

MALFORMAȚIILE CEREBRALE CONGENITALE – PONDERE ȘI EXPRESIE CLINICĂ

Cristina Guțu, rinaAnton I, Diana Pașa, Cornelia Călcâi, Liliana Ciobanu

(Conducător științific – Svetlana Hadjiu, dr., conferențiar universitar)

Departamentul Pediatrie, Clinica neuropediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”,
IMSP ICȘDOSMC

Summary

Congenital brain malformations - clinic weight and expression

A congenital brain malformation frequency was assessed and their clinical manifestations in children. It was appreciated their role in the infantile neurological disability. All children included in the study underwent a complete neurological examination, were investigated neurosonographically, computed tomography (CT) - brain and magnetic resonance imaging (MRI). It was concluded that agenesis of the corpus callosum was the most common congenital brain malformation in children aged under 1 year, and most rare congenital brain malformations were anencephaly, and microgiria, hemimegalencefalia. The most common clinical manifestations in children in the study group were: neuropsychiatric retardation of varying degrees, axial and limb hypotonia, partial seizures / infantile spasms.

Rezumat

A fost evaluată frecvența malformațiilor cerebrale congenitale și manifestările lor clinice la copii. S-a apreciat rolul acestora în invaliditatea neurologică infantilă. Toți copiii incluși în studiu au fost supuși unui examen neurologic complex, au fost investigați paraclinic prin: examenul neurosonografic, tomografie computerizată cerebrală (TC) și rezonanța magnetică nucleară (RMN). S-a constatat că, agenezia corpului calos a fost cea mai frecventă malformație cerebrală congenitală la copiii cu vârsta sub 1 an, iar cele mai rar întâlnite malformații cerebrale congenitale au fost: anencefalia, hemimegalencefalia și microgiria. Cele mai frecvente manifestări clinice la copiii din grupul de studiu au fost: retardul neuropsihic de diferit grad, hipotonia axială și a membrelor, crizele convulsive parțiale/spasmele infantile.

Actualitatea

Importanța domeniului abordat este dictată de faptul că, atât în lume, cât și în Republica Moldova, morbiditatea, mortalitatea și invalidizarea neuropsihică a copiilor cu malformații cerebrale congenitale este înaltă; cu o frecvență estimată la 10-25% din totalul malformațiilor, și 40% cazuri din decesele din primul an de viață. Conform datelor din literatura de specialitate, *malformațiile cerebrale congenitale* sunt anomalii morfologice determinate de stoparea sau dereglarea procesului de dezvoltare intrauterină al sistemului nervos [1].

Scopul

Evaluarea frecvenței malformațiilor cerebrale congenitale la copiii nou-născuți la termen și sugari, prin aprecierea manifestărilor clinice (examenul clinic și neurologic complex) și imagistice (tomografie computerizată cerebrală, rezonanța magnetică nucleară cerebrală, neurosonografie). Determinarea rolului acestora asupra neurodezvoltării copilului.

Obiectivele

1. Diagnosticarea celor mai frecvente malformații cerebrale congenitale la nou-născuții la termen și sugari, prin aprecierea simptomelor clinice caracteristice.
2. Aprecierea frecvenței tulburărilor neurologice în urma malformațiilor cerebrale congenitale și consecințele asupra dezvoltării neuropsihice a copilului.
3. Analiza comparativă a rezultatelor obținute.

Materiale și metode

Grupul de studiu a fost format din 55 (14%) nou-născuți la termen și sugari, cu vârsta cuprinsă între 2 săptămâni și 12 luni; din 409 copii internați în secția neurologie a nou-născuților a Institutului de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului (Chișinău, Republica Moldova), în perioada anilor 2010-2011 (noiembrie-iunie). Copiii din lotul de studiu au fost examinați prin metoda clinică (anamneza, antecedentele eredo-colaterale, examenul clinic și neurologic complex) și imagistică (s-au utilizat tehnicile de tomografie computerizată cerebrală, rezonanța magnetică nucleară cerebrală, neurosonografie, stabilindu-se diagnosticul final de malformație cerebrală).

