

## MICROCEFALIA

HUGO A. ARROYO

*Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina*

**Resumen** La microcefalia se define como un perímetro cefálico de más de dos desviaciones estándar por debajo de la media para edad y sexo. Es un importante signo neurológico y predictor de discapacidad futura. Una de las dificultades de su diagnóstico radica en los rangos de referencia del perímetro cefálico contra la que medimos a cada niño. La OMS elaboró curvas de crecimiento del perímetro cefálico que podrían ser utilizadas en forma universal, tema sobre el que puede haber discrepancias. La epidemia por virus del Zika exigió revisar recientemente los criterios del diagnóstico de microcefalia. La clasificación de la microcefalia en congénita y postnatal posibilita definir la etiología, los síntomas asociados y el pronóstico. La evaluación de un niño con microcefalia requiere un exhaustivo análisis de sus antecedentes, examen clínico y estudios complementarios. La resonancia magnética es el primer escalón en la investigación etiológica. Las causas genéticas formando parte o no de cuadros sindrómicos y las infecciones intraútero, son las etiologías más frecuentes, pero en la mitad de los casos no se encuentra una causa. La hibridación comparativa matriz genómica (*array-CGH*) y la secuenciación del exoma completo son técnicas que cada vez más ayudan en la evaluación de pacientes con microcefalia. Dependiendo de la causa y la gravedad, los niños con microcefalia pueden tener diferentes problemas como discapacidad intelectual, retraso del desarrollo, epilepsia, parálisis cerebral, así como trastornos oftalmológicos y auditivos. La microcefalia exige un enfoque multidisciplinario tanto en su evaluación inicial como en su seguimiento posterior

**Palabras clave:** microcefalia, infecciones, genética, microcefalia congénita, microcefalia adquirida

**Abstract** *Microcephaly.* Microcephaly is defined as a head circumference more than two standard deviations below the mean for gender and age. It is an important neurological sign and predictor of future disability. One of its diagnostic difficulties lies in the ranks of the head circumference reference against which we measure each child. The WHO developed growth curves that could be used universally, topic on which there may be discrepancies. Recently, Zika virus epidemic demanded to review the criteria for the diagnosis of microcephaly. The classification of the microcephaly in congenital and postnatal makes it possible to define the etiology, the associated symptoms and the prognosis. The evaluation of a child with microcephaly requires a thorough analysis of its history, clinical examination and complementary studies. MRI is the first step in the etiologic research. Genetic causes forming part of a syndrome or not, and prenatal infections are the most frequent etiologies but in half of the cases, no cause is found. The comparative hybridization genomic array (*array-CGH*) and full exome sequencing are techniques that more and more help us in the evaluation of patients with microcephaly. Depending on the cause and severity, children with microcephaly may have different problems such as intellectual disabilities, development retardation, epilepsy, cerebral palsy, as well as vision and hearing disorders. The microcephaly requires a multidisciplinary approach both in its initial assessment as it is its post-program monitoring

**Key words:** microcephaly, infectious, genetic, congenital microcephaly, acquired microcephaly

El término microcefalia es descriptivo y se refiere a un defecto estructural por el cual el feto o el niño tienen una cabeza de menor tamaño que el esperado cuando se compara con otros de similar edad gestacional y sexo. Es un signo clínico, no un diagnóstico. La reducción del volumen del cráneo es un indicio de pérdida de volumen cerebral subyacente por lo que la mayoría de los niños con microcefalia tienen un neurodesarrollo atípico y muestran

déficits en múltiples dominios cognitivos<sup>1</sup>, aunque algunos de ellos son saludables<sup>2,3</sup>.

**Definición**

La microcefalia se define cuando el perímetro cefálico (PC) se halla en -2 sDE (desviaciones estándar) por debajo de la media para edad y sexo y, microcefalia grave cuando el PC se encuentra en -3 sDE por debajo de la media<sup>4-7</sup>. Si admitimos que el tamaño del cerebro se distribuye en una curva aproximadamente gaussiana, un poco más del 2% de la población general tendrá un cerebro más pequeño que -2 sDE por debajo de la

**Dirección postal:** Hugo A. Arroyo, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Combate de los Pozos 1881, 1245 Buenos Aires, Argentina

e-mail: hugoarroyo@arnet.com.ar

media y la mayoría de este grupo tendrá un intelecto normal.

