



Małogłowie jako częsty objaw w praktyce klinicznej – diagnostyka różnicowa z uwzględnieniem etiopatogenezy

Microcephaly as a frequent symptom in clinical practice – differential diagnosis taking into account its etiopathogenesis

Krzysztof Szczałuba, Ewa Obersztyn, Tadeusz Mazurczak

Zakład Genetyki Medycznej Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. T. Mazurczak

Streszczenie

Słowa kluczowe: małogłowie, choroby monogenowe, aberracje chromosomowe, choroby wieloczynnikowe

Abstract

Key words: microcephaly, monogenic diseases, chromosomal aberrations, multifactorial diseases

Małogłowie jest jednym z częstszych objawów klinicznych stwierdzanych w praktyce pediatrycznej. Ze względu na różnorodność etiologiczną może ono stanowić trudny problem diagnostyczny, także dla lekarzy specjalistów. W pracy dokonano przeglądu znanych przyczyn małogłowa, zarówno genetycznych jak i pozagenetycznych. Zaproponowano algorytm postępowania diagnostycznego w przypadku stwierdzenia małogłowa u dziecka.

Microcephaly is one of the more frequently encountered symptoms in clinical practice. Due to etiological heterogeneity, it forms a serious diagnostic challenge both for a general practitioner and a specialist.

In this paper, an overview of known genetic and non-genetic causes of microcephaly was made. Diagnostic algorithm in a child with microcephaly was proposed.

W patologii wieku rozwojowego małogłowie należy do częściej występujących objawów klinicznych. Nierzadko więc z problemem diagnostyki różnicowej małogłowa spotykają się w praktyce lekarskiej neonatolodzy, pediatrzy, neurologicy dziecięcy oraz genetycy kliniczni. Na nich w głównej mierze spoczywa odpowiedzialność za ustalenie właściwej diagnozy i etiologii tego zaburzenia, jak również określenie prognozy dalszego rozwoju dziecka.

Informacja uzyskana od lekarza o małogłowie u dziecka, stanowi ogromny wstrząs dla jego rodziców. Wynika to ze stosunkowo częstego współistnienia małogłowa z cechami niepełnosprawności intelektualnej oraz innymi dysfunkcjami OUN. Dlatego też, w kontekście dalszych potencjalnych skutków psychologicznych dla rodziny, szczególnie ważne jest właściwe zdefiniowanie małogłowa jako objawu klinicznego.

Ogólna definicja i podział małogłowa

Terminem małogłowie (mikrocefalia) określa się taki wymiar obwodu głowy (OFC – ang. *Occipito-*

Frontal Circumference), który jest znacząco mniejszy od ustalonych wartości referencyjnych dla danego wieku i płci. Właściwy pomiar OFC określa największy obwód głowy, mierzony pomiędzy okolicą tuż nad własniami nadoczodołowymi aż do najbardziej ku tyłowi wysuniętej części kości potylicznej (*opisthocranium*). Według ścisłej definicji antropometryczno-auksologicznej wartość OFC poniżej minus 3 odchylen standardowych (SD – ang. *Standard Deviation*) uzasadnia rozpoznanie małogłowa [1]. W praktyce klinicznej częściej jednak przyjmuje się jako wystarczającą do rozpoznania małogłowa wartość OFC, odpowiadającą minus 2 odchyleniom standardowym.

W badaniach epidemiologicznych częstość występowania małogłowa w populacji szacuje się na około 1/1000 osób [2]. W przybliżeniu wartość ta odpowiada obliczeniom matematycznym, które za podstawę przyjmują mikrocefalię rozumianą jako obwód głowy o wymiarze poniżej trzech odchylen standardowych w stosunku do wartości średniej w populacji.

Należy zwrócić uwagę na to, że ze względu na rodzinne zróżnicowanie pomiar OFC powinien być zawsze porównywany z obwodem głowy rodziców

badanego oraz wartościami referencyjnymi dla danej populacji. Istotną kwestią jest także odniesienie obwodu głowy do innych parametrów fizycznych. W tzw. względnej mikrocefalii występuje proporcjonalne zmniejszenie wszystkich parametrów rozwoju fizycznego: masy ciała, jego długości oraz obwodu głowy. W małowłowie bezwzględny natomiast wymiar obwodu głowy znacząco odbiega od masy i długości ciała, które pozostają w granicach normy. W praktyce klinicznej małowłowie bezwzględne znacząco częściej współistnieją z cechami niepełnosprawności intelektualnej oraz zaburzeniami neurologicznymi. Problemy te mogą jednak występować w każdym przypadku małowłowa, bowiem obwód głowy jest zwykle odzwierciedleniem wielkości mózgu. Od tej reguły istnieją wyjątki. Przykładem są tu kraniosynostozy, w których względnie małe objętościowo mózgowie jest wtórne do małej jamy czaszki [3]. Należy tu podkreślić, że małowłowie jest jedynie objawem klinicznym i w większości przypadków nie stanowi podstawy do traktowania go jako odrębnego rozpoznania.

W praktyce klinicznej funkcjonuje kilka klasyfikacji małowłowa. W najczęściej stosowanej nomenklaturze wyróżnia się małowłowie pierwotne oraz małowłowie wtórne [4]. Małowłowie pierwotne pojawia się nie później niż w 32 tygodniu życia płodowego i prawdopodobnie spowodowane jest zmniejszoną liczbą neuronów powstających w czasie neuronogenezy. Ta postać małowłowa jest skutkiem zatrzymania prawidłowego rozwoju mózgowia na jego wczesnym etapie. Małowłowie wtórne czyli takie, którego początek datuje się w różnych przedziałach czasowych, zwykle od około 32 tygodnia życia płodowego, wynika przypuszczalnie z obniżonej aktywności dendrytycznej (lub tworzenia wypustek) neuronów przy zachowanej ich prawidłowej liczbie. Małowłowie wtórne skutkuje z reguły procesem neurodegeneracyjnym OUN i występuje np. we wrodzonych defektach metabolicznych. Uważa się, że istotną rolę w etiopatogenezie małowłowa wtórnego odgrywają czynniki środowiskowe.

W praktyce klinicznej wyróżnia się ponadto tzw. małowłowie izolowane oraz małowłowie, które współistnieją z cechami dysmorficznymi i/lub wadami wrodzonymi dotyczącymi innych narządów (tzw. małowłowie syndromiczne). Podział na małowłowie niespecyficzne (izolowane) i syndromiczne bywa jednak nieścisły. Dobrym przykładem jest tu spektrum fenotypowe poważnej wady mózgowia, jaką jest holoprozencefalia. W niektórych rodzinach opisano bowiem występowanie przypadków zarówno izolowanego małowłowa, jak również małowłowa z sekwencją ciężkich wad w obrębie twarzoczaszki typowych dla holoprozencefalii [1].

