

Asociaciones genéticas en la parálisis cerebral; un campo aún en estudio *Genetics associations in cerebral palsy; an issue still under study*

Nel Darío Lara Arroyo, Mauricio Arias Franco, Doris Valencia Valencia

RESUMEN

La parálisis cerebral (PC) es un trastorno motor de origen central con una presentación heterogénea, a la cual se le atribuye múltiples factores de riesgo; pero en realidad de su etiología es poco lo que se conoce. Los nuevos avances en genética como la secuenciación exómica y genómica, han permitido un mayor acercamiento a las asociaciones genéticas con la PC. Se han encontrado la participación de factores genéticos que parecen ser predisponentes y en otros casos mutaciones en genes que pueden ser potencialmente patógenos, relacionados también con otros trastornos neurológicos. La comprensión de la participación subyacente de factores genéticos en la presentación de la PC; ha permitido reevaluar los conceptos que existe acerca de la PC, así como la posibilidad de realizar una mejor clasificación de esta y un direccionamiento con mayor certeza de las alternativas terapéuticas, aunque aún falta profundizar en el papel causal de estos hallazgos en la PC. La investigación genética se convierte en una herramienta importante en pacientes con PC, en especial después agotar otras herramientas diagnósticas y se continúa el desconocimiento de su etiología.

Palabras clave: parálisis, cerebral, genética.

ABSTRACT

Cerebral palsy (CP) is a motor disorder of central origin with a heterogeneous presentation, which is attributed multiple risk factors; but in fact its etiology is little known. New advances in genetics as exome and genomic sequencing have allowed to be closer to the genetic associations with the PC. It have been found the involvement of genetic factors that appear to be predisposing and in other cases, mutations in genes that can be potentially pathogenic, also associated with other neurological disorders. Understanding the underlying genetic factors in the presentation of the PC; it have allowed reevaluate the concepts that exists about the PC as well as the possibility of a better classification of this, which enables routing the therapeutic alternatives with a greater certainty. Nevertheless there is still needs to know the causal role in the PC. Genetic research becomes an important tool in patients with PC, especially after exhausting other diagnostic tools and continuous lack of knowledge of its etiology.

Key words: palsy, cerebral, genetics.

Recibido:
5 de mayo de 2016

Aceptado:
25 de mayo de 2016

Autores:
Nel Darío Lara Arroyo
Residente de cuarto año de Medicina
Física y Rehabilitación, Universidad
Nacional de Colombia, Bogotá,
Colombia.

Mauricio Arias Franco
Residente de cuarto año de Medicina
Física y Rehabilitación, Universidad
Nacional de Colombia, Bogotá,
Colombia.

Doris Valencia Valencia
Médica epidemióloga-Especialista
en Medicina Física y Rehabilitación,
Universidad de Caldas, Universidad
Nacional de Colombia.
Profesora de la Universidad
Nacional de Colombia, Bogotá,
Colombia.
Especialista en Rehabilitación
Cardiopulmonar.
Médica fisiatra infantil, Fundación
Hospital la Misericordia.

Correspondencia:
dvalenciava@unal.edu.co

Conflictos de interés:
Ninguno

INTRODUCCIÓN

El término parálisis cerebral (PC) se refiere a un grupo de desórdenes no progresivos pero si cambiantes; del movimiento y postura, secundario a lesiones o anomalías que afecta un cerebro en desarrollo, el cual se puede acompañar por problemas de percepción, cognición, comunicación, epilepsia, y alteraciones musculoesqueléticas.¹ Se entiende el concepto de PC como un desorden neurológico, con una presentación heterogénea, al igual que sus posibles causas²; en la mayoría de los casos desconocidas pero con un amplio rango de factores asociados, como la asfixia perinatal, bajo APGAR al nacer, bajo peso³, género masculino, embarazo múltiple, infecciones intrauterinas, recién nacidos pre-términos.^{4,5} (ver tabla 1. Factores asociados, rx).

