

# Alteraciones del perímetro craneal: microcefalia y macrocefalia

J.J. García Peñas, F. Romero Andújar\*

Sección de Neurología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. \*Servicio de Pediatría. Hospital San Rafael. Madrid

## Resumen

Los volúmenes de los 3 compartimentos que están dentro del cráneo (cerebro, líquido cefalorraquídeo y sangre) determinan el tamaño del cráneo durante la infancia. La expansión de uno de los compartimentos se realiza a expensas de los otros. De este modo, el volumen y la presión intracraneales permanecen constantes. El contenido del cráneo determina su forma y ésta se ve influenciada a su vez por la acción de fuerzas externas que moldean el hueso craneal.

La microcefalia se define como la presencia de un perímetro craneal menor de dos desviaciones *standard* por debajo de la media. Un perímetro craneal bajo indica un cerebro pequeño (microencefalia). Es fundamental distinguir las formas primarias y secundarias de microcefalia. La microcefalia primaria agrupa aquellas situaciones en las que el cerebro es pequeño y no completó su normal desarrollo embrionario por causa de factores genéticos, cromosómicos y malformativos; o bien, por el efecto de patologías ambientales intraútero. La microcefalia secundaria implica que el cerebro completó un desarrollo embrionario normal, pero luego sufre un daño difuso y se altera su crecimiento evolutivo. En este segundo grupo, se incluyen procesos vasculares prenatales tardíos, patología perinatal diversa y enfermedades sistémicas postnatales.

La macrocefalia se define como el aumento del perímetro craneal en más de dos desviaciones *standard* por encima de la media. Las causas de macrocefalia incluyen exceso de volumen de líquido cefalorraquídeo intracraneal (hidrocefalia), aumento de tamaño del cerebro (megalencefalia), engrosamiento de la calota craneal y presencia de colecciones líquidas en los espacios subdurales o epidurales. Un gran porcentaje de los pacientes macrocefálicos no tienen anomalías neurológicas y representan tan sólo "variantes de la normalidad". Al valorar a un niño con macrocefalia, nuestras primeras pesquisas se dirigirán a conocer el perímetro craneal de los padres; ya que, existe una alta incidencia de megalencefalia familiar.

## Palabras clave

Microcefalia; Macrocefalia; Microencefalia; Megalencefalia.

## Abstract

CRANIAL CIRCUMFERENCE ALTERATIONS: MICROCEPHALY AND MACROCEPHALY

The volumes of the three compartments that fill the skull (brain, cerebrospinal fluid, and blood) determine the size of the skull during infancy. Expansion of one compartment comes at the expense of another. In this way, intracranial volume and pressure remain constant. The skull's content determines its shape as do external forces acting on the skull. Even more important is the rate at which individual skull bones fuse.

Microcephaly means a head circumference that is smaller than two standard deviations below the normal distribution. A small head circumference indicates a small brain (microencephaly). It is basic to distinguish primary from secondary microcephaly. Primary microcephaly encompasses conditions in which the brain is small and never formed properly because of genetic, chromosomal, malformative or intrauterine environmental disorders. Secondary microcephaly implies that the brain was forming normally but a disease process impaired further growth. This second group includes vascular prenatal disorders, perinatal brain injuries and postnatal systemic diseases.

Macrocephaly means a head circumference that is larger than two standard deviations from the normal distribution. The causes of macrocephaly include excessive volume of cerebrospinal fluid in the skull (hydrocephalus), enlargement of the brain (megalencephaly), thickening of the skull, and fluid collections into the subdural or epidural spaces. A high percentage of macrocephalic patients have not neurological abnormalities and they are only "normal variants" of the population. Otherwise when we evaluate a child with a large head, first at all we must size the head circumference of both parents because of the high incidence of familial megalencephaly.

## Key words

Microcephaly; Macrocephaly; Microencephaly; Megalencephaly.

*Pediatr Integral* 2007;XI(8):701-716

## CONCEPTOS GENERALES

*Las mediciones del perímetro craneal sólo tienen implicaciones diagnósticas si se realizan de forma seriada y ajustándolas a la influencia de factores como la edad cronológica, el sexo, el grupo étnico y la edad gestacional.*

El volumen de cada uno de los tres componentes que rellenan el cráneo (cerebro, líquido cefalorraquídeo y sangre) condicionan el tamaño de la cavidad craneal durante la infancia. El crecimiento exagerado de uno de los tres componentes se realiza a expensas de los otros dos para mantener constantes el volumen y la presión intracraneales. Los espacios extracerebrales (epidural, subdural y subaracnoideo) pueden expandirse con colecciones hemáticas o quísticas y afectar considerablemente al volumen craneal. Otros factores menos importantes que afectan al tamaño craneal incluyen: el grosor de los huesos craneales y la velocidad de fusión de los mismos a nivel de las suturas.

La medición del perímetro craneal (PC) es un dato clínico fundamental en la exploración pediátrica, ya que puede constituir la base del diagnóstico de un gran número de enfermedades neurológicas. El pediatra debe estar familiarizado con las patologías más frecuentes que producen microcefalia y macrocefalia, y además debe conocer las variantes de la normalidad para el crecimiento craneal.

La medida de la circunferencia craneal se realiza mediante medición del diámetro mayor occípito-frontal. Las cifras de PC pueden estar influidas por factores como el grosor de los tejidos blandos cefálicos y por la forma de la cabeza. Así, un edema de partes blandas o una colección hemática del tipo del cefalohematoma neonatal pueden condicionar erróneamente nuestra medición de PC. Por otra parte, una cabeza redondeada tiene un mayor volumen intracraneal que una cabeza oval de igual circunferencia, y un cráneo con predominio del diámetro antero-posterior presenta un mayor volumen que otro con aumento del diámetro biparietal.

Una cifra aislada de medición del PC tiene sólo un valor relativo y es mucho más importante confeccionar una curva de crecimiento craneal mediante la toma repe-

tida de medidas de PC. Debemos conocer que la curva de crecimiento del PC varía considerablemente con el sexo, la edad gestacional (EG) y la raza del niño. Por ello, es fundamental utilizar tablas de crecimiento craneal diferenciadas para cada sexo y con datos obtenidos de la población infantil de nuestro medio geográfico. La velocidad de crecimiento craneal es considerablemente más rápida en los prematuros con respecto a los niños nacidos a término y por ello debemos utilizar tablas de crecimiento craneal que utilicen datos de EG y no de edad cronológica en el grupo de niños que nacieron antes de las 37 semanas de gestación.

## MICROCEFALIA

### Introducción

*Un perímetro craneal bajo indica un cerebro pequeño (microcefalia). La gran mayoría de las microcefalias, salvo las formas genéticas familiares, se asocian a retraso mental.*

La microcefalia se define como la presencia de un PC menor de dos desviaciones *standard* por debajo de la media para la edad, sexo, raza y tiempo de gestación. Un PC bajo (microcefalia) indica, por lo general, un cerebro pequeño (microcefalia), ya sea de forma primaria o adquirida. Un 90% de las microcefalias se asocian a retraso mental (RM), salvo en los casos de microcefalias de origen familiar que pueden tener una inteligencia normal. El RM suele ser proporcional al grado de microcefalia. Otros síntomas dependen de la etiología del trastorno que produce la microcefalia.

En el origen de las microcefalias se implican factores diversos, incluyendo anomalías del desarrollo cerebral y daño cerebral adquirido de origen diverso (prenatal, perinatal o postnatal). Los tres últimos modelos etiopatogénicos se asocian a diversos grados de atrofia cerebral en la tomografía computarizada (TC) craneal y en las imágenes de resonancia magnética (IRM) cerebral.

Recientemente, se han descubierto diversos genes que regulan el tamaño de la corteza cerebral durante los procesos de la neurogénesis y que se han implicado en diversas causas genéticas de mi-

crocefalia-microcefalia primaria. Entre estos genes, se incluyen: MCPH (microcefalina), ASPM (*abnormal spindle-like microcephaly-associated*), CDK5RAP2 (*cyclin-dependent kinase 5 regulatory-associated protein 2*) y CENPJ (*centromere associated protein J*).

### Etiopatogenia

*Se distinguen microcefalias primarias, en las que el cerebro no consigue completar un desarrollo embrionario normal; y formas secundarias, en las que el cerebro completa un desarrollo inicial normal pero luego sufre un daño que altera su crecimiento posterior.*

Distinguimos formas primarias y secundarias de microcefalia. En las primeras, se incluyen procesos que generan una microcefalia con un cerebro que no consigue formarse correctamente por la acción de anomalías genéticas, cromosómicas o ambientales. En las formas secundarias, sin embargo, el cerebro completó un desarrollo normal pero, posteriormente, sufrió un daño que alteró su crecimiento ulterior.