Se han utilizado diversos términos asociados a microcefalia:

Absoluta: microcefalia, con peso y talla en rango normal para edad y sexo.

Relativa: microcefalia, con un peso y talla proporcional con la microcefalia.

Sindrómica: cuando coexiste con otras entidades neurológicas y o malformaciones congénitas.

Sin embargo, cuando la cabeza es pequeña debido a anencefalia, encefalocele u holoprosencefalia, no debería considerarse microcefalia.

## Prevalencia

El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) recogió datos de malformaciones como microcefalia y estimó una incidencia de 2-12/10 000 nacidos vivos en los EE. UU.<sup>8</sup>. En EE. UU, entre 2009 y 2013, la prevalencia combinada de microcefalia fue 8.7 por 10 000 nacidos vivos<sup>9</sup>. En Europa también hay una variación en las estimaciones de prevalencia, 0.41 por 10 000 nacidos en Portugal y 4.25 por 10 000 nacimientos en el Reino Unido<sup>10</sup>. El motivo de estas diferencias probablemente esté relacionado con la definición de microcefalia, los rangos de referencia utilizados y los métodos de diagnóstico.

La epidemia de zika ha modificado los valores de incidencia de microcefalia congénita, especialmente en aquellas poblaciones más afectadas como Brasil; entre 2012 y 2015 se detectó una prevalencia entre 4.2 y 8.2% (dependiendo del criterio utilizado para el diagnóstico de microcefalia), muy superior al 6.4 por 10 000 nacidos vivos previamente informado<sup>11</sup>.

## Diagnóstico de microcefalia

La reciente epidemia de zika requirió revisar los criterios diagnósticos de microcefalia<sup>12</sup>. Una de las dificultades que encontramos para el diagnóstico son los rangos de referencia del PC contra la que medimos a cada niño. La OMS recomienda actualmente los Criterios de *INTERGROWTH-21* para prematuros y si se conoce la edad gestacional<sup>13</sup>. Si no se la conoce, recomienda *WHO Child Growth standards*<sup>14</sup>. La utilización de los rangos de perímetro cefálico de *INTERGROWTH-21* demostró ser útil para la pesquisa prenatal de microcefalia en Brasil<sup>1</sup>, pero un estudio realizado en China, demostró que su utilización podría llevar a un diagnóstico erróneo; hecho que se corroboró al comparar las mediciones obtenidas con las referidas en tablas locales<sup>16</sup>.

En los bebés extremadamente prematuros (< 1 kg), el PC nunca crece como en los neonatos con peso al nacimiento superior a 1 kg. En estos casos, si uno utiliza

los gráficos estándar de PC, muchos niños normales aparecerán microcéfalos y podrían ser sometidos a investigaciones innecesarias<sup>5</sup>. Para las mediciones de PC en mayores de 5 años se utiliza la tabla de Nelhaus, confeccionada en 1968 con datos de varios países<sup>17</sup>. Es posible también que cada país utilice sus propias tablas. En la Argentina se comparó las mediciones realizadas en población local con los datos de Nelhaus y fue coincidente, por lo cual la Sociedad Argentina de Pediatría recomienda esta tabla para la medición del PC de niños y niñas, y las tablas confeccionadas en Argentina para evaluarlo durante el crecimiento intrauterino<sup>18</sup>. El diagnóstico de microcefalia se puede realizar intraútero por ecografía a partir de las 18-20 semanas. En ocasiones, la microcefalia se hace evidente al final del segundo trimestre o aún más tarde, en el tercer trimestre, por un desarrollo anómalo en las últimas etapas del embarazo.

El otro aspecto a considerar es cómo se mide el PC. La OMS estableció que se debe utilizar una cinta métrica no extensible. Esta se debe envolver alrededor de la circunferencia más amplia posible de la cabeza, que generalmente es la parte anterior, uno o dos dedos por encima de la ceja y por la parte más prominente posterior de la cabeza. Se recomienda que se tomen tres mediciones y seleccionar la más grande. En el recién nacido se debe realizar a las 24 horas, momento que las modificaciones inducidas durante el parto se han resuelto. Sin embargo, en la mayoría de las situaciones se mide solo al nacer. La medición no es simple y en un niño con microcefalia resulta aún más difícil<sup>5</sup>.