Recientes avances en secuenciación de nueva generación, la cual consiste en realización del total de la secuenciación del genoma, o la Secuenciación Exómica,⁶⁻⁹ (ver tabla 2) han permitido identificar la participación de factores genéticos en la presentación de la PC¹⁰. Tres décadas después de la primera descripción de la PC por el cirujano William John Little; en 1890 S. Freud, no estaba lejos de los conceptos actuales al afirmar que su etiología no sólo involucra la asfixia perinatal, sino que también contribuyen otros factores antes del nacimiento¹¹. En realidad la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es una causa poco común de PC¹². Se estima que la EHI puede causar PC en un 7 a 8 % de los casos, hasta un 20 %¹³. Y aun en estos casos ocasionales, se han identificado la influencia de factores genéticos. Notablemente se estima que de 2 nacidos a término por 1000 nacidos vivos, experimentan encefalopatía hipóxico-isquémica, pero solo 0.3 por 1000 de estos niños desarrollan algún evento neurológico significativo como la PC, y esta discrepancia parece estar causada por la susceptibilidad genética.¹²

A pesar que la PC es la primera causa de discapacidad infantil en el mundo, con una prevalencia de 2 a 2.5 x1000 nacidos vivos,

con un gran potencial de impacto en la calidad de vida y participación en sociedad de la población infantil¹⁴⁻¹⁶; su etiología continua siendo poco comprendida. La incidencia y la prevalencia de la PC, ha ido cambiando con el tiempo, debido a los avances en el cuidado perinatal y pediátrico^{17,18}. Por ejemplo la presentación clínica de la PC atetósica se ha modificado con el manejo adecuado del kernicterus, sin embargo estos avances en el cuidado perinatal han aumentado el número de supervivientes pre-términos y niños de bajo peso al nacer, lo que ha incrementado el riesgo de PC en países industrializados.¹⁹ Asimismo, a pesar del aumento del número de cesáreas, la gran mayoría innecesarias, los casos de PC se han mantenido estables en los últimos 50 años.^{20 2}

La amplia variedad de manifestaciones de la PC y su multicausalidad,²¹ puede resultar confuso, y dificultar el entendimiento de la PC como una enfermedad. Además que la definición diagnóstica deja a un lado qué tan temprano podemos hablar de PC en los niños. Algunos autores argumentan que el diagnóstico de PC no se puede hacer antes de los 18 a 24 meses, mientras que otros autores aseguran que en muchos casos, en especial en pacientes con manifestaciones severas, se puede detectar patrones motores y funcionales aberrantes, aun antes de los 6 meses de edad.²²⁻²⁴ Y de esto la importancia de un abordaje clínico, en el cual se detecte de una forma realista y objetiva las variaciones en el desarrollo motor temprano, que compromete el desarrollo funcional del niño y poder realizar una intervención terapéutica.^{19,25,26} Esta evaluación realista y objetiva, resulta de gran ayuda en especial en casos en el cual hay problemas para una adecuada caracterización del desarrollo motor²⁷ y es en estos casos donde se debe hacer un seguimiento estrecho, en servicios apropiados de neurodesarrollo, para evaluar su progreso, y eventualmente poder decidir si el estado clínico del niño corresponde a PC.^{19,27}

Dentro de los métodos diagnósticos además de la adecuada identificación temprana de alteración en los patrones motores, también se

encuentra la RNM cerebral, que resulta de gran ayuda además de aumentar la certeza diagnóstica, como herramienta para poder dar un mayor acercamiento del pronóstico de funcionalidad motora, así como el tipo de alteración motora que podrá desarrollar el niño de alto riesgo neurológico^{28,29}. El problema aparece cuando nos enfrentamos a un niño en el que se tiene sospecha de EHI con RNM cerebral normal, como ocurrió en el estudio de Breda C. Hayes del 2015¹³, que luego de revisar 88 pacientes con antecedente de EHI, en el 43% de los casos se encontró RNM cerebral normal de los cuales, se asegura que no van a desarrollar PC, pero si pueden tener retraso en el neurodesarrollo, o alguna alteración cognitiva, en el aprendizaje o comportamental.

Encontramos casos más complejos donde los pacientes no tienen factores de riesgo neurológico, con RNM cerebral normal, pero con una clínica clara de PC³⁰; el cual puede llegar a ser el 0,1% de todos los pacientes con PC, lo que se puede denominar PC idiopática^{22,31}. Convirtiendo a este último grupo de pacientes, en un desafío para el médico, un candidato blanco de cuestionamiento acerca de los posibles factores genéticos, y epigenéticos asociados a la PC.³²⁻³⁰ Por lo que alternativas genéticas como la secuenciación del exoma y genoma humano, pueden ser mayormente efectivas para un diagnóstico temprano que permita un manejo precoz de la PC.