Rezultate

55 bolnavi nou-născuți la termen și sugari, cu vârsta cuprinsă între 2 săptămâni-12 luni, care au constituit 14% din toți bolnavii examinați, incluși în studiu au fost repartizați în felul următor: 20 (35%) fetițe și 35 (65%) băieți. După evaluarea clinică și paraclinică (anamneza, examen neurologic complet și investigații neurosonografice, tomografie computerizată cerebrală și rezonanța magnetică nucleară cerebrală), a fost confirmat tipul de malformație cerebrală.

În urma analizei rezultatelor s-au obținut următoarele date: agenezia corpului calos s-a confirmat la 23 copii (42%), microcefalie la 15 copii (27%), agenezia de sept pelucid la 6 copii (11%), porencefalie la 5 copii (9%), hidrancefalie la 3 copii (5%), anencefalie la 1 copil (2%), hemimegalencefalie la 1 copil (2%), microgirie la 1 copil (2%).

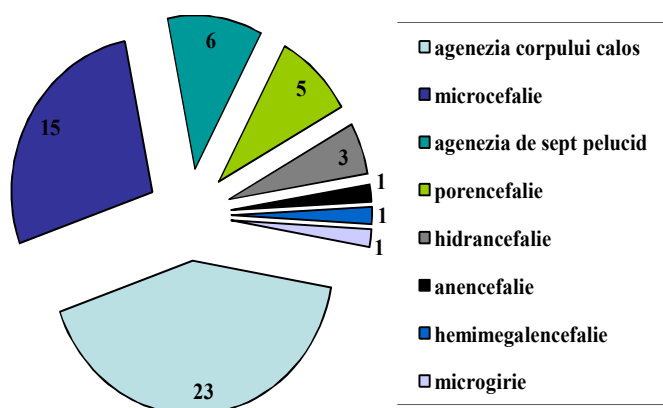


Diagrama 1. Frecvența malformațiilor cerebrale congenitale în grupul de copii cercetați în studiu.

Conform studiului realizat, s-a determinat că, agenezia corpului calos este cea mai frecventă malformație cerebrală congenitală întâlnită la copiii cu vârsta sub 1 an (42%), ceea ce corespunde cu datele din literatură [6, 12], iar cele mai rar întâlnite malformații cerebrale congenitale sunt: anencefalia, hemimegalencefalia și microgiria.

Simptomele clinice cele mai des întâlnite la copiii din grupul de studiu au fost: hipotonia axială și a membrelor, întâlnită 21 la sută din cazuri, crizele convulsive parțiale/spasmele infantile - la 16%; retardul neuropsihic grad ușor până la sever - 30%, hemi/tetraplegia spastică - la 13% din cazuri, Perimetrul cranian cu 5-6 cm sub limita normei de vârstă și cu tulburări de coordonare fină - 10%, hemianopsia /nistagmusul - la 5%, ataxia - 3,5%, asimptomatice - 1,5%. Conform studiului efectuat, s-a determinat că, retardul neuropsihic grad ușor până la sever, hipotonia axială și a membrelor, crizele convulsive parțiale/spasmele infantile au fost mai frecvent întâlnite în comparație cu datele din literatură [9].

