

Macrocefalia y microcefalia

María Muñoz Cabeza⁽¹⁾, Mercedes López Lobato⁽¹⁾

⁽¹⁾ Servicio de Pediatría, Sección Neuropediatría, Hospital Infantil Virgen del Rocío

Muñoz Cabeza M, López Lobato M. Macrocefalia y microcefalia. Protoc diagn ter pediatr. 2022;1:125-133.



1. INTRODUCCIÓN

La medición del tamaño de la cabeza, es decir, el perímetro cefálico (PC), también llamado circunferencia occipitofrontal, constituye un paso importante en la valoración del crecimiento en los primeros años de vida.

Las desviaciones de crecimiento del PC pueden ser el primer indicio de un problema congénito, genético, adquirido o puede tratarse simplemente una variante de la normalidad sin repercusión en el desarrollo. La valoración del ritmo de crecimiento cefálico exige disponer de medidas seriadas de PC que dibujen la curva de crecimiento.

El crecimiento de la cabeza va a depender del crecimiento global del niño y de las modificaciones en el contenido de los componentes del cráneo (cerebro, sangre, líquido cefalorraquídeo, huesos, músculos y aponeurosis).

Para medir de forma correcta el PC, debe utilizarse una cinta métrica flexible pero no extensible. Esta se debe envolver alrededor de la circunferencia más amplia posible de la cabeza, usando como referencia la glabella y los arcos supraciliares en la parte anterior y la prominencia occipital en la parte posterior.

2. MACROCEFALIA

La macrocefalia se define como un crecimiento del perímetro cefálico por encima de dos desviaciones estándar (DS) para la media de edad, edad gestacional y sexo.

El tamaño de la cabeza guarda una íntima relación con:

- El volumen cerebral.
- Grosor de la sustancia gris y blanca.
- Volumen de líquido cefalorraquídeo (LCR).

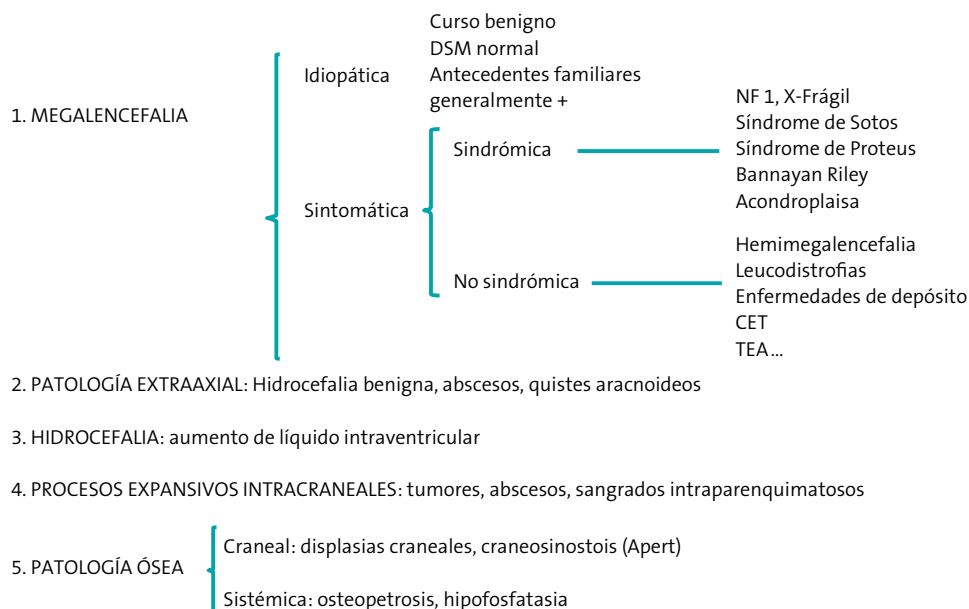
El PC no debe evaluarse como un parámetro aislado, sino que habría que correlacionarlo también con el crecimiento global del niño; asimismo, habría que compararlo con el tamaño cefálico de sus progenitores. En este contexto, hemos de tener en cuenta también la cronología en cuanto a consecución de hitos del desarrollo del niño (*en ocasiones el sostén cefálico de pacientes con macrocefalias familiares o constitucionales puede estar ligeramente retardado).