En los últimos años con los avances en genética y epigenética; se han evidenciado factores que pueden contribuir al riesgo de PC, sugerido por el aumento de esta en grupos con consanguinidad alta, y riesgo familiar^{33,34} con genes candidatos que puede predisponer a parto pretérmino³⁵. El 1-2% de las PC (La gran mayoría de origen familiar), han sido ligadas a mutaciones genéticas^{20,36}.

Estudios recientes realizados por Shevell³⁷ et al y Djukic 2009³⁸, enfocados en la identificación de factores de riesgo prenatal o perinatal para PC, han contribuido a la identificación de posibles mecanismos patogénicos, para lo

cual ya se han identificado algunos factores epigenéticos donde su presencia disminuye el riesgo de desarrollar la enfermedad como la presencia del receptor Toll-like-4 (TLR-4) y otros que aumentan la susceptibilidad como polimorfismos en la *interleuquina-6 G-174C (rs1800795)*^{38,39} o en el gen promotor *interleuquina 1b*⁴⁰.

Algunos de los genes más estudiados en la incidencia de parálisis cerebral es el gen para la interleuquina 6 (IL6) es una citoquina pleiotrópica con varias actividades para regular la inflamación, y respuestas de la fase aguda, hematopoyesis, lesión isquémica y desarrollo cerebral^{41,42}. Los polimorfismos que involucran la regulación de la expresión de IL6 se han asociado a PC en su mayoría en niños con edad gestacional entre 32-36 semanas.³⁸ El gen también se ha relacionado con otras condiciones clínicas como la corioamnionitis y el parto pretérmino con riesgo de desarrollar leucomalacia periventricular (lesión cerebral que se relaciona a PC)⁴³. En esta circunstancia la IL6 parece tener una relación muy estrecha a la susceptibilidad para presentar PC⁴². En población caucásica también se han encontrado la asociación del polimorfismo (rs1800795) de IL6 con PC.^{39,44}

Pese a la asociación existente descrita entre polimorfismos en el gen de IL-6 y PC, es poco lo que se conoce del comportamiento genético en esta patología, los estudios existentes han encontrado relación de factores genéticos, dado por polimorfismos en factores pro inflamatorios (IL.6) en niños con factores de riesgo neurológico con parálisis cerebral.⁴⁴

Muchos estudios en los últimos 20 años y soportados por el grupo de la Dra. Novak en Australia²²⁻³³ confirman que el 20-25% de casos de parálisis cerebral moderada o severa se asocian con malformación congénitas del sistema nervioso central. Toda esta profundización de la etiología de la parálisis cerebral sugiere que el desarrollo temprano de anomalías juega un papel importante y significativo en la etiología de la parálisis cerebral. Basados en estos conceptos se han descrito e identificado una cantidad de causas y trastornos de etiología

genética presentes prenatalmente y asociados con parálisis cerebral.

Estudios genéticos demuestran, diagnóstico de parálisis cerebral³⁴ productos de la mutación de un gen único, con etiología monogénica, que se transmiten a la descendencia con un patrón de herencia mendeliano. Dentro de ellos también se encuentran varios síndromes metabólicos en los que se observa algún error bioquímico, generalmente una enzima defectuosa que actúa en algún paso del metabolismo de aminoácidos, hidratos de carbono o lípidos. En otros estudios se observa la aparición de parálisis cerebral. Algunas mutaciones encontradas:

- 603513 Parálisis cerebral espástica, simétrica autosómica recesiva. Es la más común (4%) de todos los casos de CP. Gen Locus: 2q21-q31.
- 605388 Parálisis cerebral atáxica, simétrica autosómica recesiva. Gen Locus: 9p12-q12.
Paraplejía familiar espástica 1 recesiva, ligada al cromosoma X, SPG1.
Lisencefalia ligada al cromosoma X. Gen Locus Xq22; Xq28.
- 224050 Síndrome de desequilibrio, DES.
- 251280 Microcefalia con cuadriplejía espástica.
- 251500 Macroftalmia y deficiencia mental.
- 224250 Desmielinización con ictericia.
- 237900 Hiperbilirrubinemia familiar neonatal.
- 309600 Retardo mental, ligado al X, con hipotonía.
- 605280 Paraplejía espástica 13, autosómica dominante, SPG13.

