

**Tesi Doctoral**

**MICROCEFÀLIA EN LA INFÀNCIA:  
ESTUDI EVOLUTIU I PRONÒSTIC**

Autor: **Ricard Coronado Contreras**

Director: **Manuel Roig Quilis**

**Universitat Autònoma de Barcelona**

Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia i de Medicina

Preventiva. Facultat de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona, 2015



## **Agraïments:**

Al Dr. Manuel Roig per haver-me confiat aquest  
projecte, idea seva

Al Dr. Alfons Macaya per ajudar-me a no llençar la  
tovallola en els moments difícils

Al Dr. Jesús Giraldo por su implicación que ha supuesto  
que el resultado sea mucho más que la suma de las  
aportaciones realizadas

Als especialistes de l'Hospital Vall d'Hebron: Mercè  
Tallada (rip), Mireia del Toro, Elida Vázquez, Rosa  
Bruguera i Daniel Pérez per la seva imprescindible  
col·laboració

To the Drs Peter Baxter, David Hall and William  
Whitehouse for their valuable pieces of advice at  
different stages of this project

## **Dedicatòria:**

Als meus pares per fer el miracle de transmetre'm el gen de la persistència  
A la meva dona pel seu suport, total i moderador alhora, en tants projectes junts  
Als meus fills i als infants i joves del meu entorn perquè siguin amos del seu futur



## Sumari

<b>Introducció</b> .....	11
1. Fonamentació científica .....	13
2. Protocol clínic preexistent a l'Hospital Vall d'Hebron .....	25
3. Objectius inicials .....	26
4. Metodologia .....	26
<b>Cos de la Tesi</b> .....	29
<b>Capítol 1. Desenvolupament d'una Funció de PC Pronòstica en Pacients Pediàtrics amb Microcefàlia</b> .....	31
1.1 Hipòtesi 1 sobre la modelització de les Corbes de Perímetre Cefàlic .....	33
1.2 Metodologia .....	33
1.2.1 Pacients: definició dels criteris d'inclusió i d'exclusió .....	33
1.2.2 Definició de les variables observacionals .....	33
1.2.3 Elaboració del full de recollida de dades .....	34
1.2.4 Procés de recollida .....	34
1.2.5 Selecció dels participants .....	35
1.2.6 Elaboració de la matriu de dades .....	35
1.2.7 Definició de les variables seleccionades per a l'anàlisi estadístic .....	37
1.2.8 Aplicació de l'Anàlisi Discriminat entre variables de Creixement Cefàlic i d'Estat Neurològic .....	39
1.3 Resultats: Publicació "Head Circumference Growth Function as a Marker of Neurological Impairment in a Cohort of Microcephalic Infants and Children" .....	41
1.4 Discussió dels resultats del capítol 1 .....	43
1.5 Conclusions del capítol 1 i qüestions obertes per al capítol 2 .....	45



Capítol 2. Aplicabilitat de la Funció de Perímetre Cefàlic Pronòstica en funció de la Etiologia de la Microcefàlia .....	47
2.1 Hipòtesi 2 sobre la validesa de la Funció de PC per a tots els grups etiològics .....	49
2.2 Metodologia .....	49
2.2.1 Selecció de la classificació de les seqüeles neurològiques .....	49
2.2.2 Definició de Microcefàlia Severa i Microcefàlia Lleu .....	50
2.2.3 Selecció de la classificació clínica de la microcefàlia .....	50
2.3 Resultats: Publicació "Concordance between a head circumference growth function and intellectual disability in relation with the cause of microcephaly" .....	53
2.4 Discussió dels resultats del capítol 2 .....	55
2.5 Conclusions del capítol 2 .....	56
Capítol 3. Conclusions .....	57
3.1 Conclusions de l'estudi .....	59
3.2 Limitacions de l'estudi .....	59
3.3 Qüestions obertes per a la recerca .....	60
<b>Bibliografia</b> .....	61
<b>Annexos</b> .....	63





**Llista d'Abreviacions:**

PC: Perímetre Cefàlic

QI: Quocient d'Intel·ligència

DI: Discapacitat Intel·lectual

CMV: Citomegalovirus

MCPH: Microcefàlia Primària Hereditària

TC: Tomografia Computada

IRM: Imatge per Ressonància Magnètica

SNC: Sistema Nerviós Central

DE: Desviació Estàndard

GMF-CS: Gross Motor Function Classification System

WHO: World Health Organization



## **INTRODUCCIÓ**



## **1. Fonamentació Científica**

La microcefàlia s'ha d'entendre no com a una malaltia, com de vegades es fa en alguna literatura quan es parla de les microcefàlies primàries o genètiques, sinó com a un signe clínic. Es tracta per tant d'una part d'un quadre de signes i símptomes més ampli que ens permetrà classificar el pacient i poder arribar a un diagnòstic de quina ha estat la causa de la patologia. Com a signe, però, és molt important com a definitori de les diferents síndromes que cursen amb microcefàlia. De la mateixa manera que el signe febre no constitueix una malaltia *per se* però sí el signe definitori d'una gran quantitat de síndromes mèdiques, que a la vegada es corresponen a múltiples malalties cadascuna, la microcefàlia és l'expressió clínica de diferents patologies encefàliques i generals tant de causa genètica com secundàries a esdeveniments post-concepcionals.

A banda de la seva importància com a signe guia en la definició de la presentació sindròmica de moltes patologies neurològiques, la microcefàlia té un valor predictiu quan a l'evolució neurològica futura del pacient, en especial pel que fa a les capacitats cognitives.

### **El treball de Nellhaus. Una referència fonamental**

El 1968 Gerhard Nellhaus (1) publicà a la revista *Pediatrics* un article en el que proposava unes gràfiques de creixement del Perímetre Cefàlic (PC) que s'han convertit en un estàndard d'ús universal. Va recollir els 15 estudis prospectius de seguiment del PC publicats des del 1948. El mètode de mesura, ja aleshores consolidat, consistia en la medició amb cinta mètrica flexible del més gran dels perímetres del cap a nivell del crani. Això significa aquell que passa a nivell supraorbitari anteriorment i a nivell occipital posteriorment. Les poblacions estudiades es trobaven entre el naixement i els 18 anys. Els orígens geogràfics dels subjectes estudiats eren molt diversos amb una varietat racial amb caucàsics, orientals i negres d'origen africà.

Una de les primeres conclusions és que no va haver-hi variació racial significativa. Tampoc va trobar variació secular significativa i les seves gràfiques eren superposables a les publicades per Silver i Deamer el 1948 que recollien els estudis fets des del 1924 amb nens predominantment d'origen del nord europeu occidental. Treballs posteriors amb nens britànics (2) sí que troben una variació secular significativa a semblança del que ha passat amb la Talla.

On Nellhaus sí troba diferències és entre els dos sexes. D'aquesta manera elabora una gràfica per a nens i una altre per a nenes. Tots dos sexes mantenen una diferència mitja de 0,9 cm més de perímetre pels nens durant les diferents edats. L'anàlisi del ritme de creixement mostra com dues terceres parts de l'increment del PC té lloc als primers dos anys de vida. Després el ritme es manté més o menys estable fins a disminuir cap als 14 anys en el cas de les nenes i als 16 anys en el cas dels nens (tot i que tots dos sexes encara presenten gràfiques creixents a l'edat de 18 anys). En els seus comentaris Nellhaus fa notar la importància del patró de creixement com a guia en la valoració dels nens amb PC fora del rang de la normalitat: Quant a les macrocefàlies (PC per sobre de les 2 desviacions estàndards) les acceleracions ràpides, fins i tot abans d'arribar als límits de la macrocefàlia, fan sospitar alteracions com les hidrocefàlies i els hematomes subdurals. Els increments més lents fan pensar en malalties metabòliques com el Tay-Sachs o la leucodistrofia metacromàtica. Les seves afirmacions sobre la microcefàlia (PC inferior a 2 desviacions estàndards) han estat molt matisades en treballs posteriors. Fa referència a la publicació d'O'Connell (3) per justificar una associació gairebé completa entre microcefàlia i retard mental fins i tot amb només una mesura i fins i tot en el nouat. El debat que en els anys posteriors hi ha hagut sobre aquesta qüestió és el tema del següent apartat.

