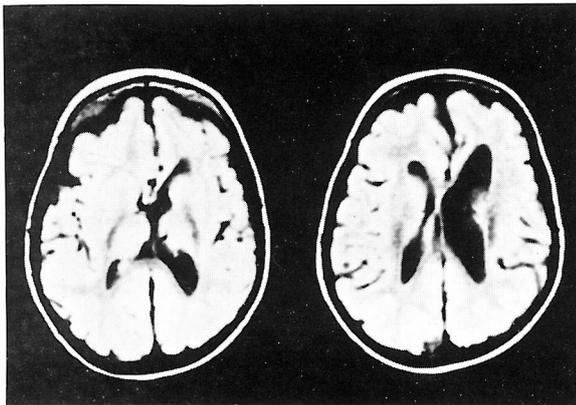


FIG. 4 – Acentuada assimetria ventricular (ventrículo esquerdo > ventrículo direito), com irregularidade das paredes do ventrículo esquerdo sugerindo alteração da migração neuronal. A substância branca do hemisfério esquerdo é também menos abundante.



FIG. 5 – Microcefalia, sobretudo à custa do compartimento supratentorial, sem alterações do padrão de giração ou sinais de doença da substância branca.

Discussão

À data da primeira consulta todos os casos tinham um PC pelo menos 4 desvios-padrão abaixo do P50; no entanto, ao nascimento 4 recém-nascidos tinham PC normal, só posteriormente se afastando das curvas normais, o que está descrito na literatura. De facto, Qazy e Reed (1973) ⁽¹¹⁾ constataram que cerca de 50% das microcefalias primárias tinham PC normal ao nascimento, desenvolvendo-se durante o primeiro ano de vida, provavelmente porque, como é sabido a proliferação dos neurónios e da glia prossegue no período pós-natal ^(1, 12). Este facto tem implicações importantes óbvias no diagnóstico pré-natal ecográfico da microcefalia em famílias de risco ⁽⁸⁾.

Nesta série apenas uma criança apresentou convulsões, que é um número inferior ao descrito ⁽¹⁾, embora tenhamos algumas crianças com seguimentos insuficientes, sendo portanto previsível que este número venha a aumentar (Quadro I).

O atraso mental é quase constante, embora com espectro amplo quanto à gravidade, variando desde crianças com comportamento hipercinético e dificuldades de aprendizagem (3 casos) a crianças com atraso mental (6 casos). A literatura descreve-as habitualmente como educáveis, com linguagem simplificada ⁽¹⁾.

Pouco tem sido publicado sobre a neuropatologia e tradução imagiológica destas situações ^(10, 13). A microcefalia primária parece dever-se a um distúrbio da proliferação e migração celulares aquando da formação do sistema nervoso central. Barkovich, em 1996 ⁽¹⁰⁾ propõe o termo *microlisencefalia* como o mais apropriado para indivíduos com padrões de giração simplificados e microcefalia grave (PC inferior a 4 desvios-padrão abaixo da média), defendendo, à semelhança de outros autores, que estes doentes têm proliferação diminuída de neurónios na zona germinativa. Foram identificados 2 grupos, um em que o cortex cerebral é anormalmente fino (provavelmente por exaustão prematura da camada germinativa), e outro em que o cortex cerebral é de espessura normal, apresentando laminação normal, mas com um número de neurónios extremamente reduzido ^(9, 14).

A tradução estrutural destas alterações pode ser mais ou menos evidenciada pelas técnicas de imagem actualmente disponíveis, consoante se trate de alterações ao nível da estrutura macroscópica (agiria/paquigiria, polimicrogria, macrogria) ^(1, 2, 6), ou ao nível anatomopatológico (alterações da laminação cortical, heterotopias, etc.) ^(1, 6, 15-17).

A ecografia transfontanelar continua a ser o primeiro exame de imagem indicado numa microcefalia congénita permitindo a demonstração fácil de holoprosencefalia e calcificações intracranianas. A existência destas últimas, aponta para um padrão de hereditariedade autossómico

recessivo, se os testes serológicos para infecção intrauterina forem negativos ^(18, 19).