Podział małowłowa uwzględniający jego złożoną etiologię, w tym udział czynników genetycznych oraz

niegenetycznych, wydaje się najbardziej użyteczny zarówno w praktyce lekarskiej, jak też poradnictwie genetycznym.

Niegenetyczne czynniki etiologiczne małowłowa

W tabeli 1 przedstawiono niegenetyczne przyczyny małowłowa, zarówno pierwotnego, jak i wtórnego:

Tab. 1. Niegenetyczne czynniki etiologiczne małowłowa pierwotnego i wtórnego. *Non-genetic causes of primary and secondary microcephaly*

1. Nieinfekcyjne choroby ośrodkowego układu nerwowego płodu w okresie pre- i postnatalnym

niedokrwienie i niedotlenienie OUN
krwawienia do OUN
perinatalne urazy OUN

2. Wrodzone infekcje wewnątrzmaciczne płodu

wirusem cytomegalii
wirusem różyczki
wirusem opryszczki (*Herpes simplex*)
pierwotniakiem *Toxoplasma gondii*

3. Związki chemiczne/leki

alkohol
tytoń
leki przeciwpadaczkowe (np. pochodne hydantoiny lub fenobarbitalu, karbamazepina)

4. Choroby matki w ciąży

cukrzyca
fenyloketonuria matczyna

5. Czynniki socjodemograficzne

(np. jakość odżywiania, poziom edukacji)

Istotne znaczenie identyfikacji czynników pozagenetycznych w etiologii małowłowa wynika przede wszystkim z możliwości zastosowania w niektórych przypadkach profilaktyki pierwotnej. Dotyczy to m.in. profilaktyki nieodwracalnego uszkodzenia funkcji OUN związanego ze spożywaniem alkoholu przez kobietę ciężarną oraz paleniem tytoniu w ciąży. Według Rejestru Wad Wrodzonych Missouri regularne spożywanie alkoholu w ciąży powoduje ponad 2,5-krotny wzrost ryzyka wystąpienia małowłowa izolowanego, a prawie 2-krotny małowłowa z towarzyszącymi innymi wadami rozwojowymi [5]. W tej ostatniej kategorii mieści się także tzw. płodowy zespół alkoholowy

wy, w którym małogłowie współistnieje z istotnymi dysfunkcjami poznawczymi, zaburzeniami rozwoju fizycznego oraz charakterystycznymi cechami dysmorficznymi twarzoczaszki. Wiadomo również, że nikotyna przenika przez łożysko, a także wydzielana jest z pokarmem matki. Dotychczasowe badania sugerują, że noworodki matek palących w ciąży mają średnio o 150–250 gramów mniejszą masę ciała przy urodzeniu niż noworodki matek niepalących. Mała masa ciała przy urodzeniu jest więc efektem wewnątrzmacicznego opóźnienia wzrastania (IUGR – ang. *IntraUterine Growth Retardation*). Przejawia się ono także małą długością ciała przy urodzeniu oraz względnym małogłowiem [6].

Charakterystyczny obraz kliniczny embriopatii polekowej u niemowląt matek przyjmujących w ciąży leki przeciwpadaczkowe obejmuje m.in. poważne wady rozwojowe, IUGR, małogłowie, hipoplazję środkowej części twarzy i palców dłoni. Rodzaj stwierdzanych malformacji zależy od stosowanego przez kobietę ciężarną leku/leków i, jak dowodzą badania, nie jest on związany z występowaniem napadów drgawkowych w ciąży. W badaniach Holmesa i wsp. przyjmowanie w ciąży preparatów karbamazepiny i/lub fenobarbitalu w istotny sposób zwiększa ryzyko uszkodzenia OUN i rozwoju małogłowia [7].

Dobrze poznany jest związek pomiędzy małą masą urodzeniową ciała i IUGR a spożywaniem narkotyków w ciąży, zwłaszcza kokainy i opiatów. Efekt działania kokainy polega na zaburzeniu rozwoju mózgowia niezależnie od jej wpływu na masę i długość ciała płodu [6]. Efekt działania kokainy jest wprost proporcjonalny do przyjętej dawki narkotyku, niezależnie od okresu ciąży.

Nieliczne źródła w piśmiennictwie medycznym konsekwentnie podkreślają, że istotnym czynnikiem etiologicznym w rozwoju małogłowia jest niedostateczna opieka w okresie ciąży. Dowodzą tego wyniki badań Rejestru Missouri, wykazujące ponad 2-krotny wzrost ryzyka małogłowia izolowanego jak i z towarzyszącymi innymi wadami rozwojowymi w takich przypadkach. Można zatem przypuszczać, że istnieje związek między występowaniem małogłowia wtórnego a czynnikami socjodemograficznymi, np. sposobem i jakością odżywiania w ciąży. Niższy poziom edukacji oraz słaby przyrost masy ciała ciężarnej częściej predisponuje bowiem do wystąpienia małogłowia [5].

Niektóre choroby infekcyjne u kobiet ciężarnych stanowią czynnik ryzyka rozwoju małogłowia wtórnego ze współistnieniem wad wrodzonych dotyczących innych narządów. Podkreśla się tu rolę infekcji płodu patogenami z grupy TORCH (*Toxoplasma gondii*, wirusy różyczki, cytomegalii, opryszczki i inne) oraz wirusem HIV. Cytomegalię wrodzoną charakteryzu-

je m.in. mała masa ciała przy urodzeniu, małogłowie, drobnozakrętowość kory mózgowej (mikrogyria) oraz obecność zwapnień wewnątrzczaszkowych w badaniach obrazowych OUN, cechy zapalenia siatkówki i naczyńówki oka, niedosłuch oraz opóźnienie rozwoju psychoruchowego [8]. W jednym z badań klinicznych małogłowie u noworodka, stwierdzone przy urodzeniu, było najbardziej swoistym czynnikiem pozwalającym przewidzieć wystąpienie odległych zaburzeń neurologicznych spowodowanych wrodzoną cytomegalią [9]. W obrazie klinicznym różyczki wrodzonej stwierdza się m.in. wady serca i ucha środkowego oraz zaćmę i objawy ze strony układu szkieletowego. Wymienione choroby zakaźne nie są już jednak tak częstymi przyczynami małogłowia u dzieci jak niegdyś, co wiąże się z wprowadzeniem szczepień ochronnych (różyczka) oraz skutecznym leczeniem w ciąży (toksoplazmoza). Należy podkreślić, że skutki kliniczne tego typu embriopatii oraz stopień uszkodzenia OUN zależą także od okresu ciąży, w którym doszło do zakażenia. Zakażenie płodu w I trymestrze ciąży najczęściej skutkuje jej poronieniem.