2.1. Etiopatogenia

La macrocefalia puede deberse a (**Figura 1**):

- Aumento anormal del volumen del cerebro (megalecefalia).

Figura 1. Etiologías de la macrocefalia



- Presencia de colecciones líquidas extra-cerebrales (aumento benigno del espacio extraaxial o hidrocefalia benigna del lactante, hematoma subdural crónico, quistes aracnoideos).
- Aumento anormal del contenido de LCR (hidrocefalia/ventriculomegalia).
- Presencia de lesiones ocupantes de espacio (tumores, abscesos...).
- Aumento del tamaño de la calota (displasias óseas...).

1. Megalencefalia (o aumento anormal del volumen del cerebro): puede ser idiopática (megalencefalia familiar) o patológica (sindrómica —ej. Síndrome (Sd) de Proteus, Bannayan-Ril, etc.— o no sindrómica —hemimegalencefalia, enfermedades de depósito, etc.—).

ca —hemimegalencefalia, enfermedades de depósito, etc.—).

2. Colecciones externas: la hidrocefalia benigna del lactante es la entidad más relacionada con el desarrollo de la macrocefalia. Parece que se debe a una disfunción transitoria en la absorción de LCR en espacios aracnoideos durante el primer año y medio de vida. Su curso suele ser benigno y en contadas ocasiones requerirá tratamiento neuroquirúrgico. Una ECO transfontanelar puede ser suficiente para su diagnóstico.

3. Aumento anormal del contenido de LCR (hidrocefalias, ventriculomegalias): la hidrocefalia es la dilatación activa del sistema ventricular secundario a la obstrucción del flujo de LCR, precisarán de

tratamiento neuroquirúrgico posterior (colocación de válvula de derivación ventriculoperitoneal o ventriculostomía endoscópica).

4. Lesiones ocupantes de espacio: en niños pequeños, con fontanela permeable, la manifestación única puede ser la macrocefalia rápidamente progresiva.

5. Aumento del tamaño de la calota craneal: pacientes con displasias óseas.

2.2 Manifestaciones clínicas

La clínica va a variar en función de la causa de la macrocefalia:

- **Asintomáticos:** la mayoría de los pacientes con macrocefalias constitucionales o familiares, así como las hidrocefalias benignas por acúmulo extraaxial de LCR.
- **Sintomáticos:** en otras ocasiones, presentarán signos de disfunción neurológica, como retraso global de desarrollo, discapacidad intelectual, autismo, hipotonía, movimientos anormales, crisis epilépticas u otras anomalías sistémicas, en función de la causa desencadenante de la misma. En procesos expansivos, los pacientes manifestarán clínica de hipertensión intracraneal (vómitos, cefaleas, alteración de pares craneales, ataxia, ojos en sol poniente, etc.).

2.3 Exploración

- Medición del PC y comprobación de la existencia de macrocefalia. Es necesaria la comparación con otras medidas previas, para ver la curva ascendente de la misma o la progresión, y somatometría del paciente.

