

Uygulama Parametresi: Mikrosefalisi olan çocuğun tetkiki (kanıta dayalı bir derleme)

Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society Raporu

Stephen Ashwal, MD
David Michelson, MD
Lauren Plawner, MD
William B. Dobyns, MD

Yazışma adresi ve reprint istekleri için American Academy of Neurology, 1080 Montreal Avenue, St. Paul, MN 55116
guidelines@aan.com

ÖZET

Amaç: Mikrosefalisi olan çocuğun tetkikinde kanıta dayalı öneriler yapmak.

Yöntemler: İlgili literatür derlendi, özetlendi ve sınıflandırıldı. Öneriler 4 kademeli bir kanıt sınıflama şemasına dayandırıldı.

Bulgular: Mikrosefali önemli bir nörolojik bulgudur, ancak tanım ve tetkikinde ortak bir yaklaşım yoktur. Mikrosefali erken beyin gelişimini bozabilen herhangi bir olay sonrası gelişebilir ve yüzlerce genetik sendroma eşlik edebilir. Birleşik Devletler’de, yılda yaklaşık 25.000 bebeğe mikrosefali (baş çevresi <-2 SD) teşhisi konulmaktadır. Diyagnostik testler hakkında kanıta dayalı önerileri destekleyecek yeterli veri yoktur. Nörogörüntülemenin verimi %43 ile %80 arasında değişir. %15.5 ile %53.3 vakada genetik etioloji bildirilmiştir. Metabolik bozuklukların prevalansı bilinmemekte, ancak %1 olduğu tahmin edilmektedir. Ağır mikrosefalili (baş çevresi <-3 SS) çocuklarda görüntüleme anormalliği olması (~%80) ve daha hafif mikrosefalili (-2 ile -3 SD; ~%40) olanlara göre daha ağır gelişme göstermeleri olasıdır. Birlikte olan sorunlar epilepsi (~%40), serebral palsi (~%20), mental retardasyon (~%50) ve oftalmolojik bozukluklardır (~%20 ile ~%50).

Öneriler: Nörogörüntüleme, mikrosefalili çocuğun tetkikinde yapısal nedenleri saptamak üzere kullanılabilir (Seviye C). Klinik veya görüntüleme anormallikleri spesifik bir teşhisi düşündüren, edinsel veya çevresel etioloji lehine herhangi bir kanıtı olmayan mikrosefalili çocuğun tetkikinde, hedefli ve spesifik bir genetik test yapılabilir (Seviye C). Serebral palsi, epilepsi ve duysal defisitler gibi birlikte olan sorunlara yönelik tarama yapılabilir (Seviye C). Mikrosefalili çocuklarda diyagnostik testin verimine dair daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. *Neurology*® 2009;73:887–897

SÖZLÜK

SP = serebral palsi; **GGG** = global gelişme geriliği; **BÇ** = baş çevresi; **MRE** = ilaca dirençli epilepsi; **OMIM** = Online Mendelian Inheritance in Man.

Mikrosefali önemli bir nörolojik bulgudur, ancak mikrosefalinin tanımında ve etkilenmiş çocukların tetkikinde herhangi bir ortak yaklaşım yoktur.^{1,2} Mikrosefali genelde baş çevresinin (BÇ) yaş ve cinsiyet ortalamasının 2 SD’den daha fazla altında olması olarak tanımlanır.^{2,3} Bazı akademisyenler ise ağır mikrosefaliyi BÇ’nin ortalamasının 3 SD’den fazla altında olması olarak tanımlarlar.⁴⁻⁷ Aksi belirtilmedikçe, bu parametrelerde mikrosefalinin genel tanımı kullanılacaktır. Önerilen BÇ ölçüm yöntemleri ek 2’de mevcuttur.

Eğer BÇ normal dağılım gösterseydi, çocukların %2.3’ünün tanım gereği mikrosefalik ol-

ması gerekirdi. Oysa doğumda <-2 SD BÇ için yayımlanmış tahminler çok daha düşük, %0.56⁸ ve %0.54⁹ seviyesindedir. Fark normal olmayan dağılıma, postnatal mikrosefali gelişimine veya eksik kayda bağlı olabilir. Eğer normal dağılım olsaydı, çocukların %0.1’inde ağır mikrosefali olması gerekirdi ki zaten yayımlanan tahmin de yeni doğanların %0.14’ü seviyesindedir.⁹

Mikrosefali, ekstrakraniyal malformasyon veya dismorfik yüz özelliklerinin varlık veya yokluğuna göre sendromik veya saf, primer veya gerçek (microcephalia vera) olarak tanımlanabilir. Bu terimler ayrı bir etiyojolojiye işaret et-

Ek veriler için
www.neurology.org

Division of Child Neurology (S.A., D.M.), Department of Pediatrics, Loma Linda University School of Medicine, CA; Division of Pediatric Neurology (L.P.), Children’s Hospital Regional Medical Center, Seattle, WA ve The University of Chicago (W.D.), Department of Human Genetics, IL.

Ek e-1’den e-6’ya kadar ve kaynaklar e1–e12 *Neurology* Web sitesi www.neurology.org’da mevcuttur.

Quality Standards Subcommittee tarafından 5 Kasım 2008’de; Child Neurology Society (SSS) Practice Committee tarafından 2 Ağustos 2009; AAN Practice Committee tarafından 20 Kasım 2008’de ve AAN Board of Directors tarafından 7 Temmuz 2009’da onaylandı.

Beyan: Yazarların beyanları makalenin sonunda verilmiştir.

mez ve nörogelişim bozukluğunun genetik veya çevresel nedenleriyle birlikte olabilir. Bazı daha sık nedenler tablo 1’de özetlenmiştir.

Ayrıntılı bir öykü, çocuğun ve yakın akrabalarının gelişim kayıtları ve detaylı bir fizik muayene ile bir teşhis konabilir veya ileri test istenebilir. Nörogörüntüleme ve genetikte gerçekleşen gelişmeler mikrosefali nedenleri hakkındaki bilgilerimizi artırmış, beraberinde yeni sınıflama ve test yaklaşımları önerilerine getirmiştir. Konjenital veya postnatal başlangıçlı olarak tanımlanan mikrosefaliye yönelik diyagnostik algoritmalar geliştirirken, diyagnostik verimin mikrosefalinin şiddetine bağlı olup olmadığını da araştırdık.

ANALİZ İŞLEMİNİN TANIMI Bu parametreler için taranan literatürden (1966–2007) 4500 başlık ve özet saptandı, derleme için 150 makale seçildi. Veri tabanları, araştırma terimleri ve makale sınıflaması için *Neurology*[®] Web sitesi www.neurology.org’da ekler e-1A–e-1C’ye bakınız.

KANIT ANALİZİ Mikrosefalili çocuklarda diyagnostik testin rolü nedir? *Nörogörüntüleme*. Yüz kırk üç mikrosefalili çocukla yapılmış 2 Sınıf III çalışmadan elde edilmiş BT verileri mevcuttur (tablo e-1).^{10,11} Bir çalışmada, 85 mikrosefalili (<–2 SD) çocuğun %61’inde BT bulguları anormal çıkmıştır.¹⁰ Bilinen perinatal veya postnatal beyin hasarı öyküsü olan hastaların (n = 22) görüntüleme anormallik yüzdesi en yüksek (%91), bir veya daha fazla ekstrakraniyal konjenital anomalisi olan hastalarda (n = 30) ise orta (%67) ve öykü veya muayene ile hiçbir beyin hasarı kanıtı bulunmayan hastalarda (n = 33) da en düşük (%36) düzeydeydi. Yalnız, bu gruptan 4 hastada klinikle şüphelenilmeyen majör SSS malformasyonları saptandı. Görüntüleme bulguları 4 gruba sınıflandırıldı: normal (%39), hafif atrofi/ventriküler dilatasyon (%31), orta-ağır atrofi/ventriküler dilatasyon (%28) ve izole parenkimal anormallikler (%2). Mikrosefalilinin derecesi serebral atrofi veya ventriküler dilatasyonun şiddetiyle koreleydi. Beş vakada (%6) bulgular daha spesifik bir teşhis (örn., şizensefali, holoprozensefali) konulmasını sağladı. Mikrosefalili (BÇ <–2 SD) 58 çocukla yapılan ikinci bir çalışmada, baş çevresinin BT bulgularıyla korele olmadığı, BT bulgularıyla mental retardasyon, motor bozukluk ve epilepsi arasında korelasyonlar olduğu belirlendi.¹¹ BT’nin prognozu belirlemede oldukça yararlı olduğu düşünüldü.