La contribución genética se puede valorar por análisis sistémico de copia de variantes, genes candidatos, secuenciación exómica, o

genómica¹⁰. En enfermedades como la PC donde no existe seguridad acerca de un gen candidato que explique la participación genética en el desarrollo de la enfermedad, es la secuenciación exómica o genómica el método que aportara la información necesaria para determinar la contribución genética y los factores epigenéticos que pueden modificar la expresión genética y la determinación fenotípica.^{7,30} Esto apoyado además con los recientes avances en la nueva generación de tecnologías que permiten un secuenciamiento rápido y costo - efectivo del genoma humano entero o secuenciación exómica.¹¹

G. McMichael y cols. en Australia llevaron a cabo la secuenciación exómica de 183 casos de pacientes con PC incluyendo ambos padres (98 casos), o un solo padre (67 casos) y 18 casos únicos (Sin ADN de los padres)²⁰. Se identificaron y validaron de novo 61 variantes proteicas en 46 de los 98 casos de los que se incluyeron ambos padres. Asimismo encontraron 10 mutaciones de novo en 10 genes estudiados previamente en otras enfermedades (TUBA1A, SCN8A, KDM5C), y 6 nuevos genes candidatos para PC (AGAP1, JHDM1D, MAST1, NAA35, RFX2 y WIP12). Además encontraron 4 variantes homocigotas en el cromosoma X en 2 genes patógenos (LICAM y PAK3) y 2 nuevos genes candidatos para PC (CD99L2 y TENM1). En este estudio en total 14% de los pacientes con PC cumplieron con criterios de tener una variante genética potencialmente patógena. La mitad fueron en nuevos genes.²⁰ La heterogeneidad genética pone en contexto la complejidad de la contribución genética en la PC, pero esto no implica que la identificación de estas asociaciones explique la causa de la PC.

El asociar estos hallazgos con el fenotipo de la PC con otras enfermedades, aumenta el interés en poder entender los alcances logrados con esta investigación, donde su identificación puede servir como marcadores pronósticos de la manifestación clínica y comorbilidades de la PC. Si se puede llegar a encontrar el valor pronóstico

de estas asociaciones, como el hallazgo del gen KDM5C asociado a déficit cognitivo, microcefalia, o mutaciones en el gen LICAM asociado a diplegia espástica, déficit cognitivo, agenesia del cuerpo caloso;²⁰ se lograría plantear estrategias en habilitación/ rehabilitación que sean genéticamente guiadas⁴⁵. Sin olvidar, además que algunos de estos hallazgos son comunes entre enfermedades, como en la epilepsia, desordenes del espectro autista y otras enfermedades neurológicas en las cuales se estima una frecuencia de causas genéticas alrededor del 15%.⁶

La secuenciación exómica y la posibilidad de analizar toda la información genómica, no solo ha permitido investigar pacientes con condiciones clínicas raras y complejas⁴⁶, sino poder darle una explicación al niño con diagnóstico de parálisis cerebral sin etiología clara que pueda tener asociaciones genéticas, posibilitando el direccionamiento en el estudio de posibles causas etiológicas. En algunos casos logrando agrupar fenotipos de la PC, como ocurre con la PC atáxica, en la cual se ha encontrado genes patógenos relacionados a un grupo de patologías denominado Ataxia Espinocerebelar, con una presentación congénita, de carácter no progresivo⁴⁷; lo que lleva a cuestionamientos acerca de lo que se conoce como PC, o en realidad estos avances en genética permiten un mayor entendimiento y una mejor clasificación de la Parálisis Cerebral^{12,20,47}.

Los recientes estudios son claros en decir que aún falta investigar el funcionamiento y la verdadera participación de estos genes y polimorfismos, para establecer el papel causal de estos genes patógenos putativos en PC; por medio de estudios funcionales, con modelos animales, moleculares y celulares, que aporte la evidencia de su patogenicidad. Por lo cual no se deben usar como screening o para una decisión clínica^{20,48}.

Cada vez se está más cerca de entender la PC, desde su naturaleza biológica, alejando la visión abstracta de su etiología,

fisiopatología, diagnóstico y pronóstico, lo que permitirá direccionar las alternativas terapéuticas con mayor precisión^{49,50}. Y quizás no muy lejos se logre entender la interacción entre la susceptibilidad genética tan heterogénea, con el entorno que involucra al niño aun antes de nacer^{16,45,51}, es decir la relación de los hallazgos genéticos encontrados con los factores de riesgo neurológicos que involucran no solo prematuridad, sino alimentación⁵², riesgo psicosocial¹⁶ entre otros aspectos que no solo influyen en la presentación de la PC sino en las comorbilidades que afectan potencialmente el pronóstico y calidad de vida⁵³, lo que parece ser la base de este complejo trastorno del neurodesarrollo llamado parálisis cerebral^{20,49}.

