

#### Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



# Microcefalia y Macrocefalia

Dra. Javiera Ramírez Correa Becada de Ginecología y Obstetricia.

Agosto 2021

## Introducción



- El cerebro humano adulto pesa entre 1200 y 1400 g, lo que constituye aproximadamente el 2% de la masa corporal total.
- La expansión del cerebro humano, se encuentra entre los procesos evolutivos más notables y se correlaciona con una amplia gama de habilidades cognitivas, sociales y emocionales en los humanos.



## Desarrollo cortical



- Etapas principales del desarrollo cortical
  - Proliferación y apoptosis celular.
    - Inicia 5ta semana hasta semana 22-25.
  - Migración celular.
  - Desarrollo post migracional (Organización).



Malformaciones del desarrollo cortical

# Malformaciones del desarrollo cortical



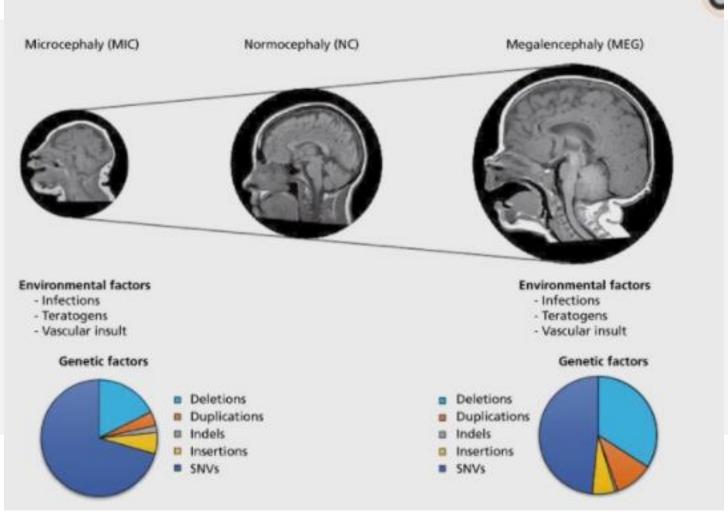
Comprenden grupo grande y heterogéneo.

### Clasificación:

- Proliferación y apoptosis celular: Anomalías de tamaño
- Migración celular: lisencefalia, disgiria, polimicrogiria
- Desarrollo post migracional: esquizencefalia y displasia cortical.

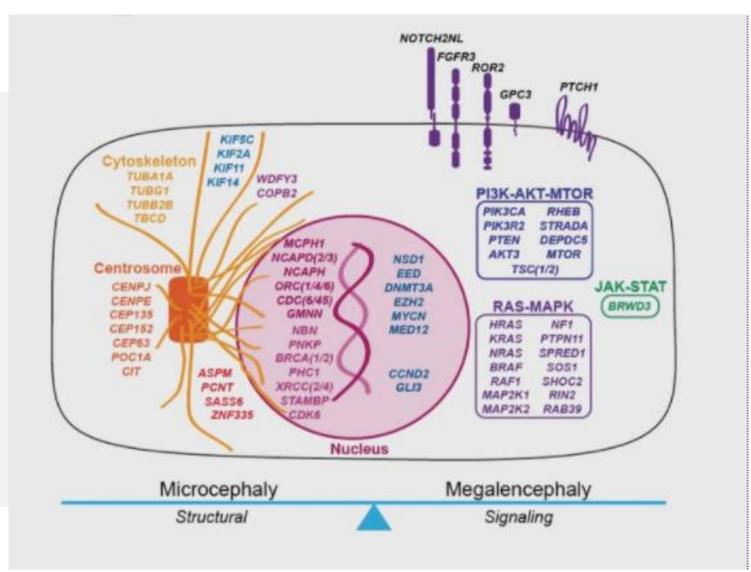
## Anomalías del crecimiento cerebral





Pirozzi F, Nelson B, Mirzaa G. From microcephaly to megalencephaly: determinants of brain size. Dialogues Clin Neurosci. 2018 Dec;20(4):267-282.