Las **microcefalias primarias** son expresión de un desarrollo anómalo cerebral durante los 7 primeros meses de gestación. Se alteran las fases de inducción, prosencefalización, proliferación y/o migración neuronal primordial. Estos pacientes suelen presentar un PC neonatal bajo (microcefalias congénitas), salvo en el caso de algunas cromosomopatías que pueden comportarse como una microcefalia adquirida. Se describen diversos factores etiopatogénicos de origen genético y/o ambiental (véase tabla I) que condicionan una microcefalia primaria. En este grupo de microcefalias, la neuroimagen (TC, IRM) puede ser normal o bien mostrar datos patológicos diversos, como atrofia, ventriculomegalia, calcificaciones, disgenesia de línea media, anomalías de migración neuronal, etc.

Las **microcefalias secundarias** se relacionan con un daño cerebral adquirido de forma prenatal (dos últimos meses de gestación), perinatal o postnatal. El cerebro es inicialmente normal, pero luego sufre un daño difuso y se altera su desarrollo evolutivo. El PC neonatal suele ser normal. Se conocen diversos factores etio-

patogénicos de origen ambiental (véase tabla II) que condicionan una microcefalia adquirida. Las formas de origen perinatal muestran un descenso del normal crecimiento del PC que se pone ya de manifiesto en el primer trimestre de vida y suelen presentar microcefalia evidente a los 6 meses de edad. En el grupo de microcefalias secundarias, la neuroimagen (TC, IRM) es siempre patológica, incluyendo: atrofia cerebral, ventriculomegalia, pencefalia, encefalomalacia macroquística, leucoencefalopatía con quistes anteriores temporales, etc.

### Grupos etiológicos

*Las microcefalias primarias se producen por la acción de factores genéticos, cromosómicos y malformativos; o bien por el efecto de patologías ambientales intraútero. Las microcefalias secundarias se relacionan con procesos vasculares prenatales tardíos, patología perinatal diversa y enfermedades sistémicas postnatales.*

#### Microcefalias primarias

Patologías de origen genético

Presentan una microcefalia evidente desde el período neonatal. Se describen formas con RM y formas con inteligencia normal. Puede tratarse de una microcefalia aislada o bien asociarse a otras anomalías neurológicas y/o sistémicas. Las formas con microcefalia aislada tienen un desarrollo psicomotor (DPM) inicialmente normal, presentando sólo la dismorfia con desproporción craneofacial, y después desarrollan RM de grado variable a partir del segundo año de vida y signos neurológicos que suelen ser leves o moderados. Se describen formas con herencia autosómica dominante que cursan como microcefalia aislada con inteligencia y pruebas de neuroimagen normales; formas con herencia autosómica recesiva (microcefalia vera) que suelen asociar signos neurológicos y pruebas de neuroimagen de variable expresión; y formas recesivas ligadas al cromosoma X (síndrome de Renier) que cursan con encefalopatía grave y calcificaciones intracraneales en la TC craneal. Recientemente, se ha identificado el error genético de la microcefalia vera en el locus

#### Formas genéticas

- Herencia autosómica dominante
- Herencia autosómica recesiva: microcefalia vera
- Otras formas de herencia

#### Cromosomopatías

- Deleciones
- Trisomías
- Translocaciones

#### Malformaciones del desarrollo cerebral

- Defectos de la inducción dorsal: anencefalia, encefalocele
- Defectos de prosencefalización cerebral: holoprosencefalia y trastornos relacionados
- Disgenesias de línea media cerebral: agenesia de cuerpo calloso
- Defectos de migración neuronal: agiria-paquigiria, polimicrogria-esquizencefalia

#### Síndromes polimalformativos

- Con retraso mental concomitante
- Sin retraso mental concomitante

#### Daño prenatal

- Fármacos: citostáticos, antiepilépticos
- Tóxicos: alcohol, cocaína, tabaco, heroína, metilmercurio
- Radiaciones ionizantes
- Infecciones congénitas: grupo TORCH, infección por VIH
- Metabolopatías: aminoacidopatías, hiperfenilalaninemia materna
- Patología vascular cerebral

#### Daño prenatal tardío: de posible origen vascular

##### Daño perinatal

- Anóxico
- Isquémico
- Hemorrágico
- Traumático

##### Daño postnatal

- Hipoxia
- Isquemia
- Infecciones
- Trauma cerebral
- Formas sistémicas:
  - Enfermedades crónicas: cardiopulmonares, renales
  - Malnutrición y malabsorción
  - Patología psicoafectiva

##### Cierre precoz de suturas craneales: craneostenosis

- Craneostenosis simples: sólo se afectan las suturas craneales
  - Oxicefalia: suturas coronales
  - Escafocefalia: sutura sagital
  - Trigonocefalia: sutura metópica
  - Plagiocefalia: sutura coronal y/o lambdoidea unilateral
  - Paquicefalia: ambas suturas lambdoideas
- Craneostenosis complejas: síndromes craneofaciales
  - Síndrome de Crouzon
  - Acrocefalopolisindactilias: síndrome de Apert y otros

MCPH1 del cromosoma 8 (región 8pter-p22), que codifica la proteína microcefalina, implicada en la neurogénesis cerebral precoz.

**TABLA I.**  
Factores implicados en la etiopatogenia de las microcefalias primarias

**TABLA II.**  
Factores implicados en la etiopatogenia de las microcefalias secundarias

### Patologías de origen malformativo

1. Defectos de la inducción dorsal: se produce un defecto de cierre del tubo neural (craneal y/o caudal) que da origen a un disrafismo (comunicación persistente entre el neuroectodermo posterior y el ectodermo cutáneo). Se incluyen en este grupo malformaciones severas como la anencefalia y los encefalocelos que, en muchos casos, son incompatibles con una supervivencia más allá del período de lactante.
2. Defectos de prosencefalización cerebral: fracaso de la inducción ventral, implicando a las 3 capas germinales. Se incluyen en este grupo la holoprosencefalia y las disgenesias de cuerpo calloso. La holoprosencefalia tiene una variable expresión clínico-radiológica y se asocia con frecuencia a malformaciones no neurológicas, principalmente a alteraciones oculares y faciales. Las disgenesias de cuerpo calloso son una patología frecuentemente asociada con microcefalia y tienen una expresividad clínica muy variable que depende de las malformaciones neurológicas que se asocien (principalmente, si se acompañan o no de alteraciones de la migración neuronal).
3. Defectos de migración neuronal: se incluyen en este grupo el complejo agiria-paquigiria (síndrome de Miller-Dieker, secuencia de lisencefalia aislada y lisencefalías "en empedrado"), las polimicrogirias (generalizadas o focales) y las esquizefalías o porencefalías verdaderas (de labios cerrados o de labios abiertos). La mayoría de los casos asocian microcefalia, alteraciones motoras, RM y crisis epilépticas.

### Cromosomopatías

Cursan con asociación de microcefalia, dismorfia facial y síndrome hipotónico. Suelen desarrollar microcefalia alrededor de los 3 a 6 meses de edad. No siempre van asociadas con un PC neonatal bajo. Sin embargo, las formas asociadas a holoprosencefalia presentan microcefalia neonatal evidente. Se describen anomalías diversas de los autosomas del tipo de las trisomías, deleciones y translocaciones.

Entre los diversos síndromes cromosómicos, destacan: 1 p36 (-), 3 p (-), 4 p (+), 4 p (-), 5 p (-), 9 p (+), 10 q (+), 11 q (-), 13 q (-), 13 q (+), trisomía 13, trisomía 18, 18 p (-), 18 q (-), 21 q (-), trisomía 21, 22 q (+), 22 q11.2 (-), 22 q13 (-), trisomía 22, síndrome XXXXX y síndrome XXXXY.

### Síndromes dismórficos polimalformativos

Algunos de estos síndromes se incluyen en el grupo de los trastornos neurocutáneos, otros se agrupan bajo el epígrafe de las displasias esqueléticas y otros son expresión de cuadros polimalformativos o sistémicos graves en los que la microcefalia ocupa un segundo término. Este tipo de microcefalias tienen variable expresividad clínica según se asocien o no con RM y/o malformaciones sistémicas. Se incluyen en este grupo los síndromes de: Adams-Oliver, Aicardi, alfa-talasemia ligada al X con retraso mental, aniridia congénita-tumor de Wilms, Angelman, Beuren-Williams, Bloom, COFS (cerebro-óculo-facio-esquelético), Cockayne, Coffin-Siris, Coffin-Lowry, Cohen, condrodisplasia punctata autosómica recesiva, Cornelia de Lange, De Sanctis-Caccioni, Dubowitz, displasia tanatóforica, Dyggve-Melchior-Clausen, focomelia de Roberts, Freeman-Sheldon, Goltz, Hallermann-Streiff, incontinencia pigmenti, Johanson-Blizzard, Klippel-Trenaunay, Langer-Giedion, Marden-Walker, Meckel-Gruber, microftalmía de Lenz, óculo-dento-digital, oto-palato-digital tipo II, pancitopenia de Fanconi, Prader-Willi, Rothmund-Thomson, Ruvalcaba-Myhre, Rubinstein-Taybi, Seckel, Smith-Lemli-Opitz, Smith-Magenis, velo-cardiofacial y xeroderma pigmentoso, entre otros.