## **Microcefàlia i Intel·ligència**

La relació entre el perímetre cefàlic (PC) i la intel·ligència humana ha estat objecte d'atenció i de recerca publicada des de fa 139 anys. Ja Kind (4) va establir aquest nexa entre els caps volumètricament petits i la discapacitat intel·lectual. El seu estudi amb

500 interns d'un centre per a discapacitats mentals l'any 1876 és tota una referència a la qual només hem pogut accedir per les cites d'autors de mitjans del segle XX (3).

El 1962 Davies i Kirman (5) van publicar les dades del Fountain Hospital de Londres especialitzat en nens amb retard mental. Un 26% dels ingressats estaven per sota les 2 DE de PC (Un 20% si els afectes de Síndrome Down eren exclosos).

Els anys següents cal destacar els treballs de Pryor i Thelander. El 1966 van publicar un estudi sobre el desenvolupament antropomètric de 181 nens amb Síndrome Down on s'evidenciaven uns PC significativament més petits per aquesta població (6). Dos anys més tard (7) van estudiar una població de 212 nens de 0 a 17 anys derivats a centres de referència amb un PC inferior a 2 DE. Van observar una relació directa entre el PC i el QI d'aquesta població. Així el grup de nens amb PC entre les -2DE i les -2,1DE presentaven QI de 63 mentre el grup de -2,7DE a -2,9DE el tenia de 40 i el grup de -5DE a -7DE (18 casos) estava al voltant de 20. De tota manera els autors fan notar com els pacients amb una etiologia de la microcefàlia com alteració cromosòmica, trastorns congènits del metabolisme i anomalies congènites múltiples són els que van presentar uns QI més baixos. Desgraciadament l'article no especifica si aquest grup també associava o no microcefàlia extrema.

El 1970 Martin (8) revisà 202 nens amb PC <2 DE i estudi psicomètric d'entre els pacients derivats al seu centre de desenvolupament. Va considerar com a nens amb retard mental aquells amb quocients d'intel·ligència o quocients de desenvolupament inferiors a 80. Només entre un 7,5% i un 13,5%, depenent de la gràfica de normalitat emprada, van presentar una intel·ligència normal. La meitat d'aquest nens, tanmateix, presentaven algun dèficit neurològic i només 5/27 presentaven un QI per sobre de la mitjana.

El mateix any Nelson i Deutschberger (9) publicaren el seu estudi basat en dades del *Collaborative Perinatal Project*, és a dir, les dades de les gestants i els nens seguits fins als 7 anys de 12 hospitals nord-americans. Es tracta per tant d'una població no pre-seleccionada i amb un número de casos molt gran (ells fan servir les dades dels 5 primers anys del projecte el que suposa 9.379 nens). Van estudiar la relació entre el PC a l'any de vida i el QI als 4 anys. Van tenir en compte les variables sexe, raça i anys de formació de la mare totes elles associades a diferències amb el QI (dona>home, blanc>negre i relació directa amb el número d'anys de formació de la mare). Les

conclusions van ser que els nens amb PC inferior a 43 cm els nens i 42 les nenes (aproximadament -2,5DE) presentaven un QI mig als 4 anys de 80 i tenien una molt escassa probabilitat de tenir un QI superior a 120.

Dos anys més tard Avery (10) segueix durant un any 100 nens que havien precisat ingrés hospitalari durant els primers 3 mesos de vida. Troba 28 nens que durant aquest seguiment arriben a presentar alguna mesura de PC inferior a 2DE. Utilitza el *Bayley mental development index* (mdi) com a paràmetre valoratiu a l'any de vida per aquests nens microcefàlics. No trobà una relació directa entre PC i mdi, s'ha de tenir en compte que són pocs casos, si que va trobar, però, una associació significativa entre els nens amb antecedent de patologia que afecta el SNC (meningitis, infeccions congènites...) i un pitjor medi enfront dels nens microcefàlics sense aquest antecedent. I el que va ser més nou, definí tres patrons de microcefàlia: els PC just per sota 2DE però sempre al mateix percentil, els que progressivament van baixant de percentil i els que es mantenen molt separats de les 2DE d'una manera constant. Els dos últims patrons associen pitjors mdi que el primer.

El 1977 Sells (11) estudià 1.006 escolars de 5 a 18 anys. Troba 19 nois amb un PC inferior a 2DE el QI d'aquests, però, no és significativament inferior a la resta. El que sí troba és que aquest grup de microcefàlics té, de forma significativa, uns pitjors resultats escolars. Com el propi autor explica, aquesta és una població esbiaixada doncs els nens d'aquest grup d'edat amb microcefàlia i retard mental important no segueixen una escolaritat normal.

En la mateixa línia Smith (12) va estudiar una població de nens amb problemes d'aprenentatge i trobà uns QI normals i, en canvi, una incidència més alta de microcefàlia i macrocefàlia en aquest grup.

L'any 1991 Dolk (13) publicà els resultats definitius del US National Perinatal Collaborative Project que havia seguit l'evolució de 50.000 gestacions fins els 7 anys de vida. Del grup de nens amb PC inferior a 2 DE (al naixement, a l'any o als 7 anys) el QI als 7 anys era inferior a 80 en un 39 % dels casos mentre que un 34% el tenien més alt de 100. Si ens centràvem en el grup de nens amb PC inferiors a 3DE un 51% estaven per sota del QI de 70, un 17% estaven entre 70-80 i ningú no superava el QI de 100.



Els anys 1991 i 92 Dorman i Lynn (14,15 i 16) sostingueren a les pàgines del *Developmental Medicine and Child Neurology* una interessant polèmica sobre si la microcefàlia es pot considerar una causa o no de retard mental. L'associació és clara però l'existència de casos amb microcefàlia, fins i tot extrema com el publicat per Accardo (17) amb PC entre les 5 i 6 DE, i intel·ligència normal han portat a molts autors a plantejar-se si en puritat podem parlar d'associació causal. La qüestió és que en realitat estem parlant d'un signe clínic, un PC anormalment baix, que pot respondre a diferents etiologies i per tant tenir un pronòstic molt diferent segons sigui aquesta. En el proper apartat revisarem els estudis publicats que aborden el tema des d'aquesta perspectiva etiològica.

## **Classificació de la Microcefàlia**

Existeixen dues maneres principals de classificar el tipus de microcefàlia que pot presentar un pacient pediàtric: segons el moment en que apareix en el desenvolupament i segons el grup etiològic d'acord amb la causa més probable.

Des del punt de vista del moment de presentació de la microcefàlia existeixen dues situacions clíniques fàcils de definir:

1. Microcefàlia Congènita: quan ja és present en les mesures realitzades a Sala de Parts o en els dies següents al naixement. En aquest sentit s'ha de tenir en compte que donat que el crani del noutat pot presentar canvis adaptatius en el moment del naixement, com la superposició d'ossos, sempre serà més fiable el PC d'un o dos dies després del part. Es deu per tant a causes genètiques o intrauterines.

2. Microcefàlia Adquirida: el PC neonatal és normal i durant el creixement cefàlic dels primers anys es produeix un retard del mateix que condueix a una microcefàlia. És important tenir en compte que aquesta presentació tant pot ser conseqüència d'un fenomen patogènic nou com una manifestació durant el desenvolupament del nen d'una causa genètica prèvia.

Des del punt de vista etiològic la classificació resulta més complexa doncs no sempre es pot establir un diagnòstic etiològic o aquest es pot fer passat un temps. En general la majoria d'autors diferencien entre les causes primàries o genètiques i les causes secundàries o simptomàtiques. De vegades poden ser mixtes.

## **Etiologia de la Microcefàlia**

La microcefàlia constitueix una condició clínica amb una etiologia múltiple. Qualsevol noxa, genètica o ambiental que interfereixi de manera important el desenvolupament encefàlic és una causa potencial de que el volum final d'aquest sigui significativament menor als valors de normalitat poblacional. A més hem de tenir en compte que la variabilitat biològica pot donar lloc a individus sense cap alteració anatòmica ni funcional i amb unes mides encefàliques per sota del valor de tall per microcefàlia. Això és especialment important si acceptem, com serà el cas d'aquest treball, les -2 DE com a criteri de microcefàlia.

