

Macro- y microcefalia. trastornos del crecimiento craneal

Milagros Martí Herrero y José Carlos Cabrera López

Sección de Neuropediatría. Hospital Universitario
Materno-Infantil de Las Palmas

CONCEPTO

MACROCEFALIA: crecimiento anormal del perímetro cefálico (PC), estando éste **por encima de 3 desviaciones standard (DS)**, para la media de edad, sexo y edad gestacional.

MICROCEFALIA: crecimiento anormal del PC, estando este por debajo de 3 DS, para la media de edad, sexo y edad gestacional.

TRASTORNOS DEL CRECIMIENTO CRANEAL: anomalías en el tamaño craneal derivadas de alteraciones en los huesos craneanos, o en el sistema Nervioso Central, de carácter congénito o adquirido. En ellas se incluyen las craneostenosis, la macrocefalia, la microcefalia y otras alteraciones con deformidad craneal que alteran el perímetro cefálico.

Macrocefalia

ETIOLOGÍA

El crecimiento del cráneo está íntimamente relacionado con el crecimiento del cerebro y con la circulación del líquido cefalorraquídeo (LCR); cualquier entidad que condicione un aumento del tamaño del cerebro, o de la cantidad de LCR va a reflejarse en el tamaño del cráneo. Distinguiremos dos grupos, uno que abarca las macrocefalias producidas por patología cerebral y del LCR y otro que corresponde a las relacionadas con patología ósea craneal o generalizada.

1.-MACROCEFALIAS PRODUCIDAS POR PATOLOGÍA CEREBRAL Y DEL LCR

En ellas se encuadran:

1 a. Macrocefalias primarias, producidas por aumento del tamaño y peso del cerebro (mayor número o mayor tamaño de células nerviosas o *macroencefalia*). En ellas se encuadran la macroencefalia familiar (constitucional) y la hemimegalencefalia, que son de probable origen genético, por lo que también hemos incluido en este apartado a las *macrocefalias que forman parte del complejo sintomático de determinados síndromes genéticos*, como aparece en acondroplasia y otras displasias óseas, neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, cromosopatías y fragilidad del X, gigantismo cerebral (síndr. de Sotos), síndrome de Beckwith-Wiedemann y muchos otros.

1 b. Macrocefalias secundarias (también denominadas progresivas o evolutivas):

Tabla I. Tipos de macrocefalia según su etiología y patología

1. Macrocefalias producidas por patología del parénquima cerebral y del LCR

1a. Macrocefalias primarias	{	Constitucional Hemimegalencefalia Síndrome genético
1 b. Macrocefalias secundarias	{	Lesiones ocupantes de espacio Hidrocefalias y la macrocefalia por derrame benigno Depósito de sustancias

2. Macrocefalias secundarias a patología ósea

- 2 a. Craneal: cierre precoz suturas (no armónicas).
2 b. Sistémica: enfermedades óseas con macrocefalia.

• **Presencia de lesiones ocupantes de espacio como masas, colecciones, malformaciones vasculares intracerebrales, y otros como:** el hematoma subdural crónico, los quistes porencefálicos, los quistes aracnoideos, los tumores cerebrales, los hemangiomas y las malformaciones arteriovenosas).

• **Aumento del LCR** debido a dificultades en el drenaje, en la reabsorción o por hiperproducción de líquido cefalorraquídeo constituyendo el amplio capitulo de las hidrocefalias. Éstas pueden formar parte de síndromes malformativos cerebrales. Incluimos en este apartado la *macrocefalia por derrame benigno o hidrocefalia externa benigna*, que podemos encontrar en algunos lactantes con dilatación de los espacios subaracnoideos, y signos de hidrocefalia comunicante, pero sin apenas repercusión clínica. La etiología es poco clara, pero se postula que puede tratarse de un defecto de reabsorción del LCR. Probablemente

sea una variante de la hidrocefalia comunicante.