Consecințele neurologice generale a copiilor au fost sistematizate și sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Frecvența și structura consecințelor neurologice ale malformațiilor cerebrale congenitale la copii cu vârsta < 1an (55 copii)

Tipul consecințelor	Numărul de copii (n)	%
	55 total	100
Retard neuropsihic ușor	19	17
Retard neuropsihic moderat	21	21
Retard neuropsihic sever	16	11
Afectare vizuală moderată	5	7
Afectare vizuală severă	2	3
Dereglari motorii hipotone	20	18
Dereglari motorii spastice	10	11
Crize convulsive	17	12

Mai multe rapoarte anterioare [6] și datele din literatura de specialitate [1, 15], au evocat faptul că, consecințele neurologice joacă un rol primordial în neurodezvoltarea copilului. Conform rezultatelor obținute pe lotul de pacienți incluși în studiu (55 copii cu vârsta sub 1 an), s-a constatat că, retardul neuropsihic grad moderat (21%), dereglările motorii hipotone (18%), retardul neuropsihic grad ușor (17%), urmate de crizele convulsive (12%), retardul neuropsihic grad sever (11%), dereglările motorii spastice (11%), afectarea vizuală moderată (7%), și afectarea vizuală severă (3%) au fost cele mai frecvente consecințe neurologice ale copiilor cu vârsta mai mici de 1an, care se vor asocia cu un pronostic nefavorabil.

Discuții

Scopul studiului realizat a fost evaluarea frecvenței malformațiilor cerebrale congenitale la nou-născuți la termen și sugari, prin aprecierea manifestărilor clinice și imagistice, și determinarea rolului acestora asupra neurodezvoltării copilului.

Dezvoltarea cerebrală antenatală include 3 perioade:

Perioadele critice – se consideră acele etape de evoluție în care datorită sensibilității înalte față de factorii endo/exogeni se produc anomalii de dezvoltare.

1. Perioada embrionară (corespunde primului trimestru de viață intrauterină, 1-12 săptămâni): neurulația (formarea sașului neural și închiderea tubului neural); formarea veziculelor cerebrale (prozencefal, rombencefal); formarea și diviziunea telencefalului în 2 emisfere și ventriculele laterale; diferențierea comisurilor de la placa comisurală; neurogeneza (multiplicarea neuroblaștilor în zonele germinative periventriculare).
2. Perioada fetală precoce (corespunde trimestrului al II-lea de viață intrauterină, 12-28 săptămâni): multiplicarea glială și debutul mielinizării; creșterea prelungirilor celulelor nervoase și intensificarea diferențierii sectoarelor creierului.
3. Perioada fetală tardivă (corespunde trimestrului al III-lea de viață intrauterină, 28 săptămâni - nașterea fătului): creierul format continuă să crească în dimensiuni; continuă procesul de mielinizare; dezvoltarea intensă a sistemului vascular [3].

Factorii de risc în apariția malformațiilor cerebrale congenitale sunt :

1. Defecte ale aparatului genetic;
2. Factori exogeni:
 - a) fizici (radiațiile ionizante, hipertermia, câmpul electromagnetic);
 - b) chimici (medicamentele, alcoolul, nicotina, drogurile, poluanții mediului înconjurător – metale grele, pesticidele, dioxinele);

- c) infecțioși (herpes, varicela, toxoplasmoza, sifilis, citomegalovirus, listerioza etc.).
3. Factori combinați (defecte genetice și factori exogeni – 80%) [10].

Clasificare: Malformații congenitale cerebrale precoce: (As congenital brain malformations International Classification, 2001).

Perioada embrionară 1-12 săptămâni:

a) Malformații disrafice (tulburări de închidere a tubului neural): anencefalia; meningoencefalocelul, encefalocelul;

b) Malformații prin tulburarea inducției ventrale: holoproencefalia (alobară, semilobară, lobară); agenezia corpului calos (izolată, asociată; completă, parțială); agenezia de septum pelucidum.

Perioada fetală precoce 12-28 săptămâni:

a) Malformații prin tulburări de migrare celulară: agiria (lisencefalia); microgria; displazia corticală focală;

b) Malformații prin tulburări de proliferare celulară: microcefalia; hemigalencefalia;

Malformații congenitale cerebrale tardive:

a) Malformații cu tulburări marcate în dinamica lichidiană: porencefalia; hidranencefalia; hidrocefalia; stenoza de apeduct Sylvius;

b) Malformații ale fosei posterioare (cerebelului): agenezia simplă a viermisului; malformația Dandy-Walker; agenezia emisferelor cerebeloase [5].