Jaworski (18) en el 1986 va publicar el seu estudi sobre 85 nens microcefàlics sotmesos a TC. Un 61% dels pacients presentaven anomalies en aquesta exploració essent el 31% de TC normals. Entre el grup de nens que tenien una història coneguda d'insults cerebrals destructius (encefalopatia hipòxic isquèmica, hemorràgia intraventricular o meningitis) gairebé tots van presentar lesions (20/22) que consistien en atrofia, dilatació ventricular, àrees infàrtiques o porencefàlia. En canvi els pacients que només associaven disfuncions del SNC a la microcefàlia van presentar majoritàriament TC normals (21/33) encara que en alguns casos es van detectar malformacions no sospitades: esquinzencefàlia, holoprosencefàlia lobar, agenèsia del cos callós o quist de fossa posterior. Finalment el grup d'altres etiologies amb malformacions fora del SNC (fill de mare diabètica, infecció intrauterina, síndrome alcohòlica fetal, síndrome de Cockayne, encefalocele) van presentar anomalies a la majoria dels casos (20/30): holoprosencefàlia lobar (fill de mare diabètica) calcificacions parenquimatoses (infecció intrauterina, síndrome de Cockayne), esquinzencefàlia (síndrome alcohòlica fetal). No hi ha dades de seguiment posterior.

Steinlin (19) el 1991 va publicar un treball on s'avaluava l'ús d'IRM en 33 nens diagnosticats de microcefàlia per sota del p3. Un 67% de les exploracions van resultar patològiques i en base als resultats s'establiren 4 grups: 6 pacients presentaven una història clínica i canvis a la imatge (quistes paraventriculars i defectes de la mielinització principalment) compatibles amb infecció per CMV; 16 pacients presentaven malformacions o alteracions de la mielinització (hipoplàssia cos callós, variant Dandy-Walker, paquigíria, esquizencefàlia...); 8 pacients presentaven canvis menors i 3 nens eren completament normals. En aquest estudi sí trobem una avaluació neurològica dels pacients: als primers dos grups tots els nens presentaven dèficits motors o intel·lectuals amb un major grau de paràlisi cerebral al primer grup (infecció per CMV). Els altres dos grups concentraven pacients menys discapacitats (amb més dèficits intel·lectuals que motors) encara que només 2 pacients van ser considerats com a normals (un a cada grup).

Sugimoto (20) el 1992 va estudiar les IRM de 55 pacients afectes de microcefàlia (< 2 DE) dintre d'un grup d'un servei extern de neuropediatria. El 80% de les exploracions van ser patològiques. Per una banda dins el grup anomenat d'Anormalitats genètiques i/o del desenvolupament (neurofibromatosi, síndrome Angelman, microcefàlia familiar, retinitis pigmentosa, retard mental, retard mental i epilèpsia, lisencefàlia, holoprosencefàlia...) el 32% de les IRM van resultar normals (especialment en la meitat de les microcefàlies que només associaven retard mental) i la resta mostraven gran varietat d'anomalies. Per una altra banda es definí el grup de trastorns intrauterins o adquirits posteriorment (hemorràgia intra-ventricular, encefalopatia hipòxica isquèmica, meningitis bacteriana, infecció intrauterina, infart, hidrops fetalís o prematuritat) on tots presentaven anomalies en la imatge. Tampoc es detalla un seguiment evolutiu dels pacients.

## MICROCEFÀLIA GENÈTICA

Els anys de desenvolupament d'aquesta tesi doctoral han coincidit en el temps amb avenços sense precedents en la identificació de causes genètiques de microcefàlia i en la comprensió dels mecanismes cel·lulars, de desenvolupament neuronal, histològics,

embriològics i fins i tot evolutius que expliquen la manca de creixement encefàlic i els dèficits cognitius.

Podem establir quatre grans grups de patologies genètiques que cursen amb microcefàlia (21):

1. Microcefàlia Primària Autosòmica Recessiva o MCPH (MIM #251200)
2. Microcefàlia Autosòmica Dominant (MIM #156580)
3. Microcefàlia Lligada al X (MIM #309500)
4. Microcefàlies Sindròmiques

#### Microcefàlia Primària Autosòmica Recessiva o MCPH

Coneguda també com a Microcefàlia Primària Hereditària (MCPH) és una condició clínica en la qual la microcefàlia es presenta sense alteracions associades, amb un encèfal d'una estructura macroscòpica normal i una mida més petita, amb un patró d'herència recessiu i amb una afectació important de les capacitats cognitives. Des d'un punt de vista de la selecció natural es pot explicar perquè les microcefàlies amb més afectació intel·lectual poden persistir al llarg de les generacions degut a que afecten a un reduït nombre de descendents, en contraposició amb les dominants que amb un menor impacte cognitiu permeten una vida normal i arribar a tenir descendència als pacients afectes.

Aquesta definició clínica ha permès la recerca dels gens implicats i el coneixement dels mecanismes cel·lulars i de desenvolupament neuronal que les causen. En una revisió de 2014 (22) Barbelanne descriu 12 gens les mutacions dels quals són patogèniques de MCPH.

És interessant conèixer els dos més significatius:

#### *Microcefalina*

És la proteïna producte del primer gen identificat com a patogènic de MCPH (MCPH1 MICRCEPHALIN). Té diferents funcions cel·lulars relacionades amb el control del cicle cel·lular, resposta al dany de l'ADN i reparació de l'ADN. Però és la seva funció en el centrosoma, on interacciona i cap a on atreu la PERICENTRINA, la que explica la seva patogenicitat en el desenvolupament cerebral. En la absència de versions funcionals

al centrosoma es produeix mala orientació del fus, entrada precoç de neuroprogenitors en divisió asimètrica i pèrdua de potencial de creixement encefàlic. L'estudi de l'aparició d'aquest gen en l'evolució dels primats ha permet identificar-lo com a responsable de l'increment de la mida encefàlica propi de la espècie humana (23,24)

#### *ASPM*

El seu nom complet és: Abnormal Spindle-Like Microcephaly-Associated Protein. Constitueix la causa més freqüent de MCPH i pot representar entre un 25 i un 50% dels casos. La seva manca afecta el posicionament i organització del fus mitòtic, altera la simetria de la divisió cel·lular i porta a la depleció del romanent de progenitors neuroepiteliais i com a conseqüència un pèrdua en el número final de neurones. El seu gen també ha estat identificat com un determinant major de la mida encefàlica en humans en els estudis de l'evolució dels primats (25)

#### Microcefàlia Sindròmica

Tot i que no sempre resulta fàcil establir un límit amb la presentació com a microcefàlia aïllada de les altres causes genètiques, en aquest grup hi hauria les que presenten malformacions associades en altres òrgans. Existeixen centenars de síndromes polimalformatius que cursen amb microcefàlia. Alguns exemples entre els menys infreqüents són:

- Síndrome Smith-Lemli-Opitz
- Síndrome Williams
- Síndrome Cornelia de Lange
- Síndrome Miller-Dieker
- Síndrome Alfa Talassèmia amb Retard Mental Lligat al X
- Síndrome Limfedema, Microcefàlia, Corioreinopatia
- Síndrome Feingold
- Síndrome Wolf-Hirschhorn

### Malformacions Estructurals Encefàliques

Malformacions encefàliques en les primeres fases de l'embriogènesi són responsables de les diferents variants d'holoprosencefàlia. La migració neuronal anormal és responsable de l'espectre de la lissencefàlia-paquigíria. Ambdues es manifesten amb microcefàlia i amb una marcada discapacitat intel·lectual. Tot i que poden estar també causades per factors tòxics o infecciosos intrauterins s'han identificat nombrosos gens patogènics per a cada una d'elles.