Pirozzi F, Nelson B, Mirzaa G. From microcephaly to megalencephaly: determinants of brain size. Dialogues Clin Neurosci. 2018 Dec;20(4):267-282.

## **CERPO**

#### Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



# Microcefalia



## Microcefalia



CC menor de 3 DE por debajo de la media.

 Puede ser un indicador de interrupción del desarrollo cerebral y se ha asociado con más de 300 afecciones esporádicas, adquiridas, cromosómicas o sindrómicas.

## Microcefalia



- Prevalencia se estima entre 1,5 y
   7,4 por 10 000 nacimientos.
- La prevalencia informada de microcefalia varía considerablemente debido a los diferentes criterios de diagnóstico aplicados y al tipo y calidad de la verificación.





## Patogenia



- Patogenia es heterogénea y multifactorial.
- El mecanismo patológico emergente incluye:
  - Defectos en regulación del ciclo celular



Reducción del número de celular neuronales y gliales

- Defectos a nivel de mitosis
  - Husos mitóticos, anomalías del centrosoma, función de los cilios.
- Defectos de respuesta a daño del ADN.

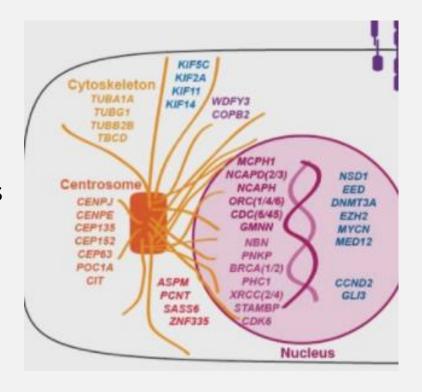
Pirozzi F, Nelson B, Mirzaa G. From microcephaly to megalencephaly: determinants of brain size. Dialogues Clin Neurosci. 2018 Dec;20(4):267-282.

Jayaraman D, Bae BI, Walsh CA. The Genetics of Primary Microcephaly. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2018 Aug 31;19:177-200.

# Genes y vías subyacentes a la microcefalia humana



- Defectos críticos del ciclo celular
  - Genes que codifican proteínas especificas del centrosoma
  - Genes asociadas al Huso
  - Genes asociados al cinetocoro
  - Genes asociados a microtúbulos
  - Genes asociados a kinesina
- Defectos de respuesta al daño ADN (DDR)



# Etiología



#### DEVELOPMENTAL MEDICINE & CHILD NEUROLOGY

**ORIGINAL ARTICLE** 



# Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature

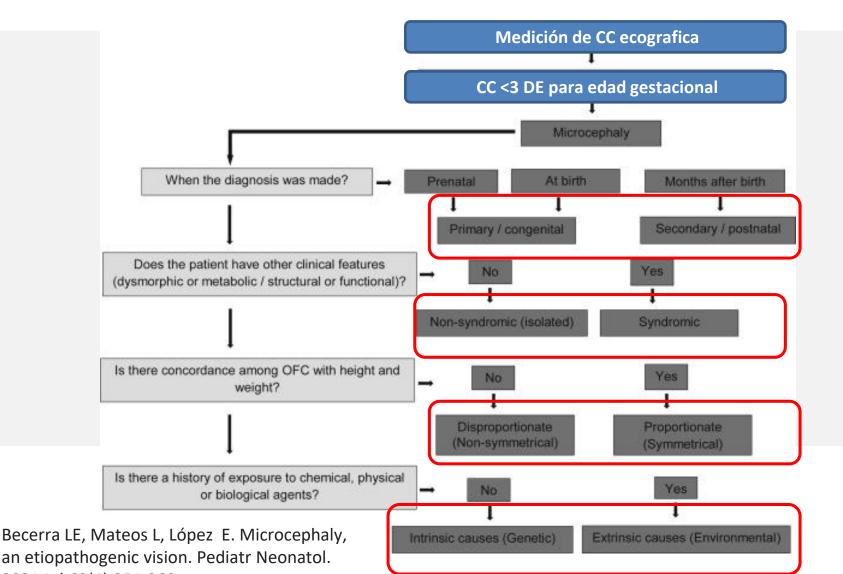
MAJA VON DER HAGEN<sup>1</sup> | MARK PIVARCSI<sup>2,3</sup> | JULIANE LIEBE<sup>1</sup> | HORST VON BERNUTH<sup>4,5</sup> | NATALIYA DIDONATO<sup>6</sup> | JULIA B HENNERMANN<sup>7,8</sup> | CHRISTOPH BUHRER<sup>9</sup> | DAGMAR WIECZOREK<sup>10</sup> | ANGELA M KAINDL<sup>2,3</sup>