Conform studiului efectuat, cele mai frecvent întâlnite malformații cerebrale congenitale sunt:

1. Agenezia corpului calos reprezintă lipsa parțială sau totală a corpului calos; ca rezultat a unei dereglări de diferențiere a plăcii comisurale la a 18-20 săptămână intrauterină. Incidența este 1/10 mii nou-născuți. Etiologie : aberații cromozomiale (trisomia 18, 13, 8; monosomia 1, 18); alcoolismul, boli metabolice (hiperglicemia noncetotică, deficitul Dopa decarboxilaza, homocistinuria).

Forme clinice:

a) parțială;

b) totală;

c) izolată;

d) asociată cu alte anomalii ale sistemului nervos: sindromul Aicardi (agenezia comisurii caloase, a comisurii albe anterioare, heterotopii periventriculare și displazie corticală întinsă); sindromul Shapiro (agenezie de corp calos, cu episoade de hipotermie și uneori, hiperhidroză).

Se manifestă clinic prin retard mental; hipotonie axială și a membrelor, cu retardul mersului, fiind frecvent primele simptome; hemipareză, ataxie; hemianopsie, nistagmus; insuficiență adenohipofizară;

Diagnostic pozitiv:

1. Eco-cerebrală antenatală (absența chistului septului și deplasarea laterală a ventriculilor laterali, în special în regiunea occipitală).

2. Eco-transfontanelară (orientarea radiară a șanțurilor feței interne a emisferelor).

3. Tomografia computerizată cerebrală (TC) și Rezonanța magnetică nucleară (RMN) (deplasare externă frontală și ascensionarea ventricolului III).

Tratamentul este simptomatic. Pronosticul vital este favorabil [11].

2. Agenezia de septum pelucidum. Septum pelucidum este o membrană fină care se întinde de la fața inferioară a corpului calos la corpul trigonului; el desparte ventriculii laterali, care comunică doar prin orificiile Monro. Agenezia de septum pelucidum denotă lipsa acestuia, având drept consecință o comunicare largă între ventriculii laterali. Incidența este de 1/10 mii nou-născuți. Formele clinice sunt următoarele: a) izolată, b) asociată cu alte malformații ale sistemului nervos (agenezia de corp calos, spina bifida, displazia tractului optic și olfactiv,

agiria). Tabloul clinic adesea, este asimptomatic; mai rar apar convulsii și tulburări mentale (numite forme asociate). Diagnosticul se pune pe baza tomografiei cerebrale computerizate, unde ventriculii laterali, formează împreună o singură cavitate. Pronosticul vital este favorabil [11].

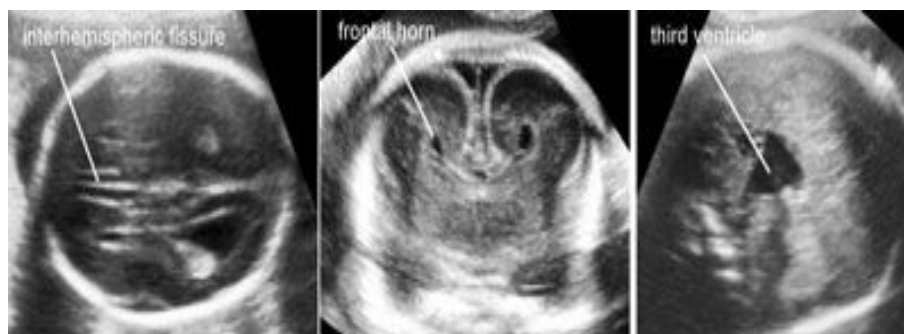


Figura 1. Agenezia totală a corpului calos.