És interessant remarcar com en la lissencefàlia els gens LIS1, DCX, TUBA1A i TUBB2B codifiquen proteïnes estructurals dels microtúbuls cel·lulars. Aquests constitueixen a nivell citoplasmàtic els microtúbuls polars i astrals que organitzats pels centrosomes porten a terme la segregació mitòtica dels cromosomes i la divisió cel·lular. Per tant estarien en relació amb les alteracions cel·lulars descrites pels gens MCPH. Per altra banda tindrien un paper en l'alliberament de l'adhesió focal de la cèl·lula a la matriu extracel·lular imprescindible per a la migració neuronal.

### MICROCEFÀLIES SECUNDÀRIES

Algunes de les causes que poden fer que un cervell prèviament normal pateixi una alteració en el seu desenvolupament que condueixi a un menor creixement volumètric i a una afectació de les seves capacitats són:

- Encefalopatia Hipòxica Isquèmica
- Infecció Intrauterina per CMV
- Infecció Intrauterina per Rubèola
- Síndrome Alcohòlica Fetal
- Prematuritat
- Exposició Prenatal a la Cocaïna
- Exposició a la Radiació Ionitzant
- Malnutrició
- Disrupcions Vasculars Intrauterines
- Meningitis i Meningoencefalitis de la primera infantesa
- Institucionalització els primers anys de vida

Exemples de patologies on la microcefàlia s'ha mostrat especialment útil en l'establiment del pronòstic en pacients pediàtrics en són:

#### Encefalopatia Hipòxica Isquèmica

Es tracta d'una patologia que afecta típicament al nou-nat a terme. Les seves freqüents seqüeles, però, no seran evidents fins passats mesos o anys i per aquest motiu la recerca de marcadors pronòstics ha estat d'especial importància. Mereix especial atenció el treball l'any 1994 de la Dra. Isabel Cordes (26) on es mesurava la relació entre el PC mesurat i el mitjà, per a la seva edat i gènere, entre el naixement i els quatre mesos. Petites desviacions només majors a un 3,1% tenien una especificitat del 85% i una sensibilitat del 90% per al desenvolupament de microcefàlia i les seqüeles neurològiques severes associades.

#### Infecció Intrauterina per Citomegalovirus

L'estudi neonatal dels nens que han patit una infecció prenatal per CMV ha estat objecte de recerca per tal d'establir quines de les alteracions detectables en aquell moment es correlacionaran amb una evolució desfavorable. En un estudi amb 41 pacients amb infecció per CMV congènita simptomàtica, Noyola (27) establí el 2001 que de les troballes neonatals clíniques, audiològiques i de Tomografia Computada, la microcefàlia era el predictor més específic de discapacitat intel·lectual i motora mentre les anormalitats en el TC eren les més sensibles.

#### Infecció Intrauterina per Rubèola

El 1975 Marcfarlane (28) publicà un estudi sobre 111 nens afectes de Rubèola congènita. La conclusió és que aquest tipus d'infecció condueix molt freqüentment a microcefàlia (la mitja de PC d'aquest grup es trobava entre -1 i -2 DE) associada a talla baixa. Si exclouem, però, els 19 nens amb trastorns severes dels òrgans dels sentits de la realització dels tests psicomètrics, els QI obtinguts són indistingibles dels de la població normal.

### Radiació Ionitzant

L'estudi de la irradiació després de les explosions atòmiques d'Hiroshima i Nagasaki també han permès establir que la radiació ionitzant en període prenatal és una causa de microcefàlia i de retard mental. Miller (29) en un estudi publicat al Teratology va mostrar com la probabilitat de desenvolupament de microcefàlia depenia per una banda de la dosi de radiació ( a partir de 10 rads pel cas d'Hiroshima i a partir de 150 rads pel cas de Nagasaki- doncs la proporció de neutrons en la composició de la radiació era del 20% al primer cas i negligible al segon-) i per l'altra de les setmanes de gestació en el moment de la deflagració: la màxima sensibilitat és per sota de les 18 setmanes de gestació tot i que a mida que augmenta la dosi d'exposició s'eixampla la forquilla d'edats gestacionals susceptibles de desenvolupament microcefàlic.

### Malnutrició

Skull (30) en el seu estudi sobre aborígens australians estableix la malnutrició en els primers 2 anys de vida com a causa de microcefàlia en aquest grup ètnic. No hi ha, però, un seguiment que permeti establir un pronòstic per aquesta etiologia.



## **2. El Protocol d'Estudi de la Secció de Neurologia Infantil de l'Hospital Vall d'Hebron**

En el moment d'inscriure aquesta tesi doctoral l'any 1999 una gran part de la feina assistencial en la que es basa ja havia estat realitzada. Durant els anys 80 es van establir una sèrie de pràctiques clíniques a la Secció de Neurologia Infantil que es van mantenir durant els 90 i principis del 2000, període en que es circumscriu la recollida de dades. En aquest sentit cal remarcar la planificació del Dr. Manuel Roig en instaurar aquestes pràctiques amb una intencionalitat de poder fer recerca clínica, en especial pel que fa a l'ús sistemàtic de les gràfiques de Nellhaus en tots els pacients atesos. Aquesta intencionalitat d'introduir pràctiques de recollida sistemàtica d'informació per a la recerca introdueix un element prospectiu en el nostre estudi, encara que la metodologia posterior sigui retrospectiva. Aquests elements de pràctica clínica són:

1. Des de principis dels anys 80 del segle XX a tots els pacients atesos a la Secció de Neurologia Infantil de Vall d'Hebron s'adjunta una gràfica de PC de Nellhaus (1), mida DIN A4, d'acord amb el gènere del pacient i independentment del motiu de consulta o dels diagnòstics realitzats. Els especialistes en Neurologia Pediàtrica són els encarregats de mesurar amb cinta mètrica flexible (d'un proveïdor habitual de l'Institut Català de la Salut) i registrar els valors de PC occípit-frontal màxim en cada una de les visites. A la pràctica s'obtenen registres no en totes les visites però sí en la seva majoria. La gràfica resultant queda incorporada a la carpeta de Neurologia Infantil i guardada en una capsa als arxius de l'hospital. Aquesta sistemàtica s'ha mantingut durant tot el període en que es centra la recollida de dades, de 1991 a 2001.

2. Disponibilitat de la Imatge per Ressonància Magnètica l'any 1989. Tal i com els estudis citats indiquen i els protocols clínics aconsellen (31) la neuroimatge és una eina bàsica en el diagnòstic etiològic de l'infant amb microcefàlia. La pràctica clínica habitual durant el període estudiat va estar de sol·licitar aquesta prova en tots aquells casos on no hi hagués ja establert un diagnòstic etiològic.

3. Estudis Psicomètrics al Servei de Psicologia de Vall d'Hebron. A banda del pacients amb una discapacitat severa o profunda i d'aquells amb un rendiment acadèmic normal, la sol·licitud segons l'edat de test d'intel·ligència WISC o de test de desenvolupament (Terman-Merrill o Leiter) va ser la pràctica clínica habitual durant el període estudiat.

### **3. Objectius inicials**

#### Propòsit de l'estudi

La microcefàlia en la infància és una manifestació clínica d'etiologia heterogènia i amb una associació establerta amb la discapacitat intel·lectual i altres dèficits neurològics. El propòsit d'aquest estudi és incrementar la capacitat predictiva i pronòstica de la microcefàlia en funció de la seva etiologia, en l'era de la IRM, així com l'estudi de les corbes de creixement de PC i la recerca dels paràmetres que millor defineixen aquestes corbes i quins poden servir com a predictors evolutius. L'estudi buscarà la modelització matemàtica de les corbes de PC. També s'intentaran definir patrons basats en el moment d'aparició, l'etiologia i la forma de la corba que puguin servir com a orientació pronòstica precoç als metges i a les famílies.

### **4. Metodologia**

#### Població

Els pacients són tots aquells nens i nenes que entre 1991 i 2001 (època de disponibilitat de la IRM) han estat visitats al la Unitat de Neurologia Infantil dels Hospitals Vall d'Hebron i que en algun moment han presentat una medició de PC inferior a les -2 DE de les gràfiques de Nellhaus.

