

Dr.ssa Chiara Melito
UOC Ginecologia e Ostetricia
Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma

Definizione

La microcefalia fetale è definita dalla maggior parte degli Autori come una circonferenza cranica (HC) **<-3 deviazioni standard (SD) per epoca gestazionale** [1]. Essa non rappresenta una diagnosi definitiva, bensì un segno ecografico che impone una valutazione esperta dell'anatomia intracranica al fine di escludere la presenza di malformazioni encefaliche. Alcuni Autori utilizzano il termine microcefalia quale sinonimo di **microencefalia**, in quanto, dal punto di vista biometrico, una testa di piccole dimensioni non può contenere un cervello di dimensioni normali [2].

Prevalenza

1,5-7,4 ogni 10.000 nati [3].

Eziologia

La microcefalia non necessariamente si associa ad anomalie intracraniche e, in tali circostanze, non necessariamente assume connotazioni patologiche. Nei casi in cui sono dimostrabili alterazioni strutturali dell'encefalo fetale, le cause possono essere riconducibili ad anomalie della proliferazione delle cellule neuronali (forma **premigratoria** o anomalie della proliferazione neuronale), ad anomalie della **migrazione neuronale** oppure ad anomalie correlate alla distruzione delle cellule neuronali (forma **postmigratoria**) [4]. La microcefalia **primaria** è di norma geneticamente determinata e conseguente ad **aneuploide** o **mutazioni genetiche a prevalente trasmissione autosomica recessiva** e comprende la microcefalia primaria ereditaria (MCPH) e i nanismi primordiali microcefalici (MPDs) [1].

La microcefalia può essere inoltre **secondaria** a fattori impattanti sulla proliferazione e migrazione neuronale oltre che sulla distruzione postmigratoria dei neuroni stessi. Tali fattori possono comprendere **infezioni congenite** (citomegalovirus, herpes simplex virus, virus della rosolia, toxoplasma gondii, varicella-zoster virus, HIV, treponema pallidum, Zika virus), **malattie metaboliche** (fenilchetonuria, carenza di 3-fosfoglicerato deidrogenasi, microcefalia letale Amish), **consumo materno di alcol, esposizione a radiazioni, metalli pesanti o sostanze chimiche tossiche** (arsenico o mercurio), **insufficienza placentare** [1,3].

Diagnosi

Il riscontro di una circonferenza cranica **<-3 SD per epoca gestazionale** è il parametro più frequentemente utilizzato per porre diagnosi di microcefalia. Altri potenziali segni ecografici che possono essere dimostrabili in condizioni patologiche sono rappresentati da **spazi subaracnoidei ampi** (Fig.1a, 1b), **irregolarità del profilo corticale** (Fig. 1b), **riduzione delle dimensioni dei lobi frontali, fronte sfuggente a livello del profilo fetale** [5].

La diagnosi differenziale della microcefalia comprende le craniosinostosi (es. deformazione acrocefalica del cranio) [6].

In assenza di reperti patologici associati anatomici/genetici/infettivi, essa può rappresentare una variante della norma su base familiare.

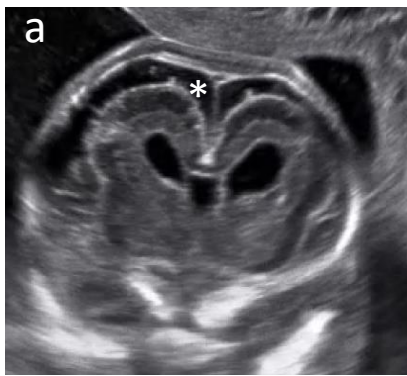


Figura 1

Management Ostetrico

Il riscontro di microcefalia impone l'invio in un centro di terzo livello per l'esecuzione di un'**ecografia di riferimento** (esame neurosonografico secondo i criteri stabili dalla SIEOG nel manuale metodologico). La valutazione deve iniziare con la **conferma dell'età gestazionale in accordo con le Linee Guida SIEOG**.