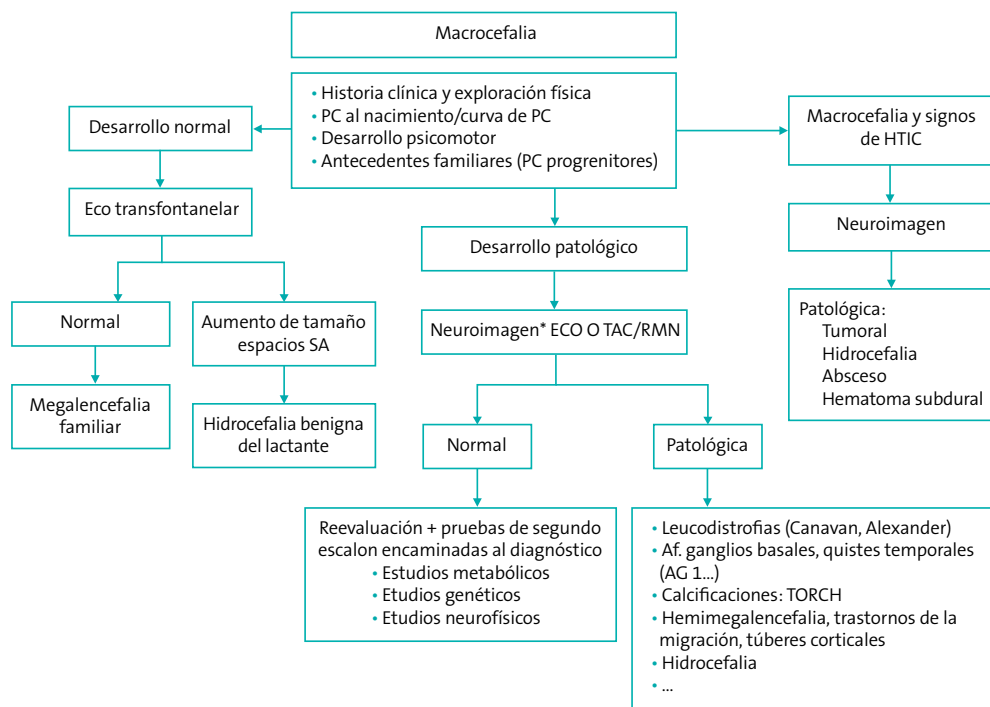
- Exploración física: observación general del niño, movimientos involuntarios, posturas distónicas, signos deficitarios en extremidades, etc. Conformación de la cabeza y búsqueda de asimetrías (escalones óseos) o crestas óseas. Detección de dismorfias o discromías que orienten hacia determinadas patologías sindrómicas, examen de pares craneales, tono muscular de extremidades y axial (intentando buscar asimetrías). Reflejos osteotendinosos, coordinación. Palpación abdominal: buscar masas, megalias, etc.

2.4 Pruebas complementarias (PPCC)

Dentro de los exámenes complementarios, dividiremos en exámenes rutinarios y otros exámenes etiológicos en busca del origen de la macrocefalia, en el caso de que obtengamos otros datos en la exploración del paciente (**Figura 2**).

- Pruebas de rutina
 - Ecografía transfontanelar: en pacientes con fontanela permeable (prueba principal que realizar y que en un alto número de pacientes será la única PPCC que precise).
 - Fondo de ojo.
 - Tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) craneal.
 - Dirigidas según sospecha clínica
- Hemograma y perfiles.
- Screening metabólico básico (aminoácidos, ácidos orgánicos, láctico, pirúvico...).

Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la macrocefalia



AG1: aciduria glutárica tipo 1; **ECO:** ecografía; **HTIC:** hipertensión intracraneal; **PC:** perímetro cefálico; **RMN:** resonancia magnética; **SA:** subaracnoides; **TAC:** tomografía computarizada; **TORCH:** toxoplasmosis, sífilis, rubeola, CMV y VHS.

– Mapa óseo (si sospecha de osteodistrofias o como estudio complementario en las mismas).

*en ocasiones, si se trata de una macrocefalia familiar, no será necesario la realización de ninguna PPCC.

– Glucosaminoglicanos/oligosacáridos urinarios.

– Estudios neurofisiológicos (PEV, EEG, ERG).

– Estudios genéticos: cariotipo, X-frágil, CGH array o, en el caso de que se sospeche una enfermedad determinada, NGS, paneles dirigidos o SANGER de gen único (si es una enfermedad monogénica).