#### Mètodes

Al nostre hospital la informació clínica dels pacients es troba centralitzada a l'Arxiu d'Històries Clíniques. Aquí hi trobem ordenats per número d'història un sobre per cada malalt que conté, o bé una carpeta per cada servei de l'hospital on ha estat atès o bé, en anys més recents, una carpeta única amb separates de les diferents especialitats. El primer pas fou localitzar quins dels sobres corresponien a malalts atesos a Neuropediatria. Per aquest propòsit disposàvem d'una base de dades informatitzada que des de fa anys obre una fitxa a tots els pacients que entren a la consulta. Seleccionàrem els de data de naixement anterior a 1997 i vam obtenir un llistat amb 3.269 pacients. Encara que a aquesta base de dades consten també diagnòstics i molts pacients estan allà catalogats com a microcefàlics no ens limitàrem només a aquests. La raó és que aquesta catalogació no està feta per tots els malalts de la unitat i especialment en aquells en els que la microcefàlia és una troballa dintre d'una patologia greu amb molts diagnòstics no sempre en queda constància.



## **COS DE LA TESI DOCTORAL**



## **Capítol 1**

# **Desenvolupament d'una Funció de Perímetre Cefàlic Pronòstica en Pacients Pediàtrics amb Microcefàlia**





## **1.1 Hipòtesi 1 sobre la Modelització de les Corbes de Perímetre Cefàlic**

La obtenció d'un model matemàtic que incorpori no només la desviació estadística de la normalitat d'un valor aïllat de PC, sinó també els canvis d'aquesta desviació a través del temps suposa una millora en la capacitat predictiva de l'estat neurològic de la gràfica de PC.

## **1.2 Metodologia**

### **1.2.1 Pacients. Definició dels criteris d'inclusió i d'exclusió**

Els pacients són tots aquells nens i nenes atesos entre 1991 i 2001 (època de disponibilitat de la RM) han estat visitats al la Unitat de Neurologia Infantil dels Hospitals Vall d'Hebron i que en algun moment han presentat una medicció de PC inferior a les -2 DE de les gràfiques de Nellhaus.

Els criteris d'exclusió són:

- Menys de 3 anys de seguiment a Neurologia Infantil
- Menys de 3 mesures pròpies de PC.
- Impossibilitat de fer la valoració intel·lectual o motora.
- Pacients pre-terme per sota de 34 que als 18 mesos normalitzen el PC

### **1.2.2 Definició de les variables observacionals**

De cada pacient es recollí el nom complet, la data de naixement, el número d'història, l'adreça i telèfon, la totalitat de mesures de PC disponibles, el diagnòstic principal, els diagnòstics secundaris, l'informe de la RM, els test psicomètrics (WISC, test de desenvolupament), valoració dels trastorns de conducta, valoració de les seqüeles

motores, valoració de l'existència de crisis epilèptiques i de dèficits dels òrgans dels sentits.

### 1.2.3 Elaboració del full de recollida de dades:

Amb la finalitat de disposar del màxim de dades de cada pacient es va elaborar un full de recollida de dades (Annex1), amb una versió femenina i una masculina d'acord amb la gràfica de PC de Nellhaus incorporada (Annex 1).

Les variables per a la recollida van ser:

NÚMERO DE PACIENT

NOM

NÚMERO D'HISTÒRIA (General i de Neurologia Infantil)

DATA DE NAIXEMENT

ADREÇA I TELÈFON

MESURES DE PC DISPONIBLE (taula amb data de la mesura, edat del pacient en el moment de la mesura i valor de PC registrat)

INFORME DE LA IRM

INFORMES D'ALTRES EXPLORACIONS

DIAGNÒSTIC PRICIPAL

DIAGNÒSTICS SECUNDARIS

QI (indicant el test amb el que s'havia obtingut)

DESCRIPCIÓ DE LES SEQÜELES MOTORES

DESCRIPCIÓ SEQÜELES ORGANS DELS SENTITS

TIPUS D'EPILÈPSIA (quan existeix)

TRASTORNS DEL COMPORTAMENT O L'APRENENTATGE (quan existeixen)

### 1.2.4 Procés de recollida

En primer lloc es va elaborar una llista amb el total de pacients atesos a la Secció de Neurologia Infantil Vall d'Hebron durant el període 1991-2001. La llista resultant es composava de 3.269 individus. A partir d'aquesta llista s'elaboraren llistes parcials de

60 pacients cada una per a la revisió dels sobres de les històries clíniques. Les 60 capsas amb els sobres i carpetes de la Història Clínica foren extrets de l'arxiu a un ritme d'un grup de 60 per dia per tal de no interferir en les feines assistencials de la Unitat d'Arxius. En total es va dedicar uns cinquanta dies a la feina de revisió de les Històries Clíniques.

De cada capsa es va extreure la carpeta de les Consultes Externes de Neurologia Infantil i dins d'ella es revisà la gràfica de PC de cada un dels 3.269 individus. Els que presentaven alguna determinació per sota de les 2 DE foren separats, revisats detalladament i s'emplenà el full de recollida de dades. Els pacients amb alguna determinació per sobre de les +2 DE foren també apuntats a una llista per facilitar-ne possibles estudis sobre macrocefàlia. La resta fou retornada als arxius.

### 1.2.5 Selecció dels participants

En total es van identificar 165 pacients amb microcefàlia, és a dir, amb alguna mesura de PC per sota de les 2 DE a la gràfica de Nellhaus. En tots ells es va procedir a la revisió completa de la Història Clínica i a la l'emplenament de totes les dades demanades al full de recollida, inclosos els valors numèrics de PC.

Un cop realitzat aquesta primer preselecció de participants, la revisió de les dades disponibles va permetre rebutjar aquells casos que estaven dintre dels criteris d'exclusió i finalment 136 participants van entrar a l'estudi.

### 1.2.6 Elaboració de la matriu de dades

A partir de la informació en brut disponible als 136 fulls de recollida de dades es va procedir a definir les variables que permetessin desenvolupar un model matemàtic predictiu i el contrast estadístic de les nostres hipòtesis. Per una banda es van establir categories diagnòstiques etiològiques que agrupaven cadascuna un número significatiu de pacients. Per una altra variables que descrivien els canvis de desviació estadística de la corba de PC en el temps. I en tercer lloc variables que descrivien

l'estat neurològic final dels pacients després de, com a mínim, 3 anys de seguiment a les consultes externes.

D'aquesta manera definim quatre grups de variables:

I. Identificatives:

ID: número de pacient.

Data de Naixement.

Sexe.

II. Descriptives de la malaltia que pateix el pacient:

Maduresa: Madur o Immadur segons si l'Edat Gestacional està per sobre o per sota de 34 setmanes.

Diagnòstic: Orientació Diagnòstica principal

Subgrup: Classificació etiològica en 8 grups: idiopàtica, encefalopatia hipòxica isquèmica, genètica, malformació del SNC, cardiopatia, prematuritat, vascular i infecciosa.

Grup: Primàries (genètiques) i Secundàries

Moment d'aparició: Congènites i Adquirides

RM: Resum de informe de la IRM

LESIORM: Classificació en 5 graus d'afectació segons el número i distribució de les lesions en la neuroimatge.

Excepte Diagnòstic i RM, la resta són variables discretes.

III. Descriptives de la gràfica de Perímetre Cefàlic del nen o nena:

DEMAX: Desviació Estàndard Màxima registrada

DEMIN: Desviació Estàndard Mínima registrada

INCDE: Diferència entre DEMAX i DEMIN, augment de la desviació del PC en termes de DE.

DESACC: INCDE dividit entre els número de mesos en els que es produeix.

EDATINID: Edat d'inici de DESACC, en mesos.

EDATFID: Edat de la fi de DESACC, en mesos.

DECDE: En aquells casos en que es produeix una reducció de la

desviació del PC en el temps és la diferència entre DEMIN i el valor posterior de PC amb menys desviació en termes de DE.

ACC: DECDE dividit entre els número de mesos en els que es produeix.

EDATINIA: Edat d'inici d'ACC, en mesos.