3. Microcefalia reprezintă o tulburare de creștere a cutiei craniene, în care perimetrul cranian este cu peste 2 cm sub media corespunzătoare vârstei; se asociază cu microencefalia, care se referă la volumul mic al creierului. Etiopatogenie: insuficiența de proliferare celulară, moartea celulară excesivă în viața embriofetală; factori genetici, infecțiile intrauterine, malnutriția, alcoolismul, tulburări circulatorii și vasculare, intoxicații etc.

Forme clinice: a) microcefalia primară (pînă în luna a 7-a intrauterină): perimetrul cranian este cu 5-6 cm sub limita normei de vîrstă, cu frunte aplatizată, vertex ascuțit, cu tulburări de coordonare fină, hiperchinezie, epilepsie, retard mental; b) microcefalia secundară (după a 7-a lună intrauterină): este o microcefalie moderată, dar cu un tablou neurologic sever, cu aspect de tetrapareze spastice, tulburări senzoriale, și retard psihic grad sever. Diagnosticul se bazează pe radiografia craniană (reducerea în volum a craniului, predominant anterior, cu respectarea masivului facial). Datele se vor confirma imagistic prin TC și RMN cerebral. Tratamentul este conservativ, cu excepția formelor etiologice infecțioase [2].

4. Porencefalia reprezintă cavități anormale pline cu LCR la nivelul emisferelor cerebrale, care pot comunica cu ventriculii sau cu spațiile subarahnoidiene. Etiopatogenie: distrucție precoce a parenchimului cerebral, de origine circulatorie, survenită la sfârșitul lunii a 2-a intrauterină. Cavitatea poate fi uni/bilaterală (ultima mai des), cu displazie corticală pe emisfera opusă. Tabloul clinic variază în dependență de topografia și întinderea acestor cavități, se caracterizează prin retard mental; crize parțiale; hemi/tetraplegii spastice, hemianopsie. Diagnosticul se bazează pe radiografia craniană (asimetria boltei craniene, fie îngroșată sau subțiată, pneumatizarea incompletă a sinusurilor). TC și RMN cerebrală (cavitate lichidiană, frecvent bilaterală) [7].

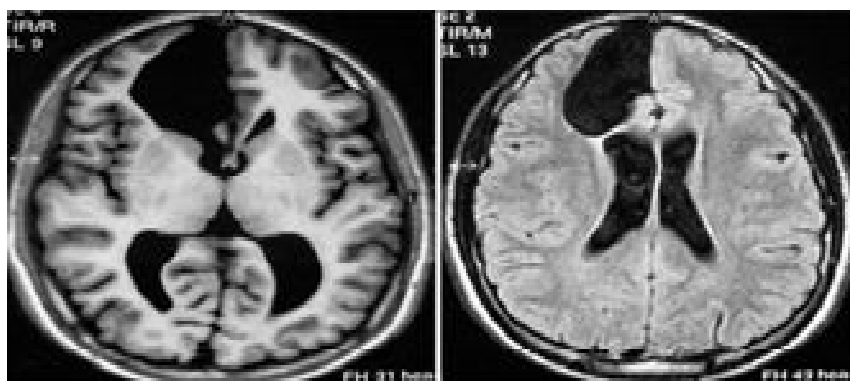


Figura 2. Porencefalie

5. Hidranencefalia se caracterizează prin distrugerea lichidiană a emisferelor cerebrale, cu păstrarea doar a unei bande posterioare de cortex temporo-occipital. Etiologie: leziuni vasculare,

intoxicații cu monoxid de carbon, infecția cu citomegalovirus etc. Tabloul clinic se manifestă prin hipotonie axială, tetraplegie spastică, crize convulsive, retard neuropsihic de grad sever.