• **Depósito de sustancias anómalas** (enfermedades de depósito, metabolopatías...etc.), entre ellas la aciduria glutárica tipo I, la aciduria 3-metilglutacónica tipo I, algunos casos de déficit del complejo PDH y otras metabolopatías, algunas gangliosidosis, la enfermedad de Alexander, la enfermedad de Canavan, las histiocitosis, las mucopolisacaridosis, la mannosidosis y otras.

2.-MACROCEFALIAS SECUNDARIAS A PATOLOGIA ÓSEA:

2 a. Macrocefalia secundaria a patología ósea craneal:

• **Debido al cierre precoz de ciertas suturas**, lo que corresponde con deformidades craneales diversas.

2 b. Macrocefalia como participación craneal en procesos óseos sistémicos, como ocurre en la osteopetrosis, en el raquitismo, en la hipofosfatasa, en la osteogénesis imperfecta y otras.

CLÍNICA DE LAS MACROCEFALIAS:

La sintomatología va a ser variable en función a la naturaleza de la macrocefalia, así vamos a encontrar:

- Ausencia de síntomas en la macrocefalia constitucional y en la macrocefalia por derrame benigno.
- Retraso mental, convulsiones y hemiparesia en la hemimegalencefalia.
- Cefaleas, vomitos, irritabilidad, somnolencia, rechazo de la alimentación alteraciones en la marcha, déficits visuales, síndrome cerebeloso, alteraciones de pares craneales, edema de papila, déficits motores, convulsiones, en la hidrocefalia y lesiones ocupantes de espacio.
- Deterioro neurológico, retraso mental, distonía, convulsiones, alteraciones en la

marcha, alteraciones en el tono muscular, hepatoesplenomegalia, alteraciones psicológicas, convulsiones y fenotipo atípico en las producidas por deposito de sustancias anómalas.

- Retraso mental, manchas acrómicas y de café con leche, fenotipo especial, alteraciones psicológicas, y macrosomía de las que forman parte determinados síndromes de carácter genético.
- Deformidad craneal variable según la sutura afecta, signos de hipertensión endocraneal, y pérdida visual en las craneostenosis.
- Síntomas generales, vómitos, escasa ganancia ponderal, anemia, deformidades esqueléticas y alteraciones bioquímicas en las enfermedades óseas sistémicas.

EXAMEN CLÍNICO

- **Exploración del cráneo:** que comprenderá la medida correcta del PC y la comprobación de percentiles; la valoración de la configuración del cráneo,

Tabla II. Diagnóstico diferencial de las macrocefalias

TIPO	PC nacer	Ritmo aumento	Síntomas	Evolución	Diagnóstico etiológico
CONSTITUCIONAL	↑	Normal	No	Buena	Estudios normales ↑ PC familiar
HIDROCEFALIA	N ó ↑	Acelerado	Hipert.Endocran	Variable	TAC, RM + o
LES. OCUP. ESPACIO	N	Acelerado	Signos neurolog.	Variable	TAC, RM +
DEPOSITO SUSTANC.	N ó ↑	Progresión lenta	Signos neurolog.	Variable	Ex complement +
CRANEOESTENOSIS	N	Acelerado, Asimétrico	Escasos	Buena	RX de cráneo
PATOLOGIA ÓSEA GENERALIZADA	N ó ↑	Lento	Generales	Variable	Rx esqueleto +

la auscultación del mismo, y la palpación de suturas y fontanelas (según edad).

- **Exploración neurológica habitual**, con la valoración de la actitud, sensorio, movilidad, fuerza, tono, coordinación, marcha, sensibilidad, observación de movimientos anormales, déficits sensoriales, valoración de los pares craneales, presencia de signos meníngeos, estado de los reflejos etc.
- **Exploración general pediátrica** valorando anomalías fenotípicas sugestivas de procesos genéticos, alteraciones cutáneas, presencia de hepatosplenomegalia, soplos cardiacos, olor corporal y de la orina, obtención de otros per-

centiles de crecimiento, medida de la presión arterial etc.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS ANTE MACROCEFALIA

El estudio se realizará en base a los datos clínicos. Si hay sospecha fundada de macrocefalia constitucional, no se efectuarán estudios sofisticados (sólo los rutinarios). En las macrocefalias de origen no determinado se ha de efectuar *de una forma escalonada* y según hallazgos los siguientes exámenes:

- Ecografía transfontanelar si es posible (fontanela abierta)
- Fondo de ojos
- TAC y/o RM craneal.

