

# Mikrosefalili olgularımızın etiyolojik, klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi: retrospektif klinik çalışma

Sebahattin Vurucu (\*), Vural Kesik (\*\*), Mustafa Kul (\*\*), Erkan Demirkaya (\*\*), Bülent Ünay (\*), Rıdvan Akın (\*), Erdal Gökçay (\*)

## Özet

Mikrosefali, baş çevresinin yaşa ve cinsine göre oluşturulan standartlarda üç persentil veya -2 standart deviyasyonun altında olmasıdır. Mikrosefali, primer veya sekonder olarak ortaya çıkabilir. Primer mikrosefali, beyin küçük olduğu durumları ifade ederken, sekonder mikrosefali beyin normal olarak geliştiği fakat bir hastalık sebebi ile gelişmenin bozulduğu durumları ifade etmektedir. Sekonder mikrosefalide çoğunlukla doğumdaki baş çevresi normaldir. Mikrosefali, çevresel nedenler (radyasyon, alkol, ilaç alımı, vs), kromozomal bozukluklar, izole otozomal resesif geçişli genetik bozukluklar, metabolik hastalıklar, nöronal migrasyon anomalileri ve kraniyosinostozis gibi çok çeşitli faktörlere bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Mikrosefalik olgularda kafatası küçük kaldığı ve beyin gelişimine izin vermediği için beyin %55'ini oluşturan korteks, primer mikrosefalili olgularda daha ağır olmak üzere, ciddi şekilde etkilenmektedir. Sonuçta mental retardasyon, öğrenme güçlüğü ve epilepsi ortaya çıkabilmektedir. Mikrosefali ile ilgili verilerin bilinmesi, prognozu önemli derecede etkileyecek ve prenatal danışmanlık imkanı sağlayacaktır. Bu nedenle çalışmamızda mikrosefalili olgularımızın etiyolojik, klinik ve laboratuvar bulgularını incelemeyi amaçladık.

**Anahtar kelimeler:** Epidemiyoloji, etiyoloji, klinik, mikrosefali

## Summary

**Evaluation of etiological, clinical and laboratory findings of our cases with microcephaly: a retrospective clinical study**

Microcephaly is described as a head circumference below the third centile or -2 standard deviation at standards constituted according to the age and gender. Microcephaly may either be primary or secondary. Primary microcephaly encompasses conditions, in which the brain is originally small, whereas secondary microcephaly describes conditions, in which the brain has been formed normally but its growth has been disrupted by a disease process. Head circumference is, thus, usually normal at birth. Microcephaly may result from various factors such as environmental ones (radiation, alcohol and drug intake, etc), chromosomal disorders, isolated autosomal recessive inherited genetical disorders, metabolic diseases, neuronal migration anomalies, and craniosynostosis. Cerebral cortex, constituting the 55% of brain is seriously and negatively affected particularly in cases with primary microcephaly since the skull remains small and restricts the growth of the brain tissue. Mental retardation, intellectual problems and epilepsy may occur. Increase in our knowledge about microcephaly will greatly affect prognosis and make prenatal consulting possible. Thus, we aimed to interview the etiological, clinical and laboratory findings of our microcephalic patients.

**Key words:** Epidemiology, etiology, clinical, microcephaly

## Giriş

Mikrosefali, baş çevresinin yaşa ve cinsine göre oluşturulan standartlarda üç persentil veya -2 standart deviyasyonun (SD) altında olmasıdır (1). Mikrosefali, primer veya sekonder olarak ortaya çıkabilen bir bulgudur. Primer mikrosefali beyin küçük olduğu durumları ifade ederken, sekonder mikrosefali beyin normal olarak geliştiği fakat bir hastalık nedeni ile ilerideki gelişmenin bozulduğu durumları ifade etmektedir. Sekonder mikrosefalide, çoğunlukla doğumdaki baş çevresi normaldir. İsveç'te yapılan bir çalışmada mikrosefali insidansı tüm canlı doğumlarda 12/10000 olarak bildirilmiştir (2). Mikrosefali, çok çeşitli faktörlere bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Bunlardan başlıcaları; çevresel nedenler (radyasyon, intrauterin infeksiyonlar, alkol alımı, ilaç kullanımı, travma), kromozomal bozukluklar (Down sendromu, Cri du Chat sendromu, Seckel sendromu, Rubinstein-Taybi sendromu, trizomi 13, trizomi 18, Smith-Lemli-Opitz sendromu, Cornelia de Lange sendromu, Rett sendromu), izole otozomal resesif geçiş gösteren mikrosefali, metabolik hastalıklar ve nöronal migrasyon anomalileridir (3-7).