Seksen sekiz mikrosefalili çocukla yürütülmüş 2 Sınıf III MRG çalışmasında %67 ve %80

oranla anormallik saptandı (tablo e-1).^{12,13} Bir çalışmada, bir genetik bozukluktan şüphelenilmeyen veya teşhis edilmeyen çocukların %68’inde anormallikler tespit edildi, en sık anormallik nöronal migrasyon bozuklukları veya kallozal malformasyondur.¹³ Postnatal başlangıçlı mikrosefali gelişmiş çocukların %100’ünde anormallik vardı, hidranensefali ve infarkt en sık anormalliklerdi. İkinci çalışmada MRG anormallikleri 4 gruba sınıflandırıldı: konjenital sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu (n = 6), serebral malformasyon/miyelinasyon bozuklukları (n = 16), sınıflanamayan patolojik bulgular (n = 8) ve normal (n = 3).¹² Yüksek CMV enfeksiyonu prevalansı, vaka seçim yanlılığı nedeniyle gerçekleşmişti. Bu küçük çalışmada, yazarlar serebral malformasyonun şiddeti ve nörogelişim bozuklukları arasında bir korelasyon bulamadı.

İki Sınıf III çalışmada BT veya MRG’nin diyagnostik verimi ve mikrosefalinin şiddeti araştırıldı (tablo e-1).^{14,15} Bir çalışmada, hafif mikrosefalili çocuklarda (<–2 SD) verim %68.8 iken, ağır mikrosefalilerde (<–3 SD) %75’e çıktı. İkinci bir çalışmada da, ağır mikrosefalili çocuklarda görüntüleme anormallikleri bulma olasılığının (%80) hafif mikrosefalili (SD –2 ila –3) olanlara (%43) göre daha yüksek olduğu görüldü.¹⁵ Görüntüleme bulgularıyla Bayley Scales of Infant Development veya McCarthy Scales of Children’s Abilities ile ölçülen nörogelişim sonuçları arasında hastanın yaşına bağlı korelasyon gözlemlendi.¹⁵ Normal görüntüleme grubunda gelişme bölümleri 70 veya üzerindeyken, anormal görüntüleme grubunda 52 veya altındaydı.

Sonuçlar. İki yüz doksan iki mikrosefalili çocukla yapılmış 6 Sınıf III çalışmadan elde edilen veriler (2 BT, 2 MRG, 2 BT/MRG), diyagnostik verimin %43 ila %80 arasında olduğunu ortaya koymuştur. İki çalışmada, ağır mikrosefalili (<–3 SD) çocukların MRG’lerinin daha hafif mikrosefalili olanlara göre anormal olma olasılıkları daha yüksektir (yani, %75, %80). MRG ile tipik olarak BT’nin yakalayamayacağı beyin anormallikleri tespit edilir.

Öneri. Nörogörüntüleme, mikrosefalili çocuğun tetkikinde yapısal nedenleri tespit etmede yararlı olabilir (Seviye C).

Klinik bağlam. MRG ile migrasyon bozuklukları, kallozal malformasyon, posteriyor fossa yapısal anormallikleri ve miyelinasyon bozuklukları gibi çoğunlukla BT ile tespit edilemeyecek bulgular ortaya çıkarılabilir ve MRG daha üstün bir diyagnostik test olarak kabul edilir.¹⁶ Ek 3’de, bir MRG’ye dayalı mikrosefali sınıflama şemasının ana hatları çizilmiştir.¹⁷ Geriye dönük derlemeyle oluşturulmuş olsa da, faydalı bir tetkik ol-

Tablo 1 Konjenital ve postnatal başlangıçlı mikrosefalinin etiyojileri	
Konjenital	Postnatal başlangıçlı
Genetik	Genetik
İzole	Doğumsal metabolizma bozuklukları
Otozomal resesif mikrosefali	Konjenital glikozilasyon bozuklukları
Otozomal dominant mikrosefali	Mitokondriyal bozukluklar
X bağlantılı mikrosefali	Peroksizomal bozukluklar
Kromozomal (nadir: "açıkça" dengeli düzenlemeler ve ring kromozomlar)	Menkes hastalığı
	Amino asidopatiler ve organik asidüriler
	Glikoz transporter defekti
Sendromik	Sendromik
Kromozomal	
Trizomi 21, 13, 18	
Dengesiz yeniden düzenlemeler	
Bitişik gen silinmesi	Bitişik gen silinmesi
4p silinmesi (Wolf-Hirschhorn sendromu)	17p13.3 silinmesi (Miller-Dieker sendromu)
5p silinmesi (cri-du-chat sendromu)	
7q11.23 silinmesi (Williams sendromu)	
22q11 silinmesi (velokardiyofasiyal sendrom)	
Tek gen defektleri	Tek gen defektleri
Corelia de Lange sendromu	Rett sendromu
Holoprozensefali (izole veya sendromik)	Nijmegen breakage sendromu
Smith-Lemli-Opitz sendromu	Ataksi-telanjiyektazi
Seckel sendromu	Cockayne sendromu
	Aicardi-Goutieres sendromu
	XLAG sendromu
	Cohen sendromu
Edinsel	Edinsel
Parçalayıcı hasarlar	Parçalayıcı hasarlar
Monozigotik ikizin ölümü	Travmatik beyin hasarı
İskemik inme	Hipoksik-iskemik ensefalopati
Hemorajik inme	Hemorajik ve iskemik inme
Enfeksiyonlar	Enfeksiyonlar
TORCHES (toksoplazmoz, rubella, sitomegalovirüs, herpes simplex, sifilis) ve HIV	Menenjit ve ensefalit
	Konjenital HIV ensefalopatisi
Teratojenler	Toksinler
Alkol, hidantoin, radyasyon	Kurşun zehirlenmesi
Maternal fenilketonüri	Kronik böbrek yetmezliği
Kötü kontrollü maternal diyabet	
Yoksunluk	Yoksunluk
Maternal hipotiroidizm	Hipotiroidizm
Maternal folat eksikliği	Anemi
Maternal yetersiz beslenme	Yetersiz beslenme
Plasental yetmezlik	Konjenital kalp hastalığı

duğu açıktır, zira belli malformasyonlar (örn., lizensefali, şizensefali) ağır nörolojik bozukluklarla gider ve bu bozukluklardan bazılarında spesifik gen anormallikleri bulunmuştur. Dolayısı ile MRG çoğunlukla kesin teşhis, prognoz ve genetik danışmada yardımcı olabilmektedir.

Genetik test. Mikrosefalili çocuklarda genetik anormalliklerin prevalansı ve spesifik tipi hakkında çok az veri mevcuttur. Mikrosefalinin tetkiki için başvuran 58 çocukluk bir Sınıf II çalışmada, 9'unda (%15.5) bir genetik etiyojisi belirlendi.¹⁸ Bir hastada Angelman sendromu, 1'inde tüberoz skleroz, 2'sinde çeşitli konjenital anormallikler ve 5'inde de mikrosefali aile öyküsü vardı. Prenatal mikrosefalinin ultrason ile teşhis edildiği 30 bebeklik bir Sınıf III çalışmada, %23.3'ünde bir kromozom bozukluğuyla birliktelik, %23.3'ünde multipl konjenital anormallikler ve %20'sinde de spesifik genetik sendromlar bulundu.¹⁹ Bu kohortta, %16.7 bebekte genelde genetik anormalliklerle birlikte olan holoprozensefali belirlendi.¹⁹

Sonuçlar. Mikrosefalili çocukların %15.5 (Sınıf II, n = 58) ile %53.3'ünde (Sınıf III, n = 30) genetik etiyojiler bulunabilir. MRG çalışması iyi bilinen genetik sorunlara eşlik eden spesifik malformasyonları tespit edebilir.

Öneri. Mikrosefalili çocuğun tetkikinde spesifik bir etiyojisi saptamak için spesifik hedefli genetik test yapılabilir (Seviye C).