- RS: cohorte de 680 niños con microcefalia.
- Resultados:
  - Causa genética en el 31%
    - Alteraciones monogénicas en 30% y alteraciones cromosómicas numéricas o microdeleciones / duplicaciones en 24%.
  - Lesiones cerebrales perinatales en el 27%
  - Desconocida en el 41%.
  - Trastornos metabólicos 1 a 5%.

von der Hagen M, Pivarcsi M, Liebe J, von Bernuth H, Didonato N, Hennermann JB, Bührer C, Wieczorek D, Kaindl AM. Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature. Dev Med Child Neurol. 2014 Aug;56(8):732-41.

## Clasificación





#### Microcephaly with associated malformations

- Chromosomal or genetic
  - Chromosomal-Trisomy 13, trisomy 18, trisomy 21
  - Single gene defects—Meckel-Gruber syndrome, Smith-Lemli-Opitz syndrome, Bloom syndrome, Nijmegen breakage syndrome, De Lange syndrome
- Environmental
  - Intrauterine growth restriction
  - Prenatal infections—Toxoplasmosis, cytomegalovirus, Zika virus, HIV
  - Prenatal exposure to drugs—Fetal alcohol syndrome, fetal hydantoin syndrome
  - Inborn errors of metabolism—Maternal phenylketonuria syndrome
- Unknown aetiology

#### Microcephaly without associated malformations

- Genetic—Autosomal recessive primary microcephaly, Paine syndrome, Alpers disease
- Environmental—Maternal malnutrition, hypoxia
- Unknown aetiology



# Principales tipos de microcefalia



- Microcefalia primaria aislada (MCPH):
  - Trastorno poco común
  - Genéticamente heterogéneo (25 tipos)
- Microcefalia asociada anomalías de la anatomía intracraneal:
  - Holoprosencefalia, anomalías de cuerpo calloso.
  - Asociación de defectos de la migración neuronal: macrogiria, microgiria, agiria.

Asociada a 700 síndromes

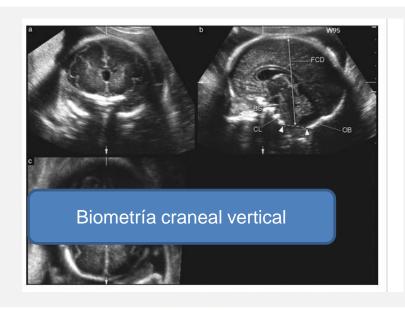
## Evaluación diagnostica



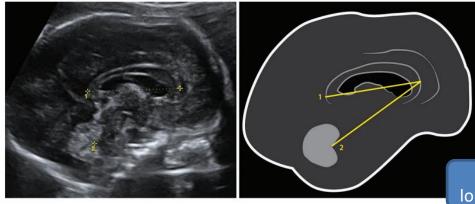
- La microcefalia es una afección progresiva, por lo que en la mayoría de los casos no se puede establecer un diagnóstico prenatal definitivo.
- Alrededor del 80% de los lactantes afectados con microcefalia tienen un perímetro cefálico normal al nacer y alrededor del 90% de los diagnosticados al nacer tenían unas dimensiones normales en el segundo trimestre.
- Los datos sobre la correlación entre los hallazgos prenatales y posnatales son escasos.
- Diagnostico prenatal:
  - Sensibilidad del 84% y una especificidad del 70%.
  - VPN 99% pero un valor predictivo positivo de solo el 25%-57%.