### Formas con daño prenatal adquirido de presentación precoz

1. Infecciones congénitas: citomegalovirus (CMV), rubéola, toxoplasma, sífilis congénita, herpesvirus, varicela-zóster y VIH. En la infección por CMV, la microcefalia puede ser el único signo de afectación del SNC, aunque es frecuente que se asocie a un espectro clínico-radiológico más amplio que asocie calcificaciones intracraneales y anomalías de migración neuronal. El resto de los procesos cursan con encefalopatía de expresividad clínica va-

riable y suelen asociarse con calcificaciones cerebrales en los estudios de neuroimagen.

2. Radiaciones ionizantes: por exposición durante el primer y segundo trimestres de gestación. Cuanto más precoz sea la afectación, más grave será la anomalía anatómica. Existe un alto riesgo de encefalopatía prenatal entre la 4ª y la 20ª semanas de gestación.
3. Tóxicos: se han descrito casos de microcefalia en fetos con exposición intraútero a alcohol, tabaco, metilmercurio, cocaína y heroína. La microcefalia puede ser un hallazgo aislado o formar parte de un espectro malformativo amplio (por ejemplo, síndrome de alcohol fetal).
4. Fármacos: se conoce la asociación de microcefalia y otras anomalías neurológicas y sistémicas en pacientes expuestos a fenitoína, valproato, citostáticos (metotrexate), ácido retinoico, warfarina, corticoides y aminopterin durante los primeros meses de embarazo.
5. Metabolopatías: la microcefalia puede formar parte del espectro clínico de aminoacidopatías como la fenilcetonuria (PKU). Por otra parte, es importante conocer que hijos de madres con hiperfenilalaninemia (hiperPHE) asintomática pueden presentar microcefalia aislada. Este grupo de pacientes suelen tener antecedentes de abortos de repetición en la madre y no es infrecuente la presencia de un crecimiento intrauterino retardado (CIR).
6. Patología vascular cerebral: en relación con aplasia de los grandes vasos cerebrales. Se objetiva un tejido cerebral infartado, con cambios quísticos y calcificaciones irregulares. Pueden simular en neuroimagen los hallazgos de una infección congénita, aunque las lesiones suelen presentar una distribución vascular. Suelen cursar con una encefalopatía grave con epilepsia precoz.

### Microcefalias secundarias

#### De origen prenatal tardío

Se implica una posible patología vascular intraútero. Nacen con un PC normal, pero desarrollan precozmente microcefa-

lia. Suelen presentar asociación de signos de parálisis cerebral infantil (PCI), RM y epilepsia. La neuroimagen muestra cambios del tipo de la encefalomalacia macroquística.

#### De origen perinatal

Nacen con un PC normal y desarrollan microcefalia en los primeros 6 meses de vida. Suelen presentar clínica de encefalopatía y crisis convulsivas en período neonatal. Existe una combinación variable de microcefalia, signos de PCI, RM y crisis. Se asocian en este grupo patologías, como: la encefalopatía hipóxico-isquémica, las hemorragias intracraneales y el trauma obstétrico.

#### De origen postnatal

Se trata habitualmente de procesos que actúan en la fase de mayor crecimiento cefálico (dos primeros años de vida). Se combinan en este grupo signos de PCI, RM y crisis epilépticas. Pueden tener un origen: infeccioso (tras meningitis o encefalitis), traumático (como secuela de trauma craneal grave), vascular o hipóxico (tras un cuadro de ictus o asfixia), hemorrágico (tras hemorragias parenquimatosas graves), neurodegenerativo (síndrome de Rett) o bien metabólico (síndrome de Alpers y otras poliodistrofias, como: acidosis lácticas congénitas, ceroidolipofuscinosis y síndrome PEHO).

#### Formas especiales sistémicas

Asocian PC bajo con bajo peso y talla baja. En este grupo, el PC se afecta menos que el peso y la talla. Se implican aquí procesos como: enfermedad cardiopulmonar crónica, nefropatía crónica, malnutrición, malabsorción y carencias psicoafectivas.

#### Microcefalia asociada a las craneostenosis

Por cierre precoz de una o más suturas craneales. No todas las craneostenosis presentan microcefalia. Sin embargo, todas ellas presentan deformidad craneal con características distintivas según el tipo de suturas afectas. Existen formas que cursan con dismorfia craneal aislada y otras que se asocian a signos de hipertensión intracraneal (HIC), signos neurológicos focales y/o RM de grado variable.

Es importante recalcar que, en la actualidad, vivimos una auténtica “epidemia” de deformidades craneales tipo plagiocefalia en relación con la tendencia de los lactantes a mantenerse continuamente en decúbito supino (plagiocefalia postural o pseudoplagiocefalia). Estos casos son evidentes desde que se cambiaron las pautas posturales para colocar al lactante en la cuna durante el sueño con el fin de prevenir el “síndrome de muerte súbita del lactante”. En estos niños, no se evidencia nunca alteración de suturas y su deformidad puede confundir al realizar las medidas de PC, siendo etiquetados erróneamente como microcéfalos.

#### Valoración del niño con microcefalia

*Es fundamental conocer el perímetro craneal neonatal y la evolución de la curva de crecimiento cefálico para diferenciar formas congénitas y adquiridas de microcefalia. Las pruebas de neuroimagen son habitualmente necesarias para llegar a un diagnóstico sindrómico.*

#### Datos de la anamnesis

Se investigarán los antecedentes familiares de microcefalia, patología neurológica y síndromes dismórficos. Se deben excluir factores prenatales, como: exposición a radiaciones ionizantes, fármacos, tóxicos y posibles infecciones congénitas. Debemos conocer factores perinatales adversos indicadores de parto traumático, sufrimiento fetal agudo y patología neonatal compatible con encefalopatía hipóxico-isquémica. Es importante disponer del PC neonatal y de la evolución de las mediciones seriadas del PC en la etapa de lactante. Se deben investigar los hitos del DPM e identificar una patología neurosensorial concomitante. Se interrogará a la familia sobre posibles síntomas de HIC y sobre la presencia de episodios paroxísticos.

#### Datos de la exploración física

Se debe realizar una somatometría completa con datos de percentiles de peso, talla y PC. Se investigará la presencia de rasgos dismórficos faciales y signos malformativos menores (por ejemplo, sindactilia). Con respecto al cráneo, se valorará la forma de éste, la permeabilidad y grado de tensión de las fontanelas



**FIGURA 1.**  
TC craneal:  
calcificaciones  
cerebrales  
(infección  
congénita por  
citomegalovirus)

y se palparán las suturas buscando una posible craneostenosis. Es importante conocer el PC de los padres para considerar una microcefalia genética. Se realizará una exploración neurológica completa para identificar RM, síndrome hipotónico, signos de PCI y posibles anomalías focales. Por otra parte, el fondo de ojo excluirá la presencia de coriorretinitis (infecciones congénitas), atrofia óptica (patología heredodegenerativa del SNC) y otras lesiones específicas (lesiones “en sacabocados” en el síndrome de Aicardi).

#### Evolución del PC

Se realizará una curva de crecimiento craneal con el valor del PC neonatal y los datos seriados de PC para distinguir formas congénitas y adquiridas de microcefalia.

#### Valor de las pruebas complementarias

Las pruebas de neuroimagen son fundamentales para llegar a un diagnóstico sindrómico. La radiografía simple de cráneo permite valorar la permeabilidad de las suturas en casos en los que se sospeche una craneostenosis. La TC craneal (Fig. 1) pone de manifiesto la presencia de calcificaciones, atrofia cerebral, malformaciones y procesos encefaloclasticos del tipo de la porencefalia. En los casos en que interese definir mejor un posible cierre precoz de suturas, se debe realizar una TC craneal con ventana ósea para suturas o, mejor aún, una TC helicoidal craneal para delimitar el espectro de anomalías craneofaciales. Por

**FIGURA 2.**  
IRM cerebral:  
complejo agiria-  
paquigiria en el  
síndrome de  
Miller-Dieker



otra parte, la IRM cerebral (Fig. 2) es la prueba de elección para el estudio de posibles anomalías malformativas cerebrales concomitantes. En los casos en que existan rasgos dismórficos y signos malformativos menores, se debe realizar un estudio radiográfico de serie esquelética para valoración de malformaciones asociadas y definición del espectro malformativo de síndromes no cromosómicos. En los casos de microcefalia con dismorfia facial, se debe realizar siempre un cariotipo. En las microcefalias con calcificaciones intracraneales, se debe descartar una infección congénita mediante tests serológicos. Es importante realizar un despistaje de hiperfenilalaninemia materna en todos los casos de microcefalia primaria sin etiología evidente tras una primera aproximación diagnóstica.