Klinik bağlam. Mikrosefali, nedenleri şimdiye kadar bulunamamış olan, ancak daha fazla araştırma ile ortaya çıkarılabilecek çok sayıda sendromlar dahil, pek çok genetik etiyojisiyle birliktedir (ek 4).²⁰ Mikrosefali genetiği hızla gelişen bir alan olduğundan, güncel veriler, mikrosefalili çocuklarda diyagnostik tetkikin bir parçası olarak genetik testin önem ve ilişkisi muhtemelen yeterince anlaşılammıştır.²⁰ Şimdiye kadar saptanan mikrosefali genlerinin birçoğu spesifik fenotiplerle bağlantılı genlerdir, dolayısı ile daha hedefli bir klinik test yapma imkanı vardır. Kromozomal silinme ve duplikasyona yönelik mevcut tarama testleri karyotipleme, subtelomerik floresan in situ hibridizasyon ve bakteriyel suni kromozom veya oligo temelli komparatif genomik hibridizasyondur.^{2,20,21} Mikrosefalili çocuklarda bu testlerin diyagnostik verimleri halen bilinmediğinden, kullanımlarına dair halen spesifik bir öneri yapılamamaktadır.

Metabolik test. Metabolik bozukluklar, 3 dikkate değer istisna hariç, nonsendromik konjenital mikrosefali ile nadiren gelir: fetüs beyninin toksik seviyelerde fenilalanine maruz kaldığı maternal fenilketonüri; bir L-serin biyosentez bozukluğu olan fosfoglisarat dehidrogenaz eksikliği ve 2-ketoglutarik asidüriyle birlikte olan

Elsevier: Abuelo D. Microcephaly syndromes. Semin Pediatr Neurol 2007;14:118-127'den izinle yeniden basılmıştır. OMIM'de mikrosefali için yaklaşık 500 liste olduğuna dikkat edin (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim)

Tablo 2 Ağır epilepsi ve mikrosefaliye eşlik eden genetik sendromlar	
Bozukluk	Gen(ler)
Yapısal malformasyon	
Klasik lizensefali (izole LIS sekansı)	Lis1, DCX, TUBA1A
Lizensefali: X bağlantılı artı anormal genitalia	ARX
Lizensefali: otozomal resesif artı serebellar hipoplazi	RELN
Bilateral frontoparietal polimikrogiri (COB)	GPR56
Periventriküler heterotopi artı mikrosefali	ARFGF2
Şizensefali	EMX2 (nadir)
Holoprozensefali	
	HPE1 21q22.3 HPE 6 2q37.1
	HPE2 2p21 HPE7 9q22.3
	HPE3 7q36 HPE 8 14q13
	HPE4 18p11.3 HPE9 2q14
	HPE5 13q32
Sendromlar	
Wolf- Hirschhorn sendromu	4p-
Angelman sendromu	UBE3A,15q11-q13
Rett sendromu	Xp22, Xq28
MEHMO (mental retardasyon, epilepsi, hipogonadizm, mikrosefali, obezite)	Xp22.13-p21.1
Mowat-Wilson sendromu (mikrosefali, mental retardasyon, ayrı yüz özellikleri ve/veya Hirschsprung hastalığı)	ZFHX1B, 2q22

Veriler OMIM'den (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>) alınmıştır. Okur güncel bilgilere bu kaynaktan ulaşılabilir, zira yeni girişler yapılmakta ve veriler gözden geçirilmektedir. Okur aynı zamanda, genetik testlerin klinik veya araştırma tabanında mevcudiyeti hakkında OMIM'nin bağlantılı olduğu GeneTests'e (<http://www.genetests.org>) doğrudan başvurabilir.

Amish ölümcül mikrosefalisi.²² Sendromik konjenital mikrosefaliye eşlik eden metabolik bozukluklar, ek e-2'de listelenmiştir. Metabolik bozuklukların daha çok postnatal başlangıçlı mikrosefaliye neden olması ve tipik olarak global gelişme geriliğiyle (GGG) gitmesi beklenir. Daha önce bu başlık altında yayımlanan bir Uygulama Parametresi'nde olduğu gibi, GGG'li çocuklarda doğumsal metabolizma hatalarına yönelik rutin taramanın diyagnostik verimi %1 civarındadır ve verim, mikrosefalinin mevcudiyeti gibi spesifik durumlarda %5'e kadar çıkabilir.²³

Sonuçlar. Mikrosefalili çocuklarda metabolik bozukluk prevalansı bilinmemektedir. GGG'li çocuklarla yapılan eski bir çalışma analizine göre, %1-5 olabilir.

Öneri. Mikrosefalili yeni doğan veya bebeğin tetkikinde rutin metabolik test yapılmasını destekleyecek veya reddedecek yeterli kanıt yoktur (Seviye U).

Klinik bağlam. Mikrosefali GGG'de sık rastlanan bir sorundur ve metabolik testin verimi aşağıdakiler mevcut olduğu zaman daha yüksek olabilmektedir: ana babaya ait bir kan bağı öyküsü, akrabalarda benzer bir aile öyküsü, epizodik belirtiler (nöbet, ataksi, kusma, ense-

falopati), gelişme geriliği, ekstrakraniyal organ yetmezliği veya nörogörüntüleme spesifik bulgular.²³ Mikrosefalisi, diğer tetkikler yapıldıktan sonra bile hala açıklanamayan çocuklarda metabolik testin verimi daha yüksek olabilir. Metabolik testin ne zaman ve nasıl yapılması gerektiğini öneri etmek için yeterli veri yoktur, ancak ağır primer konjenital mikrosefalili çocuklarda Amish ölümcül mikrosefalisinde beklenen yüksek idrar alfa ketoglutarik asit düzeyi için test yapmak makul olabilir.²³

Hangi nörolojik bozukluklar mikrosefaliye eşlik eder? Epilepsi. Altmış altı Mikrosefalili (< -2 SS) çocuğun yer aldığı bir Sınıf III çalışmadan elde edilen veriler, toplam epilepsi prevalansının %40.9 olduğunu gösterdi.²⁴ İki Sınıf III çalışma, epilepsinin konjenitale göre postnatal başlangıçlı mikrosefalide daha sık olduğunu akla getirmektedir. Bir çalışmada, postnatal başlangıçlı mikrosefalili çocukların %50'sinde epilepsi meydana gelmişken, bu oran konjenital mikrosefalililerde sadece %35.7'yd. İkinci çalışmada ise, epilepsinin postnatal başlangıçlı mikrosefalide 4 kat daha sık olduğu bildirildi.²⁵

Mikrosefali, ciddi bir ilaca dirençli epilepsi (MRE) risk faktörüdür.²⁶⁻²⁸ Otuz çocukluk bir Sınıf III çalışmada, MRE'si olanların %58'inde ve nöbetleri kontrol altında olanların da sadece %2'sinde mikrosefali saptandı (olasılık oranı 67.67; $p < 0.001$).²⁷

Epilepsi, tablo 2'de özetlenen sendromik mikrosefalinin bazı tiplerinde öne çıkan bir özelliktir. Çalışmalarda, mikrosefalili çocuklarda rutin EEG çekiminin rolü sınırlanmıştır. Mikrosefalili çocuklarla yürütülen bir Sınıf III çalışmada, hiçbir nöbeti olmayan veya ara sıra febril nöbet geçiren 39 çocuğun %51'inde EEG anormalliklerine rastlandı.²⁴ MRE'li 18 çocuğun %78'inde epileptiform EEG anormallikleri mevcuttu.

Sonuçlar. Mikrosefalili çocuklarda, özellikle ilaca dirençli epilepsi gelişmesi beklenir. Belli mikrosefali sendromlarında epilepsi prevalansı çok daha yüksektir. Epilepsisi olan ve olmayan mikrosefalili çocuklarda EEG testi yapılmasına dair bir sistematik çalışma yoktur.

Öneriler.

1. Mikrosefalili çocuklar epilepsi riski altında olduğundan, doktorlar mikrosefalili çocukların bakıcılarını klinik nöbetleri nasıl fark edecekleri hususunda eğitebilirler (Seviye C).
2. Mikrosefalili çocuğun tetkikinde rutin EEG yapılmasını destekleyecek veya reddedecek yeterli kanıt yoktur (Seviye U).