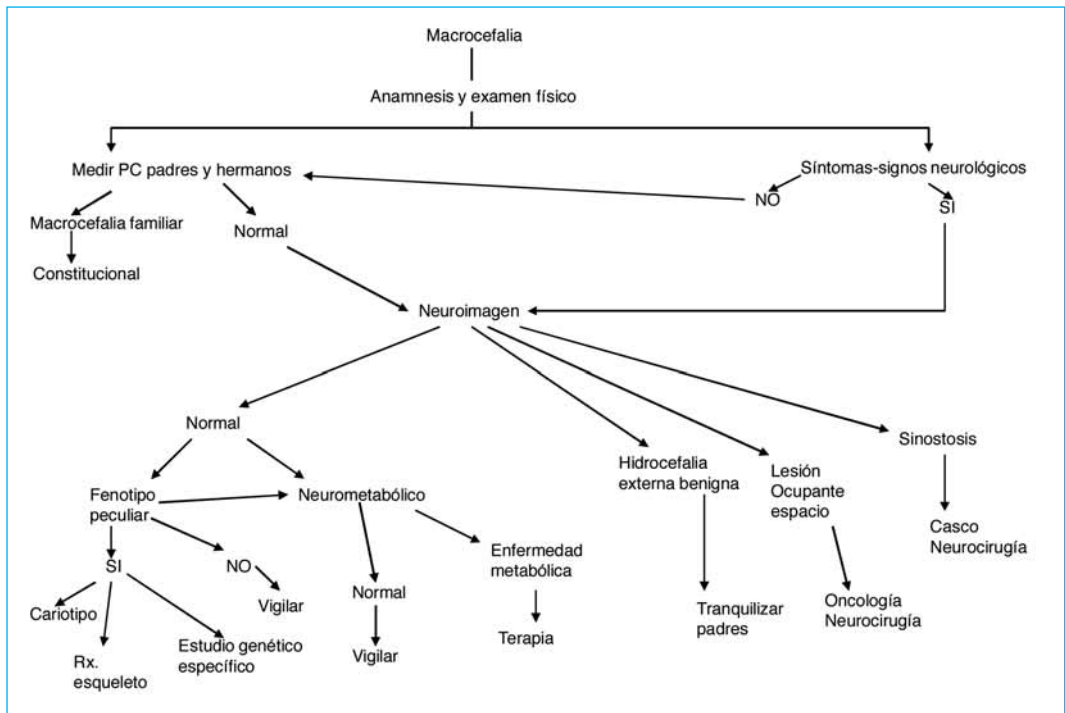


Figura 1. Algoritmo de actuación diagnóstica y terapéutica ante macrocefalia

- Rx de cráneo y de esqueleto.
- Hemograma, bioquímica sanguínea general, determinación de aminoácidos y ácidos orgánicos en sangre, orina y LCR.
- EEG, PEV y velocidad de conducción nerviosa.
- Estudio de cariotipo, investigación de la fragilidad del cromosoma X y estudio molecular específico (si procede).
- Mucopolisacaridos y oligosacaridos en orina.
- Punción de médula ósea, útil en el diagnóstico de varias tesarismosis.
- Determinación enzimática determinada (en casos de sospecha de enfermedad de depósito, metabólica etc.) en leucocitos, o fibroblastos.

TRATAMIENTO

Las medidas terapéuticas que se aplicarán serán variables según la naturaleza y origen de la macrocefalia. En el caso de estar ante una macrocefalia constitucional y en la hidrocefalia externa benigna, nos limitaremos a *tranquilizar a la familia*. Se indicará *tratamiento quirúrgico* si existe una hidrocefalia o una lesión ocupante de espacio. Se hará un *tratamiento dietético* restrictivo de proteínas, y *sustitutivo enzimático* si existe una enfermedad metabólica que lo requiera.