2.5 Tratamiento

El tratamiento lo orientaremos en función de la causa de la macrocefalia; si, por ejemplo, se trata de una macrocefalia familiar o una hidrocefalia externa benigna del lactante, no precisarán tratamiento. En otros casos, se dirigirán en función de la causa, si hay posibilidad terapéutica (neuroquirúrgica, terapia farmacológica de la epilepsia, enzimática sustitutiva, etc.). Asimismo, se realizará de manera con-

mitante abordaje de consecuencias (discapacidad intelectual, déficits motores, etc.).

se a todo niño que presente una exploración neurológica alterada o retraso del desarrollo psicomotor.

3. MICROCEFALIA

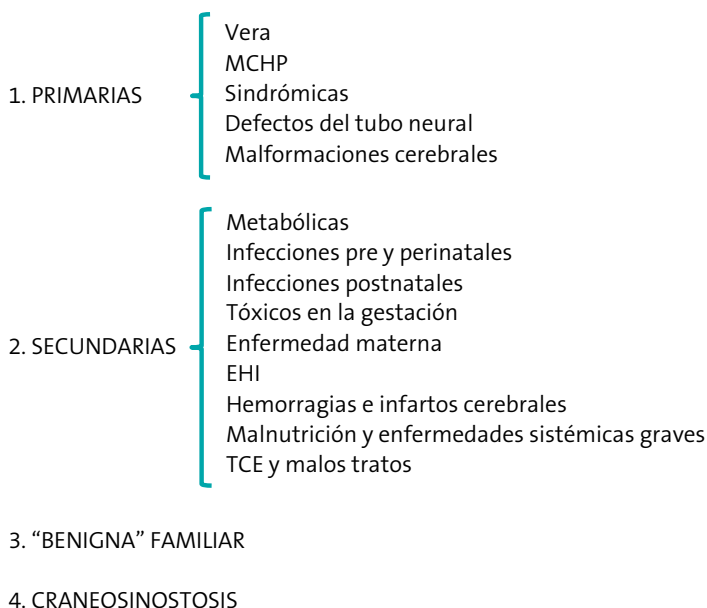
La microcefalia se define como un PC por debajo de 2 DE o más de la media para edad, sexo y edad gestacional. Sin embargo, la definición de microcefalia es algo controvertida, siendo considerada por otros autores por debajo de 3 DE. Otros introducen términos cualitativos como microcefalia «leve», en la que el PC está comprendido entre 2 y 3 DE y microcefalia «verdadera» o «severa», en la que está por debajo de 3 DE. Puede ser el primer signo de una enfermedad congénita, genética o adquirida. Por esto, es necesario medir el PC de forma rutinaria en los controles del niño sano entre el nacimiento y los 3 años. Además, debe medir-

3.1. Etiopatogenia

Existen dos mecanismos patogénicos principales (**Figura 3**):

- Anomalía del desarrollo cerebral secundario a un trastorno del desarrollo embrionario durante el período de inducción y migración neuronal. Se cree que este tipo de microcefalia es el resultado de una reducción del número de neuronas durante la neurogénesis. Se suele llamar **microcefalia primaria**.
- Lesión o daño a un cerebro previamente normal. Teóricamente, es debida a una reducción en el número de procesos dendríticos.

Figura 3. Etiologías de las microcefalias



cos y conexiones sinápticas. La microcefalia producida por este mecanismo se denomina **secundaria**.