*Orientación diagnóstica* (véase tabla de algoritmo diagnóstico de microcefalia)

Nuestra primera valoración irá dirigida a comparar los percentiles de peso, talla y perímetro craneal en el paciente. Si la talla, el peso y el PC se encuentran en el mismo percentil, debemos considerar una posible deficiencia hormonal, retrasos constitucionales de crecimiento y desarrollo, síndromes polimalformativos, cromosomopatías, malnutrición, enfermedades sistémicas crónicas y síndrome de privación afectiva (niños abandonados en hospicios, niños adoptados con patología psicoafectiva, etc.). En los casos con un PC menor de lo normal en compara-

ción con los percentiles de la talla y del peso, debemos valorar la permeabilidad de las suturas para descartar precozmente una craneostenosis (cierre precoz de suturas). En los casos de microcefalia con suturas permeables, es importante conocer el perímetro craneal neonatal (PCN) para diferenciar formas congénitas y formas adquiridas de microcefalia. En las microcefalias con PCN bajo, nuestros estudios etiológicos irán dirigidos a identificar formas genéticas familiares, cromosomopatías, síndromes polimalformativos, disgenesias cerebrales y microcefalias por efecto de factores prenatales ambientales. En las microcefalias con PCN normal, se deben investigar las cromosomopatías y los factores perinatales y postnatales que afecten a un cerebro bien formado inicialmente.

## MACROCEFALIA

### Introducción

*La gran mayoría de las macrocefalias no tienen anomalías neurológicas asociadas y representan tan sólo una variante de la normalidad, habitualmente con macrocefalia evidente también en los padres.*

La macrocefalia se define como el aumento del PC en más de dos desviaciones estándar por encima de la media para la edad, sexo, raza y tiempo de gestación. Es básico conocer que un porcentaje muy importante de las macrocefalias no tienen anomalías neurológicas asociadas y representan tan sólo una “variante simple de la normalidad” (habitualmente con macrocefalia en los familiares: “macrocefalias constitucionales”).

### Etiopatogenia

*La macrocefalia puede deberse a un aumento de la cantidad de líquido cefalorraquídeo (LCR), a un aumento del tamaño del cerebro, a un engrosamiento de los huesos craneales, o a la presencia de colecciones líquidas subdurales o epidurales.*

En el origen de la macrocefalia se implican diversos mecanismos etiopatogénicos, incluyendo: aumento del tamaño y del peso del cerebro (megalencefalia); au-

mento anormal de la cantidad de LCR (hidrocefalia); presencia de colecciones intracraneales líquidas (higroma), hemorrágicas (hematoma) o sólidas (tumores, abscesos, granulomas); y aumento del tamaño de la bóveda ósea craneal. Por otra parte, algunos pacientes con *pseudotumor cerebri* (aumento de presión de apertura de LCR con neuroimagen y citoquímica de LCR normales) pueden desarrollar macrocefalia de forma evolutiva, principalmente durante el período de lactante (por ejemplo, intoxicación por vitamina D).

### Grupos etiológicos

*Las hidrocefalias se producen por déficit de absorción o por exceso de producción de LCR (formas comunicantes), o bien por obstrucción del flujo de LCR (formas no comunicantes). Las megalencefalias pueden tener una base anatómica o metabólica y pueden ser la primera expresión de una enfermedad degenerativa del SNC.*

*Aumento anormal de la cantidad de LCR: grupo de hidrocefalias*

La hidrocefalia es un síndrome con causas múltiples caracterizado por un aumento del volumen del LCR que, en general, se halla bajo presión aumentada. Representa la única causa de macrocefalia neonatal asociada a síndrome de hipertensión intracraneal (HIC). La clínica de la hidrocefalia depende de la edad a la que se presenta y de la causa que la produce. En los casos que debutan antes del cierre de las suturas craneales, el signo de debut suele ser la macrocefalia progresiva (véase tabla III). Sin embargo, en el grupo de niños mayores de 2 años, suelen predominar los signos focales y los debidos a la HIC.

Se distinguen distintos tipos de hidrocefalia según el grado de comunicación o permeabilidad existente entre el sistema ventricular y los espacios subaracnoideos (ESA). De este modo, se diferencian formas comunicantes o no obstructivas y formas no comunicantes u obstructivas (véase tabla IV).

Grupo de hidrocefalias comunicantes o no obstructivas

Por déficit de absorción o por exceso de producción de LCR.

**TABLA III.**  
Sintomatología  
de la hidrocefalia  
según la edad de  
presentación

1. Por exceso de producción de LCR: el ejemplo más representativo es el papiloma de plexos coroideos. En este tumor, es raro que la hidrocefalia se produzca sólo por el exceso de secreción de LCR; ya que, suele compensarse con un aumento de reabsorción a nivel de los espacios subaracnoideos. Sin embargo, lo más frecuente es que el tumor origine un bloqueo de la circulación del LCR por obstrucción de un agujero de Monro.

2. Por bloqueo de la absorción del LCR: casi siempre se produce una alteración de la absorción en la base craneal, la convexidad cerebral y/o la fosa posterior.

En la acondroplasia, se puede producir macrocefalia por hidrocefalia y/o por megalencefalia. Las formas con dilatación ventricular predominante se producen por estenosis del seno sigmoideo en la foramina yugular. Habitualmente, se trata de hidrocefalias bien toleradas por el paciente.

En la impresión basilar, se produce un bloqueo de la absorción en la base del cráneo y en el agujero magno. Es frecuente que se asocie a una anomalía de Chiari tipo I.

Los quistes aracnoideos voluminosos pueden producir bloqueo de la absorción del LCR, principalmente en la fosa posterior y pueden generar una importante deformidad craneal.

En la meningiosis de las leucemias, linfomas y metástasis se produce una infiltración tumoral de las meninges y de los ESA que altera la reabsorción de LCR. Suelen dar una rápida instauración de los síntomas de HIC y es frecuente que se asocie meningismo. La hidrocefalia post-meningitis es una complicación subaguda o crónica de las meningitis bacterianas (principalmente, neumococo y *haemophilus*) y granulomatosas (sobre todo tras tuberculosis y neurocisticercosis). Muchas meningoencefalitis tuberculosas presentan hidrocefalia en el momento del diagnóstico.

Las hidrocefalias post-hemorragia se producen por bloqueo de los ESA por los residuos proteicos de la sangre procedente de una hemorragia subaracnoidea. Estas hidrocefalias pue-

### 1. Niños menores de 2 años de edad

- Macrocefalia
- Fontanelas a tensión
- Detención del normal desarrollo psicomotor
- Trastornos oculares:
  - Estrabismo
  - Signo del sol poniente
  - Alteraciones de la mirada vertical conjugada
  - Nistagmus
  - Atrofia óptica
- Somnolencia
- Vómitos
- Signos piramidales
- Ataxia truncal y de la marcha

### 2. Niños mayores de 2 años de edad

- Signos de hipertensión intracraneal:
  - Cefalea
  - Vómitos
  - Somnolencia y/o irritabilidad
  - Cambios de carácter
  - Papiloedema
- Signos focales neurológicos:
  - Hemiparesia
  - Alteración de pares craneales
  - Alteraciones del campo visual
  - Síndrome cerebeloso
  - Síndromes de disfunción del tronco-encéfalo
  - Crisis convulsivas
- Signos sistémicos:
  - Alteración de la velocidad de crecimiento
  - Alteración del desarrollo puberal

den cursar con rápida instauración de un síndrome de HIC con disfunción del tronco-encéfalo.

En las hidrocefalias tras trombosis venosas, se altera la absorción de LCR por obstrucción de los senos venosos de la duramadre. Pueden cursar remedando un seudotumor cerebri o bien se comportan como una hidrocefalia progresiva. En estos casos, se debe investigar siempre un posible síndrome de hipercoagulabilidad-trombofilia.

3. Colección pericerebral benigna del lactante: hidrocefalia externa. Aumento del LCR en el espacio subaracnoideo y subdural con ventrículos normales o levemente aumentados de tamaño. Suele cursar como macrocefalia aislada y se resuelve espontáneamente, de forma habitual antes de los 2 años de edad. Representa, junto con las

megalencefalias familiares, una de las causas más frecuentes de macrocefalia en el niño.

Grupo de hidrocefalias no comunicantes u obstructivas

Por obstrucción del flujo de LCR entre los ventrículos y los espacios subaracnoideos. Representan la causa más frecuente de hidrocefalia en el período neonatal.