Przewlekłe stany chorobowe u matki, jak cukrzyca lub fenyloketonuria (PKU), wywierają negatywny wpływ na tzw. dobrostan płodu. Skutki matczynej fenyloketonurii w stosunku do płodu dotyczą przede wszystkim wysokiego ryzyka wystąpienia małogłowia, IUGR oraz wad wrodzonych serca. Małogłowie jest przy tym najczęstszym i najpoważniejszym powikłaniem u dzieci matek chorych na tę chorobę. Ścisłe przestrzeganie restrykcyjnej diety oraz regularna kontrola stężenia fenyloalaniny w ciąży w istotny sposób zmniejszają ryzyko wystąpienia powyższych objawów u dziecka. Jednak, jak wykazuje jedna z długofalowych obserwacji, nie wszystkie kobiety z PKU przestrzegają diety w okresie reprodukcyjnym. W konsekwencji nawet co czwarta spośród wszystkich kobiet z PKU rodzi dziecko z małogłowiem [10].

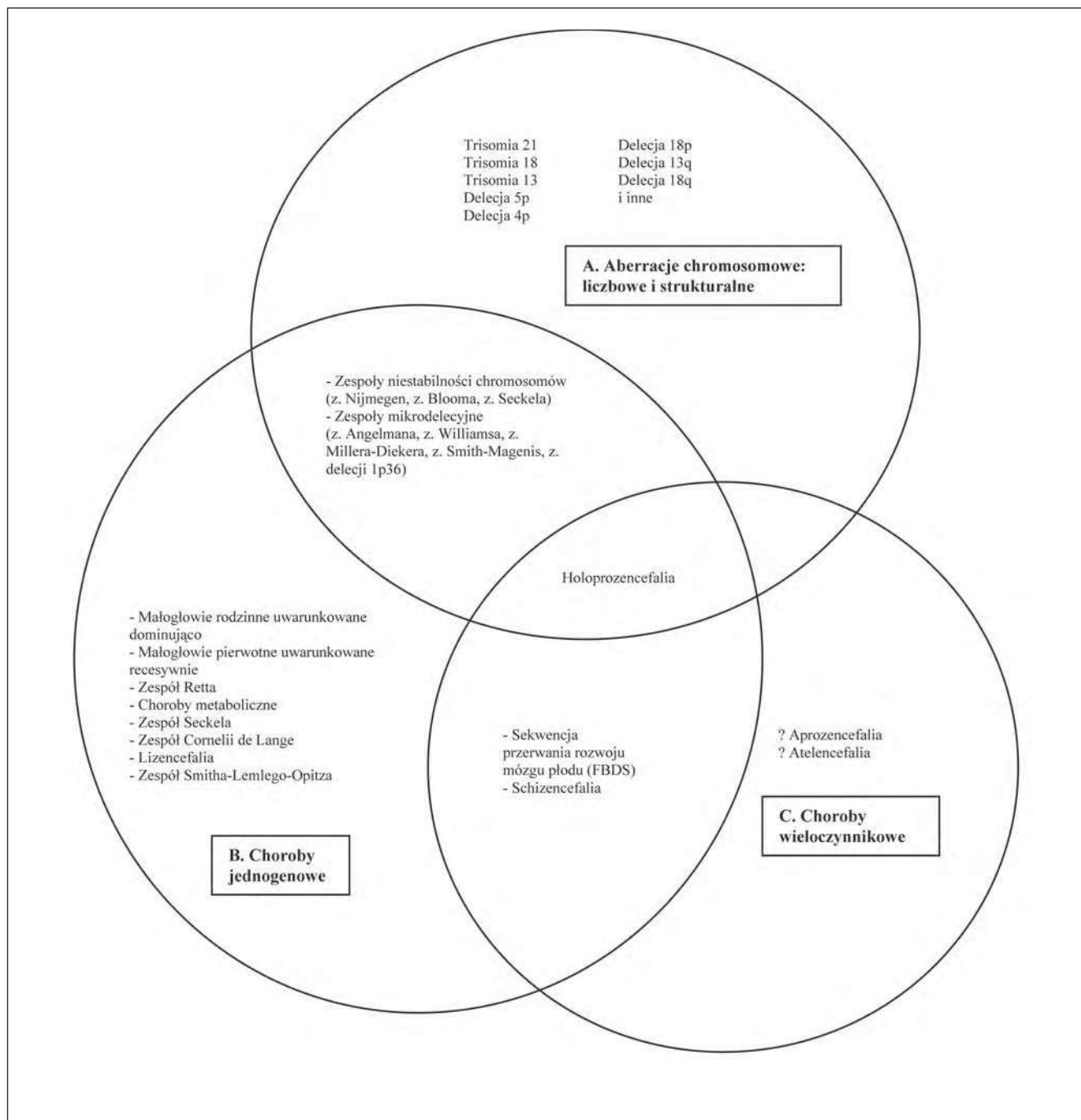
Obecnie jednym z częściej identyfikowanych niegenetycznych czynników ryzyka rozwoju małogłowia wtórnego są tzw. nieinfekcyjne zmiany w centralnym układzie nerwowym płodu, zapoczątkowane w okresie życia płodowego i/lub okołoporodowego. Zalicza się do nich m.in. zmiany będące skutkiem niedokrwienia i niedotlenienia płodu, zmiany w wyniku krwawienia do OUN lub tzw. urazów płodu w okresie perinatalnym [1]. Podział ów jest jednak nieściśły, a etiologia zmian trudna do zdefiniowania. Z punktu widzenia klinicznego, określa się je często wspólnym terminem encefalopatii niedokrwienno-niedotlenieniowej (HIE – ang. *Hypoxic-Ischemic Encephalopathy*), której częstość szacuje się na 1,5–6 wśród 1000 żywo urodzonych. U około 40–50% niemowląt z tej grupy ryzyka małogłowie pojawia się do końca pierwszego roku życia. W po-

zostałych przypadkach obserwuje się stosunkowo wolny przyrost obwodu głowy aż do drugiego roku życia [11]. Nie zaobserwowano przy tym związku pomiędzy faktem występowania małogłowie a stopniem nasilenia encefalopatii.

Małogłowie uwarunkowane genetycznie

Wśród znanych genetycznych przyczyn małogłowie wymieniać należy: liczbowe i strukturalne aberracje

chromosomowe, choroby uwarunkowane mutacjami pojedynczych genów oraz choroby uwarunkowane predyspozycją genetyczną i czynnikami środowiskowymi (ch. wieloczynnikowe). Na rycinie 1 przedstawiono podział genetycznie uwarunkowanego małogłowie z uwzględnieniem jego etiologii. Jak widać, klasyfikacja jest złożona i wciąż podlega dynamicznym zmianom. Etiologia niektórych zaburzeń kwalifikuje je zarówno do jednej, jak i innej grupy, co bezpośrednio wiąże się z postępem wiedzy w wyniku badań nad podłożem molekularnym poszczególnych jednostek chorobowych.