Diagnostic:

1. Eco-cerebrală (cavitate vastă lichidiană, evidențiind aspectul translucid a celei mai mari părți a craniului).
2. TC cerebrală (densitate hidrică a cvasitotalității emisferelor cerebrale, în timp ce fosa posterioară are aparență normală). Pronosticul vital este nefavorabil, cu o supraviețuire de câteva luni [11].

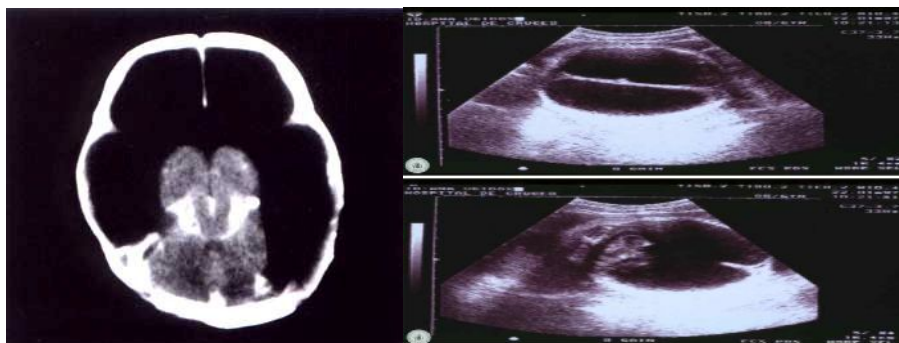


Figura 3. Hidranencefalie

6. Megalencefalia. Hemimegalencefalia. Megalencefalia denotă creșterea de volum a creierului în absența hidrocefaliei, unui chist sau a unei tumori; Perimetrul cranian >2 cm față de norma corespunzătoare vârstei. Etiopatogenie: creșterea neuronilor și glii anormal, giganti, cu heterotopii ale substanței albe corticale, girare anormală, polimicrogirie. Poate fi familială, cu dezvoltare intelectuală normală. Tabloul clinic se manifestă prin retard mental, epilepsie generalizată secundară; sindrom piramidal al membrilor inferioare. Diagnosticul se bazează pe TC, RMN, radiografia craniană [8].

7. **Microgiria:** denotă circumvoluțiuni mici și numeroase, dezorientate, dispuse anarhic. Etiologie: aberații genetice, infecție cu citomegalovirus, intoxicații cu monoxid de carbon. Clinic se manifestă prin crize epileptice, paralizie pseudobulbară, tetraplegie spastică, tulburări de limbaj (dislexie, disgrafie), retard neuropsihic. Diagnosticul se confirmă prin intermediul RMN (lărgirea scizurilor silviene, atrofie cu predominantă frontală, cortex subțire) [8].

8. **Anencefalia** indică forme rudimentare sau absența totală a creierului, substituit de obicei prin țesut conjunctiv bogat vascularizat, în care se găsesc frecvent resturi de neuroni sau de meninge; acoperite de o membrană subțire și piele. Incidența este de 3-4/10 mii nou-născuți, fetele fiind afectate de 3-7 ori mai frecvent decât băieții. Afectiunea are o frecvență crescută în Scoția, Irlanda de Nord, Japonia și Franța. Etiologie: factori genetici, carențe vitaminice (acid folic, vitamina A, D); factori toxici, medicamente (anticonvulsivante precum carbamazepina și valproatul sodic cresc riscul teratogen), hidroamnios etc. Patogenie: persistența tubului neural anterior, care nu s-a închis în ziua a 24-a de dezvoltare. Clinic nou-născutul are ochii și fața bine dezvoltate. Se notează frecvent mișcări lente și stereotipice ale capului și membrilor, spontane sau provocate de durere și de activități reflexe ca suptul. Diagnostic: ecografia cerebrală începând cu a 13-a săptămână a vieții intrauterine (se remarcă absența conturilor normale ale craniului, a creierului; fiind identificate masivul facial și orbitele). Hidroamniosul este prezent în 20-50% cazuri. Dozarea a-fetoproteinei și acetilcolinesterazei în lichidul amniotic (crescute). Anencefalii, ca regulă, nu supraviețuiesc [13].