EDATFIA: Edat de la fi d'ACC, en mesos.

Totes són variables numèriques contínues.

IV. Descriptives de l'afectació neurològica i intel·lectual que presenta el pacient:

QI: resultat obtingut en el WISC

Índex de Desenvolupament: resultat Obtingut en el Terman-Merrill o Leiter.

Nivell Intel·lectual: de 1 a 5 (normal, discapacitat intel·lectual lleu, moderada, severa i profunda, segons criteris WHO).

Seqüeles Motores: de 1 a 5 segons criteris GMF-CS.

Afectació dels Òrgans dels Sentits: 1 cap, 2: vista, 3: oïda, 4 vista i oïda.

Epilèpsia: 1 sense, 2 tractable, 3 refractària.

Problemes d'Aprenentatge o Comportament: 5 categories diferents.

D'aquestes les dues primeres són numèriques contínues i la resta ordinals (a més valor pitjor estat neurològic), excepte l'última que és categòrica.

### 1.2.7 Definició de les variables seleccionades per a l'anàlisi estadístic

Un cop elaborada la matriu de dades es va procedir a una primera aproximació a l'explotació estadística. Es van realitzar nombrosos anàlisis tant d'estadística descriptiva com d'anàlisi de la relació entre les variables disponibles.

Fruit d'aquest procés s'arriba a la conclusió que la millor aproximació a l'anàlisi estadístic de les nostres dades és la que aporta l'anàlisi discriminant. Per aplicar-ho haguérem de ser capaços de:

Per una banda, definir unes variables que diferenciïn per una banda entre dos grups de pacients: els que tenen una evolució favorable i els que la tenen desfavorables.

### Variables Descriptores de l'Estat Neurològic Final del Pacient

**Neurològicament Afectat:** Aquells pacients que presenten alguna d'aquestes dues condicions o ambdues: a) Discapacitat intel·lectual amb un QI inferior o igual a 70, b) paràlisi cerebral dintre dels nivells III a IV del GMF-CS.

**Neurològicament No Afectat:** La resta de participants amb QI per sobre de 70 i sense discapacitat motora o amb paràlisi cerebral dintre dels nivells I i II del GMF-CS.

### Variables Descriptores del Creixement del PC

Per l'altra es creen unes variables numèriques que sintetitzessin la informació continguda en la gràfica de PC:

**PC Mínim Estandaritzat (HC min):** és el valor més negatiu de puntuació estàndard (z) de PC registrat. Aquesta variable és sempre negativa i sempre inferior a -2 donats els criteris d'inclusió. Es correspon amb DEMIN de la graella de dades.

**Caiguda de PC Estandaritzat (HC drop):** En tots aquells pacients en els que el valor de z del PC incrementa el seu valor absolut (es fa cada cop es més negatiu), és el resultat de restar al valor més negatiu el valor previ més alt de z. Aquesta variable és sempre negativa. Les diferències menors a 0,2 es van considerar poc significatives i iguals a 0. Es correspon amb INCDE de la graella de dades.

**Recuperació de PC Estandaritzat (HC catch-up):** En tots aquells pacients en els que el valor de z del PC augmenta el seu valor absolut (es fa cada cop es menys negatiu) després d'assolir HC min, és el resultat de restar HC min al valor més alt de z final. Aquesta variable és sempre negativa. Les diferències menors a 0,2 es van considerar poc significatives i iguals a 0. Es correspon amb DECDE de la graella de dades.

### 1.2.8 Aplicació Anàlisi Discriminat entre variables de Creixement Cefàlic i d'Estat Neurològic

L'Anàlisi Discriminant multivariable es va aplicar per estudiar les variables descriptors del creixement del PC (*HC min*, *HC drop* i *HC catch-up*) conjuntament amb llur influència en l'adscripció del pacient al grup *Afectat* o al *No Afectat*.

Es va utilitzar el paquet informàtic SAS/STAT release 9.1 (SAS Institute Inc, Cary, North Carolina, United States)





### 1.3 Resultats: Publicació "Head Circumference Growth Function as a Marker of Neurological Impairment in a Cohort of Microcephalic Infants and Children"

Ricard Coronado, Jesús Giraldo, Alfons Macaya, Manuel Roig. Head Circumference Growth Function as a Marker of Neurological Impairment in a Cohort of Microcephalic Infants and Children. *Neuropediatrics* 2012;43:271-274.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1324733>.



## 1.4 Discussió dels resultats del capítol 1

Els 136 pacients amb microcefàlia analitzats presentaven una distribució equilibrada home:dona de 60:76 i un bon nivell de seguiment clínic segons el protocol aplicat al servei de Neurologia Infantil. Així l'edat de la primera visita va ser als 18 mesos o abans en el 84% dels casos i en un 78% dels pacients disposàvem de quatre o més registres de mesures de PC. En 112 pacients es va realitzar una IRM, el que suposa el 82% dels casos.

Una de les característiques més destacades d'aquesta sèrie és l'alt grau d'afectació neurològica. Així, i malgrat incloure dintre dels no afectats aquells casos amb discapacitats intel·lectuals o motores lleus, fins a un 78% dels pacients (106/136) van quedar classificats dintre del grup de Neurològicament Afectats.

Totes les variables del Creixement del PC definides es relacionaven amb significació estadística amb l'estat neurològic. Així *HC min*, com a marcador de mal pronòstic conegut, era una desviació estàndard menor de mitjana (-3,95) en el grup de nens neurològicament afectats respecte dels no afectats (-2,92). En el 51% de casos amb presència de *HC drop* evident també aquest era significativament més freqüent (58% versus 28%) i més marcat (-1,40 versus -0,28) en el grup de *Neurològicament Afectats*.

En sentit invers, i per tant com a marcador de bon pronòstic, en el 23% de pacients amb presència de *HC catch-up* valorable aquest era significativament més freqüent (40% versus 18%) i més positiu (+0,41 versus +0,22) en el grup de pacients *Neurològicament No Afectats*.

Aquests resultats confirmaven la relació que hi ha entre les variables descriptors de la corba de PC, i no només el valor més acusat de microcefàlia, i l'evolució neurològica del pacient. Tenint en compte la presència precoç d'aquest canvis, sobretot pel que fa a *HC min* i *HC drop*, la possibilitat de desenvolupar eines de pronòstiques a partir de la gràfica de PC quedava oberta.

La utilització de l'Anàlisi Discriminant va permetre en primer lloc establir la jerarquia entre les variables descriptors del PC respecte el seu poder pronòstic de l'estat neurològic final. Així la variable que es va mostrar més potent per discriminar

l'evolució va ser *HC min*. En segon lloc va resultar ser *HC drop* qui més informació aportava i cal recordar que només era diferent de 0 en la meitat de pacients. Per últim, i refutant una de les nostres hipòtesis, *HC catch-up* no va aportar més informació discriminadora de l'evolució neurològica respecte a la continguda en les dues anteriors. Aquest resultat inesperat deixava fora del disseny d'una eina pronòstica una variable que havíem definit com a marcador de bona evolució.

L'obtenció d'una funció discriminat lineal de Fisher va permetre arribar a una funció de punt de tall que tingués en compte les dues variables seleccionades:

$$C = HC \text{ min} + HC \text{ drop}$$

Quan el resultat d'aquesta funció està per sota de -4,28 (DE o puntuacions z) la gràfica és indicativa d'una evolució neurològica desfavorable i quan no arriba a aquesta desviació és consistent amb la normalitat o amb problemes neurològics lleus.

En la nostra sèrie en un 64% de pacients hi havia concordança entre la funció i l'estat neurològic real de la nena o nen (87/136). És especialment notable l'alt grau de coincidència d'aquells pacients que van puntuar per sota del punt de tall i el seu estat neurològic doncs dels 63 que estaven per sota de -4,28, 60 pertanyien al grup de Neurològicament Afectats, un 95%. Podríem afirmar que la nostra funció té una alta especificitat si la metodologia hagués estat completament prospectiva. En canvi respecte del total de 106 pacients *Neurològicament Afectats*, aquests 60 nens neurològicament discapacitats només representarien una sensibilitat equivalent del 57%, doncs en 46 casos la puntuació de la funció estava per sobre però el pacient presentava afectació neurològica.