Serebral palsi. Gelişme özürlü bulunan çocuklarla yürütülmüş bir Sınıf II çalışmada, mikro-

sefalili 216 çocuğun %21.4'ünde ve 1159 normosefalik çocuğun da %8.8'inde serebral palsi (SP) saptandı ($p < 0.001$).²⁹

SP'li çocuklarla yapılan 2 Sınıf I (n = 2445) ve 1 Sınıf III (n = 540) çalışmada, ortalama konjenital mikrosefali oranının %1.8 olduğu belirlendi.³⁰⁻³² Üç Sınıf III çalışmada (n = 338), konjenital ve postnatal başlangıçlı mikrosefali kombine prevalansı %32.5 ile %81 arasında ve ortalama %47.9'du.³³⁻³⁵ Çalışmalardan birinde (n = 96), hastaların %68'ine postnatal başlangıçlı ve %13'üne konjenital mikrosefali teşhisi konuldu.³³ Diğerlerinde ise, mikrosefalinin mevcudiyetinde SP etiolojisini tespit veriminin daha yüksek olduğu tespit edildi.³⁶

Sonuçlar. SP, mikrosefalili çocukların sık bir özürüllük nedenidir. SP'de, özellikle postnatal başlangıçlı ve tespit edilebilir etiyojisi olan mikrosefali daha sıktır.

Öneriler.

1. Mikrosefalili çocuklar SP riski altından, doktorlar ve diğer sağlık hizmeti verenler bu hastaları erken bulgular için izleyebilir, böylece zamanında destekleyici tedavi başlanabilir (Seviye C).
2. SP'li çocuklar edinsel mikrosefali riski altında olduğundan, seri BÇ ölçümleri yapılmalıdır (Seviye A).

Mental retardasyon. Farklı nüfuslarda mikrosefali prevalansı nedir? Bir Sınıf III yatan hasta incelemesinde, mikrosefali prevalans tahminleri %6.5'dan %53'e kadar değişmekteydi.³⁷ Nörolojik gelişim kliniklerinde görülen çocuklarla yürütülen 3 Sınıf III çalışmada (n = 933), ortalama mikrosefali (< -2 SD) prevalansı %24.7 çıktı (%6 ile %40.4).³⁸⁻⁴⁰ Benzer şekilde, mental retardasyon için tetkik edilen 836 çocukla yürütülen bir Sınıf III çalışmada, yüksek bir ağır (< -3 SD) mikrosefali oranı (%20) saptandı.^{e1}

Birkaç çalışmada, zekası normal düzeyde olan çocuklarda mikrosefali prevalansı ve önemi araştırılmıştır. Bin altı normal sınıf öğrencisiyle yürütülmüş bir Sınıf II çalışmada, %1.9'unda hafif (SS -2 ila -3) mikrosefali saptandı, hiçbirinde ağır (< -3 SD) mikrosefali yoktu.^{e2} Mikrosefalili öğrencilerin ortalama IQ'su (99.5 vs 105) normosefalik gruba benzemektedir, ama ortalama akademik başarı skorları daha düşüktü (49 vs 70). Pediatristler tarafından izlenen 1775 normal zekalı ergenin kayıtlarının kontrol edildiği bir Sınıf III çalışmada, 11'inde (%0.6) ağır mikrosefali (< -3 SD) bulundu.^{e3} Yüz altı mental retardasyonlu ergenin oluşturduğu ayrı bir örnekleme, ağır mikrosefali prevalansı %11'di.

Mikrosefalili kişilerde gelişme özürlü prevalansı nedir? National Institute of Neurological Disorders

and Stroke Collaborative Perinatal Project temelli 3 Sınıf I çalışmada, mikrosefali verileri sınılandı. Bir erken raporda (n = 9379), 1 yaşında mikrosefalili çocukların yarısının (erkekler < -2.3 SD, kızlar < -2.4 SD) 4 yaşında IQ'larının < 80 olduğu görüldü.^{e4} Müteakip bir çalışmada (n = 35.704) %1.3'ünde konjenital mikrosefali (< -2 SD) belirlendi ve bu durum belli popülasyonlarda 7 yaşında mental retardasyon riskinin 2 kat yüksek olduğu anlamına geliyordu (%15.3 vs %7).^{e5} Üçüncü çalışmada (n = 28.820) normosefalik çocuklardan %2.6'sının mental retarde (IQ ≤ 70) ve %7.4'ünün de sınırda IQ skorlarına (71-80) sahip olduğu belirlendi. Hafif mikrosefalili (SS -2 ila -3) 114 çocuktan (%0.4) %10.5'i mental retarde ve %28'i sınırda IQ skorlarına sahipti. Kırk bir çocukta (%0.14) ağır (< -3 SD) mikrosefali bulundu ki bunların %51.2'si mental retarde ve %17'si sınırda IQ skorlarına sahipti. Bu bulgular bazı Sınıf III çalışmalarla da desteklenmişti.^{29,e6}

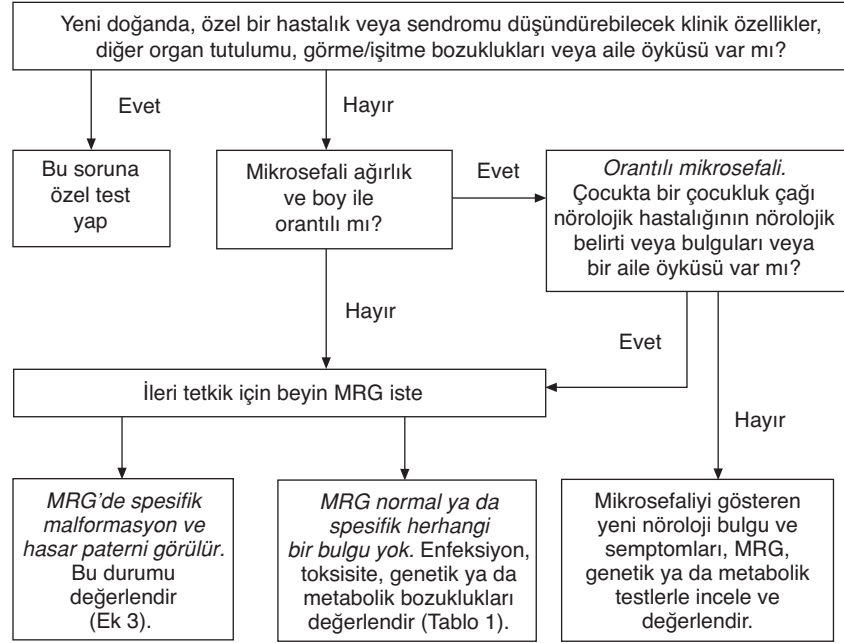
Mikrosefalili 212 çocukla yapılan bir Sınıf II geriye dönük çalışmada, mikrosefalinin derecesiyle mental retardasyonun varlığı arasında önemli bir korelasyon bulundu. Hafif (SD -2 ila -3) mikrosefalili 113 olgunun %11'i mental retardeydi. Ağır (< -3 SD) mikrosefalili 99 olgunun %50'sinde mental retardasyon teşhis edildi ve tümünde BÇ -7 SD'nin altındaydı.^{e7}

Mikrosefalili çocuklarla yapılan bazı Sınıf III çalışmalarda ise diğer klinik faktörler sınılanmıştır. Orantılı mikrosefalinin (yani, benzer ağırlık, yükseklik ve baş çevresi persentilleri) gelişme ve öğrenim yetersizliklerini öngörüp göremediğine dair ihtilafli veriler vardır.^{9,e2} Diğer Sınıf III çalışmalar, erken tıbbi hastalık veya beyin hasarının mikrosefali ve mental retardasyonla ilişkisini gösterdi.^{e8} O halde, başın büyüme paterni sonucun bir göstergesi olabilir: doğumda BÇ'si normal olan ve 1 yaşında mikrosefali gelişen çocukların ağır geriliği olması muhtemeldir. Diğer taraftan, gelişmekte olan ülkelerden çocuklarla yapılan çalışmalar, mikrosefali ve gelişme geriliğinin, kötü beslenme, yoksulluk ve uyarım eksikliğinin bir sonucu olması halinde, ciddi bir rehabilitasyon potansiyeli olduğunu göstermiştir.^{e9} Bu ve diğer seçilmiş çalışmanın bulguları ek e-3'de özetlenmiştir.

Sonuçlar. Mikrosefali, gelişimsel ve bilişsel bozukluğu olan çocuklarda sıklıkla tespit edilmektedir. Mikrosefalili çocukların yüksek bir mental retardasyon riski vardır ve mikrosefalinin derecesiyle ve bilişsel bozukluğun şiddeti arasında bir korelasyon vardır.