3.2 Clasificación

- **Primarias:** comúnmente denominadas «congénitas». Cabe destacar que algunas causas de microcefalia que se clasifican dentro de este grupo desarrollarán una desaceleración del crecimiento craneal postnatal, como por ejemplo el Sd de Angelman o el Sd de Rett.
 - Microcefalia primitiva esencial o vera.
 - Microcefalia primaria hereditaria (MCPH 1-23).
 - Microcefalia sindrómica: cromosomopatías como el Sd de Down, Sd de Edwards, Sd de Patau, cromosoma 13 en anillo; otros síndromes genéticos como Sd de Aicardi-Goutières, Cockayne, Cornelia de Lange, Cri-du-chat, Mowat-Wilson, Rubinstein-Taybi, Seckel, Miller-Dieker, Smith-Lemli-Opitz, Williams Beuren, Wolf-Hirschhorn...
 - Defectos del tubo neural: anencefalia, hidranencefalia, encefalocele...
 - Malformaciones SNC: holoprosencefalia, lisencefalia, paquigiria, esquisencefalia, polimicrogiria...
- **Secundarias:** también denominadas «postnatales» o «adquiridas», aunque estos términos no son del todo correctos, ya que existen microcefalias secundarias que se encuentran presentes al nacimiento, por ejemplo, las causadas por infecciones prenatales.
 - Enfermedades metabólicas: fenilketonuria, aciduria metilmalónica, lipofuscinosis neuronal, ceroides, defectos del ciclo de la urea como la citrulinemia, enfermedades mitocondriales, defectos congénitos de la glicosilación...
 - Infecciones prenatales y perinatales: TORCH (toxoplasmosis, sífilis, rubeola, citomegalovirus, virus herpes simple), virus varicela zóster, virus Zika, virus de la inmunodeficiencia humana.
 - Infecciones postnatales: meningitis bacterianas, meningoencefalitis víricas, meningitis tuberculosa, abscesos cerebrales...
 - Exposición a tóxicos durante la gestación o enfermedad materna: trastorno del espectro alcohólico fetal, exposición a fármacos y otras drogas de abuso, fenilketonuria materna, anorexia nerviosa...
 - Encefalopatía hipóxico-isquémica.
 - Patología cerebrovascular.
 - Malnutrición severa.
 - Enfermedad sistémica grave (poliquistosis renal, insuficiencia renal, atresia de las vías biliares...).
 - Traumatismo craneal accidental o provocado/infligido.
- **Microcefalia «benigna» familiar:** no es clasificable dentro de ninguno de los dos grupos anteriores. Se presenta en niños con un PC entre 2 y 4 DE por debajo de la media, con madre y/o padres sanos con PC en percentiles similares. Estos pacientes no presentan

alteraciones en la exploración neurológica ni en el desarrollo psicomotor. Si existe discapacidad intelectual o trastorno del aprendizaje moderado/grave asociado, nos debemos replantear el diagnóstico.

- **Craneosinostosis:** se considera una entidad aparte, dado que su patogenia es debida a una limitación física del crecimiento del cerebro por el cierre precoz de las suturas.

3.3 Manifestaciones clínicas

Un PC inferior a 3 DE tiene un alto poder predictivo de déficit intelectual. Sin embargo, un PC entre -2 y -3 DE no siempre implica discapacidad intelectual. Su repercusión sobre la inteligencia parece depender de la extensión de los cambios patológicos de la estructura cerebral y/o de la naturaleza de la patología subyacente.

Además, según la etiología del proceso, pueden presentar otras manifestaciones clínicas: crisis epilépticas, parálisis cerebral, trastornos del movimiento, trastornos neurosensoriales, trastornos del neurodesarrollo, trastornos psiquiátricos, malformaciones viscerales, dismorfias y dificultades en la alimentación.

3.4 Exploración

Al igual que en el paciente con macrocefalia, es fundamental la medición del PC, valorar la evolución de la curva de crecimiento, correlacionarlo con las curvas antropométricas y con el PC de los progenitores; preguntar por los antecedentes prenatales y perinatales, así como enfermedades y hábitos tóxicos de la madre; valoración del desarrollo psicomotor y antecedentes familiares de consanguinidad, microcefalia o déficit intelectual (**Figura 4**).

Examen físico: observación de la actitud, movimientos, modo de relacionarse del paciente, explorar rasgos dismórficos, examen general (discromías, megalias), neurológico y oftalmológico (coriorretinitis, cataratas). Peso y talla (microcefalia simétrica o asimétrica).