Ryc. 1. Podział małogłowie genetycznie uwarunkowanego z uwzględnieniem złożonej etiologii poszczególnych jednostek chorobowych *Overview of genetic causes of microcephaly taking into account complex etiology of the presented syndromes*

1) Aberracje chromosomowe

Małogłowie pierwotne lub wtórne jest jednym z częściej występujących objawów liczbowych i strukturalnych aberracji chromosomowych. Należy ono do stałych cech takich aberracji, jak trisomia chromosomów 13, 18 i 21 pary. Stwierdza się je także m.in. wśród cech klinicznych delecji ramion krótkich chromosomu 4 (zespół Wolfa-Hirschhorna), chromosomu 5 (cri-du-chat) i chromosomu 18 pary oraz delecji ramion długich chromosomu 13 i 18 pary [12].

Zespoły niestabilności chromosomów stanowią zróżnicowaną grupę chorób uwarunkowanych monogenowo (autosomalnie recesywnie), w których defekt chromosomowy można zidentyfikować w mikroskopie świetlnym po dodaniu do hodowli limfocytów specyficznych związków chemicznych indukujących złamanie. Niestabilność chromosomów objawia się obecnością różnego typu rearanżacji chromosomowych, najczęściej 7 i 14 pary, obecnych w 10–40% komórek. Zaburzenie procesów naprawy DNA w tych zespołach wiąże się ze zwiększoną podatnością do nowotworzenia [13]. W obrazie klinicznym zespołów niestabilności chromosomów małogłowie należy do głównych objawów.

Najbardziej znany spośród zespołów niestabilności chromosomów jest zespół Nijmegen (NBS – ang. *Nijmegen Breakage Syndrome*) (OMIM: 251260). Podłoże etiopatogenetyczne choroby stanowią mutacje w genie *NBS1*, kodującym białko nibrynę, która odgrywa ważną rolę w procesie naprawy złamań dwuniciowego DNA. W 75% przypadków zespołu Nijmegen małogłowie ma charakter wrodzony. W pozostałych przypadkach rozwija się ono w ciągu pierwszego roku życia [14]. W obrazie klinicznym zespołu Nijmegen dominują specyficzne cechy dysmorfii twarzy, niedobór wysokości ciała, niedobory odporności (zwykle humoralnej), nadwrażliwość na promieniowanie X, wspomniana predyspozycja do nowotworzenia, zaburzenia pigmentacji skóry (plamy *cafe-au-lait*, bielactwo) oraz syn- i klinodaktylie [15]. Pomimo znacznego stopnia małogłowie większość chorych z zespołem Nijmegen nie wykazuje cech niepełnosprawności intelektualnej. W części przypadków jest ono zwykle stopnia lekkiego. To zdecydowanie odróżnia NBS od małogłowie prawdziwego, w którym niepełnosprawność intelektualna należy do stałych i dominujących objawów.

Innym zespołem łamliwości chromosomów, o toku uwarunkowania autosomalnym recesywnym, który przebiega z małogłowiem, jest zespół Blooma (BS – ang. *Bloom Syndrome*) (OMIM: 210900), którego przyczyną są mutacje w genie kodującym helikazę RecQ. Noworodki z BS rodzą się zwykle z cechami znacznej hipotrofii wewnątrzmacicznej. Masa ciała przy urodzeniu nie przekracza dwóch kilogramów, a długość ciała

40 centymetrów. Szczególna nadwrażliwość na światło słoneczne prowadzi do rozwoju telangiektatycznego rumienia, charakterystycznego dla BS. Inne cechy fenotypowe BS to m.in. niedobory odporności komórkowej i humoralnej oraz hipogonadyzm. Małogłowie w BS dodatkowo zaakcentowane jest przez dysmorficzną stosunkowo wąską i delikatną część twarzową czaszki oraz dolichocefalię z cofniętą żuchwą, co nadaje twarzy charakterystyczny *visus*. Nowotwory w przebiegu zespołu Blooma występują u osób chorych z podobną częstością jak w populacji ogólnej. Predyspozycja do nowotworzenia w tym zespole wiąże się zatem z faktem ich stosunkowo wczesnego pojawienia się w trakcie życia osobniczego.

Zaburzenia rearanżacji DNA z predyspozycją do nowotworzenia, podobnie jak w NBS i BS, występują w zespole Seckela (OMIM: 210600). Chorobę tę charakteryzują: znaczne małogłowie (do minus 12SD), przy jednocześnie prawidłowej strukturze mózgu, bardzo mała masa ciała przy urodzeniu (zwykle poniżej 1500g) oraz niepełnosprawność intelektualna [16]. Białko ATR kodowane przez gen, w którym mutacje wywołują zespół Seckela, odgrywa kluczową rolę w odpowiedzi komórki na uszkodzenie podwójnej nici DNA [17].

2) Defekty pojedynczych genów

W internetowym Katalogu Chorób Monogenowych McKusicka (OMIM – ang. *Online Mendelian Inheritance in Man*) pod hasłem „małogłowie” znajduje się ponad 400 jednostek chorobowych. Wśród nich są choroby zarówno o znanym, jak i nieznanym defekcie molekularnym. Występujące w ich obrazie małogłowie ma charakter pierwotny lub wtórny, bywa też izolowane lub występuje jako jeden z objawów zespołów dysmorficznych lub zespołów mnogich wad wrodzonych [18].

Rodzinne izolowane małogłowie

Do niedawna za typowe przykłady małogłowie izolowanego uznawano małogłowie rodzinne o autosomalnym dominującym toku dziedziczenia (OMIM: 156580) oraz małogłowie pierwotne uwarunkowane autosomalnie recesywnie (MCPH – ang. *MicroCePHaly*). W obrazie klinicznym małogłowie autosomalnego dominującego zwracano wcześniej uwagę na obecność prawidłowego rozwoju intelektualnego i fizycznego oraz brak deficytów neurologicznych. Obecnie wiadomo, że w rodzinach dotkniętych tego typu małogłowiem występuje duże zróżnicowanie ekspresji objawów. Opisano bowiem przypadki współistnienia z małogłowiem takich objawów, jak: niskorosłość, oligodoncja, hipoteloryzm [19]. Sugeruje to możliwość istnienia heterogenności genetycznej w tym typie małogłowie wrodzonego.