# Evaluación diagnostica









longitud del cuerpo calloso y la longitud del cuerpo calloso-fastigium



# Effect of head circumference in combination with facial profile line on ultrasonic diagnosis of microcephaly

Yang Li<sup>a</sup>, Ming-Zhi Pan<sup>a</sup>, Guo-Wei Tao<sup>b</sup>, Zhe Ma<sup>b</sup>, Hai-Fang Wu<sup>b</sup> and Qi Li<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Maternal and Child Health Care of Shandong Province, Key Laboratory of Birth Regulation and Control Technology of National Health and Family Planning Commission of China, Key Laboratory for Improving Birth Outcome Technique, Shandong Provincial Family Planning Institute of Science and Technology, Jinan, China; <sup>b</sup>Qilu Hospital of Shandong University, Jinan, China

- Estudio retrospectivo
- 123 pacientes con CC < 2 DE (años 2012-2017)</li>
- Se utilizaron 2 métodos para determinar si el feto tenía microcefalia: (M1) solo se utilizó CC, y (M2) combino CC y FPL.



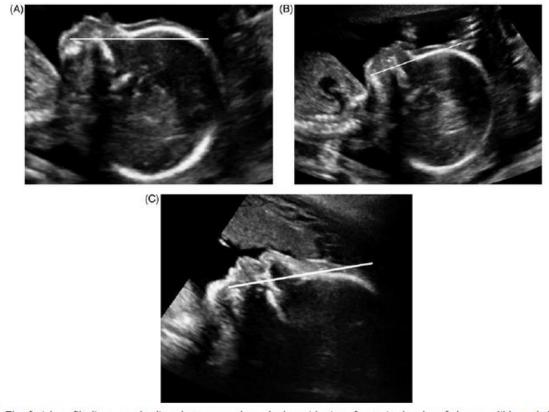


Figure 1. The facial profile line was the line that passes through the midpoint of anterior border of the mandible and the nasion. (A) when the FPL passed the frontal bone posteriorly, its position was denoted "positive"; (B) When it passed lengthwise through the frontal bone, this was denoted "zero"; (C) when it passed the frontal bone, anteriorly its position was denoted "negative".

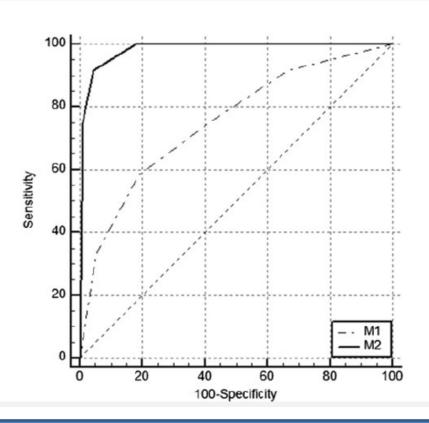
## Resultados



Table 1. Performance of fetal profile (FP) line, as markers for microcephaly in the second and third transfers.

microcephary in the second and third th		iu u	mesters.	
Index	HC<-3SD	-2SD <	HC≤-3SD	Total
Case number	14		109	123
GA (week)	30 + 1	7 -	+3	29 + 1
FPL positive and zero (	) 2		106	108
FPL negative (n)	12		3	15
Microcephaly (n)	10		2	12
Se (%)	90		50	83.3
Sp (%)	25		98.1	95.5
LR+ (%)	1.2		26.3	18.5
LR-	0.4		0.51	0.17
FNR (%)	10		50	16.7
FPR (%)	25		1.9	4.5
PPV (%)	90		50	83.3
YI	15		48.1	78.8

GA: gestational age; Se sensitivity; Sp: specificity; LR+: positive likelihood ratio; LR-: negative likelihood ratio, FNR. LR-ralse negative rate; FPR: false positive rate; PPV: positive predictive value; YH: Youden index; HC: head circumference; FPL: facial profile line; n: negative; PPV: positive predictive value.