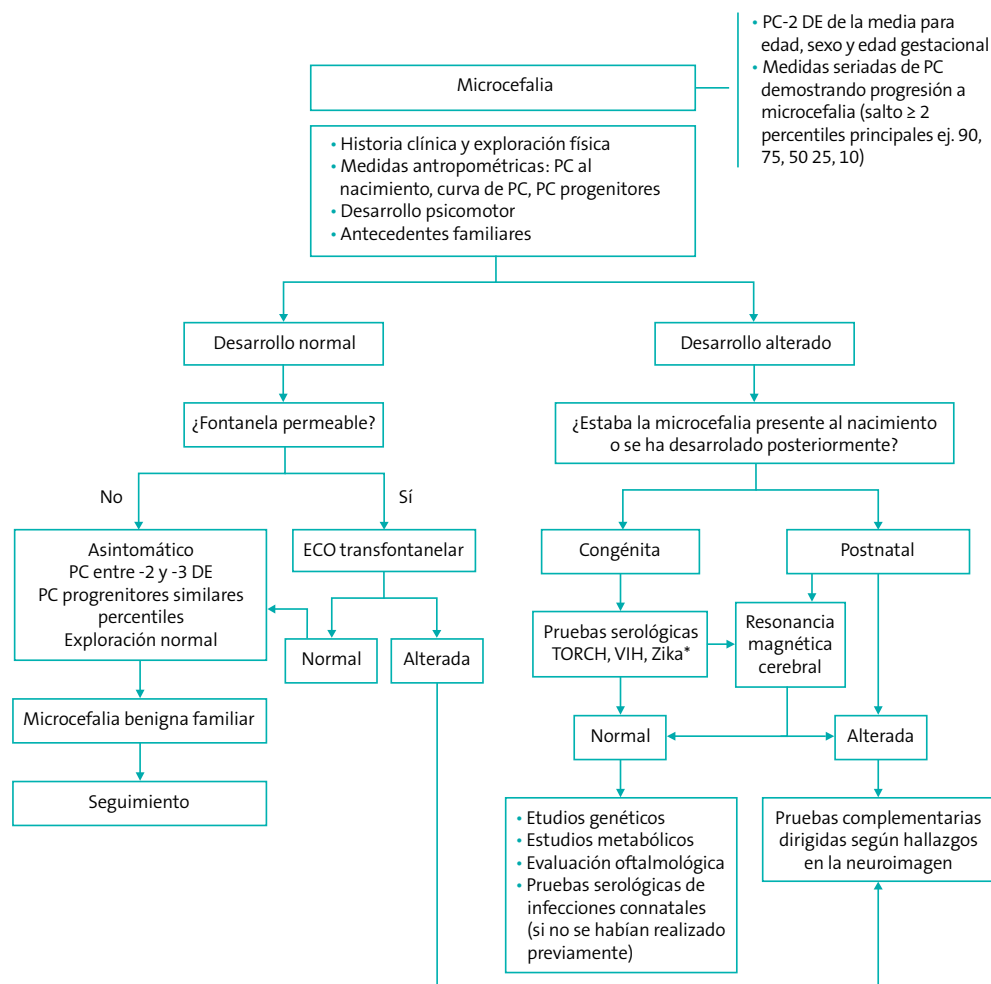
3.5 Pruebas complementarias

Estas pruebas estarán dirigidas según las manifestaciones clínicas, presencia de rasgos dismórficos, gravedad de la microcefalia, PC al nacimiento, curva de crecimiento y PC de los padres.

*Aquellos pacientes asintomáticos (tras hacer un seguimiento de su evolución), con microcefalia entre -2 y -3 DE, con influencia familiar, sin dismorfias y con exploración y desarrollo psicomotor normales, no precisan estudios adicionales. Estos pacientes entran en el diagnóstico de microcefalia benigna familiar.