U osób z małogłowiem pierwotnym uwarunkowanym autosomalnie recesywnie (MCPH) obwód głowy

jest bardzo mały przy urodzeniu i wynosi zwykle od minus 4SD do minus 12SD. Opóźnienie rozwoju psychoruchowego oraz niepełnosprawność intelektualna należą do stałych objawów [20]. W większości przypadków wysokość i masa ciała są prawidłowe. Objętość mózgowia jest mniejsza niż u osób z prawidłowym obwodem głowy, przy czym największej redukcji ulega grubość kory mózgowej. To właśnie tę postać małowłowa określano niegdyś jako małowłowie prawdziwe (łac. *microcephalia vera*), z obecnością klasycznej cechy w postaci cofniętego, pochyłego czoła. Cecha ta obrazowała znaczne zmniejszenie objętości mózgu (małą mózgowiczaszkę). Małowłowie pierwotne autosomalnie recesywne występuje rzadziej wśród rasy białej, a częściej w populacjach arabskich i azjatyckich, co związane jest z praktyką małżeństw krewniaczych. W etiologii MCPH podkreśla się obecnie rolę mutacji w dwóch genach: mikrocefaliny i nieprawidłowego wrzeciona w małowłowie (*ASPM* – ang. *Abnormal Spindle in Microcephaly*) [21, 22]. Oprócz mutacji w dwóch wymienionych genach zidentyfikowano dotychczas cztery inne *loci* sprzężone z fenotypem choroby. W dwóch przypadkach udało się już sklonować geny, w których mutacje prowadzą do rozwoju choroby. Są to: gen kodujący białko 2 regulatorowe cyklinozależnej kinazy 5 oraz gen kodujący białko J związane z centromerem. Wspólną cechą kodowanych przez nie białek jest ich rola w procesach podziałów komórek [23].

Zaburzenia migracji neuronów

Schorzenia z tej grupy powstają już we wczesnym okresie ciąży, kiedy neurony tylnej części cewy nerwowej pozostają w neuroepitelium, nie migrując zgodnie z przeznaczeniem do narządów docelowych, m.in. kory mózgowej [24]. W obrębie kory dochodzi wówczas do nieodwracalnych zmian określanych terminem gładkomózgowia (lizencefalii). Chociaż wrodzone małowłowie obserwuje się stosunkowo rzadko w gładkomózgowiu, to jednak wszyscy chorzy już pod koniec pierwszego roku życia mają znacznie zmniejszony obwód głowy [1]. Wynika to z wpływu pierwotnych zaburzeń migracji na następcze procesy dojrzewania i rozwoju mózgowia. Szczegółową klasyfikację zaburzeń migracji neuronów umożliwiło wprowadzenie nowych technik neuroobrazowania, m.in. rezonansu magnetycznego. A zatem, najcięższe formy zaburzeń migracji prowadzą do agyrii (braku zakrętów kory mózgowej), a lżejsze do pachygyrii (redukcja liczby zakrętów kory mózgowej).

Mutacje w genach *LIS1* mogą powodować lizencefalię, pachygyrię i fenotyp zespołu Millera-Diekera (MDS – ang. *Miller-Dieker Syndrome*) (OMIM: 247200) oraz lizencefalię z towarzyszącymi wadami rozwojowymi [24, 25]. Wspólnymi cechami klinicznymi obu jednostek chorobowych stwierdzanymi u

noworodków i niemowląt są ciężkie zaburzenia neurologiczne, drgawki, hipotonia, epizody bezdechu lub w późniejszym okresie życia tetrapareza spastyczna. Należy przy tym zwrócić uwagę na fakt cięższego przebiegu MDS w przypadkach, rozleglejszej niż zmiana w samym genie *LIS1*, delecji całego (lub fragmentu) regionu krytycznego zespołu. Taki obraz jest najprawdopodobniej wywołany utratą, w wyniku delecji, kopii genu *14-3-3epsilon*, który sąsiaduje z genem *LIS1* na chromosomie 17p [26]. Zespół Millera-Diekera należy do zespołów mikrodeleccyjnych. Obecność delecji w regionie krytycznym MDS można zidentyfikować techniką FISH (ang. *Fluorescent In Situ Hybridization*) z zastosowaniem specyficznej dla zespołu sondy molekularnej.

Podobny jak w MDS obraz kliniczny obserwuje się także w zaburzeniach migracji neuronalnej, dziedziczonych się autosomalnie recesywnie. W patogenezie tych zespołów odgrywają rolę mutacje w genie *RELN* oraz *ARFGEF2*. Mutacje w genie *ARFGEF2* wywołują postać okołokomorowej heterotopii guzkowej z małowłowie, znacznym opóźnieniem rozwoju i wczesnym początkiem drgawek. Z kolei u podłoża autosomalnej recesywnej obustronnej czołowo-ciemieniowej polimikrogryrii znajdują się mutacje w genie *GPR56*.

Inną chorobą genetycznie uwarunkowaną z grupy zaburzeń migracji neuronalnej jest sprzężone z chromosomem X gładkomózgowie z nieprawidłowościami narządów płciowych i hipogonadyzmem (OMIM: 300215). Zespół ten spowodowany jest mutacjami w genie *ARX* [27]. W jednej z postaci choroby mutacja prowadzi do utraty interneuronów GABAergicznym kory mózgowej. Inne mutacje w tym samym genie odpowiedzialne są za fenotyp różnego stopnia niepełnosprawności intelektualnej ze współistnieniem drgawek przy braku uchwytnej patologii w budowie OUN.

Szczególną podgrupę wśród zaburzeń migracji neuronalnej stanowią choroby, w których badanie NMR ujawnia obraz gładkomózgowia o typie „kostki brukowej” (ang. *cobblestone lissencephaly*). Do tej grupy należą trzy zespoły: wrodzona dystrofia mięśniowa Fukuyamy (OMIM: 253800), zespół mięsień-oko-mózg (OMIM: 253280) oraz zespół Walkera-Warburg (OMIM: 236670). Ich innymi wspólnymi cechami klinicznymi są zmiany w obrębie tkanki mięśniowej i narządu wzroku [24].

Wrodzone błędy metabolizmu

W większości chorób metabolicznych obwód głowy noworodka przy urodzeniu nie odbiega od normy, natomiast w wieku późniejszym dochodzi do rozwoju małowłowa wtórnego. Znacznego stopnia małowłowie wrodzone stwierdza się u około 80–85% chorych z zespołem Smitha-Lemlego-Opitza (OMIM: 270400). Choroba spowodowana jest blokiem enzymatycznym

w procesie syntezy cholesterolu na etapie redukcji 7-dehydrocholesterolu. Prowadzi to do obniżenia poziomu endogennego cholesterolu. Obraz kliniczny obejmuje m.in. wady ośrodkowego układu nerwowego (holoprocencefalia), serca, narządów płciowych oraz anomalie w zakresie dłoni i stóp.

Małogłowie stwierdza się u 68–94% dzieci z nieleczonej fenylketonurią (PKU) (OMIM: 261600) [28]. Około 70% dorosłych chorych z nieleczonej PKU także charakteryzuje obecność małogłowia wtórnego [29]. Obserwacje te są zgodne z wynikami badań neuropatologicznych, które wykazują małą masę i objętość mózgu, redukcję istoty białej oraz znaczne zmiany w obrębie mieliny u osób z nieleczonej fenylketonurią. Wczesne włączenie diety eliminacyjnej oraz ścisłe jej przestrzeganie skutkuje u większości chorych prawidłowym rozwojem intelektualnym oraz normocefalią.