Mikrosefalide baş ve beyin gelişimi yetersiz olmasına rağmen, yüz gelişimi normaldir. Beyindeki nöronal gelişim genellikle 24. haftada tamamlanmasına rağmen, dendritik bağlantılar ve myelinizasyon doğumdan sonra tamamlanmak-

\* GATA Çocuk Nörolojisi BD

\*\*GATA Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

**Ayrı basım isteği:** Dr. Vural Kesik, GATA Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Etilik-06018, Ankara  
E-mail: vural73@yahoo.com

**Makalenin geliş tarihi:** 30.03.2005

**Kabul edilme tarihi:** 21.10.2005

tadır. Mikrosefalik olgularda kafatası küçük kaldığı ve beyin gelişimine izin vermediği için, beynin %55'ini oluşturan korteks, primer mikrosefalili olgularda daha ağır olmak üzere ciddi şekilde etkilenmektedir. Sonuçta mental retardasyon ve öğrenme güçlüğü ortaya çıkmaktadır (4,8-10). Mikrosefali ile ilgili verilerin bilinmesi, prognozu önemli derecede etkileyecek ve prenatal danışmanlık imkanı sağlayacaktır. Bu nedenle çalışmamızda, mikrosefalili olguların etiyolojik, klinik ve laboratuvar bulgularını incelemeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Çocuk Nörolojisi Polikliniğine Ocak 1995 ile Aralık 2004 tarihleri arasında başvuran ve mikrosefali tanısı ile takip edilmekte olan olgular retrospektif olarak değerlendirildi. Olgulara ait anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulgularını içeren bir form oluşturuldu. Anamnezde etiyolojik faktörler (prenatal, natal ve postnatal), psikomotor gelişim (başını dik tutma, oturma, yürüme ve konuşma zamanları), konvülsiyon hikayesi, devamlı ilaç kullanımı ve özel eğitim alma durumları kaydedildi.

Fizik muayene bulgularından boy, kilo, baş çevresi ölçümleri ile sistemik ve nörolojik muayene bulguları kaydedildi.

Laboratuvar bulgularından ise, Denver Gelişim Tarama Testi (DGTT), TORCH tarama sonuçları, idrar aminoasid kromatografisi, elektroensefalografi (EEG), kafa grafisi, bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve kromozom analizi sonuçları kaydedildi. Makale içerisinde kullanılan bilgiler yüzde olarak ifade edildi ve değerlendirildi.

## Bulgular

Çalışmamızda 65 olgu ile ilgili veriler değerlendirildi. Yaşları 1-6 yıl (ortalama  $3.6 \pm 2.4$  yıl) arasında değişen olguların 36'sı (%55.3) kız, 29'u (%44.7) erkekti. Olguların 30'unda önemli etiyolojik faktörler saptanmış olup, bunların 10'u prenatal, 15'i natal, beşi postnatal faktörlerdi. Bunlardan 15'inde doğum esnasında hipoksiye maruz kalma, beşinde prematürite, üçünde prenatal infeksiyon,

ikisinde akraba evliliği, ikisinde hiperbilirubinemi, ikisinde postnatal infeksiyon, birinde metabolik bozukluklar (hipoglisemi) saptandı. Olguların 32'sinde (%49.2) nöbet geçirme ve devamlı ilaç kullanımı hikayesi saptandı. Ortalama baş çevresi  $41.9 \pm 3.9$  cm olup, olguların 61'inde (%93.3) anormal nörolojik muayene bulguları saptandı. Bunlardan, psikomotor gerilik 35 olgu, derin tendon reflekslerinde artış 15 olgu, spastisite beş olgu, hipotoni dört olgu ve diğer bulgular (kör-lük, tremor) iki olgu şeklinde dağılım göstermekteydi. Olguların 62'si (%95.4), özel eğitim tedavisi almaktaydı.