Concluzii

A fost evaluată ponderea malformațiilor cerebrale congenitale și manifestările clinice ale acestora la nou-născuții la termen și sugari.

1. S-a stabilit că, agenezia corpului calos a fost cea mai frecventă malformație cerebrală congenitală la copiii cu vârsta sub 1 an (42%).
2. Cele mai rar întâlnite malformații cerebrale congenitale au fost: anencefalia (2%), hemimegalencefalia (2%) și microgiria (2%).
3. Cele mai frecvente manifestări clinice prezentate de nou-născuții la termen și sugarii din lotul de studiu au fost exprimate prin retard neuropsihic de diferit grad (30%), hipotonie axială și a membrelor (21%), crize convulsive parțiale/spasme infantile (16%).
4. Malformațiile cerebrale congenitale sunt importante prin consecințele sale asupra neurodezvoltării copilului, și se asociază cu un pronostic nefavorabil.

Bibliografie

1. Aicardi J., Disease of the nervous system in childhood. Oxford, N. I. Mackeith Press, 1992, p. 1363.
2. Andermann E., Andermann F., Joubert M. Three familial midline malformation syndromes of the central nervous system: agenesis of the corpus callosum and anterior horn cell disease; agenesis of the cerebellar vermis; and atrophy of the cerebellar vermis. Birth Defects, 1975, 11, p.269-293.
3. Arthur K. Asbury, Guy M. Mckhaun, W. Ian McDonald, Diseases of the Nervous System: Clinical Neurobiology”, Vol.II, Philadelphia, London, 1986, p.1653.
4. Diebler C., Dulac O. – Pediatric neurology and neuroradiology, Springer-Verlag, Berlin, 1987.
5. Dobyns W.B. – Agnesis of the corpus callosum and gyral malformations. Neurology, 1989, p.817
6. Lacey D.J. Agnesis of the corpus callosum. AJDC, 1985, 139, p. 953-955.
7. Lemire R.J., Beckwith J.B., Warkany J. – Anencephaly, Raven Press, New-York, 1978
8. I. Iliciuc ”Neuropediatrie”, 2007, pp.104-126, C.E-PMedicina.
9. Paetau A., Salomen R., Haltia M. – Brain pathology., M.Press, 1985, 4, p.56-62 .
10. Popescu V. Aportul neuroimagingistici în malformațiile cerebrale. Progrese recente în pediatrie; p.504-524, Bucuresti, 1996.
11. Popescu V. ”Neurologiepediatria”, vol.I, pp. 318-342, Teora.
12. Popa Constantin ”Neurologie” București, 1997, p. 910.
13. Robain O., Dulac O. – Malformations cerebrales, medullaires et craniennes., Neurologie pediatrique, 2-e ed. ch.6, p.167-188, Medicine-Science Flammarion, Paris, 1998.
14. Robain O., Lyon G. Les microcephalies par malformation cerebrale. Acta Neuropathol, 1972, 26, pp. 96-109.
15. Volpe J. I. ”Neurology of newborn”. Third edition, Philadelphia, London et all, W. P. Saunders company 1995, p.862

PARTICULARITĂȚI DE DIAGNOSTIC ALE ENCEFALOPATIILOR MITOCONDRIALE

Ecaterina Chele, Rodica Bubucea, Angela Jelihovschi

(Conducător științific – Svetlana Hadjiu, dr., conferențiar universitar)

Departamentul Pediatrie, Clinica neuropediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”,
IMSP ICȘDOSMC

Summary

Diagnosis aspects of the mitochondrial encephalopathies

In this study, we will try to realize an algorithm of diagnostic starting from an patient with susceptibility of MELAS. In the young patient with multiple stroke-like episodes in different vascular territories and neuroradiologic features of transient abnormalities in