W chorobach metabolicznych małogłowie pierwotne występuje stosunkowo rzadko. Opisano je np. w dużej rodzinie z MCPHA (ang. *MicroCePHaly Amish Type*) (OMIM: 607196), chorobie uwarunkowanej autosomalnie recesywnie, o postępującej mikrocefalii pierwotnej oraz podwyższonym stężeniu kwasu alfa-ketoglutarynowego we krwi. MCPHA powodowane jest mutacjami w genie *SLC25A19*, który koduje mitochondrialny transporter dezoksynukleotydów w procesie ATP-zależnym [30]. Mechanizm upośledzonego wzrostu objętości mózgowia, podobnie jak w innych chorobach mitochondrialnych, może tu zależeć od spadku tempa syntezy DNA mitochondrialnego i wynikających z niego deficytów energetycznych.

Inne choroby monogenowe. Zespoły mikrodelecyjne

Jednym z najlepiej poznanych zespołów genetycznie uwarunkowanych z małogłowiem wtórnym jest zespół Retta (OMIM: 312750). W klasycznym obrazie choroby obwód głowy przy urodzeniu jest prawidłowy, podobnie jak rozwój psychomotoryczny do około 6–18 miesiąca życia. W tym właśnie okresie dochodzi do regresji w rozwoju psychoruchowym dziecka oraz zmniejszenia tempa przyrostu obwodu głowy, co prowadzi do małogłowia wtórnego i zwykle znacznego stopnia opóźnienia rozwoju/niepełnosprawności intelektualnej z charakterystycznymi stereotypiami ruchowymi. Dziedziczenie choroby jest dominujące sprzężone z chromosomem X, dlatego do ekspresji objawów dochodzi tylko u osób płci żeńskiej. Zespół Retta wywołany jest mutacjami w genie *MECP2* (ang. *Methyl-CpG-Binding Protein 2*), którego produkt zaangażowany jest m.in. w procesie tzw. wyciszania genów. Poza tym białko MeCP2 odpowiada prawdopodobnie za dojrzewanie neuronów [31].

Noworodki z zespołem Cornelia de Lange (OMIM: 122470) mają typowe cechy dysmorficzne twarzy (niska linia owłosienia na czole, zrost brwi w linii środ-

kowej, przodopochylenie nozdrzy, prognatyzm) oraz pre- i postnatalne zaburzenia wzrastania (w tym małogłowie), opóźnienie rozwoju i w wielu przypadkach wady wrodzone kończyn. U części chorych za cechy fenotypowe tego zespołu odpowiadają mutacje w genie *NIPBL* (ang. *NIPped-B-Like*) zlokalizowanym na chromosomie 5p.

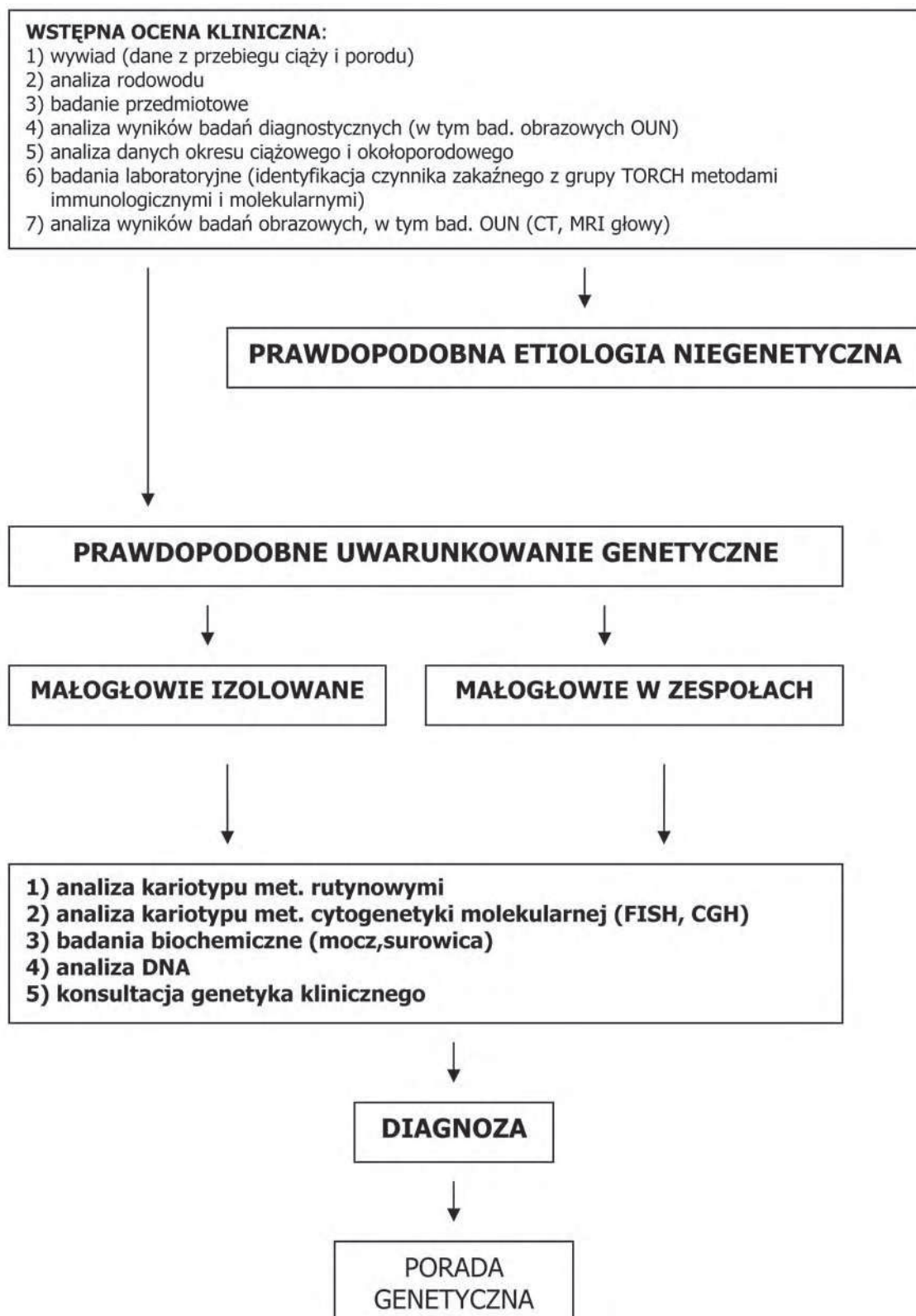
Małogłowie wtórne występuje w obrazie klinicznym zespołu Angelmana (AS – ang. *Angelman Syndrome*) (OMIM: 105830). Nie stwierdza się go jednak u wszystkich chorych z tym zespołem [32]. Podłoże choroby stanowią defekty w obrębie regionu krytycznego zespołu Angelmana, znajdującego się na długim ramieniu chromosomu 15 pary (15q11-13). Region ten podlega zjawisku rodzicielskiego piętnowania genomowego. Znanych jest obecnie pięć klas tych defektów. Klasa I, stwierdzana najczęściej (70–75% przypadków choroby), to delecje w regionie krytycznym AS. Za około 2–3% przypadków odpowiada ojcowska disomia (brak matczynej kopii) chromosomu 15 pary (klasa II). Klasa III (3–5%) obejmuje defekty piętnowania: mutacje/delecje tzw. centrum imprintingowego oraz inne zaburzenia piętnowania. Do klasy IV należą przypadki AS wywołane mutacją genu *UBE3A*. Do klasy V zaś zalicza się tych chorych, u których obraz kliniczny odpowiada AS, ale nie udaje się znaleźć defektu genetycznego (15% przypadków). W praktyce dzieci z AS konsultowane są zwykle po raz pierwszy w okresie niemowlęcym przez neuropediatrów w związku z opóźniającym się rozwojem psychoruchowym, małogłowiem lub drgawkami. W świetle charakterystycznych dla tej choroby zaburzeń neurobehawioralnych właściwą diagnozę stawia się jednak zwykle dopiero po ukończeniu przez dziecko trzeciego roku życia, czyli w okresie, kiedy dochodzi do pełnej ekspresji objawów klinicznych z ataksją i brakiem rozwoju mowy.