Glosario de términos

- TUBA1A: Tubulin alpha-1A chain.
- SCN8A: Sodium Channel, Voltage Gated, Type VIII Alpha Subunit.
- KDM5C: Lysine (K)-Specific Demethylase 5C.
- AGAP1: ArfGAP With GTPase Domain, Ankyrin Repeat And PH Domain 1.
- JHDM1D (KDM7A (Lysine (K)-Specific Demethylase 7A).
- MAST1: Microtubule Associated Serine/Threonine Kinase 1.
- NAA35 : N(Alpha)-Acetyltransferase 35, NatC Auxiliary Subunit.
- RFX2: Regulatory Factor X, 2 (Influences HLA Class II Expression).
- WIPI2 WD: Repeat domain phosphoinositide-interacting protein 2.
- LICAM L1: Cell Adhesion Molecule.
- PAK3: Protein (Cdc42/Rac)-Activated Kinase 3.
- CD99L2: CD99 antigen-like 2.
- TENM1: teneurin transmembrane protein 1.

REFERENCIAS

1. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47(April 2005):571-576. doi:10.1017/S001216220500112X.
2. MacLennan AH, Thompson SC, Gecz J. Cerebral palsy: causes, pathways, and the role of genetic variants. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(June):1-10. doi:10.1016/j.ajog.2015.05.034.
3. Platt MJ, Cans C, Johnson A, et al. Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (<1500 g) or born prematurely (<32 weeks) in 16 European centres: a data base study. *Lancet*. 2007;369(9555):43-50. doi:10.1016/S0140-6736(07)60030-0.
4. Jacobsson B, Hagberg G. Antenatal risk factors for cerebral palsy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18(3):425-436. doi:10.1016/j.bpobgyn.2004.02.011.
5. Fan HC, Ho LI, Chi CS, et al. Current proceedings of cerebral palsy. *Cell Transplant*. 2015;24(3):471-485. doi:10.3727/096368915X686931.
6. Erickson RP. The Importance of De Novo Mutations for Pediatric Neurological Disease—It's not all In Utero or Birth Trauma. *Mutat Res Mutat Res*. 2016. doi:10.1016/j.mrrev.2015.12.002.
7. Phimister EG, Biesecker LG, Green RC. Diagnostic Clinical Genome and Exome Sequencing. *N Engl J Med*. 2014;370:2418-2425. doi:10.1056/NEJMra1312543.
8. Hollegaard MV, Grauholm J, Nielsen R, Grove J, Mandrup S, Hougaard DM. Archived neonatal dried blood spot samples can be used for accurate whole genome and exome-targeted next-generation sequencing. *Mol Genet Metab*. 2013;110(1-2):65-72. doi:10.1016/j.ymgme.2013.06.004.
9. Ong FS, Lin JC, Das K, Grosu DS, Fan JB. Translational utility of next-generation sequencing. *Genomics*. 2013;102(3):137-139. doi:10.1016/j.ygeno.2013.04.012.
10. Shevell M, Dagenais L, Oskoui M. The epidemiology of cerebral palsy: New perspectives from a Canadian registry. *Semin Pediatr Neurol*. 2013;20(2):60-64. doi:10.1016/j.spen.2013.06.008.
11. Moreno-de-Luca A, Ledbetter DH, Martin CL. Genomic insights into the causes and classification of the cerebral palsies. *Lancet Neurol*. 2012;11(3):283-292. doi:10.1016/S1474-4422(11)70287-3.
12. Schaefer GB. Genetics Considerations in Cerebral Palsy. *Semin Pediatr Neurol*. 2008;15(1):21-26. doi:10.1016/j.spen.2008.01.004.
13. Hayes BC, Ryan S, McGarvey C, et al. Brain magnetic resonance imaging and outcome after hypoxic ischaemic encephalopathy. *J Matern Neonatal Med*. 2015;00(00):1-6. doi:10.3109/14767058.2015.1018167.
14. Eunson P. Aetiology and epidemiology of cerebral palsy. *Paediatr Child Heal (United Kingdom)*. 2012;22(9):361-366. doi:10.1016/j.paed.2012.05.008.
15. Krigger KW. Cerebral Palsy?: An Overview. 2006.
16. Hoon Jr. AH, Stashinko EE. Quality of life in adolescents with cerebral palsy. *Lancet*. 2015;385(9969):670-672. doi:10.1016/S0140-6736(14)61599-3.
17. Cans C, De-la-Cruz J, Mermet MA. Epidemiology of cerebral palsy. *Paediatr Child Health (Oxford)*. 2008;18(9):393-398. doi:10.1016/j.paed.2008.05.015.
18. Clark SL, Hankins GD V. Temporal and demographic trends in cerebral palsy - Fact and fiction. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(3):628-633. doi:10.1067/mob.2003.204.
19. Herskind A, Greisen G, Nielsen JB. Early identification and intervention in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57(1):29-36. doi:10.1111/dmcn.12531.
20. McMichael G, Bainbridge MN, Haan E, et al. Whole-exome sequencing points to considerable genetic heterogeneity of cerebral palsy. *Mol Psychiatry*. 2015;20(2):176-182. doi:10.1038/mp.2014.189.