Estará indicado el *trasplante de médula ósea* (TMO) si se detecta una enfermedad de depósito o degenerativa susceptible del mismo. *Antiepilépticos* si existen convulsiones, así como medidas de *Rehabilitación, Estimulación, Educación especial, medidas ortopédicas y el apoyo social* necesario según la sintomatología acompañante. Es posible el consejo genético en algunos casos.

Microcefalia

ETIOLOGÍA

El crecimiento craneal está íntimamente ligado al crecimiento cerebral, así un deficiente crecimiento cerebral, bien primario (enfermedades cerebrales primarias) o una detención del crecimiento secundaria a procesos intercurrentes, va a condicionar la presencia de una **microcefalia por microencefalia**. En ambos casos la microcefalia puede ser armónica si se asocia a retraso del peso y la talla. La **microcefalia primaria** está presente al nacimiento constituyendo un trastorno del desarrollo cerebral estático, mientras que la **microcefalia secundaria** se presenta de forma postnatal y suele implicar un carácter progresivo. Así, las microcefalias se pueden clasificar según la Tabla III:

Tabla III. Tipos de microcefalia según su etiología y patología

1. Microcefalia por defecto primario desarrollo cerebral.
2. Microcefalias secundarias a detención del crecimiento cerebral por:
 - Agentes nocivos fetales.
 - Infecciones prenatales.
 - Infecciones posnatales.
 - Otras agresiones y enfermedades.
 - Cierre precoz de todas las suturas craneales, presente al nacimiento

1.- Defecto primario en el desarrollo cerebral, con menor número y tamaño de las células nerviosas, de carácter genético. En ellas se encuadran:

- Microcefalia Primitiva Esencial o Vera
- Microcefalia Primaria Autosómica Recesiva
- Malformaciones Cerebrales
- Trastornos Cromosómicos:
 - Síndromes de Down, de Edwards, de Patau y otros
- Síndromes Genéticos:
 - Síndromes de Seckel, de Cornelia de Lange, de Smith-Lemli-Opitz, de Rett*, de Angelman, y otros.
- Trastornos en la migración neuronal

2.- Microcefalia secundaria a detención del crecimiento cerebral

2a- Efectos de agentes nocivos fetales. Entre ellos, las radiaciones, la ingesta de tóxicos, determinadas en enfermedades maternas, la fenilcetonuria materna y otras.

2b. Infecciones prenatales. Debidas a rubeola, varicela, herpes, citomegalovirus, toxoplasmosis, sífilis y otras.

2c. Infecciones postnatales. Subsiguientes a meningoencefalitis víricas, meningitis bacterianas, meningitis tuberculosa, abscesos cerebrales etc.

2d. Otras situaciones

Encefalopatía hipóxico-isquémica

Asfixia por inmersión

Deshidratación hipo o hipernatrémica

Hipoglucemia

Acción de tóxicos

Malnutrición

Aminoacidopatías y acidurias orgánicas

Enfermedades peroxisomales

Enfermedades mitocondriales

Traumatismos craneo-encefálicos

* La microcefalia en el s. de Rett se instaura a partir de los 6 meses de vida. Al nacimiento el perímetro cefálico es normal.

3.- Cierre precoz de todas las suturas craneales y presente al nacimiento

Es la única situación en que el cierre precoz de suturas se manifiesta por una microcefalia.

CLÍNICA DE LAS MICROCEFALIAS

El síntoma común prácticamente a todas las microcefalias es el *retraso mental*, salvo en algunos casos de microcefalia familiar.