Öneri. Mikrosefalili çocuklar gelişme geriliği riski altında olduğundan, doktor daha ileri test

Şekil 1 Konjenital mikrosefalinin tetkiki



ve rehabilitasyon gerekip gerekmediğini anlamak için gelişim ve okul başarısını periyodik olarak değerlendirmelidir (Seviye A).

Oftalmolojik ve odyolojik bozukluklar. Ağır (<-3 SD) mikrosefalili 360 çocukla yürütülen bir Sınıf I çalışmada, çocukların %6.4'ünde ve 3600 yaş eşli normosefalik kontrolün sadece %0.2'sinde göz anormallikleri saptandı.^{e10} İlgili bir çalışmada, 212.479 ardışık doğumun 145'inde konjenital göz malformasyonu saptandı, ancak ayrı ayrı malformasyon prevalansı elde edilemedi.^{e11} Mikrosefali bu çocukların %56'sında eşlik eden malformasyonlardan biriydi.

Ek e-4'de belirgin oftalmolojik tutulumun bildirildiği mikrosefali sendromları listelenmiştir. Mikrosefalinin eşlik ettiği 499 genetik sendromun Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) veri tabanı taramasında, girişlerden 241'inde (%48) çeşitli oftalmolojik anormalliklerden bahsedildiği görüldü. Bu araştırma yöntemi, oftalmolojik anormalliklerin sendromik mikrosefalili hastalarda bulunabilme sıklığının bir üst sınır tahminini sağlamıştır.

Karmaşık kulak anormallikleri olan 100 çocukluk bir çalışmada, 85'inde nörolojik tutulum ve 13'ünde mikrosefali bildirildi.^{e12} Mikrosefalili çocuklarda odyolojik bozuklukların sıklığına dair yayımlanmış hiçbir çalışma yoktur. Ek e-5'de belirgin odyolojik tutulumun olduğu OMIM mikrosefali sendromları listelenmiştir. Mikrosefali gelişen OMIM genetik sendromlar listesinin bir Boolean tara-

masında, 113'ünde (%23) işitme kaybı olduğu görüldü.

Sonuçlar. Mikrosefalili çocuklarda oftalmolojik bozukluklar daha siktir, ancak bu tutulumun frekans, doğa ve şiddeti çalışılmamıştır. Mikrosefalili çocuklarda odyolojik bozukluk prevalans verileri bildirilmemiştir.

Öneri. Mikrosefalili çocuklarda oftalmolojik anormallikler için tarama yapılabilir (Seviye C).

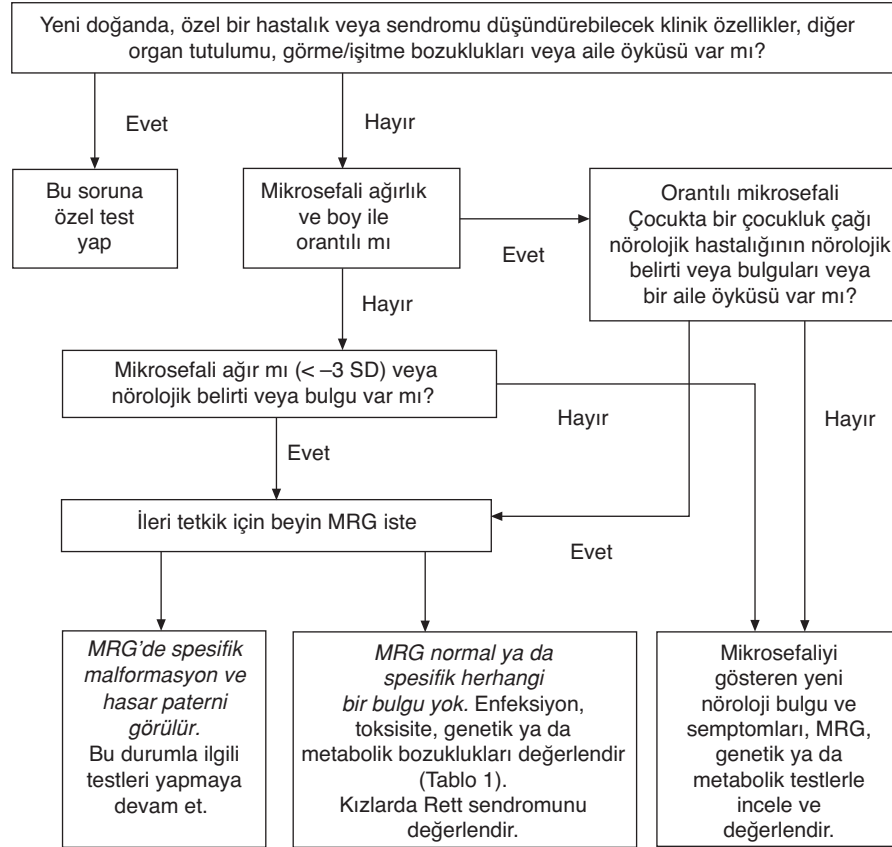
Klinik bağlam. Belli mikrosefali sendromları, ek e-4 ve e-5'de listelendiği gibi, klasik olarak duysal gelişme ile karakterizedir. Görsel ve işitsel defisitlerin erken tespiti sendromik teşhis konulmasına hem de çocuğun destekleyici bakımına yardımcı olabilir.

KLİNİK BAĞLAM: KONJENİTAL VE POST-NATAL BAŞLANGIÇLI MİKROSEFALİ

Mikrosefali konjenital veya postnatal başlangıçlı olarak kategorize edilebilir. Her bir tipe yönelik resim 1 ve 2'de özetlenen diyagnostik yaklaşımlar bu parametrelerin hedefi dışında kalan karmaşık tetkike genel bir bakış sağlamaktadır. Klinisyenlere tetkikte yardım etmek üzere ek 2'de bazı online kaynaklar vardır.

Konjenital mikrosefali. Birçok uzman, teşhise eşlik eden nörogelişim bozukluğu riski ve ana babanın duyduğu endişe nedeniyle hafif de olsa ağır da olsa konjenital mikrosefalinin etrafı tetkik edilmesini savunur.^{2,20,21} Diyagnostik tetkike rehberlik etmek ve aileleri desteklemek ve eğitmek için bir nörolog ve genetikçi konsültasyo-

Şekil 2 Postnatal başlangıçlı mikrosefali tetkiki



nu yararlı olabilir. Daha spesifik bir teşhis koymak, etiyoloji, prognoz, tedavi ve tekrar riskine dair değerli bilgi sağlar.

İlk öykü, muayene ve tarama laboratuvar testi hem spesifik bir teşhis veya diyagnostik kategoriye akla getirebilir hem de ileri tarama veya teyit testinin daha hedefli olmasını sağlar. Eğer ilk tetkik negatifse ve çocuğun izole mikrosefalili olduğu düşünülürse, bir beyin MRG'nin sonuçları mikrosefali tipinin ek-3'te ana hatları çizilen ölçütlerle kategorize edilmesine yardım edebilir. Spesifik sorunlara yönelik test yapılması (tablo 1) bir teşhisi konulmasını sağlayabilir. Orantılı mikrosefalili ve ilk tetkiki bilgi vermeyen yeni doğanda, monitörizasyonun sürdürülmesi hafif bir nörogelişim bozukluğunun yakalanmasını sağlayabilir.

Postnatal başlangıçlı mikrosefali. SSS hasarlarına veya ilerleyici metabolik/genetik bozukluklara bağlı edinsel mikrosefali genelde 2 yaşında fark edilir hale gelir. Çocuğun BÇ'si doğru olarak ölçülmezse, hafif veya orantılı mikrosefali atlanabilir. Ebeveynlerin BÇ'siyle mukayese yapmak önemli olabilir, zira bazıları spesifik genetik bozukluklarla birlikte olan ailesel hafif mik-

rosefali formları tanımlanmıştır. Doğru zamanlamayı ve testin boyutunu etkileyen karmaşık sorunlar birkaç mükemmel derlemede tartışılmıştır.^{1,2,19,e11} Halen mevcut değerlendirme araçları spesifik bir etiyolojik teşhis konulmasını sağlamayabilir. Nörogelişim araştırmalarının geliştirilmesiyle birlikte, kökeni bilinmeyen mikrosefalili çocukların testine olan ihtiyaç tekrar değerlendirilmelidir.