DGTT ile yapılan psikomotor gelişim değerlendirmesinde olguların dördü (%6) normal, 61'i anormal (%93.8) olarak saptandı. Otuz üç olguda TORCH taraması yapılmış olup, bunların sadece bir tanesinde CMV pozitifliği saptanmıştır. Olguların 57'sinde idrar-kan aminoasid taraması yapılmış olup, sonuçların tamamı normal olarak değerlendirilmiştir. Kromozom analizi yapılan 30 olgunun üçünde kromozomal bozukluk saptanmıştır (iki olgu 47XY21, bir olgu 46XX 29:6p q35:p25). EEG'si çekilen 46 olgunun sekizi (%17.4) normal, 38'i (%82.6) anormal bulgulara sahipti. Anormal EEG bulgularının 12'si fokal, 26'sı ise jeneralize aktivite tarzında idi. Sadece 13 olgunun kafa grafisi sonuçları değerlendirilmiş olup, bunların birinde kraniyosinostoz saptandı. Olguların tamamına BBT görüntülemesi yapılmış olup, bunların

26'sı normal iken, 39'unda ise eşlik eden anormal bulgular mevcuttu. Bu bulgular-dan serebral-serebellar atrofi 15 olguda, miyelinizasyonda gecikme sekiz olguda, korpus kallozum anomalisi dört olguda, agiri-pakigiri kompleksi üç olguda ve diğer bulgular (multipl kalsifikasyonlar, subdural hemoraji, ensefalomalazi gibi) sekiz olguda saptanmıştır (Tablo I).

## Tartışma

Nöron hücreleri, santral sinir sistemindeki nöronal prekürsör hücrelerden gelişir. Nöronal prekürsör hücreler, simetrik ve asimetrik mitozla çoğalır (4). Nörogenез sırasında bu simetrik ve asimetrik mitoz döngüsünü düzenleyen maddelerden biri de,  $\beta$ -katenindir. Farelerde  $\beta$ -kateninin fazla ekspresyonunun beyin hacminde artmaya neden olduğu gösterilmiştir (11). Nörogenезin insan 21. kromozomuna haritalanmış olan Dyk1A geni tarafından kontrol edildiği ortaya konmuştur (12). Dolayısı ile, beyni etkileyen gelişimsel anomaliler veya kromozomal bozukluklar mikrosefaliye neden olabilmektedir. Bizim olgularımızın BBT sonuçlarında 39 olgunun 15'inde serebral-serebellar atrofi, sekizinde miyelinizasyonda gecikme, dördünde korpus kallozum anomalisi, üçünde agiri-pakigiri kompleksi ve sekizinde diğer bulgular (multipl kalsifikasyonlar, subdural hemoraji, ensefalomalazi vb.) saptanmıştır.

İntrauterin dönemde kokain, alkol,

**Tablo I.** Çalışmaya dahil edilen hastaların özellikleri

	Özellikler	Olgu sayısı (n)	Yok (n)	Var (n)
Etiyoloji	Etiyolojik faktörler	65	35	30
	Prenatal	30	-	10
	Natal			15
	Postnatal			5
Klinik	Psikomotor gelişim anormalliği	65	3	62
	Konvülsiyon	65	33	32
	Özel eğitim alma durumu	65	3	62
	Devamlı ilaç kullanımı	65	33	32
	Anormal sistemik ve nörolojik bulgu	65	4	61
Laboratuvar	DGTT* anormalliği	65	4	61
	TORCH* anormalliği	33	30	3
	İdrar/kan aminoasid kromatografisi anormalliği	57	57	0
	Kafa grafisi anormalliği	13	12	1
	EEG* anormalliği	46	8	38
	BBT* anormalliği	65	26	39