La CC en combinación con FPL se puede utilizar para evaluar rápidamente la HC fetal y el desarrollo de la frente, y para mejorar la sensibilidad y especificidad del diagnóstico de microcefalia fetal.

## Evaluación



- 1. Confirmar edad gestacional
- 2. Historial médico y quirúrgico materno completo.
- 3. Historial familiar detallado de 3 generaciones, con documentación de ambos CC de los padres.
- 4. Ecografía fetal detallada a nivel de atención terciaria para:
  - Reevaluar y confirmar las mediciones anteriores de HC fetal.
  - 2. Estudio anatómico fetal detallado (NS, RNM)

## Evaluación



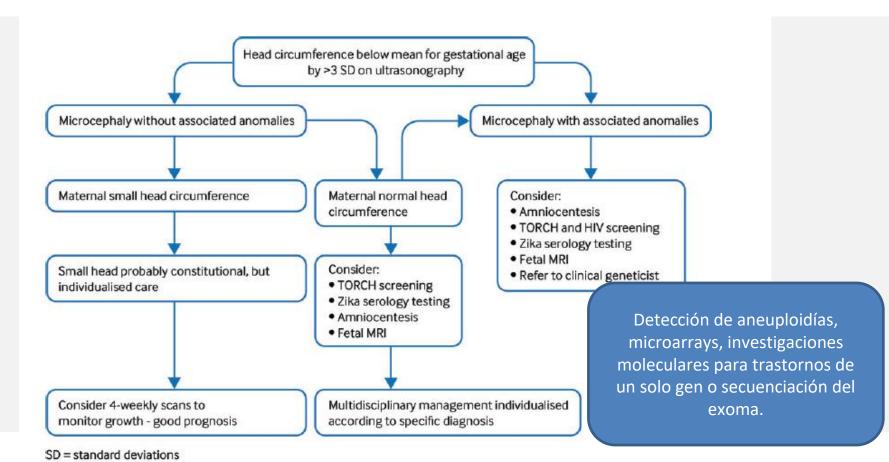


Fig 2 Suggested approach to further investigation and management of fetal microcephaly based on expert opinion<sup>22</sup>

TORCH = toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, and herpes virus infection.

MRI = magnetic resonance imaging.

# Pronóstico y manejo



- Pronóstico de la microcefalia es variable y depende en parte de la presencia de anomalías asociadas.
- Niños con MC pueden presentar, retraso del desarrollo neurológico, epilepsia refractaria, parálisis cerebral.
- El pronóstico de los lactantes sin anomalías asociadas se relaciona con el tamaño cefálico.
  - Riesgo de discapacidad intelectual con un perímetro cefálico < 2-3 DE: 10-30%.
  - < 3 DE aumenta al 50-60%.</p>

Aunque el crecimiento del cerebro fetal no se puede alterar, algunas intervenciones realizadas después del parto pueden <u>ayudar a prevenir la progresión de la microcefalia en determinadas afecciones.</u>



#### Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



## **MACROCEFALIA**



## Macrocefalia



CC > 2 DS por encima de la media o por encima de la 97 percentil para edad gestacional.

- Los datos sobre el diagnóstico prenatal de macrocefalia son escasos, generalmente en fetos con anomalías asociadas.
- 2-3% de población. Sin diferencia de genero.

<sup>\*</sup>Malinger G, Lev D, Ben-Sira L, Hoffmann C, Herrera M, Viñals F, Vinkler H, Ginath S, Biran-Gol Y, Kidron D, Lerman-Sagie T. Can syndromic macrocephaly be diagnosed in utero? Ultrasound Obstet Gynecol. 2011 Jan;37(1):72-81.