En el año 1998 Jackson tras el descubrimiento del gen MCPH1 desglosa del término microcefalia vera el amplio fenotipo de la *Microcefalia Primaria Autosómica Recesiva (MCPH)* que consta en la actualidad de los siguientes elementos: 1º Microcefalia congénita con 4 desvíos standard por debajo de la media para edad y sexo; 2º Retraso mental sin otros hallazgos neurológicos (como espasticidad, convulsiones o deterioro cognitivo, aunque las crisis no excluyen el diagnóstico) y 3º En la mayoría de los casos el peso y la talla son normales, así como la TAC y el cario-

tipo, pero en los casos de mutaciones MCPH1 podemos encontrar disminución de la talla y heterotopias periven-triculares en la RMN. Se han descubierto 7 loci y 4 genes de esta rara entidad.

Dependiendo de la etiología del proceso pueden aparecer otros síntomas:

- Convulsiones
- Trastornos neurosensoriales (ceguera, sordera)
- Trastornos psicológicos
- Malformaciones viscerales
- Alteraciones tono muscular
- Fenotipo atípico
- Defectos motores
- Dificultades en la alimentación
- Trastornos del movimiento

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la microcefalia se hace al comprobar que *la medida del PC está por debajo de 3 DS de la normalidad.* (Es esencial medir el PC a padres y hermanos). El diagnóstico etiológico se hará en función a los datos de la *historia clínica, los antecedentes, la sintomatología presente y tras los hallazgos de las exploraciones complementarias.*

EXAMEN CLÍNICO

- Exploración del cráneo que comprenderá la medida correcta del PC y comprobación de percentiles; la valoración de la configuración del cráneo y la palpación de suturas y fontanelas (según edad).
- Exploración neurológica habitual, con la valoración de la actitud, sensorio, movilidad, fuerza, tono, coordinación,

Tabla IV. Diagnóstico diferencial y etiológico de las microcefalias

TIPO	PC nacer	Ritmo aumento	Síntomas	Evolución	Diagn. etiológico
Defecto primario del desarrollo	↓	Escaso o nulo	Retraso mental, Fenotipo atípico, Convulsiones	Mala	Ex. complement. confirmativos
Secundario a agentes nocivos	↓	Escaso o nulo	Retraso mental, Convulsiones	Estable	Ex. complement. confirmativo
Secundario a infecc. prenatales	↓	Escaso o nulo	Retraso mental, Convulsiones, Cataratas, Cardiopatía	Estable	Ex. complement. confirmativos
Secundario a infecc. prenatales	N	Nulo	Retraso mental, Convulsiones, Hipoacusia Déficit motores	Estable	Antecedentes +
Detención crecim. múltiples factores	N	Nulo	Retraso mental, Convulsiones, Déficit motores	Estable	Ex. complement. confirmativos

- marcha, sensibilidad, presencia de movimientos anormales, déficits sensoriales, valoración de los pares craneales, estado de los reflejos etc.
- Exploración general pediátrica, valorando anomalías fenotípicas sugestivas de procesos genéticos, presencia de hepatoesplenomegalia, soplos cardiacos, defectos visuales y auditivos, obtención de otros percentiles de crecimiento etc.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

El estudio se realizará *en base a los datos clínicos*. El estudio se ha de efectuar de una forma escalonada y según hallazgos se solicitarán los siguientes exámenes:

- Ecografía transfontanelar si es posible (fontanela abierta).
- TAC con ventana ósea y/o RM craneal.
- Fondo de ojos.
- Hemograma, bioquímica sanguínea general.
- Serología vírica.
- Serología TORCH
- Rx. de esqueleto.
- EEG, PEV y velocidad de conducción nerviosa.
- Aminoácidos y ácidos orgánicos en Sangre, Orina y LCR.