\*DGTT: Denver gelişim tarama testi; TORCH: Toksoplazma, "others", rubella, sitomegalovirus, herpesvirüs; EEG: Elektroensefalografi; BBT: Bilgisayarlı beyin tomografisi

infeksiyon ve hipoksiye maruz kalan bebeklerde mikrosefali görülme sıklığı artmaktadır (13-15). Fetal alkol sendromu, alkolik kadınların çocuklarında etanolün santral sinir sisteminde yaptığı teratojenik etkiye bağlı olarak oluşan, prenatal ve postnatal gelişme geriliği, mikrosefali, beyinde anormal hücre migrasyon kusurları, mental ve motor retardasyon ile karakterize bir hastalıktır (16). Son yıllarda hamile anneler arasında artan alkol kullanımı ile paralel olarak embriyopatilerin sıklığı artış göstermiştir. Cadle ve ark.nın 4212 olgu üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada, fetal alkol sendromu ve diastrotik displazi gibi nadir hastalıkların sıklığındaki artışın, hamile annelerin alkol tüketimindeki artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (17). Olgularımızın prenatal anamnezlerinde, annelerin alkol ve ilaç gibi madde alımına dair bulgu saptanmadı.

Hipoksik iskemik ensefalopati bebekler üzerinde yapılan bir araştırmada on ikinci ayda bu hastaların %48'inde mikrosefali geliştiği bildirilmiştir (18). Olgularımızın perinatal dönemde hipoksiye maruz kalma oranı, %23 olarak saptanmıştır.

Intrauterin dönemde büyüme-gelişme geriliği saptanan olgularda mikrosefali erken dönemde tespit edilirken, diğer olgularda tanı, ileri dönemlere kaymaktadır. Okul çağına gelmiş çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yapılan bir çalışmada, olguların %15'inde mikrosefali geliştiği saptanmış, mikrosefalinin gestasyon yaşınının 26 haftadan küçük olması ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (19). Olgularımızda prematürelilik oranı %7.7 idi. Bizim sonuçlarımıza göre mikrosefali etiolojisinde prematürelilik önemli bir risk faktörü olmakla birlikte, hipoksiye maruz kalma daha önemli bir risk faktörü olarak görülmektedir.

TORCH infeksiyonları plasentayı infekte etmekte ve hamilelik esnasında fetüsü tahrip ederek mikrosefaliye yol açmaktadır (20,21). Bu infeksiyonlardan en önemlileri, toplumda %40-100 oranında asemptomatik olarak bulunan ve hamilelik esnasında %40 oranında bebeğe geçebilen CMV ve toksoplazmadır. CMV ile infekte olan bebeklerin %10'unda hastalık belirtileri görülürken, toksoplaz-

mada bu oran 0.8/10000'dir (22,23). Olgularımızın 33'üne TORCH taraması yapılmış ve bu olguların birinde intrauterin CMV infeksiyonu saptanmıştır.

Rett sendromu, Down sendromu, Cri du chat sendromu, Seckel sendromu, Rubinstein-Taybi sendromu, trizomi 13, trizomi 18, Smith-Lemli-Opitz sendromu, Cornelia de Lange sendromu gibi kromozomal hastalıklarda mikrosefali görülebilmektedir. Otozomal resesif primer mikrosefali (ORPM) nörolojik bulgu olmadan, mikrosefali ve mental retardasyon ile karakterizedir. Angelastro ve ark.nın çalışmasında ORPM olgularının %42'sinde bozukluk, 1q31.3 nolu kromozom genomuna lokalize edilmiştir (24). Kromozom analizi yapılan 30 olgumuzun üçünde (iki olguda 47XY21, bir olguda 46XX 29:6p q35:p25) kromozomal bozukluk saptandı.

Çocuklarda görülen nörometabolik hastalıklarda mikrosefali, gelişme geriliği, konvülsiyonlar, hipotoni, hipertoni, anormal göz bulguları, ekstrapiramidal ve serebellar bulgular, kardiyomyopati ve beslenme problemleri sıklıkla görülebilmektedir (25,26). Aminoasid kromotografisiyle tarama testleri yapılan 57 olgunun hiçbirisinde anormal bulgu tespit edilmemiştir.

