

MALFORMAȚIILE CEREBRALE LA COPIL: Aspecte clinice și imagistice

Teză de doctorat efectuată de Dr. Daniela Emilia Popeia

Teza de doctorat *Malformațiile cerebrale la copil: aspecte clinice și imagistice* abordează un capitol important de neuropatologie pediatrică.

Tema de cercetare este judicios aleasă ca subiect al tezei de doctorat, motivațiile majore constituindu-le:

- Relativa frecvență a malformațiilor cerebrale (estimată după diverși autori între 10% și 25% din ansamblul malformațiilor);
- Gravitatea acestora, frecvent întâlnită, tradusă prin mortalitate crescută ce estimează că 40% din decesele în primul an de viață se datorează malformațiilor SNC (Fishman, 1999);
- Aportul important adus de neuroimagingistica cerebrală – ETF (ecografia transfontanelară), CT-scan și MRI – în *diagnosticul acestor entități* cu precădere în:
 - malformațiile arhaice;
 - anomaliile prin ocluzie și diferențiere [cefalocele, agenezie de corp calos, malformație Chiari (Chiari I-IV)];
 - anomaliile de diviziune (displazia septo-optică, holoprozencefalia);
 - anomaliile formării circumvoluțiilor și migrării neuroblaștilor (agiria, pahigiria, polimicrogiria, heterotopia substanței cenușii, hemimegalencefalia și displazia corticală);
 - patologia malformativă vasculară cerebrală;
 - hidrocefalia;
 - hidranencefalia;
 - malformațiile trunchiului cerebral;
 - malformațiile cerebeloase.

Adaug acestor considerații faptul că în literatura de specialitate românească nu există un studiu detaliat al malformațiilor cerebrale, teza de doctorat a d-nei dr. Popeia constituind o punere la punct a acestei probleme, fiind o veritabilă monografie.

Teza de doctorat cuprinde două părți:

1. studiul teoretic al problemei
2. studiul personal

În prima parte autoarea trece în revistă:

- *noțiunile generale asupra malformațiilor cerebrale*: definiția; embriologia cu etapele de dezvoltare ale SNC; neuroimagingistica (ultrasonografia,

tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară, PET – tomografia cu emisie de pozitroni);

- *prezentarea diverselor tipuri de malformații cerebrale*:
 - *tulburări ale neurolației și formării tubului neural* – disrafismul, anencefalia, atelencefalia, aprozencefalia, encefalocelele și *cranium bifidum*;
 - *defecte ale inducției ventrale*: holoprosencefalia (alobară, semilobară, lobară), sintelecefalia, malformații asociate cu holoprosencefalia (arinencefalia, pseudoventriculul telencefalic, agenezia familială izolată a sistemului olfactiv – sindromul Kallman – sindromul de fantă mediană facială), displazia septo-optică;
 - *anomaliile dezvoltării corticale*: malformații datorate proliferării anormale neuronale și gliale sau apoptozei: (prin scăderea proliferării celulelor stem/apoptozei:
 - microcefalia familială (grupurile 1, 2, 3, 4, 5, 6);
 - anomalii prin creșterea proliferării/scăderea apoptozei – megalencefalia;
 - anomalii ale proliferării non-neoplastice: hamartomul cortical din scleroza tuberoasă; displazia corticală focală cu celule „balon”; hemimegalencefalia;
 - anomalii ale proliferării neoplastice: tumori neuroepiteliale disembrioplastice, gangliogloame și gangliocitomul;
- malformații datorate migrării neuronale anormale: lisencefalia cu diferitele sale forme; heterotopia în bandă (cortex dublu); complexul *cobblestone* (în piatră de pavaj); heterotopile (subependimare și heterotopia focală subcorticală);
- malformații datorate organizării corticale anormale (inclusiv migrarea neuronală tardivă) – polimicrogiria, agiria, schizencefalia, sindroame asociate cu polimicrogiria; displazia corticală focală fără celule balon; microdisgenezia.
- malformații ale dezvoltării corticale neclasate în alte părți: secundare erorilor înăscute de metabolism (tulburări metabolice mitocondriale și ale metabolismului piruvatului, tulburări peroxizomiale:

sindromul Zellweer, leucodistrofia adrenală neonatală);

- anomalii asociate cu tulburări ale dezvoltării corticale: agenezia corpului calos și anomalii ale septului pelucid.