A fronte della possibile associazione tra microcefalia e infezioni endouterine, è opportuno eseguire screening infettivologico **TORCH** e anamnesi al fine di escludere la possibile esposizione a Zika Virus o ad altri agenti infettivi associati alla patologia [2]. A fronte del rischio genetico, è inoltre indicato discutere l'esecuzione di diagnosi prenatale invasiva per analisi CGH-array ed esoma previa consulenza genetica [2] [7].

L'anamnesi per escludere altri fattori di rischio per microcefalia deve comprendere: assunzione **di farmaci, abuso di alcol o altre sostanze ed eventuale esposizione ad altri teratogeni, patologie metaboliche materne, anamnesi familiare di consanguineità, malattie genetiche o figli con anomalie del neurosviluppo** [2].

Vi è inoltre indicazione ad imaging di II livello mediante **risonanza magnetica cerebrale** al fine di una più accurata caratterizzazione in particolare della corteccia cerebrale [2].

La diagnosi di microcefalia **non** comporta una **modificazione della condotta ostetrica standard** [7] e, nelle gravidanze che proseguono, devono essere pianificati **controlli ecografici seriati mensili**.

Nei casi in cui la paziente abbia espresso la propria decisione di interrompere la gravidanza, vi è indicazione ad eseguire **esame autoptico fetale** al fine di confermare i reperti prenatali e completare le indagini diagnostiche, anche al fine di stabilire il rischio di ricorrenza nelle gravidanze successive [3].

Counselling

La prognosi per un feto con microcefalia può variare da uno sviluppo normale a un ampio spettro di disabilità neurologiche: **ritardo mentale, ritardo dello sviluppo, epilessia, paralisi cerebrale, difetti audiologici e oftalmologici** [5].

Nei casi in cui siano presenti reperti ecografici **associati** (cerebrali o extra-cerebrali), indagini genetiche patologiche, infezioni intrauterine, vi è un rischio tangibile di prognosi è **sfavorevole** in termini di anomalie del neurosviluppo [2].

Diversamente, nei casi in cui la microcefalia rappresenti un reperto isolato e presente in altri individui della medesima famiglia (microcefalia **familiare**), la prognosi è generalmente **favorevole** [6].

Gli unici casi per i quali è stata proposta la possibilità di **trattamento prenatale** sono quelli associati a **errori congeniti del metabolismo**, come la fenilchetonuria materna o i disordini congeniti da deficit di serina [3].

Il rischio di ricorrenza in future gravidanze è dipendente dall'anomalia alla base della microcefalia.

Bibliografia:

- [1] Chien SC, Chen CP. Genetic Counseling of Fetal Microcephaly. J Med Ultrasound. 2024;32(1):1-7. Published 2024 Mar 21.
- [2] Haddad L, Hadi E, Leibovitz Z, Lev D, Shalev Y, Gindes L and Lerman-Sagie T (2024) Small size, big problems: insights and difficulties in prenatal diagnosis of fetal microcephaly. Front. Neurosci. 18:1347506.
- [3] De Bie I, Boucoiran I. No. 380-Investigation and Management of Prenatally Identified Microcephaly. J Obstet Gynaecol Can. 2019;41(6):855-861.
- [4] Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. Brain. 2012;135(Pt 5):1348-1369.
- [5] Guibaud L, Lacalm A. Diagnostic imaging tools to elucidate decreased cephalic biometry and fetal microcephaly: a systematic analysis of the central nervous system. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016;48(1):16-25.
- [6] Leibovitz Z, Lerman-Sagie T. Diagnostic approach to fetal microcephaly. Eur J Paediatr Neurol. 2018;22(6):935-943.
- [7] Nawathe A, Doherty J, Pandya P. Fetal microcephaly. BMJ. 2018;361:k2232. Published 2018 Jun 4.