Kraniyosinostoz; mikrosefali, kromozomal bozukluklar, teratojenik ilaç kullanımı, metabolik hastalıklar, hematolojik bozukluklar ve malformasyonlar gibi birçok hastalığa eşlik edebilen bir bulgudur (27). Kranial sütürler ve fontanellerdeki erken kapanma nedeni ile 13 olgumuza kafa grafisi çekilmiş olup, sadece bir tanesinde kraniyosinostoz saptanmıştır.

Epileptik çocuklarda mikrosefali prevalansı (%2.1), normal popülasyona yakın bulunmuştur (28). Mikrosefalili olguların %40.9'unda konvülsiyon saptanmış ve daha ziyade jeneralize tonik klonik tarzda nöbetlerin görüldüğü bildirilmiştir (29). Dirençli epilepsi ve infantil spazm etiolojisinde mikrosefali, sık görülen bir malformasyondur (30-32). Çalışmamızda 32 olguda (%49) konvülsiyon belirlendi ve EEG'si çekilen 46 olgunun 38'inde (%82.6) anormal EEG bulguları saptandı.

Mikrosefalili çocukların IQ seviyelerinin düşük olduğu ve kafa çevresi büyüklüğünü belirlemede yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum, ailenin kafa çevresi ölçümleri ve prenatal beslenme göstergelerinin önemli olduğu saptanmıştır (9,10,14). Mikrosefalili olguların %93'ünde ayrıca öğrenme geriliği de saptanmıştır (13). Bizim olgularımızın psikomotor gelişimleri, Türk çocukları için uyarlanmış Denver Gelişim Tarama Testi ile değerlendirilmiş ve 61 olguda (%93.8) psikomotor gerilik saptanmıştır. Ayrıca, olgularımızın %95.3'ü özel eğitim tedavisi almakta idi.

Mikrosefali, epilepsi ve mental retardasyon açısından önemli bir risk faktörüdür. Bu nedenle mikrosefalili olgular, epilepsi ve mental retardasyon açısından yakından takip edilmeli ve ailelerine danışmanlık imkanı sunulmalıdır. Mikrosefalili olgularda özel eğitime erken başlanması prognozu olumlu yönde etkileyebilir.

#### Kaynaklar

1. Nellhaus G. Head circumference from birth to eighteen years. Practical composite international and interracial graphs. Pediatrics 1968; 41: 106-114.
2. Ahlfors K, Ivarsson SA, Bjerre I. Microcephaly and congenital cytomegalovirus infection: a combined prospective and retrospective study of a Swedish infant population. Pediatrics 1986; 78: 1058-1063.
3. Cohen T, Zeitune M, McGillivray BC, et al. Segregation analysis of microcephaly. Am J Med Genet 1996; 65: 226-234.
4. Woods CG. Human microcephaly. Curr Opin Neurobiol 2004; 14: 112-117.
5. Rosenberg MJ, Agarwala R, Bouffard G, et al. Mutant deoxynucleotide carrier is associated with congenital microcephaly. Nat Genet 2002; 32: 175-179.
6. Mochida GH, Walsh CA. Molecular genetics of human microcephaly. Curr Opin Neurol 2001; 14: 151-156.
7. Şaylı BS, Tekşen F. Mikrosefali ve tekrarlama riski. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi 1994; 51: 63-66.
8. Gressens P. Mechanisms and disturbances of neuronal migration. Pediatr Res 2000; 48: 725-730.
9. Ivanovic DM, Leiva BP, Perez HT, et al. Head size and intelligence, learning, nutritional status and brain development. Head, IQ, learning, nutrition and brain. Neuropsychologia 2004; 42: 1118-1131.
10. Dolk H. The predictive value of microcephaly during the first year of life for mental retardation at seven years. Dev Med