În continuare sunt trecute în revistă:

- malformațiile cerebelului:
 - anomalii cu hipoplazie cerebeloasă [complexul Dandy-Walker; hipoplazia cerebeloasă focală sau generalizată fără chist (atrofiile cerebeloase din cadrul bolilor metabolice; hipoplazia generalizată cu ventricul IV normal și cu punte mică)];
 - anomalii cu disgenezie/displazie – cerebeloasă (displazie focală; displazii izolate; disgenezia cerebeloasă focală și difuză nesindromatică).

În continuare sunt prezentate:

- anomaliile trunchiului cerebral [fanta mezencefalică, agenezia mezencefalului și metencefalului cu hipoplazie cerebeloasă, malformația Chiari (I, II, III)],

urmate de prezentarea

- hidrocefaliei [embriologie și fiziopatologie, mecanisme de producere, etiologie, tablou clinic, tablou imagistic, categorii specifice de hidrocefalie (congenitale: malformația Arnold-Chiari, malformația Dandy-Walker; hidrocefalia X-linkată)];
- chisturile arahnoidiene (fosei craniene mijlocii, de fosă posterioară)

și

- hidranencefaliei
Ultimul capitol (capitol 8) este reprezentat de:
- malformațiile vasculare cerebrale:
 - malformații arteriovenoase (malformația venei Galen);
 - anevrisme arteriale
 - malformații cavernoase (cavernoame sau hemangioame cavernoase)
 - malformații venoase
 - telangiectazii capilare
 - alte malformații vasculare (anevrisme arteriovenoase dure; maladia rendu-Osler; sindromul Sturge-Weber)

La fiecare entitate sunt prezentate pe larg tabloul clinic și neuroimagistic care conturează diagnosticul entității prezentate.

Studiul personal are ca obiectiv:

- determinarea prevalenței malformațiilor cerebrale în cazuistica urmărită de autoare;
- identificarea elementelor anamnestic-clinice sugestive pentru etiologia probabilă a malformațiilor cerebrale;
- stabilirea valorii investigațiilor neuroimagistice adecvate pentru optimizarea diagnosticului etiologic al manifestărilor clinice încă din timpul sarcinii;

- aprecierea rolului malformațiilor cerebrale în etiopatogenia paroxismelor cerebrale convulsivante, paralizii cerebrale, retardului de dezvoltare neuromotorie și de limbaj;
- demonstrarea necesității extinderii pe scară largă a mijloacelor moderne de investigare neuroimagistică pentru îmbunătățirea strategiilor de diagnostic etiologic și de conduită terapeutică.

Studiul este efectuat pe un lot de 1973 de pacienți cu manifestări neurologice asociate sau nu cu dismorfism facial sau cu alte malformații internați, în perioada 1998-2005, în Secția de neuropediatrie a Spitalului Clinic „Dr. V. Gomoiu“.

Malformațiile cerebrale au reprezentat 10% din cazurile de copii internați în Clinică și au fost în număr de 184, cu o distribuție pe sexe sensibil egală. Copiii luați în studiu au avut vârste cuprinse între 2 săptămâni și 14 ani.

Incidența malformațiilor cerebrale studiate a fost după cum urmează:

- 4%: tulburări de neurolație și formare a tubului neural;
- 2%: anomalii de inducție ventrală;
- 43%: anomalii de dezvoltare corticală;
- 15%: anomalii asociate cu tulburări ale dezvoltării corticale (disgenezii de corp calos, agenezie de sept pelucid);
- 6%: malformații ale cerebelului;
- 3%: anomalii ale trunchiului cerebral;
- 15%: hidrocefalie congenitală;
- 2%: hidranencefalie.

Ecografia transfontanelară a fost efectuată ca test *screening* pentru anomaliile fetale din al doilea trimestru de sarcină, între săptămâna a 19-a – a 22-a de sarcină. Astfel s-a putut evidenția cazurile cu o patologie fetală (hidramnios, hidrocefalie, malformații somatice) care atenționează medical și mama asupra riscurilor continuării sarcinii. Examenul ecografic poate fi completat cu RMN, fiind posibilă identificarea antenatal a malformațiilor cerebrale. Cu toate acestea, majoritatea anomaliilor cerebrale (87%) au rămas ned diagnosticate în perioada gestațională.