1. Estenosis del acueducto de Silvio: se describen formas congénitas (atresia) con diversos patrones de herencia, y formas adquiridas, por obstrucción del acueducto tras hemorragias, infecciones congénitas y por compresión debida a masas tumorales. En la gran mayoría de los casos, la hidrocefalia se pone de manifiesto en el período neonatal o durante los primeros meses de vida.

**TABLA IV.**  
**Etiología de las**  
**hidrocefalias**

**Formas comunicantes o no obstructivas**

1. Por exceso de producción de LCR: papiloma de plexos coroideos
2. Por déficit de absorción de LCR:
  - Acondroplasia
  - Impresión basilar
  - Quistes aracnoideos
  - Meningiosis de las leucemias, linfomas y metástasis (infiltración meníngea)
  - Post-meningitis (meningitis bacterianas o granulomatosas)
  - Post-hemorragia (tras hemorragia subaracnoidea)
  - Tras trombosis venosas (por obstrucción de los senos venosos de la duramadre)
3. Colección pericerebral benigna del lactante: hidrocefalia externa

**Formas no comunicantes u obstructivas**

- Estenosis del acueducto (congénita o adquirida)
- Anomalías de Chiari
- Síndrome de Dandy-Walker
- Síndrome de Klippel-Feil
- Síndrome de Warburg
- Lesiones con efecto masa:
  - Tumores (intraventriculares y parenquimatosos)
  - Quistes aracnoideos
  - Hematomas
  - Abscesos
  - Infecciones granulomatosas (tuberculosis, cisticercosis, micosis)
  - Malformación de la vena de Galeno
  - Síndromes neurocutáneos

**Grupo hidranencefalias**

- Hidrocefalias masivas (obstructivas o no obstructivas)
- Malformaciones cerebrales (holoprosencefalia)
- Procesos encefaloclasticos (porencefalia, encefalomalacia macroquistica)

2. Anomalías de Chiari: descenso caudal del tronco-encéfalo y cerebelo a través del *foramen magnum*. Se asocia con frecuencia a defectos de cierre del tubo neural. Pueden cursar con macrocefalia asociada a signos variables de HIC o bien desarrollan una sintomatología más compleja que incluye signos de disfunción del tronco-encéfalo y síndrome de insuficiencia central ventilatoria.
3. Síndrome de Dandy-Walker: obstrucción de las foraminas de Luschka y Magendie en el techo del IV ventrículo, asociada a agenesia de vermis inferior, megacisterna magna y dilatación quística del IV ventrículo. La hidrocefalia se presenta de forma más tardía y es mejor tolerada que la asociada a la estenosis del acueducto de Silvio.
4. Síndrome de Klippel-Feil: por fusión congénita de las vértebras cervicales. Se produce un bloqueo del flujo de

LCR entre el IV ventrículo y los ESA. Puede asociarse a anomalía de Chiari e impresión basilar. La hidrocefalia suele debutar con signos de compresión de estructuras de fosa posterior.

5. Lesiones con efecto masa: se incluyen aquí: tumores (intraventriculares y parenquimatosos), quistes aracnoideos, hemorragias-hematomas, abscesos, infecciones granulomatosas (tuberculosis, cisticercosis) y síndromes neurocutáneos. Presentan una hidrocefalia con desarrollo subagudo o crónico de un síndrome de HIC asociado habitualmente a indicadores de focalidad neurológica.
6. Aneurisma de la vena de Galeno: representa una malformación vascular congénita de línea media, con hidrocefalia neonatal, que afecta principalmente a varones y suele debutar con clínica de insuficiencia cardiaca con aumento de gasto cardiaco por

comportarse como una fístula arterio-venosa.

7. Síndrome de Warburg: lisencefalia tipo II (lisencefalia "en empedrado") asociada a: agenesia de vermis inferior, quiste de fosa posterior, alteraciones de mielinización, signos de distrofia muscular congénita y defectos oculares. La hidrocefalia está habitualmente presente en el período neonatal.

**Grupo de hidranencefalias**

Sustitución del parénquima cerebral por LCR. Es una situación sindrómica a la que puede llegarse desde hidrocefalias masivas (obstructivas o no obstructivas), malformaciones cerebrales (holoprosencefalia) y procesos encefaloclasticos (porencefalia, encefalomalacia macroquistica). En su origen, se implican diversos mecanismos, incluyendo: fracaso del desarrollo cerebral, hidrocefalia masiva y destrucción intrauterina del parénquima cerebral (posible origen vascular). El PC neonatal puede ser normal, bajo (formas con destrucción intraútero) o elevado (hidrocefalia masiva).

*Aumento del tamaño y peso del cerebro: grupo de megalencefalias (véase tabla V)*

Existe un aumento del volumen y del tamaño cerebral sin signos de hipertensión intracraneal y sin evidencia de lesiones ocupantes de espacio en las pruebas de neuroimagen.

**Grupo de megalencefalias anatómicas**

Presentan macrocefalia evidente en el período neonatal, en la gran mayoría de los casos, o con aparición posterior en el período de lactante (principalmente, en los 6 primeros meses de vida).

1. Megalencefalia familiar: herencia autosómica dominante. Más frecuente en varones. Suelen heredar la macrocefalia por vía paterna. Curso benigno (inteligencia normal y ausencia de déficit neurológico). La neuroimagen es normal o muestra una discreta ventriculomegalia.
2. Megalencefalias asociadas a patología neurológica: pueden ser de origen familiar o esporádico. La sintomatología neurológica es variable e incluye:



diversos grados de retraso mental, déficit de atención, retraso del lenguaje, problemas de aprendizaje, déficit motores y/o crisis epilépticas. Pueden asociarse a rasgos dismórficos y signos malformativos menores, como criptorquidia o sindactilia. La neuroimagen es normal o bien se evidencia ventriculomegalia, disgenesia de cuerpo calloso y/o anomalías de migración neuronal.

3. Megalencefalia de las cromosomopatías: es importante conocer que la megalencefalia puede formar parte del espectro del síndrome del cromosoma X frágil. Muchos de estos casos presentan semiología de trastorno generalizado del desarrollo. Por otra parte, se han descrito también casos de macrocefalia en triploidías y en trisomías parciales por duplicación de los cromosomas 9, 13 y 18.
4. Megalencefalia de los síndromes no cromosómicos: se incluyen aquí los síndromes de gigantismo (principalmente, los síndromes de Sotos y Weaver), la acondroplasia y otros síndromes diversos, incluyendo: síndrome acrocalloso, Bardet-Biedl, Beckwith-Wiedemann, Costello, FG, Greig, Hallermann-Streiff, Marshall-Smith y Robinow, entre otros. La neuroimagen puede ser normal o bien presentan ventriculomegalia.
5. Megalencefalia de los síndromes neurocutáneos: se describen casos asociados a esclerosis tuberosa, neurofibromatosis tipo I (NF1), hipomelanosis de Ito, síndrome de Sturge-Weber, incontinencia pigmenti, síndrome del nevus sebáceo lineal, síndrome de Bannayan, síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, síndrome de Proteus, síndrome de Gorlin, síndrome de Pascual-Castroviejo tipo II (PHACE) y el síndrome de macrocefalia asociada a cutis marmorata teleangiectasia congénita con sindactilia.

**Grupo de megalencefalías metabólicas**

Desarrollan macrocefalia de forma evolutiva por depósito de metabolitos anómalos o bien por edema cerebral. La megalencefalia se presenta de forma concomitante a los signos de involución psicomotriz.

**1. Megalencefalia anatómica:**

- Genética
- Asociada a anomalía neurológica
- Cromosomopatías: síndrome del cromosoma X frágil
- Síndromica: síndromes no cromosómicos
  - Con gigantismo: síndrome de Sotos, síndrome de Weaver
  - Sin gigantismo: acondroplasia
- Síndromes neurocutáneos:
  - Esclerosis tuberosa
  - Neurofibromatosis tipo I
  - Hipomelanosis de Ito
  - Síndrome de Sturge-Weber
  - Incontinencia pigmenti
  - Síndrome del nevus sebáceo lineal
  - Síndrome de Bannayan
  - Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber
  - Síndrome de macrocefalia asociada a cutis marmorata y sindactilia

**2. Megalencefalia metabólica:**

- Leucodistrofias:
  - Enfermedad de Canavan
  - Enfermedad de Alexander
  - Leucodistrofia tipo Van der Knaapp
  - Enfermedad de Krabbe
  - Leucodistrofias sudanófilas
  - Leucodistrofia metacromática
- Enfermedades de depósito:
  - Aciduria glutárica tipo I
  - Galactosemia por deficiencia de transferasa
  - Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce
  - Mucopolisacaridosis
  - Mucolipidosis
  - Gangliosidosis
  - Ceroido lipofuscinosis

1. Megalencefalia de las leucodistrofias: se incluyen aquí las formas de Canavan, Alexander, Van der Knaapp, Krabbe y las leucodistrofias sudanófilas. Todas cursan con macrocefalia y deterioro neurológico rápidamente progresivo, salvo la variante de Van der Knaapp, que es una leucoencefalopatía lentamente progresiva con tumefacción de sustancia blanca y quistes fronto-parietales que, en sus fases iniciales, puede cursar como macrocefalia aislada.
2. Megalencefalia de las enfermedades de depósito: se describen aquí la galactosemia, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, aciduria glutárica tipo I, mucopolisacaridosis, mucolipidosis, gangliosidosis y ceroido lipofuscinosis. A diferencia de otras megalencefalías por depósito, los ni-

ños con aciduria glutárica tipo I pueden cursar como una macrocefalia aislada en período de lactante antes de desarrollar clínica extrapiramidal y deterioro neurológico progresivo.