GELECEK ARAŞTIRMALAR İÇİN TAVSİYELER

1. Konjenital ve postnatal mikrosefali prevalansını ve mikrosefalinin önemini etnik köken, prematüre öyküsü, başın şekli ve parental baş çevresi ile değişme derecesini belirlemek için büyük, ileriye dönük epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tür çalışmalar aynı zamanda ortalama nüfus için normal aralıkta ancak 1) kişinin ailesi için < -2 SD olan veya 2) zaman içinde 2 SD küçülen baş çevresinin önemini de aydınlatılabilir. Ayrıca, anormal beyin gelişim paternlerinin değerlendirilmesi için BÇ'nin ölçüleceği ve plot edileceği yaşlar tekrar değerlendirilmelidir.
2. Mikrosefalili çocuklarda bu testlerin diyagnostik verimini belirlemek ve tetkike yönelik

kanıta dayalı bir algoritmik yaklaşım geliştirmek için nöropsikolojik, nörogörüntüleme, genetik, metabolik, nörofizyolojik (yani, EEG) ve ek (görme ve işitme) testlerin yapıldığı büyük, ileriye dönük çalışmalar yürütülmelidir.

3. Mikrosefalili çocuklarda, sonuçları düzeltebilecek önleyici ve rehabilitasyon hizmetlerine kılavuzluk etmek üzere, nörogelişimsel özür ve komorbid hastalığın yükü ayrıntılı çalışılmalıdır.

AÇIKLAMA

Dr. Ashwal the Tuberous Sclerosis Association ve the International Pediatric Stroke Society bilimsel öneri kurullarında görev yapmaktadır; *Pediatric Neurology*'nin editörlüğünü yapmaktadır ve NIH'den araştırma desteği almaktadır [1 R01 NS059770-01A2 (PI), 1 R01 NS054001-01A1 (PI) ve R01 CA107164-03 (PI)]. Dr. Michelson bir çıkar çatışması bildirmemiştir. Dr. Plawner *PEMSoft: The Pediatric Emergency Medicine Software* (2007 ve 2008) yayını için ücret almaktadır; NIH'den araştırma desteği almaktadır [NO1-HD-3-3351 (yardımcı araştırmacı) ve bir kanuni süreçte uzman konsültan olarak görev yapmıştır. Dr. Dobyns *American Journal of Medical Genetics* ve *Clinical Dysmorphology* editöryal öneri kurullarında yer almaktadır ve NIH'den araştırma desteği almaktadır [1R01-NS050375 (PI) ve 1R01-NS058721 (PI)].

BEYAN

Bu bildiri American Academy of Neurology ve Child Neurology Society'nin bir eğitim hizmetidir. Güncel bilimsel ve klinik bilginin gözden geçirilmesine dayalıdır. Belli bir nörolojik problemin bütün olası bakım yöntemlerini veya belli bir işlemi seçmek için geçerli tüm ölçütleri vermek hedeflenmemiştir. Mantıklı bir alternatif metodolojinin de dışlanması istenmemiştir. The AAN ve the Child Neurology Society, spesifik hasta tedavisi kararlarının, mevcut tüm koşullarda hasta ve onu tedavi eden doktorunca verilmesi gerektiğini kabul eder. Klinik bağlam kısmı, kanıta dayalı kılavuzların güncel uygulama alışkanlıkları ve zorluklarla birlikte sunulmasını sağlamak için konulmuştur. Herhangi bir resmi uygulama önerisi algılanmamalıdır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI BİLDİRİMİ

The American Academy of Neurology bağımsız, eleştirilebilir ve gerçek klinik uygulama kılavuzları (CPG) oluşturma amaçlıdır. Bu CPG önerilerini etkileyebilecek çıkar çatışmalarını en aza indirmek için her türlü çaba gösterilmektedir. CPG'de anılan ürünlerin başarı veya başarısızlığından mali çıkarı olan herkesle kılavuzları hazırlayan yazarları ve projenin başlatılması öncesi komiteyi ayırmak için ciddi çaba gösterilmektedir. AAN, ciddi çıkar çatışması olan yazarların katılımını sınırlar. AAN kılavuz projesine reklam katılımına veya fon desteğine izin vermez. Kılavuz taslakları en az 3 AAN komitesi, bir nörolog ağı, *Neurology*® akran derlemeleri ve ilgili alanların temsilcileri tarafından gözden geçirilmektedir. The AAN Guideline Author Conflict of Interest Policy <http://www.aan.com>'da bulunmaktadır.

EK 1A

Quality Standards Subcommittee Üyeleri 2007–2009: Jacqueline French, MD, FAAN (Chair); Charles E. Argoff, MD; Eric Ashman, MD; Stephen Ashwal, MD, FAAN (Ex-Officio); Christopher Bever, Jr., MD, MBA, FAAN; John D. Ingiltere, MD, FAAN; Gary M. Franklin, MD, MPH, FAAN (Ex-Officio); Debveyaah Hirtz, MD, FAAN (Ex-Officio); Robert G. Holloway, MD, MPH, FAAN; Donald J. Iverson, MD, FAAN; Steven R. Messé, MD; Leslie A. Morrison, MD; Pushpa Narayanaswami, MD, MBBS; James C. Stevens, MD, FAAN (Ex-Officio); David J. Thurman, MD, MPH (Ex-Officio); Dean M. Wingerchuk, MD, MSc, FRCP(C); Theresa A. Zesiewicz, MD, FAAN.

EK 1B

Child Neurology Society Practice Committee Üyeleri: Bruce Cohen, MD (Chair); Diane Donley, MD; Bhuwan Garg, MD; Michael Goldstein (Emeritus); Brian Grabert, MD; David Griesemer, MD; Edward Kovnar, MD; Agustin Legido, MD; Leslie Morrison, MD; Ben Renfro, MD; Shlomo Shinnar, MD; Russell Snyder, MD; Carmela Tardo, MD; Greg Yim, MD.

EK 2

Mikrosefalili çocukları değerlendirmek üzere kullanılacak kaynaklar

1. Doğru baş çevresi (BÇ) ölçümü, başın en arka (occiput) ve en ön (supraorbital ridge) çıkıntıları arasında uzatılan esnek ve gereilebilir olmayan bir mezurayla ölçülür.

Sıfır ila 36 ay arasında erkek ve kız çocukları için persantil cinsinden standart büyüme grafikleri National Center for Health Statistics Web sitesinde mevcuttur.

Sıfır ila 5 yaş arasında erkek ve kız çocukları için gelişim grafikleri ve plot edilen standart sapmalar World Health Organization Web sitesinde mevcuttur. Bu grafikler, Brezilya, Gana, Hindistan, Norveç, Umman ve Birleşik Devletler'den 8500 yeterli beslenen çocuktan elde edilen verilerle 2006'da güncellenmiştir.

Otuz altı aydan daha büyük hastalarda yapılan ölçümler, 1968'de birkaç ülkeden havuzlanmış verilerle oluşturulan ve Emory Üniversitesi Nöroloji Bölümü web sitesinden internet üzerinden elde edilen grafiklerle değerlendirilebilir (Nellhaus G. Head circumference from birth to eighteen years: composite international and interracial graphs. *Pediatrics* 1968;41:106–110).

Prematüre bebekler veya Çin, Hindistan, Kore ve Vietnam gibi Birleşik Devletler'den başka ülkelerde doğan çocukların büyüme grafikleri, Center for Adoption Medicine gibi, ileriye dönük evlat edinilmiş ebeveynlere bilgi sunmada uzmanlaşmış web sitelerinden internet üzerinden elde edilebilir. Sağ kalabilen aşırı derecede prematüre çocukların (<1 kg), doğum ağırlıkları 1 kg'ın üzerinde olan çocukları asla yakalayamadığını düşündürülen kanıtlar vardır. Bu durumda, eğer standart BÇ grafikleri kullanılsa, birçok normal çocuk mikrosefaliye gözükür ve gereksiz tetkiklere maruz kalabileceklerdir. (Sheth RD, Mullett MD, Bodensteiner JB, Hobbs GR. Longitudinal head growth in developmentally normal preterm infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:1358–1361.)

Web siteleri:

<http://www.cdc.gov/growthcharts>
http://www.who.int/childdgrowthstandards/hc_for_age/en/index.html
<http://www.pediatrics.emory.edu/divisions/neurology/hc.pdf>
<http://www.adoptmed.org/topics/growth-charts.html>

2. Halka açık Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) veri tabanında mikrosefali gelişen genetik bozukluklar için 500'den fazla giriş vardır.