<sup>\*</sup>Jones S, Samanta D. Macrocephaly. Treasure Island (FL): StatPearls; 2021.

# Etiología



#### Increased blood

Hemorrhage (intraventricular, subdural, epidural, subarachnoid)

Arteriovenous malformation

#### Increased bone

Bone marrow expansion (eg, thalassemia major)

Primary bone disorders (eg, skeletal and cranial dysplasias such as achondroplasia, osteogenesis imperfecta, cleidocranial dysostosis, metaphyseal dysplasia, osteopetrosis, hyperphosphatasia)

#### Increased intracranial pressure

Idiopathic (pseudotumor cerebri)

Infection or inflammation (eg, meningitis)

Toxins (eg, lead)

Metabolic abnormalities (eg, vitamin A deficiency or excess, galactosemia)

#### Mass lesions

Intracranial cyst

Intracranial tumor

Intracranial abscess

#### Increased cerebrospinal fluid

Hydrocephalus\*

Benign enlargement of the subarachnoid space

Hydranencephaly

Choroid plexus papilloma

Aumento de parénquima cerebral



**MEGALENCEFALIA** 

# Megalencefalia

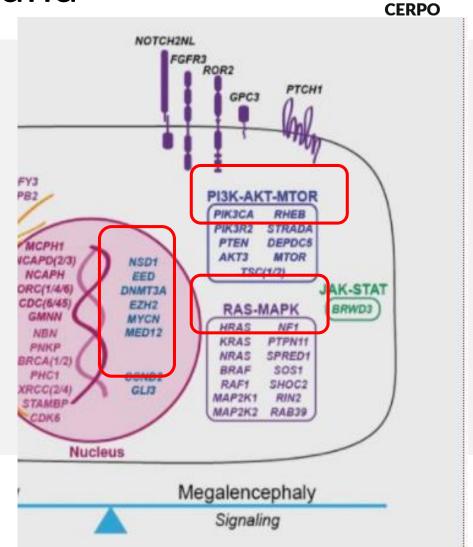


Aumento excesivo del volumen cerebral. Puede afectar a uno o ambos hemisferios.

- En la mayoría de los casos no se hace evidente antes del último trimestre.
- En la mayoría de los casos es familiar y benigna.
- Según la base de datos OMIM, hay 216 síndromes asociados con la megalencefalia.

# Genes y vías subyacentes a la MEG humana

- Crecimiento excesivo del cerebro aislado o como parte de un trastorno de crecimiento excesivo generalizado.
- Mutaciones en reguladores epigenéticos como NSD1, EZH2, DNTM3A.



Pirozzi F, Nelson B, Mirzaa G. From microcephaly to megalencephaly: determinants of brain size. Dialogues Clin Neurosci. 2018 Dec;20(4):267-282.

# Etiología



#### Increased brain (megalencephaly)

#### Anatomic

Familial megalencephaly

Neurocutaneous disorders (eg, neurofibromatosis, tuberous sclerosis, linear sebaceous nevus syndrome, Sturge-Weber syndrome, Klippel-Trenaunay-Weber syndrome, basal cell nevus syndrome syndrome])

Autism spectrum disorder

Achondroplasia

Cerebral gigantism (Sotos syndrome)

Fragile X syndrome

PTEN hamartoma syndromes (eg, Cowden/Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome)

#### Metabolic

Leukodystrophies (eg, Alexander disease, Canavan disease, megalencephalic leukoencephalopathy)

Lysosomal storage disorders (eg, Tay-Sachs, mucopolysaccharidosis, gangliosidosis)

Organic acid disorders (eg, glutaric aciduria)

Macrocefalia benigna familiar: 50% de las megalencefalias.
Autosómica dominante
Sin malformaciones asociadas
Buen pronostico.