*Aumento de tamaño de la bóveda ósea craneal*

Casi todos ellos tienen un PC normal al nacer. Se han descrito casos de macrocefalia en distintas displasias óseas, procesos hematológicos, síndromes de osteopenia y síndromes de hiperdensidad ósea (véase tabla VI).

*Colecciones intracraneales*

Cursan con macrocefalia asimétrica. Se incluyen en este grupo: higromas quísticos, hematomas (subdurales y epidurales), quistes aracnoideos, porencefalias a tensión y tumores cerebrales supra-

**TABLA VI.  
Patologías con  
engrosamiento  
craneal y  
macrocefalia**

- Anemia crónica
- Raquitismo
- Síndrome del cráneo membranoso
- Escafocefalia
- Síndrome de Russell
- Disóstosis cleido-craneal
- Displasia cráneo-metafisaria de Pyle
- Displasia epifisaria
- Displasia campomélica
- Displasia metatrópica
- Hiperfosfatemia
- Leontiasis ósea
- Disóstosis oro-dígito-facial
- Osteogénesis imperfecta
- Osteopetrosis
- Picnodisóstosis

tentoriales. En los casos de lactantes con colecciones subdurales hemáticas evolutivas, se debe investigar siempre la posibilidad de que existan malos tratos (“síndrome del niño sacudido”). En estos casos, la presencia de hemorragias retinianas en el fondo de ojo puede orientar nuestro diagnóstico.

**Evolución natural de las  
macrocefalias**

*Interesa conocer si la curva del perímetro craneal del niño es paralela a la curva normal de la gráfica de medidas o bien la cruza de forma brusca o progresiva. De esta forma, se distinguen formas no evolutivas y formas evolutivas de macrocefalia.*

- 1 **Macrocefalias no evolutivas:** la curva del PC del niño es paralela a la curva normal del PC para la edad del niño. En este grupo, se incluyen: macrocefalias como variantes de la normalidad, megalencefalías anatómicas, patología ósea craneal, hidrocefalias estabilizadas, hidrocefalia externa y las colecciones intracraneales estabilizadas.
- 2 **Macrocefalias evolutivas:** la curva del PC del niño cruza la curva normal del PC para la edad del niño (de forma brusca o progresiva). En este epígrafe, se incluyen: megalencefalías metabólicas, colecciones intracraneales y, sobre todo, hidrocefalias.

**Etiología de las macrocefalias según los distintos grupos de edad** (véase tabla VII)

*La velocidad de crecimiento craneal y las patologías que producen macrocefalia varían considerablemente según el grupo de edad cronológica y gestacional que consideremos.*

1. **Recién nacido prematuro:** en los prematuros, el PC crece 1 cm a la semana durante los 2 primeros meses y 0,5 cm a la semana los 2 meses siguientes. En este grupo, destacan como etiologías: las hidrocefalias (infecciones congénitas, post-hemorragia, post-meningitis), el edema cerebral (por patología hipóxico-isquémica con rápido desarrollo de macrocefalia en menos de 7 días) y el denominado fenómeno de *catch-up* (en la fase de recuperación de una patología crítica del pretérmino, se produce un rápido crecimiento del PC que puede simular una hidrocefalia obstructiva).
2. **Desde el período neonatal a los 6 meses de edad:** en el lactante pequeño, el PC crece 2 cm al mes durante los 3 primeros meses de vida y 1 cm al mes durante los 3 meses siguientes. En este grupo de edad, se deben descartar como patologías: las hidrocefalias (de origen malformativo o disgenético, por infecciones congénitas del grupo TORCH, por efecto masa sobre el sistema ventricular, formas post-meningitis y formas post-hemorragias), las hidranencefalías (congénitas o adquiridas), las colecciones subdurales (hemorrágicas o post-infecciosas) y las megalencefalías (genéticas o anatómicas).
3. **Desde los 6 meses a los 2 años de edad:** en el lactante mayor, el PC crece 0,5 cm al mes entre los 6 y los 12 meses de edad. En este grupo, se incluyen patologías diversas, como: hidrocefalias (de origen malformativo o disgenético, por efecto masa sobre el sistema ventricular, formas post-meningitis, formas post-hemorragias, y colecciones subdurales), colección pericerebral benigna del lactante (CPCBL) o hidrocefalia externa, megalencefalías (genéticas, anatómicas y metabólicas), cromosopatías, dis-

plasias óseas (síndromes esqueléticos, raquitismo) y *pseudotumor cerebri* (idiopático o secundario).

4. **En el niño mayor de 2 años de edad:** en este grupo de edad, se incluyen patologías de significado diverso, destacando: hidrocefalias (de origen malformativo o disgenético, por efecto masa sobre el sistema ventricular, formas post-meningitis y formas post-hemorragias), megalencefalías (genéticas, anatómicas y metabólicas) y *pseudotumor cerebri* (idiopático o secundario).

**Valoración del niño con macrocefalia**

*Ante todo, se investigarán antecedentes familiares de macrocefalia y se diferenciarán las formas no evolutivas y las formas evolutivas de macrocefalia. Las no evolutivas suelen ser macrocefalias familiares; mientras que, las evolutivas suelen asociarse a patología estructural (principalmente, hidrocefalias).*

*Datos de la anamnesis*

Se deben investigar antecedentes familiares de macrocefalia, patología neurológica y síndromes dismórficos. Se excluirán factores prenatales adversos, como: consumo de fármacos, exposición a tóxicos y radiaciones ionizantes y posibles infecciones congénitas. Debemos conocer factores perinatales indicadores de parto traumático y sufrimiento fetal agudo. Es importante disponer del PC neonatal y de la evolución de las mediciones seriadas del PC en la etapa de lactante. Se indagará sobre las etapas del DPM y se excluirá una posible sintomatología neurológica (síntomas de HIC, deterioro neurocognitivo, déficit neurosensorial y episodios paroxísticos).

*Datos de la exploración física*

Se realizará una somatometría completa con datos de percentiles de peso, talla y PC. Se investigará la presencia de dismorfia facial, malformaciones esqueléticas, discromías cutáneas y visceromegalias. Se debe explorar el cráneo, valorando su forma, posibles asimetrías y tamaño y tensión de las fontanelas. Se realizará una exploración neurológica completa para identificar signos focales, déficit de motilidad ocular, trastornos motores y alteraciones neurocognitivas. El estudio del fon-

**TABLA VII.**  
**Etiología de las**  
**macrocefalias**  
**según los**  
**distintos grupos**  
**de edad**

**Recién nacido prematuro:** 28-36 semanas de edad gestacional

- Hidrocefalias:
  - Infecciones congénitas
  - Post-hemorragia (tras hemorragia intraventricular)
  - Post-meningitis
- Por edema cerebral: patología hipóxico-isquémica
- Fenómeno del *catch-up*

**Forma infantil precoz:** desde el período neonatal a los 6 primeros meses de vida

- Hidrocefalias:
  - Malformativas:
    - Estenosis del acueducto de Silvio
    - Trastornos de la inducción dorsal
    - Trastornos de la prosencefalización y anomalías de línea media cerebral
  - Infecciones congénitas: grupo TORCH
  - Post-meningitis: bacterianas o granulomatosas
  - Post-hemorragia: trauma cerebral, hipoxia, malformaciones vasculares, coagulopatías
  - Por efecto masa: tumores, quistes, malformaciones vasculares
  - Hidranencefalías:
    - Disgenéticas
    - Evolución de hidrocefalias masivas
    - Procesos encefaloclasticos
  - Hidrocefalia externa: colección pericerebral benigna del lactante
- Colecciones subdurales:
  - Hemorrágicas: trauma cerebral, coagulopatía
  - "Síndrome del niño sacudido": malos tratos
  - Infecciosa: absceso cerebral, empiema, higroma tras meningitis
  - Metabólica: aciduria glutárica
- Megalencefalías:
  - Genéticas
  - Variantes de la normalidad