Web siteleri: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

3. GeneTests, mikrosefaliye neden olan genetik bozukluklar ve teyit edici genetik ve enzim testleri yapan laboratuvarların yönetimi için derlemeler sunan devlet destekli tıbbi genetik bilgi servisidir.

Web siteleri: <http://www.genetests.org>

4. Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformation (POSSUM) 1000 \$'a satın alınabilecek bir bilgisayar sistemidir. Çok sayıda malformasyon ve iskelet displazisinin eşlik ettiği kromozomal ve metabolik bozukluklar gibi 3000'den fazla sendrom hakkında bilgi içerir.

Web siteleri: <http://www.possu.net.au>

5. The London Dysmorphology Veri Tabanı, London Neurogenetik Veri Tabanı ve Dysmorphology Photo Library on

CD-ROM (2001, 3. baskı) 2 ayrıntılı veri tabanını ve ayrıntılı bir fotoğraf kütüphanesini tek bir CD-ROM'da bir araya getirmektedir, fiyatı 2495 \$'dır. Dismorfoloji veri tabanında 3400'den fazla nonkromozomal sendrom ve nöro-genetik veri tabanında yaklaşık 3300 nörolojik bozukluk vardır, kayıtlı kullanıcılar için online güncellemeler yapılmaktadır.

Web siteleri: <http://www.lmdatabases.com>

EK 3

MRG'ye dayalı mikrocefali sınıflaması*

1. Mikrocefali ve normal-ince korteks
 - a. Otozomal resesif mikrocefali
 - i. Otozomal resesif mikrocefali ve normal veya hafif kısa boy ve yüksek fonksiyon
 - (a) *MCPH1* mutasyonları
 - (b) *ASPM* mutasyonları
 - (c) *CDK5RAP2* mutasyonları
 - (d) *CENPJ* mutasyonları
 - ii. Otozomal resesif mikrocefali artı normal veya minör kısa boy ve çok kötü fonksiyon
 - (a) Ciddi mikrocefali—Amish tipi ölümcül mikrocefali (*SLC25A19* mutasyonları)
 - (b) Daha az ağır mikrocefali ve periventriküler nodüller heterotopi (*ARFGF2* mutasyonları)
 - (c) Daha hafif mikrocefali artı anormal frontal korteks ve ince korpus kallozum—Warburg mikro sendromu (*RAB3GAP* mutasyonları)
 - b. Aşırı mikrocefali artı simplifiye giral patern ve normal boy
 - i. Aşırı mikrocefali artı jejunal atrezi
 - ii. Mikrocefali artı pontoserebellar hipoplazi
 - c. Primer mikrocefali, aksi sınıflandırılmamış
2. Mikrolizensefali (aşırı mikrocefali ve kalın korteks)
 - a. MLIS artı kalın korteks (Norman-Roberts sendromu)
 - b. MLIS artı kalın korteks, ağır beyinsapı ve serebellar hipoplazi (Barth MLIS sendromu)
 - c. MLIS artı ağır, orantılı kısa boy—Seckel sendromu (*ATR* mutasyonu)
 - d. MLIS artı hafif orta kalınlıkta (6–8 mm) korteks, kallosal agezezi
3. Mikrocefali artı polimikrogiri veya diğer kortikal displaziler
 - a. Aşırı mikrocefali artı yaygın veya asimetric polimikrogiri
 - b. Aşırı mikrocefali artı ACC ve kortikal displazi

*Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. A developmental and genetical classifications for malformations of cortical development. *Neurology* 2005;65:1873–1887'den adapte edilmiştir.

Okur aynı zamanda, genetik testlerin klinik veya araştırma tabanında mevcudiyeti hakkında OMIM'in bağlantılı olduğu GeneTests'e (<http://www.genetests.org>) doğrudan başvurabilir.

EK 4

Primer mikrocefali sendromik sınıflaması ve eşlik eden genler*

- Otozomal resesif mikrocefali (OMIM 251200)
- MCPH1* (Microcephalin; 8p22-pter)
 - MCPH2* (19q13.1-13.2)
 - MCPH3* (*CDK5RAP2*; 9q34)
 - MCPH4* (15q15-q21)
 - MCPH5* (*ASPM*; 1q31)
 - MCPH6* (*CENPJ*; 13q12.2)
- Mikrocefali artı ağır IUGR
- ATR* Seckel sendromu
 - PCNT2* mikrocefalik osteodisplastik primordial küçükleme, tip 2; Seckel sendromu
- Mikrocefali artı simplifiye bir giral patern (OMIM 603802)
- Otozomal dominant mikrocefali (OMIM 156580)
- Amish ölümcül mikrocefali (OMIM 607196)
- Diğer genler

- AKT3* ağır postnatal mikrocefali
- SLC25A19* Amish ölümcül mikrocefali
- LIS1* lizensefali
- DCX* lizensefali (X-linked)
- SHH* holoprozensefali
- ZIC2* holoprozensefali
- TGIF* holoprozensefali
- SIX3* holoprozensefali
- DBÇR7* Smith-Lemli-Opitz sendromu
- CREBBP* Rubinstein-Taybi sendromu
- PAK3* X'e bağlı mental retardasyon
- NBS1* Nijmegen breakage sendromu
- MECP2* Rett sendromu (X-linked)

*Kalıtım otozomal resesiftir, aksi belirtilenler hariç. Veriler Mochida and Walsh²⁰; Alderton GK, Galbiati L, Griffith E, et al. Regulation of mitotic entry by microcephalin and its overlap with ATR signaling. *Nat Cell Biol* 2006;8:725–733; Bond J, Woods CG. Cytoskeletal genes regulating brain size. *Curr Opin Cell Biol* 2006;18:95–101; Woods CG, Bond J, Enard W. Autosomal recessive primary microcephaly (MCPH): a review of clinical, molecular, and evolutionary findings. *Am J Hum Genet* 2005;76:717–728.

Okur aynı zamanda, genetik testlerin klinik veya araştırma tabanında mevcudiyeti hakkında OMIM'in bağlantılı olduğu GeneTests'e (<http://www.genetests.org>) doğrudan başvurabilir.

18 Aralık 2008'de alındı. Son haliyle 7 Temmuz 2009'da yayına kabul edildi.

KAYNAKLAR

1. Leviton A, Holmes LB, Allred EN, Vargas J. Methodologic issues in epidemiologic studies of congenital microcephaly. *Early Hum Dev* 2002;69:91–105.
2. Opitz JM, Holt MC. Microcephaly: general considerations and aids to nosology. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1990;10:75–204.
3. Roche AF, Mukherjee D, Guo SM, Moore WM. Head circumference reference data: birth to 18 years. *Pediatrics* 1987;79:706–712.
4. Barkovich AJ, Ferriero DM, Barr RM, et al. Microlissencephaly: a heterogeneous malformation of cortical development. *Neuropediatrics* 1999;29:113–119.
5. Dobyns WB, Andermann E, Andermann F, et al. X-linked malformations of neuronal migration. *Neurology* 1996;47:331–339.
6. Woods CG. Human microcephaly. *Curr Opin Neurobiol* 2004;14:112–117.
7. Jackson AP, Eastwood H, Bell SM, et al. Identification of microcephalin, a protein implicated in determining the size of the human brain. *Am J Hum Genet* 2002;71:136–142.
8. Vargas JE, Allred EN, Leviton A, Holmes LB. Congenital microcephaly: phenotypic features in a consecutive sample of newborn infants. *J Pediatr* 2001;139:210–214.
9. Dolk H. The predictive value of microcephaly during the first year of life for mental retardation at seven years. *Dev Med Child Neurol* 1991;33:974–983.
10. Jaworski M, Hersh JH, Donat J, Shearer LT, Weisskopf B. Computed tomography of the head in the evaluation of microcephaly. *Pediatrics* 1986;78:1064–1069.
11. Ito M, Okuno T, Mikawa H. Computed tomographic study of children with microcephaly. *No To Hattatsu* 1989;21:440–444.
12. Steinlin M, Zurrer M, Martin E, Boesch CH, Largo RH, Böttschauser E. Contribution of MRI in the evaluation of microcephaly. *Neuropediatrics* 1991;22:184–189.
13. Sugimoto T, Yasuhara A, Nishida N, Murakami K, Woo M, Kobayashi Y. MRI of the head in the evaluation of microcephaly. *Neuropediatrics* 1993;24:4–7.