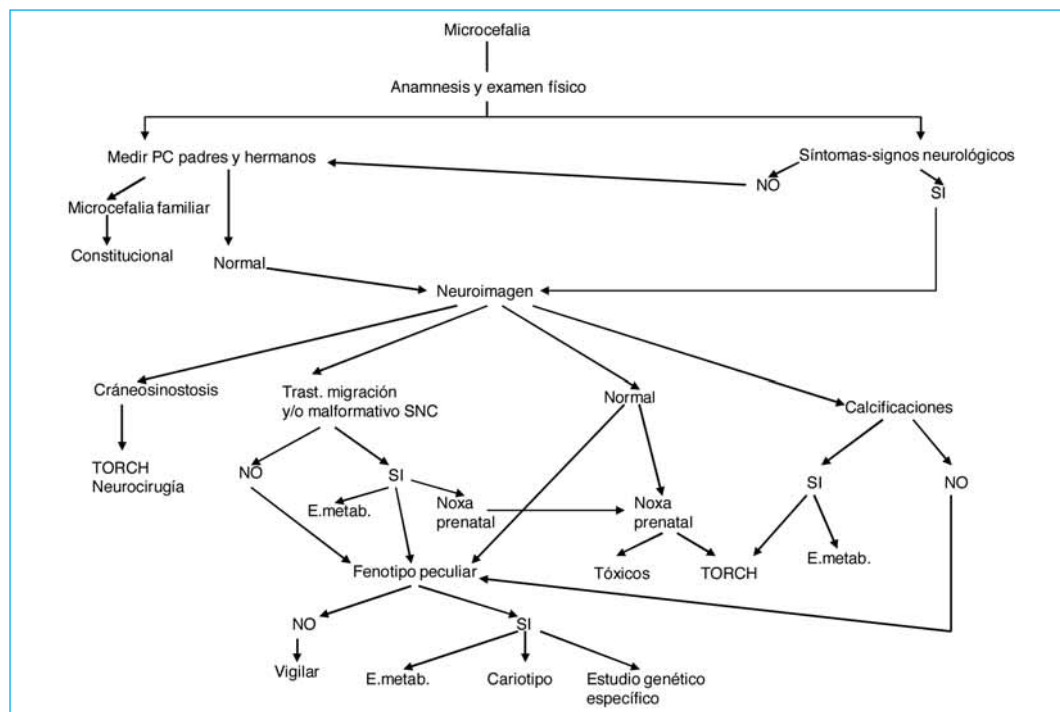


Figura 2. Algoritmo diagnóstico y terapéutico en microcefalias

- Estudio de cariotipo, y estudio molecular específico (si procede).
- Determinación enzimática determinada (en casos de sospecha de enfermedad de depósito, metabólica etc.) en leucocitos, o fibroblastos.

TRATAMIENTO:

El tratamiento se limita a medidas sintomáticas, a base de rehabilitación, estimulación, educación especial, y si existen convulsiones se administrarán antiepilépticos. Tratamiento quirúrgico para la corrección de defectos añadidos y sin olvidar el apoyo social y humano a la familia. Es posible el consejo genético en algunos casos.

BIBLIOGRAFIA

1. Aicardi J. Diseases of the Nervous System in Children. 3ª edición. London: MacKeith Press, 1998. p 144-149.
2. Fejerman N, Fernández Álvarez E. Neurología Pediátrica. 2ª edición. Buenos Aires: Panamericana, 2007. p 285-286 y 880-881.
3. Swaiman K, Wrigh P. Neurología Pediátrica. Principios y prácticas. 2º edición trad. española. Iberoamericana 1996. tomo 1: 213-221.
4. Gómez M, Montilla J, Nieto Barrera M. Neurología y Neuropsicología clínica. Jaén: So-proarga 1995. p 896, 1147, 1227, 1186-1189.
5. Bruce O, Berg M. Principles of Child Neurology. New York: Mac Graw-Hill, 1995. p 668-674.
6. De Meyer W. Megalencephaly in children. Clinical syndromes, genetic patterns and differential diagnosis from other causes of megalencephaly. Neurology 1972; 22: 634.
7. Harlam RHA. Microcephaly. Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: Elsevier. 1987. p 267-284.
8. 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.
9. Jackson AP, Mchale DP, Campbell DA, Jafr H, Rashid Y, Mannan J, Karbani G, Corry P, Levene MI, Mueller RF, Markham AF, Lench NJ, Woods CG. Primary autosomal recessive microcephaly (MCPH1) maps to chromosome 8p22-pter. Am J Hum Genet 1998; 63:541-546.