Zespół Williamsa (OMIM: 194050) spowodowany jest mikrodelecją fragmentu długiego ramienia chromosomu 7 pary (7q11.2). W obrębie regionu krytycznego dla zespołu Williamsa zlokalizowanych jest kilka genów-kandydatów, m.in. geny *ELN*, *LIMK1*, *CYLN2*, *GTF2IRD1* i *GTF2I*. Mutacje w tych genach odpowiadają za różne aspekty obrazu klinicznego choroby (niskorosłość, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, wady wrodzone serca, cechy dysmorficzne oraz specyficzne zaburzenia zachowania). Małogłowie w tym zespole nie występuje u wszystkich chorych, jest zwykle niewielkiego stopnia i pojawia się z reguły dopiero w pierwszym roku życia [33].

Innym znanym zespołem mikrodelecyjnym, w którego obrazie stwierdza się małogłowie, jest zespół Rubinsteina-Taybiego (RSTS – ang. *RubinStein-Taybi Syndrome*) (OMIM: 180849). W części przypadków u podłoża choroby znajdują się mutacje w genie

CREBBP, zlokalizowanym na krótkim ramieniu chromosomu 16 pary i kodującym białko będące koaktywatorem transkrypcji. Mutacje w genie *EP300*, znajdującym się na długim ramieniu chromosomu 22 pary, także mogą prowadzić do fenotypu choroby. W RSTS

mikrocefalii towarzyszy znaczne opóźnienie rozwoju, charakterystyczne cechy dysmorfii twarzy, wady wrodzone, zwłaszcza w obrębie serca i nerek, oraz charakterystyczne anomalie palców dłoni i stóp [34].



Ryc. 2. Algorytm postępowania diagnostycznego w małogłowie *Diagnostic algorithm in microcephaly*

3) Choroby wieloczynnikowe (poligenowe)

Najczęściej do tej grupy zalicza się wady rozwojowe OUN, których etiologia jest złożona, tzn. są one uwarunkowane zarówno predyspozycją genetyczną, jak i działaniem czynników środowiskowych. Najlepszym przykładem dużej wady wrodzonej o złożonej etiologii, której jednym z objawów jest małogłowie, jest holoprocencefalia (HPE – ang. *HoloProsEncephaly*). Istotą wady jest niedokony podział przodomózgowia, co w konsekwencji prowadzi m.in. do ciężkiego niedorozwoju półkul mózgowych. W przypadkach tzw. klasycznej HPE występuje małogłowie izolowane. Znacząco częściej jednak w przebiegu HPE identyfikuje się obecność poważnych wad rozwojowych twarzoczaszki. W etiologii HPE podkreśla się rolę niektórych czynników środowiskowych, takich jak: cukrzyca u matki, alkohol, kwas retinowy, leczenie statynami w ciąży. Około 20–25% przypadków HPE jest wynikiem aberracji chromosomowej (trisomia 13 i 18 pary, triploidia, aberracje strukturalne). Do chwili obecnej zidentyfikowano także co najmniej 10 monogenowych postaci HPE. W praktyce klinicznej określenie przyczyny HPE jest zatem bardzo trudne i nierzadko wymaga wykonania specjalistycznych badań cytogenetycznych i molekularnych [1, 35].

Wśród innych wad wrodzonych mózgu o złożonym uwarunkowaniu, z którymi współistnieje małogłowie, należy wymienić: aprocencefalię, atelencefalię, schizencefalię oraz tzw. sekwencję przerwania rozwoju mózgu w okresie życia płodowego (FBDS – ang. *Fetal Brain Disruption Sequence*) [1, 36]. W dwóch ostatnich przykładach znane są rodziny, w których zidentyfikowano defekty pojedynczych genów jako odpowiedzialne za wystąpienie choroby. W większości jednak

przypadków uważa się, że przyczyną choroby może być zaburzenie rozwoju mózgu, spowodowane działaniem nieokreślonego czynnika środowiskowego przed 12 tygodniem ciąży.

Algorytm diagnostyczny w przypadku rozpoznania małogłowia

Małogłowie często sprawia wiele problemów diagnostycznych w praktyce klinicznej. Zaproponowany algorytm postępowania diagnostycznego w przypadku stwierdzenia małogłowia może przyczynić się do lepszego usystematyzowania diagnostyki różnicowej oraz identyfikacji rodzin ryzyka genetycznego (ryc. 2).

Wyniki badania przedmiotowego i dodatkowych badań obrazowych zwykle umożliwiają wysunięcie wstępnego podejrzenia etiologii genetycznej lub środowiskowej małogłowia. W przypadku stwierdzenia genetycznie uwarunkowanego małogłowia syndromicznego wykonuje się analizę kariotypu dziecka, zwłaszcza gdy w obrazie współwystępuje opóźnienie rozwoju psychoruchowego, wady/anomalie wrodzone oraz cechy dysmorfii. Alternatywnie w uzasadnionych przypadkach (także genetycznie uwarunkowanego małogłowia izolowanego) możliwe jest wykonanie diagnostyki molekularnej w poszukiwaniu defektu w określonym znanym genie choroby. Tam, gdzie podejrzewamy genetyczne uwarunkowanie małogłowia, wskazana jest konsultacja genetyka klinicznego. Dotyczy to przede wszystkim tych przypadków, w których małogłowie występuje w zespole z innymi wadami oraz z cechami dysmorficznymi.