21. Ku³ak W, Okurowska-Zawada B, Sienkiewicz D, Paszko-Patej G, Krajewska-Ku³ak E. Risk factors for cerebral palsy in term birth infants. *Adv Med Sci.* 2010;55(2):216-221. doi:10.2478/v10039-010-0030-7.
22. Novak I. Evidence-Based Diagnosis, Health Care, and Rehabilitation for Children With Cerebral Palsy. *J Child Neurol.* 2014;29(8):1141-1156. doi:10.1177/0883073814535503.
23. Hatakenaka Y, Kotani H. Pediatric Neurology Infant Motor Delay and Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations in Japan. *Pediatr Neurol.* 2016;54:55-63. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2015.09.008.
24. Pervin R, Ahmed S, Hyder RT, et al. Cerebral Palsy-An Update. 2013;5(1):293-296.
25. Livingston MH, Rosenbaum PL. Adolescents with cerebral palsy: stability in measurement of quality of life and health-related quality of life over 1 year. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50(9):696-701. doi:DMCN3053 [pii]\r10.1111/j.1469-8749.2008.03053.x.
26. Hadders-Algra M. *Early Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy.* Vol 5. Roberta Shepherd; 2014. doi:10.11604/pamj.2014.17.244.4157\r10.3389/fneur.2014.00185.
27. Majnemer A, Mazer B. New Directions in the Outcome Evaluation of Children with Cerebral Palsy. *Semin Pediatr Neurol.* 2004;11(1):11-17. doi:10.1016/j.spen.2004.01.003.
28. Waldman A, O'Connor E, Tennekoon G. Childhood multiple sclerosis: a review. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2006;12(2):147-156. doi:10.1002/mrdd.
29. Longo MG, Félix TM, Ashton-Prolla P, Vedolin LM. Brain Imaging and Genetic Risk in the Pediatric Population, Part 2: Congenital Malformations of the Central Nervous System. *Neuroimaging Clin N Am.* 2015;25(1):53-67. doi:10.1016/j.nic.2014.09.003.
30. Benini R, Dagenais L, Shevell MI. Normal imaging in patients with cerebral palsy: What does it tell us? *J Pediatr.* 2013;162(2). doi:10.1016/j.jpeds.2012.07.044.
31. novak I, Mcintyre S, Morgan C, et al. A systematic review of interventions for children with cerebral palsy: State of the evidence. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55(10):885-910. doi:10.1111/dmcn.12246.
32. Bash E. No Title No Title. *PhD Propos.* 2015;1. doi:10.1017/CBO9781107415324.004.
33. Costeff H. Estimated frequency of genetic and nongenetic causes of congenital idiopathic cerebral palsy in West Sweden. *Ann Hum Genet.* 2004;68(5):515-520. doi:10.1046/j.1529-8817.2004.00105.x.
34. Hemminki K, Li X SK et al. High familial risk for cerebral palsy implicates partial heritable aetiology. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2007;21:235-241.
35. Dizon-Townson DS. Preterm labour and delivery: A genetic predisposition. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2001;15 Suppl 2:57-62. doi:ppe008 [pii].
36. Hollegaard MV, Skogstrand K, Thorsen P, Nørgaard-Pedersen B, Hougaard DM, Grove J. Joint Analysis of SNPs and Proteins Identifies Regulatory IL18 Gene Variations Decreasing the Chance of Spastic Cerebral Palsy. *Hum Mutat.* 2013;34(1):143-148. doi:10.1002/humu.22173.
37. Shevell MI, Majnemer A, Morin I. Etiologic yield of cerebral palsy: A contemporary case series. *Pediatr Neurol.* 2003;28(5):352-359. doi:10.1016/S0887-8994(03)00006-7.
38. Djukic M, Gibson CS, Maclennan AH, et al. Genetic susceptibility to viral exposure may increase the risk of cerebral palsy. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 2009;49(3):247-253. doi:10.1111/j.1479-828X.2009.00999.x.
39. Khankhanian P, Baranzini SE, Johnson B a, et al. Sequencing of the IL6 gene in a case-control study of cerebral palsy in children. *BMC Med Genet.* 2013;14(1):126. doi:10.1186/1471-2350-14-126.
40. Antecedents H, Torres-merino S, Thompson-bonilla MR, Leon-chavez BA, Martinez-fong D, Gonzalez-barrios JA. Functional Polymorphism of the Interleukin-1beta