## Evaluación

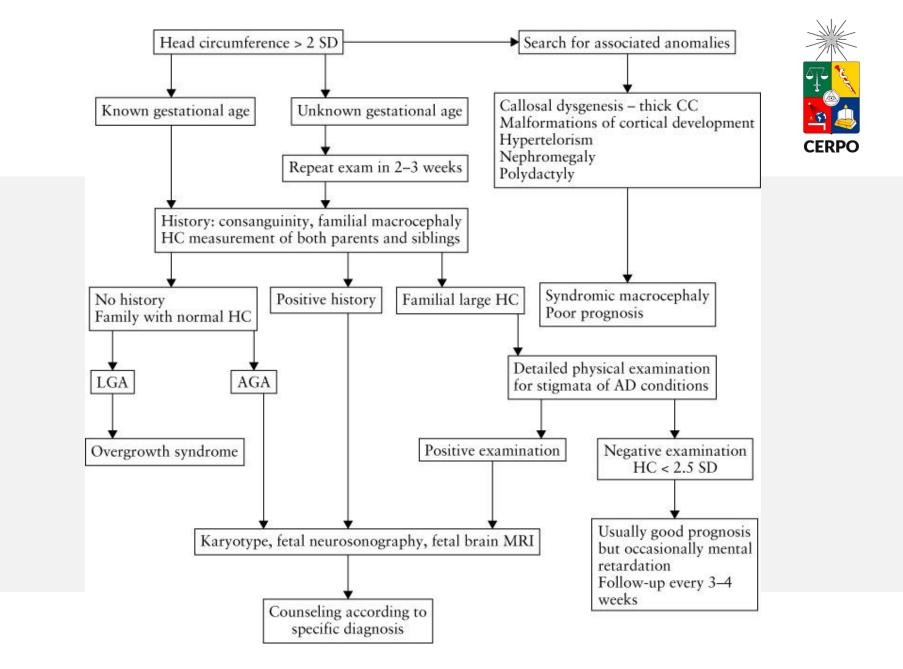


- Anomalías ecográficas asociadas.
  - Disgenesia CC, Alteraciones del desarrollo cortical, hipertelorismo, hidronefrosis, polidactilia, hipoplasia de huesos largo.
- Parámetros biométricos fetales.
  - CC + CA + Huesos largos
- Historia clínica.

## Evaluación



- Estudios adicionales (Cariotipo, RNM)
  - Consanguinidad.
  - Antecedente familiar de macrocefalia con estigmas de afecciones cromosómicas dominantes.
  - Macrocefalia fetal inexplicable.



Malinger G, Lev D, Ben-Sira L, Hoffmann C, Herrera M, Viñals F, Vinkler H, Ginath S, Biran-Gol Y, Kidron D, Lerman-Sagie T. Can syndromic macrocephaly be diagnosed in utero? Ultrasound Obstet Gynecol. 2011 Jan:37(1):72-81.

# Pronostico y Manejo



- El resultado del desarrollo de la macrocefalia prenatal depende de la etiología subyacente y de las anomalías asociadas.
- El parto por cesárea está indicado en los casos en los se cree que el parto vaginal no es posible.
- Cuando la circunferencia de la cabeza excede los 40 cm, se sugiere considerar cesárea.

## Conclusiones



La microcefalia y megalencefalia son trastornos de notable heterogeneidad etiológica.

Existe una gran necesidad de unificar criterios diagnósticos, sino también actualizar y redefinir clasificaciones que pudiesen ser basadas en vías moleculares o mecanismos subyacentes, en lugar de parámetros clínicos.

Buscar mejorar el diagnostico prenatal, búsqueda de marcadores que mejores la sensibilidad y especificidad de técnicas diagnosticas.



#### Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



# Microcefalia y Macrocefalia

Dra. Javiera Ramírez Correa Becada de Ginecología y Obstetricia.

Agosto 2021