Piśmiennictwo

- [1] Leroy J.G., Frias J.L.: Nonsyndromic microcephaly: An overview. *Adv. Ped.*, 2005;52, 261–292.
- [2] Persutte W.H.: Microcephaly – no small deal. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 1998;11, 317–318.
- [3] Amiel-Tison C., Gosselin J., Infante-Rivard C.: Head growth and cranial assessment at neurological examination in infancy. *Dev. Med. Child. Neurol.*, 2002;44, 643–648.
- [4] Woods G.C.: Human microcephaly. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2004;14, 112–117.
- [5] Krauss M.J., Morrissey A.E., Winn H.N. et al.: Microcephaly: an epidemiologic analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2003;188, 1484–1490.
- [6] Chiriboga C.A.: Fetal alcohol and drug effects. *Neurologist*, 2003;9, 267–279.
- [7] Holmes L.B., Harvey E.A., Coull B.A. et al.: The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N. Engl. J. Med.*, 2001;344, 1132–1138.
- [8] Glass R.B.J., Fernbach S.K., Norton K.I. et al.: The infant skull: A vault of information. *Radiographics*, 2004;24, 507–522.
- [9] Noyola D.E., Demmler G.J., Nelson C.T. et al.: Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J. Ped.*, 2001;138, 325–331.
- [10] Koch R., Hanley W., Levy H. et al.: Maternal phenylketonuria: An international study. *Mol. Genet. Metab.*, 2000;71, 233–239.
- [11] Mercuri E., Ricci D., Cowan F.M. et al.: Head growth in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: correlation with neonatal magnetic resonance imaging. *Pediatrics*, 2000;106, 235–243.
- [12] Jones K.L.: *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. WB Saunders Co, Philadelphia 1997.

- [13] Carney J.P.: Chromosomal breakage syndromes. *Curr. Opin. Immunol.*, 1999;11, 443–447.
- [14] The International Nijmegen Breakage Syndrome Study Group: Nijmegen breakage syndrome. *Arch. Dis. Child.*, 2000;82, 400–406.
- [15] Chrzanoska K.H., Kleijer W.J., Krajewska-Walasek M. et al.: Eleven Polish patients with microcephaly, immunodeficiency and chromosomal instability: the Nijmegen breakage syndrome. *Am. J. Med. Genet.*, 1995;57, 462–471.
- [16] Faivre L., Le Merrer M., Lyonnet S. et al.: Clinical and genetic heterogeneity of Seckel syndrome. *Am. J. Med. Genet.*, 2002;112, 379–383.
- [17] O’Driscoll M., Ruiz-Perez V.L., Woods G.C. et al.: A splicing mutation affecting expression of ataxia telangiectasia and Rad3-related protein (ATR) results in Seckel syndrome. *Nat. Genet.*, 2003;33, 497–501.
- [18] Mochida G.H., Walsh C.A.: Molecular genetics of human microcephaly. *Curr. Opin. Neur.*, 2001;14, 151–156.
- [19] Melamed Y., Katznelson M.B., Frydman M.: Oligodontia, short stature and small head circumference with normal intelligence. *Clin. Genet.*, 1994;46, 316–318.
- [20] Roberts E., Hampshire D.J., Pattison L. et al.: Autosomal recessive primary microcephaly: an analysis of locus heterogeneity and phenotypic variation. *J. Med. Genet.*, 2002;39, 718–721.
- [21] Bond J., Roberts E., Mochida G.H. et al.: ASPM is a major determinant of cerebral cortical size. *Nat. Genet.*, 2002;32, 316–320.
- [22] Jackson A.P., Eastwood H., Bell S.M. et al.: Identification of microcephalin, a protein implicated in determining the size of the human brain. *Am. J. Hum. Genet.*, 2002;71, 136–142.
- [23] Woods G.C., Bond J., Enard W.: Autosomal recessive primary microcephaly (MCPH): A review of clinical, molecular and evolutionary findings. *Am. J. Hum. Genet.*, 2005;76, 717–728.
- [24] Olson E.C., Walsh C.A.: Smooth, rough and upside-down neocortical development. *Curr. Opin. Gen. Dev.*, 2002;12, 320–327.
- [25] Kato M., Dobyns W.B.: Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration. *Hum. Mol. Genet.*, 2003;12, R89–R96.
- [26] Toyo-oka K., Shionoya A., Gambello M.J. et al.: 14-3-3epsilon is important for neuronal migration by binding to NUDDEL: a molecular explanation for Miller-Dieker syndrome. *Nat. Genet.*, 2003;34, 274–285.
- [27] Kitamura K., Yanazawa M., Sugiyama N. et al.: Mutation of ARX causes abnormal development of forebrain and testes in mice and X-linked lissencephaly with abnormal genitalia in humans. *Nat. Genet.*, 2002;32, 359–369.
- [28] Czochońska J.: Choroby metaboliczne układu nerwowego. [w:] *Neurologia Dziecięca*. PZWL, Warszawa 1987, 248–252.
- [29] Pietz J.: Neurological aspects of adult phenylketonuria. *Curr. Opin. Neurol.*, 1998;11, 679–688.
- [30] Rosenberg M.J., Agarwala R., Bouffard G. et al.: Mutant deoxynucleotide carrier is associated with congenital microcephaly. *Nat. Genet.*, 2002;32, 175–179.
- [31] Weaving L.S., Ellaway C.J., Gecz J. et al.: Rett syndrome: clinical review and genetic update. *J. Med. Genet.*, 2005;42, 1–7.
- [32] Williams C.A.: Neurological aspects of the Angelman syndrome. *Brain Dev.*, 2005;27, 88–94.
- [33] Pankau R., Partsch C.J., Neblung A. et al.: Head circumference of children with Williams-Beuren syndrome. *Am. J. Med. Genet.*, 1994;52, 285–290.
- [34] Allanson J.E.: Microcephaly in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am. J. Med. Genet.*, 1993;46, 244–246.
- [35] Lazaro L., Dubourg C., Pasquier L. et al.: Phenotypic and molecular variability of the holoprosencephalic spectrum. *Am. J. Med. Genet.*, 2004;129A, 21–24.
- [36] Corona-Rivera J.R., Corona-Rivera E., Romero-Velarde E. et al.: Report and review of the fetal brain disruption sequence. *Eur. J. Pediatr.*, 2001;160, 664–667.

Adres do korespondencji:

Krzysztof Szczaluba
Zakład Genetyki Medycznej
Instytut Matki i Dziecka
ul. Kasprzaka 17A
01-211 Warszawa
e-mail: kszczaluba@imid.med.pl