14. Pandey A, Phadke SR, Gupta N, Phadke RV. Neuroimaging in mental retardation. *Indian J Pediatr* 2004;71:203–209.
15. Custer DA, Vezina LG, Vaught DR, et al. Neurodevelopmental and neuroimaging correlates in nonsyndromal microcephalic children. *J Dev Behav Pediatr* 2000;21:12–18.
16. Wycliffe ND, Thompson JR, Holshouser BA, Ashwal S. Pediatric neuroimaging. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM. *Pediatric Neurology Principles & Practice*, Fourth edition. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006:167–202.
17. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology* 2005;65:1873–1887.
18. Laguna-Mallada P, Alonso-del Val B, Abio-Albero S, Peña-Segura JL, Rebage V, López-Pisón J. Microcephalus as the reason for visiting a regional referral neuropaediatric service. *Rev Neurol* 2004;38:106–110.
19. den Hollander NS, Wessels MW, Los FJ, Ursem NT, Niermeijer MF, Wladimiroff JW. Congenital microcephaly detected by prenatal ultrasound: genetic aspects and clinical significance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:282–287.
20. Mochida GH, Walsh CA. Molecular genetics of human microcephaly. *Curr Opin Neurol* 2001;14:151–156.
21. Abuelo D. Microcephaly syndromes. *Semin Pediatr Neurol* 2007;14:118–127.
22. Kelley RI, Robinson D, Puffenberger EG, Strauss KA, Morton DH. Amish lethal microcephaly: a new metabolic disorder with severe congenital microcephaly and 2-ketoglutaric aciduria. *Am J Med Genet* 2002;112:318–326.
23. Shevell M, Ashwal S, Donley D, et al. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2003;60:367–380.
24. Abdel-Salam GM, Halasz AA, Czeizel AE. Association of epilepsy with different groups of microcephaly. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:760–767.
25. Qazi QH, Reed TE. A problem in diagnosis of primary versus secondary microcephaly. *Clin Genet* 1973;4:46–52.
26. Berg AT, Levy SR, Novotny EJ, Shinnar S. Predictors of intractable epilepsy in childhood: a case-control study. *Epilepsia* 1996;37:24–30.
27. Chawla S, Aneja S, Kashyap R, Mallika V. Etiology and clinical predictors of intractable epilepsy. *Pediatr Neurol* 2002;27:186–191.
28. Aneja S, Ahuja B, Taluja V, Bhatia VK. Epilepsy in children with cerebral palsy. *Indian J Pediatr* 2001;68:111–115.
29. Watemberg N, Silver S, Harel S, Lerman-Sagie T. Significance of microcephaly among children with developmental disabilities. *J Child Neurol* 2002;17:117–122.
30. Croen LA, Grether JK, Curry CJ, Nelson KB. Congenital abnormalities among children with cerebral palsy: more evidence for prenatal antecedents. *J Pediatr* 2001;138:804–810.
31. Pharoah PO. Prevalence and pathogenesis of congenital anomalies in cerebral palsy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F489–443.
32. Laisram N, Srivastava VK, Srivastava RK. Cerebral palsy: an etiological study. *Indian J Pediatr* 1992;59:723–728.
33. Edebol-Tysk K. Epidemiology of spastic tetraplegic cerebral palsy in Sweden: I: impairments and disabilities. *Neuropediatrics* 1989;20:41–45.
34. Lubis MU, Tjipta GD, Marbun MD, Saing B. Cerebral palsy. *Paediatr Indones* 1990;30:65–70.
35. Suzuki J, Ito M, Tomiwa K, Okuno T. A clinical study of cerebral palsy in Shiga; 1977–1986: II: severity of the disability and complications in various types of cerebral palsy. *No To Hattatsu* 1999;31:336–342.
36. Shevell MI, Majnemer A, Morin I. Etiologic yield of cerebral palsy: a contemporary case series. *Pediatr Neurol* 2003;28:352–359.
37. Roboz P. Microcephaly. *Aust J Ment Retard* 1973;2:173–179.
38. Smith RD. Abnormal head circumference in learning-disabled children. *Dev Med Child Neurol* 1981;23:626–632.
39. Martin HP. Microcephaly and mental retardation. *Am J Dis Child* 1970;119:128–131.
40. Desch LW, Anderson SK, Snow JH. Relationship of head circumference to measures of school performance. *Clin Pediatr* 1990;29:389–392.



Editör'ün Yazarlara ve Okuyuculara Notu: *Neurology*[®] de Kanıt Seviyesi

15 Ocak 2009'da yayınlanacak ve klinik terapötik çalışmaları bildirecek *Neurology*[®]'ye Makale veya Klinik/Bilimsel Not yollayacak yazarlar çalışma tipini, primer araştırma konusunu ve (yukarıda) gösterilen sınıflama plan isteklerine göre her bir soruya den gelen kanıt düzeyini belirtmelidir. Kanıt düzeyini ilk başta yazarlar tayin ederken, son düzey yayından önce bağımsız bir ekip tarafından belirlenecektir. En son olarak, bu düzeyler gösterildiği gibi (aşağıda) klinik bakıma yönelik tavsiye sınıflarına aktarılabilir. Daha fazla bilgi için, lütfen *Neurology*[®]'de yayımlanan makalelere ve kanıt düzey sınıflamasının kullanımını hakkındaki edjtoryale bakınız.¹⁻³

1. French J, Gronseth G. Lost in a jungle of evidence: we need a compass. *Neurology* 2008; 71:1634–1638.
2. Gronseth G, French J. Practice parameters and technology assessments: what they are, what they are not, and why you should care. *Neurology* 2008;71:1639–1643.
3. Gross RA, Johnston KC. Levels of evidence: taking *Neurology*[®] to the next level. *Neurology* 2008;72:8–10.

Tedavi soruları için sınıflama plan gereksinimleri

Sınıf I. Temsili bir nüfusta, ilgilenilen bir müdahaleye yönelik bir randomize, kontrollü klinik çalışmada maskeli veya nesnel sonlanım değerlendirmesi. Sunulan ilgili bazal karakteristikler tedavi grupları arasında yeterince denktir veya farklılıklar için doğru istatistiksel düzeltme yapılmıştır.

Sınıf II. Temsili bir nüfusta, ilgilenilen bir müdahaleye yönelik bir randomize, kontrollü klinik çalışmada, Sınıf I'deki ölçüt a-e'den birini içermeyen maskeli veya nesnel sonlanım değerlendirmesi veya ileriye dönük bir kohort çalışması ile Sınıf I'deki b-e'yi karşılayan maskeli veya nesnel sonlanım değerlendirmesi. Sunulan ilgili bazal özellikler tedavi grupları arasında yeterince denktir veya farklılıklar için doğru istatistiksel düzeltme yapılmıştır.

Sınıf III. Temsili bir nüfusta, tüm diğer kontrollü çalışmalarda (iyi tanımlanmış doğal öykü kontroller veya kendi kontrolü gibi hareket eden hastalar dahil) sonlanım değerlendirmesi bağımsız yapılar veya nesnel sonlanım ölçümlerinden, bağımsız olarak elde edilir.

Sınıf IV. Konsensüs veya uzman görüşü gibi Sınıf I, II veya III ölçütlerine uymayan çalışmalar.

AAN tavsiye sınıflaması

A = Belli bir nüfusta belli bir soruna karşı yararlı, yararsız veya zararlı olduğu gösterilen (veya yararlı/prediktif veya yararsız/prediktif olduğu gösterilen) (Seviye A tutarlı en az 2 Sınıf I çalışma gerektirir.)

B = Belli bir nüfusta belli bir soruna karşı muhtemelen yararlı, yararsız veya zararlı (veya muhtemelen yararlı/prediktif veya yararsız/prediktif) (Seviye B en az 1 Sınıf I veya tutarlı en az 2 Sınıf II çalışma gerektirir.)

C = Belli bir nüfusta belli bir soruna karşı olası yararlı, yararsız veya zararlı (veya olası yararlı/prediktif veya yararsız/prediktif) (Seviye C en az 1 Sınıf II veya tutarlı en az 2 Sınıf III çalışma gerektirir.)

D = Veri yetersiz veya çelişkili; mevcut bilgiyle, tedavi (test, gösterge) kanıtlanmamış.