- Gene Promoter is Associated with Increased Risk for Cerebral Palsy in Mexican Children with Perinatal. 2015;4(1):1-7. doi:10.4172/2167-0897.1000167.
41. Hagberg H, Mallard C, Ferriero DM, et al. The role of inflammation in perinatal brain injury. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(4):192-208. doi:10.1038/nrneurol.2015.13.
 42. Chen M, Li T, Lin S, et al. Association of Interleukin 6 gene polymorphisms with genetic susceptibilities to spastic tetraplegia in males: A case-control study. *Cytokine.* 2013;61(3):826-830. doi:10.1016/j.cyto.2013.01.011.
 43. Kapitanovi?? Vidak H, Catela Ivkovi?? T, Joki?? M, Spaventi R, Kapitanovi?? S. The association between proinflammatory cytokine polymorphisms and cerebral palsy in very preterm infants. *Cytokine.* 2012; 58(1):57-64. doi:10.1016/j.cyto.2011.12.018.
 44. Wu D, Zou Y-F, Xu X-Y, et al. The association of genetic polymorphisms with cerebral palsy: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53(3):217-225. doi:10.1111/j.1469-8749.2010.03884.x.
 45. Berardi N, Sale A, Maffei L. Brain structural and functional development: Genetics and experience. *Dev Med Child Neurol.* 2015; 57(s2):4-9. doi:10.1111/dmcn.12691.
 46. Miyatake S, Matsumoto N. Genetics: Clinical exome sequencing in neurology practice. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(12):676-678. doi:10.1038/nrneurol.2014.213.
 47. Schnekenberg RP, Perkins EM, Miller JW, et al. De novo point mutations in patients diagnosed with ataxic cerebral palsy. 2015. doi:10.1093/brain/aww117.
 48. Landau YE, Lichter-Konecki U, Levy HL. Genomics in newborn screening. *J Pediatr.* 2014;164(1):14-19. doi:10.1016/j.jpeds.2013.07.028.
 49. Fleiss B, Gressens P. Tertiary mechanisms of brain damage: A new hope for treatment of cerebral palsy? *Lancet Neurol.* 2012; 11(6):556-566. doi:10.1016/S1474-4422(12)70058-3.
 50. Gonzalez FF, Ferriero DM. Therapeutics for neonatal brain injury. *Pharmacol Ther.* 2008;120(1):43-53. doi:10.1016/j.pharmthera.2008.07.003.
 51. Bjornsson HT, Daniele Fallin M, Feinberg AP. An integrated epigenetic and genetic approach to common human disease. *Trends Genet.* 2004;20(8):350-358. doi:10.1016/j.tig.2004.06.009.
 52. Rempel G. The Importance of Good Nutrition in Children with Cerebral Palsy. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2015;26(1):39-56. doi:10.1016/j.pmr.2014.09.001.
 53. Peterson MD, Gordon PM, Hurvitz EA. Chronic disease risk among adults with cerebral palsy: The role of premature sarcopenia, obesity and sedentary behaviour. *Obes Rev.* 2013;14(2):171-182. doi:10.1111/j.1467-789X.2012.01052.x.