Para a demonstração das alterações de migração e sulcação é actualmente utilizada a RMN que se prefere à TAC não só pela sua inocuidade como pela cada vez maior definição das anomalias estruturais, podendo fornecer informação prévia não suspeitada, que pode evidenciar o processo patológico subjacente ⁽¹³⁾. O aperfeiçoamento de técnicas não invasivas de avaliação estrutural e funcional do cérebro, disponibilizam informação que se pode tornar útil para o doente, sua família e clínico, facilitando uma melhor compreensão do processo subjacente e mais fácil aceitação de deficiência.

No entanto, é sensato ser-se prudente no estabelecimento do prognóstico do desenvolvimento intelectual que é muito variável, assim como no aconselhamento genético, quando a história familiar é negativa. Deve ser feito um seguimento da criança, prestando a assistência adequada em cada momento e ajudando a programação dos necessários apoios pedagógicos/terapêuticos ⁽⁹⁾.

Bibliografia

1. Aicardi J. Diseases of the nervous system in childhood. London. Mac Keith Press, 1992.
2. Kenneth F Swaiman. Pediatric Neurology – Principles and Practics. St. Louis. The CV Mosby, 1989: 342-45.
3. Gerald M Fenichel. Clinical Pediatric Neurology. Philadelphia: WB Saunders, 1988: 367-73.
4. Vitor A Mckusick, Mendelian inheritance in man. Baltimore. The John Hopkins University Press, 1992: 1538-40.
5. John H Menkes. Textbook of Child Neurology. Philadelphia. LEQ. B. Febign, 1990: 245-50.
6. Nelson. Textbook of Pediatrics. London. WB Saunders, 1992: 1487.
7. Haslam R, Smith DW: Autosomal dominant microcephaly. *J Pediatr* 1979; 95: 701-05.
8. Jaffe M, Tirosh E, Oren S. The dilemma in prenatal diagnosis of idiopathic microcephaly. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1987; 29: 187-9.
9. Vasquez AB, Rebollo JC, Usoz JVB, et al. Microcefalia Vera. Heterogeneidad genética y retraso mental. *An Esp Pediatr* 1988; 29: 397-400.
10. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Dobyns WB, et al. A classification sheme for malformations of cortical development. *Neuropediatrics* 1996; 27: 59-63.
11. Qutub H, Qazi and T. Edward Reed. A problem in diagnosis of primary versus secondary microcephaly. *Clinical Genetics* 1973; 4: 46-52.
12. RS Illingworth. Common Symptoms of Disease in Children. Oxford. Blackwell Scientific Publications 1987; 286-7.
13. Jaworski M, Hersh J, Donat J, et al. Computed tomography of the head in the evaluation of microcephaly. *Pediatrics* 1986; 78: 1064-9.
14. Evrard P, Saint-Georges P, Kadhim HJ, et al. Pathology pf prenatal encephalopathies. In: French J (ed): Child Neurology and Developmental Disabilities. Baltimore, Paul H. Brookes 1989: 153-76.
15. Robain O, Lyon G. Les micrencéphalies familiales par malformation cérébrale. *Acta Neuropath* 1972; 20: 96-109.
16. Williams RS: Golgi and routine microscopic analysis of congenital microcephaly («Microcephaly Vera»). *Annals of Neurology* 1979; 6: 173.
17. Halperin JJ, Williams RS, Kolodny EH. Microcefalia vera, progressive motor neuron disease and migral degeneration. *Neurology* 1982; 32: 317-20.
18. Burn J, Wickramasinghe H, Harding B, et al. A syndrome with intracranial calcification and microcephaly in two sibs, resembling intrauterine infection. *Clinical Genetics* 1986; 30: 112-6.
19. Michael Baraitser. The Genetics of Neurological Disorders. Oxford, University Press 1990: 28-33.