- Child Neurol 1991; 33: 974-983.
11. Chenn A, Walsh CA. Regulation of cerebral cortical size by control of cell cycle exit in neural precursors. *Science* 2002; 297: 365-369.
  12. Fotaki V, Dierssen M, Alcantara S, et al. Dyrk1A haploinsufficiency affects viability and causes developmental delay and abnormal brain morphology in mice. *Mol Cell Biol* 2002; 22: 6636-6647.
  13. Nulman I, Rovet J, Altmann D, Bradley C, Einarson T, Koren G. Neurodevelopment of adopted children exposed in utero to cocaine. *CMAJ* 1994; 151: 1591-1597.
  14. Hoppen T, Eis-Hubinger AM, Schild RL, et al. Intrauterine herpes simplex virus infection. *Klin Padiatr* 2001; 213: 63-68 (Eng Abstr.).
  15. Wolf MJ, Wolf B, Bijleveld C, Beunen G, Casaer P. Acquired microcephaly after low Apgar score in Zimbabwe. *J Trop Pediatr* 1999; 45: 281-286.
  16. Lucchi L, Covelli V, Petkov VV, Spano PF, Trabucchi M. Effects of ethanol, given during pregnancy, on the offspring dopaminergic system. *Pharmacol Biochem Behav* 1983; 19: 567-570.
  17. Cadle RG, Dawson T, Hall BD. The prevalence of genetic disorders, birth defects and syndromes in central and eastern Kentucky. *J Ky Med Assoc* 1996; 94: 237-241.
  18. Mercuri E, Ricci D, Cowan FM, et al. Head growth in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: correlation with neonatal magnetic resonance imaging. *Pediatrics* 2000; 106: 235-243.
  19. Chiriboga CA, Kuban KC, Durkin M, et al. Factors associated with microcephaly at school age in a very-low-birthweight population. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45: 796-801.
  20. Epps RE, Pittelkow MR, Su WP. TORCH syndrome. *Semin Dermatol* 1995; 14: 179-186.
  21. Mostoufi-zadeh M, Driscoll SG, Bianco SA, Kundsinn RB. Placental evidence of cytomegalovirus infection of the fetus and neonate. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 108: 403-406.
  22. Istas AS, Demmler GJ, Dobbins JG, Stewart JA. Surveillance for congenital cytomegalovirus disease: a report from the National Congenital Cytomegalovirus Disease Registry. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 665-670.
  23. Jara M, Hsu HW, Eaton RB, Demaria A Jr. Epidemiology of congenital toxoplasmosis identified by population-based newborn screening in Massachusetts. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 1132-1135.
  24. Angelastro JM, Ignatova TN, Kukekov VG, et al. Regulated expression of ATF5 is required for the progression of neural progenitor cells to neurons. *J Neurosci* 2003; 23: 4590-4600.
  25. Wong V. Neurodegenerative diseases in children. *Hong Kong Med J* 1997; 3: 89-95.
  26. Matalon KM, Acosta PB, Azen C. Role of nutrition in pregnancy with phenylketonuria and birth defects. *Pediatrics* 2003; 112: 1534-1536.
  27. Cohen MM Jr. Etiopathogenesis of craniosynostosis. *Neurosurg Clin N Am* 1991; 2: 507-513.
  28. Gaily EK, Granstrom ML, Hiilesmaa VK, Bardy AH. Head circumference in children of epileptic mothers: contributions of drug exposure and genetic background. *Epilepsy Res* 1990; 5: 217-222.
  29. Abdel-Salam GM, Halasz AA, Czeizel AE. Association of epilepsy with different groups of microcephaly. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 760-767.
  30. Sanghvi JP, Rajadhyaksha SB, Ursekar M. Spectrum of congenital CNS malformations in pediatric epilepsy. *Indian Pediatr* 2004; 41: 831-838.
  31. Chawla S, Aneja S, Kashyap R, Mallika V. Etiology and clinical predictors of intractable epilepsy. *Pediatr Neurol* 2002; 27: 186-191.
  32. Rantala H, Shields WD, Christenson PD, et al. Risk factors of infantile spasms compared with other seizures in children under 2 years of age. *Epilepsia* 1996; 37: 362-366.