La classificació etiològica mostrava diferències entre els grups però la classificació utilitzada en aquesta primera part de l'estudi no va permetre analitzar aquestes diferències.

## 1.5 Conclusions del capítol 1 i qüestions obertes per al capítol 2

La suma de la puntuació z de PC més negativa al descens previ de puntuacions z registrats és indicativa de mala evolució neurològica quan resulta per sota de -4,3.

La recuperació de la desviació del PC que presenten de manera més freqüent i més marcada el pacients amb bona evolució neurològica no té un valor pronòstic.

Es possible que el valor predictiu de la funció de punt de tall sigui molt diferent segons la etiologia de la microcefàlia.



## **Capítol 2**

### **Aplicabilitat de la Funció de Perímetre Cefàlic Pronòstica en funció de la Etiologia de la Microcefàlia**





## **2.1 Hipòtesi 2 sobre la validesa de la Funció de PC per a tots els grups etiològics**

La correlació entre el patró de creixement del PC, diferenciat entre favorable o desfavorable en funció de si la suma de les puntuacions z del valor més baix de PC més la diferència entre el valor més baix i el més alt està per sobre o per sota de -4,3, i l'estat neurològic de pacients pediàtrics amb microcefàlia es més gran en etiologies secundàries que en primàries.

## **2.2 Metodologia**

### **2.2.1 Selecció de la Classificació de les Seqüeles Neurològiques**

La intenció inicial d'aquest estudi va ser recollir el màxim d'informació disponible sobre l'estat neurològic de cada pacient al final del seu seguiment hospitalari. El fet de torbar-nos amb una sèrie de pacients amb discapacitats molt severes, en especial intel·lectuals i motores, i el fet de trobar una informació difícil de sistematitzar sobre l'epilèpsia, les afectacions sensorials i els trastorns del comportament ens van portar en la primera part de l'estudi a analitzar només la informació sobre el QI i la presència de paràlisi cerebral en els seus graus més severes.

Tanmateix, el fet de sintetitzar aquesta informació entre Neurològicament Afectats o No Afectats va tenir com a conseqüència que la gran majoria de pacients amb Paràlisi Cerebral en els nivells III a IV del GMF-CS presentessin també una discapacitat intel·lectual amb un QI per sota de 71. Només tres pacients amb un QI de 71 o més gran van presentar Paràlisi Cerebral en els nivells III-IV, tots tres en el III. Tenint també en compte que tota la bibliografia, tant l'anterior com la que es publicà durant l'elaboració dels articles, utilitza la discapacitat intel·lectual com a manera habitual de valorar l'evolució neurològica en pacients amb microcefàlia, vam decidir simplificar la nostra classificació de les seqüeles de la següent manera:

*Discapacitat Intel·lectual:* QI per sota de 71, i/o afectació intel·lectual severa o profunda en l'exploració neurològica a la consulta, a partir dels 3 anys.

*No Discapacitat Intel·lectual:* QI de 71 o per sobre i/o rendiment escolar normal a partir dels 6 anys.

### 2.2.2 Definició de Microcefàlia Severa i Microcefàlia Lleu

Tenint en compte aquesta nova classificació de les seqüeles vam tornar a fer l'Anàlisi Discriminant amb les variables descriptives del creixement de PC tal com s'explica en el capítol 1. El nivell de tall resultant va quedar en aquest cas establert en -4,32. D'aquesta manera definim:

*Microcefàlia Severa:* Quan la suma de *HC min* i *HC drop* resulta per sota de -4,32.

*Microcefàlia Lleu:* Quan la suma de *HC min* i *HC drop* resulta per sobre de -4,32.

### 2.2.3 Selecció de la classificació clínica de la microcefàlia

Una de les limitacions amb les que ens vam trobar en el capítol 1 va ser que la classificació clínica utilitzada creava grups de pacients amb unes *n* massa petites per a fer anàlisis estadístics. La revisió d'aquest problema ens va dur a considerar la classificació utilitzada per Baxter et al (32). Encara que aquest treball considerava només les microcefàlies adquirides la manera de classificar-les tan pràctica i en només cinc grups ens va resultar molt útil:

*Idiopàtic:* No es pot determinar la causa per l'anamnesi, l'exploració física o les exploracions complementàries i no existeixen altres anomalies associades.

*Familiar:* Un dels pares o germans presenta un PC per sota de  $p2$ .

*Sindròmic:* Existeixen anomalies associades (fora del SNC).

*Simptomàtic:* Apareguda després d'un esdeveniment patogènic.

*Mixt:* Dos o més dels anteriors.

S'ha de tenir en compte que segons la pràctica clínica habitual durant el períodes d'estudi, tant d'aquest treball britànic com del nostre, els estudis genètics no inclouen l'estudi dels gens que causen microcefàlia i discapacitat intel·lectual sense altres malformacions. D'aquesta manera el grup idiopàtic i el familiar contindrien els pacients amb causes genètiques "no sindròmiques" que com és conegut també es poden manifestar com a microcefàlia adquirida des del punt de vista del moment de l'aparició.



### 2.3 Resultats: Publicació "Concordance between a head circumference growth function and intellectual disability in relation with the cause of microcephaly":

Coronado R, Macaya A, Giraldo J, Roig-Quilis M. Concordancia entre una funcion de crecimiento del perimetrocefalico y la discapacidad intelectual en relacion con la etiologia de la microcefalia. Anal Pediatr. 2014.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.10.030>



## 2.4 Discussió dels resultats del capítol 2

La primera part d'aquest article és una repetició de la metodologia utilitzada en el primer article. Hi algunes petites diferències obtingudes: un punt de tall de -4,32 en comptes de -4,28, i una concordança global una mica més alta, del 66% en comptes del 64%. Aquestes diferències són degudes al fet d'utilitzar un classificació de l'evolució basada només en la presència o absència de discapacitat intel·lectual i el refinament del criteris d'inclusió en cada grup. Aquest canvis van provocar que el grup no discapacitat s'incrementés amb 2 pacients.

La utilització d'una nova classificació clínica va permetre clarificar en quins grups de pacients la relació entre creixement de PC i estat neurològic era més gran. Tal i com s'aprecia a la taula 2 de l'article el gruix de casos classificats erròniament segons la funció de PC es concentraven en el grups Idiopàtic i Sindròmic mentre que només 9 dels 45 pacients amb microcefàlia simptomàtica i només 1 dels 11 amb microcefàlia mixta havia presentat una discrepància entre el tipus de microcefàlia, lleu o severa, i l'absència o presència de discapacitat intel·lectual.

La divisió dels pacients entre dos grups compostos: Idiopàtic-sindròmic per una banda i Simptomàtic-mixt per l'altra, va permetre analitzar aquestes diferències que van resultar ser estadísticament significatives.

D'aquesta manera ens trobem que els 77 pacients del grup Idiopàtic-sindròmic amb microcefàlia primària, síndromes polimalformatives o de microcefàlia de causa desconeguda, la correlació entre el creixement del PC i l'estat neurològic és molt baixa. Només en un 54% hi ha coincidència entre el tipus de microcefàlia i el QI. Aquesta coincidència estaria molt a prop del valor teòric per atzar del 50%. Si analitzem amb més detall, però, podem veure que la distribució no és homogènia.

Per una banda, dels 30 casos amb puntuacions de la funció per sota del punt de tall 28 presenten un QI baix, mantenint una alta "especificitat" del 93%. En canvi el número de casos de nens intel·lectualment discapacitats que queden fora d'aquest rang i mantenen puntuacions per sobre de -4,32, microcefàlia lleu, és encara més alt: 33. Per tant la sensibilitat que resultaria d'una microcefàlia severa en un estudi prospectiu seria de només d'un 46 % en aquest grup.