Se subliniază că suspiciunea prenatală de malformație cerebrală necesită o urmărire și un diagnostic postnatal pentru a determina dacă malformația cerebrală este izolată sau asociată cu alte anomalii neurologice sau sistemice, evoluția neurologică fiind în aceste ultime cazuri diferită.

Importanța practică a studiului antecedentelor personale, fiziologice și patologice și a antecedentelor heredocolaterale, privește orice malformație cerebrală.

Din datele obținute rezultă că factorii de mediu și în special infecțiile materne ocupă al doilea loc ca

importanță în determinarea malformațiilor cerebrale, fapt neconcordanț cu studiile altor autori străini.

Se remarcă, de asemenea, că prezența unor cazuri de malformații cerebrale în familie reprezintă un element important al anamnezei.

Evaluarea clinică a pacienților, pe lângă examenul neurologic, trebuie să includă și examenul clinic general pentru decelarea unor aspecte dismorfice. Unele din manifestările clinice constatate pot orienta către prezența unei entități specifice sau unui sindrom specific. Dismorfismul facial, microcrania și macrocrania sunt aspecte clinice care au atras atenția asupra posibilității existenței unei anomalii cerebrale congenitale.

Din studiul efectuat se remarcă că principalele manifestări clinice întâlnite asociate unei malformații cerebrale sunt: retardul mental (76%), epilepsia (52%), semne ale unei paralizii cerebrale (spastice, dischinetice, ataxice, mixte) (46%).

Datele studiului au sugerat că severitatea anomaliilor neuroimagistice se asociază cu severitatea deficitelor neurologice.

Semiologia crizelor epileptice în studiul efectuat a fost extrem de variată și nu s-a corelat totdeauna cu gravitatea anomaliilor neurologice. Crizele epileptice au fost de aspect variat: crize tonico-clonice generalizate în 40% din cazuri, spasme infantile în 27% și crize parțiale în 20% din cazuri. Debutul crizelor convulsive la copiii cu malformații cerebrale a fost variabil: între primele zile de viață și 11 ani, în cele mai multe cazuri debutul fiind precoce, în primul an de viață.

Retardul mental este notat la 76% dintre cazurile de malformații cerebrale studiate.

Examenul neuroimagistic (CT-scan și MRI) s-au efectuat într-o serie de cazuri (CT-scan în 97% din cazuri, MRI în proporție mică, datorită costului crescut al efectuării acestei investigații). MRI-ul, în cazurile în care s-a efectuat, prin o mare acuratețe, a evidențiat o serie de leziuni greu sau deloc evidențiable prin ETF și CT-scan – este vorba de anomalii de migrare neuronală. Analizele cromozomiale, serologia pentru toxoplasmoză, herpes, citomegalovirus, o serie de investigații metabolice au fost efectuate foarte rar și numai când aceste entități au fost puse în discuție pe baza unui tablou clinic sugestiv.

Bibliografia, cu un număr de 213 de titluri, este cuprinzătoare și prezintă datele cele mai recente din literatură.

Doresc să remarc – în final – pe lângă aspectele anterior menționate și calitatea și claritatea expunerii, bogăția iconografiei (47 figuri, dintre care unele color, reprezentând imagini CT-scan, MRI și ETF; o serie de tabele) și redactarea îngrijită a lucrării.

Lucrarea, în ansamblu, constituie o contribuție originală la cunoașterea unui capitol important de neurologie pediatrică prin frecvență și gravitate, care prin volumul său reprezintă o veritabilă monografie dublată de o importantă contribuție originală.

Trebuie remarcat, de asemenea, și volumul mare de muncă depus de autoare la efectuarea acestei remarcabile lucrări precum și redactarea cu o prezentare grafică de foarte bună calitate.

În concluzie, se poate aprecia că teza de doctorat a d-nei dr. Daniela-Emilia Popeia constituie o cercetare valoroasă de înalt nivel științific și care aduce contribuții importante la studiul malformațiilor cerebrale.

Prof. Dr. Valeriu Popescu