- Neuroimagen: indicada en todos los pacientes que no entren en el diagnóstico de microcefalia benigna familiar.
 - Ecografía transfontanelar: pacientes con la fontanela anterior abierta. Es una prueba poco invasiva que permite evidenciar calcificaciones intracraneales, anomalías de la línea media y lesiones parenquimatosas.
 - Resonancia magnética craneal: es la prueba de elección. Es superior a las demás para detectar anomalías de la migración o sulcación, del tronco cerebral, fosa posterior y patología de la sustancia blanca.
 - TC craneal: es de elección en la craneosinostosis y sospecha de infección TORCH o por virus Zika, ya que es una prueba más

Figura 4. Algoritmo diagnóstico de la microcefalia



*Si proviene de una zona de riesgo.

DE: desviaciones estándar; ECO: ecografía; PC: perímetro cefálico; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

sensible para la identificación de microcalcificaciones y la estructura de los huesos del cráneo.

- Estudios serológicos TORCH: indicados en pacientes con retraso del desarrollo psico-

motor, neuroimagen sugestiva, signos y/o síntomas clínicos concordantes, alteración neurosensorial y/o antecedentes sugestivos de infección congénita. Carecen de valor cuando el paciente es mayor de 2 años. Ante la sospecha de infección congénita por cito-

megalovirus, puede ser útil el estudio por PCR en la muestra sobrante de sangre seca del cribado metabólico neonatal.

- Exploración oftalmológica.
- Estudios genéticos: el CGH array es la prueba de primera elección para diagnosticar las microcefalias, obteniendo mayor rendimiento diagnóstico en aquellos pacientes que presentan otras malformaciones congénitas o rasgos dismórficos. Otros estudios son: exoma clínico, exoma trío, paneles dirigidos, cariotipo si se sospecha una cromosomopatía o translocaciones balanceadas, o estudio de un gen único si se sospecha una enfermedad monogénica.
- Determinación de fenilalanina materna (en el caso de una microcefalia congénita).
- Cribado de enfermedad metabólica: aminoácidos, sulfitos en orina, ácidos orgánicos, lactato, piruvato y otros según sospecha.

3.6 Tratamiento

Al igual que en la macrocefalia, el tratamiento será multidisciplinar e irá dirigido en función de la enfermedad que origine la microcefalia y las complicaciones.

En el caso de la craneosinostosis, el tratamiento será neuroquirúrgico y tendrá como objetivos prevenir/tratar el aumento de la presión intracraneal, prevenir el compromiso visual y/o auditivo y mejorar la estética.

Además, es fundamental el apoyo y la ayuda a la familia. Es posible el consejo genético en pacientes que tengan un diagnóstico genético definitivo.

BIBLIOGRAFÍA

- Arroyo HA. Microcefalia. Medicina (B Aires). 2018;78: 94-100.
- Campistol J. Variaciones en el tamaño de la cabeza. Macrocefalia. Microcefalia. En: Neurología para Pediatras, 1.ª ed. Madrid. Editorial Médica Panamericana, 2011.
- Devakumar D, Bamford A, Ferreira MU, *et al.* Infectious causes of microcephaly: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:e1-e13.
- Gaona VA. Macrocefalia en la infancia. Medicina (B Aires). 2018;78:101-7.
- Gordon-Lipkin E, Gentner MB, German R, Leppert ML. Neurodevelopmental Outcomes in 22 Children With Microcephaly of Different Etiologies. *J Child Neurol.* 2017;32:804-9.
- Olney AH. Macrocephaly syndromes. *Semin Pediatr Neurol.* 2007;14:128-35.
- Orduna Martínez J, López Pisón J; Fundamentos de Patología Neuroquirúrgica para Pediatras, 2017.
- Rosman NP, Tarquinio DC, Datseris M, *et al.* Postnatal-onset microcephaly: pathogenesis, patterns of growth, and prediction of outcome. *Pediatrics.* 2011;127:665-71.
- Von der Hagen M, Pivarcsi M, Liebe J, *et al.* Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature. *Dev Med Child Neurol.* 2014;56: 732-41.
- Yılmazbaş P, Gökçay G, Eren T, Karapınar E, Kural B. Macrocephaly diagnosed during well child visits. *Pediatr Int.* 2018;60:474-7.