**Forma infantil tardía:** desde los 6 meses a los 2 años de edad

- Hidrocefalias:
  - Malformativas:
    - Estenosis del acueducto
    - Anomalías de fosa posterior
  - Por efecto masa:
    - Masas sólidas: tumores, abscesos
    - Masas quísticas
  - Post-meningitis: bacterianas o granulomatosas
  - Post-hemorragia: trauma cerebral, hipoxia, malformaciones vasculares, coagulopatías
  - Hidrocefalia externa: colección pericerebral benigna del lactante

- Colecciones subdurales:
  - Hemorrágicas: trauma cerebral, coagulopatía
  - "Síndrome del niño sacudido"
  - Infecciosas: absceso cerebral, empiema, higroma tras meningitis
- Megalencefalías:
  - Anatómicas:
    - Genéticas
    - Sindrómicas
    - Cromosómicas
    - Neurocutáneas
  - Metabólicas:
    - Leucodistrofias
    - Enfermedades de depósito
- Cromosomopatías
- Displasias óseas:
  - Osteogénesis imperfecta
  - Osteopetrosis
  - Raquitismo
  - Hiperfosfatemia
- *Seudotumor cerebri*:
  - Idiopático
  - Secundario: fármacos, tóxicos, infecciones

**Forma del preescolar:** niños mayores de 2 años

- Hidrocefalia:
  - Malformativas:
    - Estenosis del acueducto
    - Anomalías de fosa posterior
  - Por efecto masa:
    - Masas sólidas: tumores, abscesos
    - Masas quísticas
  - Post-meningitis: bacterianas o granulomatosas
  - Post-hemorragia: trauma cerebral, hipoxia, malformaciones vasculares, coagulopatías
- Megalencefalías:
  - Anatómicas:
    - Genéticas
    - Sindrómicas
    - Cromosómicas
    - Neurocutáneas
    - Variantes de la normalidad
  - Metabólicas:
    - Leucodistrofias
    - Enfermedades de depósito
- *Seudotumor cerebri*:
  - Idiopático
  - Secundario: fármacos, tóxicos, infecciones, patología sistémica

do de ojo permite identificar alteraciones diversas, como: atrofia óptica, papiloedema y signos de enfermedades degenerativas (mancha rojo cereza). Es importante conocer el PC de los padres para considerar una macrocefalia genética.

#### *Evolución del PC*

Se valorarán el PC neonatal y las mediciones previas de PC. Interesa diferenciar las macrocefalias evolutivas de las no evolutivas para orientar nuestra petición de pruebas complementarias.

#### *El valor de las pruebas complementarias*

En un gran número de casos, la anamnesis y la exploración física permiten un adecuado diagnóstico sindrómico sin necesidad de realizar pruebas complemen-

**FIGURA 3.**  
IRM cerebral:  
síndrome de  
Dandy-Walker



**FIGURA 4.**  
TC craneal:  
papiloma de  
plexos  
coroideos como  
causa de  
hidrocefalia



tarias. En los casos en los que la historia clínica sugiere una posible patología orgánica, es fundamental realizar pruebas de neuroimagen. La ecografía cerebral es la prueba de elección en el lactante y permite identificar hidrocefalias, CPCBL y colecciones subdurales. En niños mayores, la prueba de elección es la IRM cerebral (Fig. 3), que nos informa sobre malformaciones, hidrocefalias (tipo y grado de actividad) y posible patología degenerativa del SNC (leucodistrofias y enfermedades de depósito). La TC craneal (Fig. 4) sólo es útil para objetivar hidrocefalias, colecciones intracraneales y calcificaciones. En los pacientes con estigmas malformativos, se completará el estudio realizando cariotipo y radiografías de serie ósea. En los casos con signos de

involución psicomotriz, se valorarán estudios de metabolismo intermediario y despistaje de una posible enfermedad lisosomal.

#### Orientación diagnóstica

(véase tabla de algoritmo diagnóstico de macrocefalia)

Nuestra primera valoración debe ir dirigida a diferenciar las formas evolutivas de aquellas no evolutivas o no progresivas. En el grupo de macrocefalias no evolutivas, es fundamental considerar si existe o no macrocefalia en los padres. Debemos destacar que la megalencefalia familiar es la causa más frecuente de macrocefalia y está presente en un 2% de la población. El diagnóstico se establece si uno de los padres tiene un perímetro craneal por encima del percentil 98%. Si no existe evidencia de macrocefalia en los padres, deberemos realizar un estudio de neuroimagen para descartar una posible patología estructural. En el grupo de las macrocefalias evolutivas, es obligado realizar una prueba de neuroimagen con relativa urgencia para descartar principalmente una hidrocefalia activa. Por otra parte, es importante el seguimiento clínico de estos pacientes para identificar precozmente signos de HIC y semiología neurológica que pueda indicar una encefalopatía regresiva. El hallazgo más frecuente de la TC o IRM cerebral es un aumento de tamaño de los ventrículos o de los espacios subaracnoideos. Ante este hallazgo de neuroimagen, es fundamental seguir la evolución clínica y radiológica de la macrocefalia y, si persiste el incremento progresivo del PC y/o aparecen signos o síntomas de HIC, estaría indicada una interconsulta al neurocirujano infantil para valorar la necesidad de colocar un sistema de derivación del LCR.

#### BIBLIOGRAFÍA

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

- 1.\*\*\* Amiel-Tison C, Gosselin J, Infante-Rivard C. Head growth and cranial assessment at neurological examination in infancy. *Dev Med Child Neurol* 2002; **44**: 643-8.

Revisión de la semiología de la forma y tamaño del cráneo, valoración de fontanelas y su-

turas en el lactante, con referencia a posibles variantes de la normalidad.

- 2.\*\* Bond J, Woods CG. Cytoskeletal genes regulating brain size. *Curr Opin Cell Biol* 2006; **18**: 95-101.

Revisión de los genes implicados en los trastornos precoces de la neurogénesis con especial referencia a las microcefalias y anomalías de migración neuronal.

- 3.\*\*\* Dunn DW, Epstein LG. Tomando decisiones en Neurología Infantil. Barcelona: Temis SA, Ediciones médicas; 1990.

Algoritmos diagnósticos de macrocefalia y microcefalia, con valoración de los datos de la anamnesis y la exploración física, así como orientación de las pruebas complementarias a solicitar.

- 4.\*\*\* Fenichel GM. Clinical Pediatric Neurology: a signs and symptoms approach. 5ª edición. Philadelphia: WB Saunders Company; 2005.

Revisión de la etiopatogenia y de los grupos etiológicos que se implican en el estudio de las microcefalias y macrocefalias en la infancia, con una revisión muy extensa sobre las hidrocefalias y las megalencefalias.

- 5.\*\*\* Gabriel RS. The child with a large head. En: Stockman JA, editor. Difficult diagnosis in Pediatrics. Philadelphia: WB Saunders Company; 1990. p. 203-16.

Valoración de la etiopatogenia, los grupos etiológicos, las causas más frecuentes y las edades de presentación de las distintas etiologías de la macrocefalia en el niño.

- 6.\*\* Glass RB, Fernbach SK, Norton KI, Choi PS, Naidich TP. The infant skull: a vault of information. *Radiographics* 2004; **24**: 507-22.

Valoración de los hallazgos de la radiografía simple de cráneo en los estudios de la forma y tamaño del cráneo del recién nacido y lactante.

- 7.\*\* Iannicelli J, Malla I, Vidoni D, et al. Hidrocefalia externa idiopática: una causa de macrocefalia en niños normales. *Arch Argent Pediatr* 2002; **100**: 394-7.

Se analizan las características clínicas y de neuroimagen de los lactantes con hidrocefalia externa idiopática, con especial referencia a la evolución natural de esta entidad.

- 8.\*\* Lian G, Sheen V. Cerebral developmental disorders. *Curr Opin Pediatr* 2006; **18**: 614-20.

Revisión de las malformaciones del desarrollo cerebral asociadas con anomalías del perímetro craneal y los genes implicados en estos trastornos.

- 9.\*\* López A, Peralta I, Feito C, Franch O. Alteraciones del perímetro craneal. MDP. *Monografías de Pediatría* 1988; **54**: 33-41.

Valoración de los datos de la anamnesis y de la exploración física y estudio de los distintos grupos etiopatogénicos que producen macrocefalia o microcefalia en el niño.

10.\*\* Medina S, Frawley K, Zurakowski D, et al. Children with macrocrania: clinical and imaging predictors of disorders requiring surgery. *AJNR* 2001; **22**: 564-70.

Se estudian los datos clínicos y los diversos patrones de neuroimagen de niños con macrocefalia, analizando los factores de riesgo de

desarrollar una patología neuroquirúrgica evolutiva.

11.\*\* Mercuri E, Ricci D, Cowan FM, et al. Head growth in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: correlation with neonatal magnetic resonance imaging. *Pediatrics* 2000; **106**: 235-43.

Estudio de las microcefalias de origen perinatal, valorando la evolución natural de la microcefalia y la correlación entre los distintos síndromes clínicos asociados con microcefalia y las anomalías encontradas en la IRM craneal en período neonatal.