Un quadre molt diferent dibuixa la taula 4 de l'article pel que fa al grup Simptomàtic-Mixt, que recull microcefàlies secundàries: cal recordar que tots els casos del grup mixt tenen com a mínim una causa secundària. Aquí ens trobem amb una concordança global del 82% entre el tipus de microcefàlia i l'evolució intel·lectual del pacient. Així dels 31 pacients amb microcefàlia severa tots ells presenten discapacitat intel·lectual, la especificitat de la funció en estudi prospectiu seria d'esperar molt alta. Quant a la possible sensibilitat cal remarcar que existien un total de 41 de pacients discapacitats, i aquests 31 representen per tant un 76% de casos detectats per la funció de creixement de PC,

## 2.5 Conclusions del capítol 2

La classificació dels pacients de l'estudi entre causes primàries i causes secundàries permet obtenir diferències significatives quant al grau de coincidència entre la funció de creixement de PC i el nivell intel·lectual.

En els pacients amb microcefàlies resultants d'un esdeveniment patogènic la suma de la puntuació z més negativa amb el decrement de puntuacions z precedent és indicativa de discapacitat intel·lectual quan el resultat és menor a -4,3.



## **Capítol 3. Conclusions**



### 3.1 Conclusions de l'estudi

1. Les variables que discriminen millor la presència de seqüeles neurològiques en pacients microcefàlics pediàtrics són la puntuació z mínima i el descens en puntuacions z abans d'aquest mínim.
2. La recuperació de puntuacions z després d'assolir el valor més negatiu aporta poca informació sobre la presència de seqüeles neurològiques.
3. Quan la suma de la puntuació z mínima (valor negatiu) més el descens en puntuacions z precedent (valor negatiu) queda per sota de -4,3 la presència de seqüeles és gairebé segura.
4. La capacitat de predicció de la funció definida és molt alta en pacients que presenten alguna causa secundària de la seva microcefàlia i molt baixa entre les idiopàtiques i sindròmiques.

### 3.2 Limitacions de l'estudi

S'ha de tenir present que el fet d'haver basat el nostre estudi en la recollida retrospectiva de les dades impedeix establir els valors predictius, la sensibilitat i la especificitat de la presència d'una microcefàlia lleu o severa segons l'hem definit.

També és una limitació haver restringit la recollida de valors de PC als mesurats dintre de la Consulta Externa de Neurologia Infantil. Si bé aquesta condició fa les dades més fiables pot haver provocat que haguem perdut una part dels descensos en puntuacions z, els que recull la variable HC drop, produïts abans d'arribar a Neuropediatria. En aquest sentit és possible que el valor predictiu de HC drop superi al de HC min en un estudi amb un seguiment des del període neonatal.

També ens hem vist limitats per no disposar de valors numèrics de QI de tots els pacients. Si bé hem pogut establir per als 136 casos si es trobaven per sota o per sobre de 71, les anàlisis estadístiques no s'han pogut fer utilitzant aquesta variable

com a numèrica contínua. De manera semblant només hem pogut classificar els pacients amb Paràlisi Cerebral en categories i no fent servir mesures numèriques contínues.

### 3.3 Qüestions obertes per a la recerca

El nostre estudi planteja la necessitat de dissenyar estudis prospectius que comparin l'evolució de pacients microcefàlics amb la població general utilitzant les variables de creixement de PC definides.

Queda també oberta la recerca de models matemàtics complexos que desenvolupin funcions que dibuixin les corbes de PC dels pacients reals d'una manera adequada. Aquestes eines incrementarien la capacitat d'analitzar el seu valor predictiu sobre l'evolució del pacient i incrementar la detecció precoç dels pacients amb més risc de seqüeles.

El nostre estudi és una contribució a la definició del concepte que proposem anomenar **Retard del Creixement Cefàlic (Head Growth Failure)**. L'establiment dels límits patològics d'un alentiment de creixement cefàlic suposaria un aprofitament major de la informació continguda en les sèries de mesures de PC. Aquesta aproximació permetria l'anticipació d'una evolució neurològica desfavorable abans de que s'arribés a nivells de microcefàlia i fins i tot en aquells casos en que, malgrat no assolir-se aquest nivell, la baixada de la velocitat del creixement és significativament patològica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Nellhaus G.: Head circumference from birth to eighteen years. *Pediatrics* 41:106, 1968.
2. Ounsted M.: Head circumference charts updated. *Arch Dis Child* 60:936, 1985.
3. O'Connell E. J.: Head circumference, mental retardation and growth failure. *Pediatrics* 36:62, 1965.
4. Kind D.: Ueber das Längenwachstum der Idioten. *Archiv für Psychiatrie* 6: 447-472, 1876.
5. Davies H.: Microcephaly. *Arch Dis Child* 1962?
6. Thelander H. E.: Abnormal patterns of growth and development in mongolism. *Clinical Pediatrics*. 5:463, 1966.
7. Pryor H.B.: Abnormally small head size and intellect in children. *Journal of Pediatrics* 73:593, 1968.
8. Martin H. P.: Microcephaly and mental retardation. *Amer J Dis Child* 119:128, 1970.
9. Nelson K. B.: Head size at one year as a predictor of four-year IQ. *Develop Med Child Neurol* 12:487, 1970.
10. Avery G. B.: The clinical significance of measurement microcephaly. *Amer J Dis Child* 123:214, 1972.
11. Sells C. J.: Microcephaly in a normal school population. *Pediatrics* 59:262, 1977.
12. Smith R. D.: Abnormal head circumference in learning-disabled children. *Develop Med Child Neurol* 23:626, 1981.
13. Dolk H.: The predictive value of microcephaly during the first year of life for mental retardation at seven years. *Develop Med Child Neurol* 33:974, 1991.
14. Dorman C.: Microcephaly and intelligence. *Develop Med Child Neurol* 33:267, 1991.
15. Lynn R.: Microcephaly and intelligence re-examined. *Develop Med Child Neurol* 34:1023, 1992.
16. Dorman C.: Microcephaly and intelligence re-examined. *Develop Med Child Neurol* 34:1024, 1992.
17. Accardo P.: Severe microcephaly with normal non verbal intelligence. *Pediatric Res Commun* 3:61, 1988.

18. Jaworski M.: Computed Tomography of the head in the evaluation of microcephaly. *Pediatrics* 78:1064, 1986.
19. Steinlin M.: Contribution of magnetic resonance imaging in the evaluation of microcephaly. *Neuropediatrics* 22:184, 1991.
20. Sugimoto T.: MRI of the head in the evaluation of microcephaly. *Neuropediatrics* 24:4, 1993.
21. Abuelo D.: Microcephaly syndromes. *Sem Pediatr Neurol.* 14(3):118-27 Marine, 2007.
22. Barbelanne M and Tsang WY.: Molecular and Cellular Basis of Autosomal Recessive Primary Microcephaly, BioMed Research International, vol. 2014, Article ID 547986, 13 pages, 2014.
23. Wang Y and Su B.: Molecular evolution of microcephalin, a gene determining human brain size *Hum. Mol. Genet.* (2004) 13 (11): 1131-1137.
24. Evans P et al.: Reconstructing the evolutionary history of *microcephalin*, a gene controlling human brain size *Hum. Mol. Genet.* (2004) 13 (11): 1139-1145.
25. Zhang J.: Evolution of the human ASPM gene, a major determinant of brain size. *Genetics* 2003;165:2063-2070.
26. Cordes I.: Early prediction of development of microcephaly... *Pediatrics* 93:703, 1994.
27. Noyola DE et al.: Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2001 Mar;138(3):325-31.
28. Macfarlane D.W.: Intrauterine rubella, head size and intellect. *Pediatrics* 55:797, 1975.
29. Miller R.W.: Small head size after atomic irradiation. *Teratology* 14:355.
30. Skull S. A.: Malnutrition and microcephaly in Australian aboriginal children. *Med J Aust* 166:412-4, 1997.
31. Ashwal S. et al.: Practice Parameter: Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review). *Neurology.* 2009 Sep 15; 73(11): 887–897.
32. Baxter P S, Rigby A S, Rotsaert MH, Wright I.: Acquired Microcephaly: Causes, Patterns, Motor and IQ Effects, and associated growth changes. *Pediatrics.* 2009;124(2):590-595