---

## Caso clínico

### Anamnesis:

*Motivo de consulta:* lactante mujer de 6 meses y 3 semanas de edad remitida por su pediatra por presentar microcefalia.

*Antecedentes familiares:* primer hijo de padres sanos no consanguíneos. No hay antecedentes familiares de patología neurológica ni malformativa. No hay antecedentes de abortos maternos ni de mortinatos.

*Antecedentes personales:*

Embarazo: controlado, de curso normal, primeros movimientos fetales a los 5 meses.

Parto: a término (38 semanas), vaginal, eutócico, cefálico, líquido amniótico claro, test de Apgar 8/10.

Período neonatal: peso: 2.850 g. Talla: 49 cm. Perímetro craneal: 32 cm. No hubo patología perinatal ni neonatal y las pruebas metabólicas fueron normales.

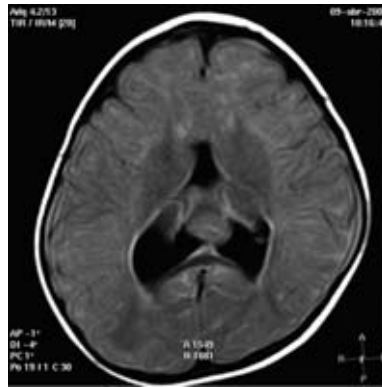
Desarrollo psicomotor: fijó la mirada al segundo mes de vida, logró sonrisa social a los 3 meses y mantuvo sostén cefálico a los 5 meses. No había adquirido aún la sedestación con apoyos. Desde los 5 meses era capaz de coger objetos con ambas manos.

Inmunizaciones: según calendario vacunal.

Alimentación: bien reglada y sin intolerancias.

Enfermedades previas: ingreso por gastroenteritis aguda con deshidratación a los 3 meses de edad.

*Historia actual:* controlada por su pediatra por evidencia de microcefalia durante el primer trimestre de vida. La curva del perímetro craneal había sido paralela a la gráfica y se había mantenido siempre por debajo del percentil 3 para su edad y sexo. Se objetivó un dis-



**FIGURA 5. IRM cerebral: corte axial que muestra imagen compatible con holoprosencefalia lobar**



**FIGURA 6. IRM cerebral: corte sagital con agenesia parcial de cuerpo calloso y defecto de prosencefalización**

creto retraso madurativo durante el segundo trimestre, pero no existían signos regresivos ni datos de un posible deterioro neurosensorial. Siempre había sido un lactante muy tranquilo, con patrones de alimentación y sueño normales. No presentaba historia de vómitos de repetición ni se referían posibles episodios paroxísticos.

**Exploración física:** peso: 6.010 g. Talla: 59 cm. Perímetro craneal: 39,5 cm (< p3). Microcefalia armónica sin evidencia de desproporción cráneo-facial. Fontanelas cerradas. No se palpan suturas prominentes ni se objetiva moldeado craneal. En la facies, destaca una dismorfia con hipertelorismo, raíz nasal ancha y deprimida, epicanto interno bilateral y discreta microretrognatia. No se observan discromías ni visceromegalias. Mantiene buen contacto ojo a ojo y un buen nivel de alerta y atención. Sonrisa social (+). Reflejo óculo-facial (+). Reflejo acústico-facial (+). Fija y sigue con la mirada. Reacciona bien al ruido. Pares craneales, pupilas y fondo de ojo: normales. Discreta hipotonía axial. Fuerza, motilidad, trofismo y ROT: normales.

No existe clonus ni signo de Babinsky. El reflejo cutáneo plantar es flexor. Prensión plantar: +/++++. Prensión palmar +/++++. Resto de reflejos arcaicos: negativos. Apoyos laterales y reflejos del paracaidista: negativos. En decúbito supino: manipula objetos en línea media cuando se le ofrecen. En decúbito prono: realiza carga sobre antebrazos con puños cerrados, logrando enderezamientos cefálicos de unos 45°. En sedestación: presenta cifosis dorsal y no consigue sedestación con apoyos. En bipedestación: realiza carga plantar. La reactividad postural está globalmente retrasada e influenciada por la hipotonía axial, pero no se objetivan signos de alarma de desarrollo espástico o disquinético. El perímetro craneal de la madre es de 56,5 cm y el del padre es de 58 cm.

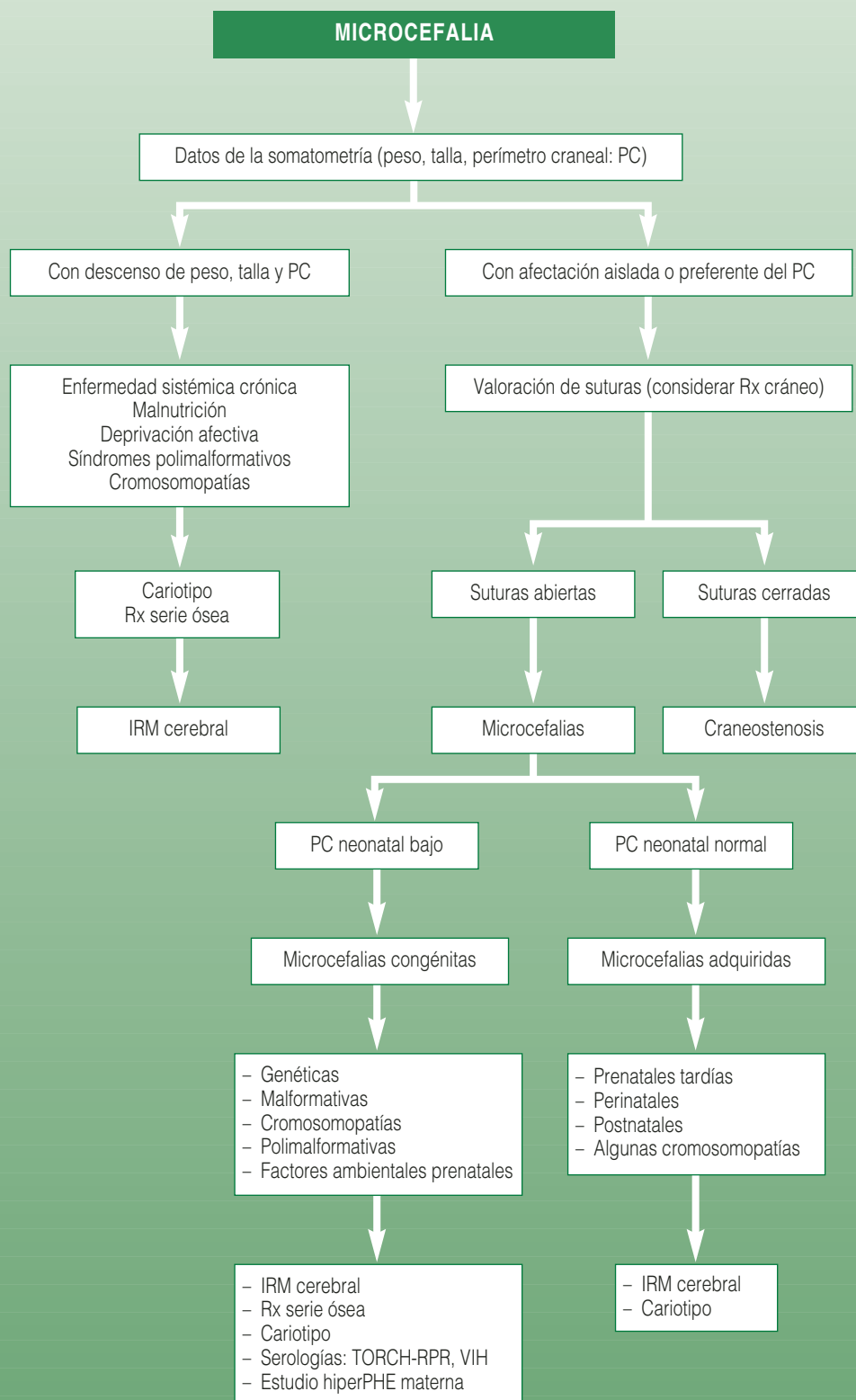
### Pruebas complementarias:

Cariotipo: 46 XX, normal.

Serología TORCH-RPR y VIH: negativas.

Radiografías de serie ósea: sin alteraciones.

IRM cerebral (Figs. 5 y 6): anomalía de línea media cerebral.



PC: perímetro craneal; Rx cráneo: radiografía de cráneo; IRM cerebral: imágenes de resonancia magnética cerebral; HiperPHE materna: hiperfenilalaninemia materna; TORCH-RPR: "toxoplasma, others, rubéola, citomegalovirus, herpesvirus, sífilis"; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

Modificado de Dunn DW.

**ALGORITMO  
DIAGNÓSTICO DE  
MACROCEFALIAS**