## Evaluación clínica

El diagnóstico y evaluación de la microcefalia está dirigido a determinar la causa subyacente, las potenciales condiciones asociadas y considerar el pronóstico. Una historia clínica cuidadosa y una exploración física completa, son los primeros pasos en la evaluación de un niño con microcefalia. Debe contener una detallada historia prenatal, con preguntas específicas sobre la salud materna, infecciones, medicamentos y abuso de sustancias (p. ej., alcohol, tabaco, drogas ilícitas) y complicaciones perinatales. También debe incluir la edad de detección, gravedad y antecedentes familiares, para determinar si hay otros miembros de la familia afectados de manera similar, consanguinidad y enfermedades metabólicas o genéticas. La medición del PC en los padres es importante, ya que puede ayudar a diagnosticar microcefalia familiar. En relación con el examen físico, características faciales dismórficas y otras anomalías pueden sugerir un diagnóstico u orientar a futuras investigaciones.

La Academia Americana de Neurología publicó en 2009 una revisión basada en evidencias para la evaluación de niños con microcefalia que sugiere<sup>5</sup>:

“La resonancia magnética, pruebas genéticas, o pruebas metabólicas se deben considerar si el niño presenta otros signos neurológicos, dismorfias, síntomas de deterioro neuromadurativo o caída en los percentilos del PC. La neuroimagen puede considerarse el primer estudio a realizar. La RM es más sensible que la TAC y por lo tanto es el patrón de oro como imagen en la evaluación de la etiología de la microcefalia. Si no se sospecha una etiología infecciosa, los test genéticos son el siguiente paso. En pacientes con microcefalia y retardo global del desarrollo, la prevalencia de trastornos metabólicos es de 5%. Se recomienda la evaluación oftalmológica y auditiva, dado que los trastornos sensoriales son más frecuentes en esta población. El electroencefalograma se deberá realizar si tiene convulsiones o hay sospechas de las mismas”.

Las pruebas genéticas como la hibridación comparativa matriz genómica (*array*-CGH) y la secuenciación del exoma completo son actualmente un desafío en la evaluación de la etiología de la microcefalia. Las investigaciones recientes han demostrado que las pruebas genéticas y de microarreglos cromosómicos pueden determinar una causa subyacente, en el 15.3-52% de los casos<sup>19</sup>. En otra investigación se estudiaron 53 pacientes con microcefalia entre otras anomalías fenotípicas, de etiología desconocida y con cariotipo normal. El estudio reveló en 25, variantes del número de copias de tamaño variable que fueron causales en 11 casos y probablemente causales en 7. Estas deleciones o duplicaciones incluyeron genes que son conocidos como responsables de microcefalia y otros no reconocidos<sup>20</sup>. Actualmente, no hay suficiente evidencia para respaldar las pruebas genéticas en la evaluación de todos los casos de microcefalia, pero a menudo es el siguiente paso después de la neuroimagen, especialmente cuando no existe evidencia específica en la historia o en el examen físico que sugiera un diagnóstico<sup>7</sup>. Con la secuenciación del exoma se definió la etiología en el 29% de casos de microcefalia y retraso del desarrollo sin diagnóstico<sup>21</sup>.

## Clasificación

La microcefalia puede ser congénita cuando está presente en el período prenatal o al nacer (algunos la denominan primaria) o adquirida (secundaria) cuando el perímetro cefálico al nacer está dentro del rango normal y posteriormente cae debajo del rango normal debido a una desaceleración del crecimiento cerebral<sup>3</sup>. Ambas categorías pueden deberse a factores genéticos o no genéticos. Sin embargo, los factores genéticos son más frecuentemente responsables en la microcefalia congénita, mientras que los factores no genéticos a menudo causan microcefalia postnatal.

## Etiología de las microcefalias

Podríamos decir que generalmente la microcefalia congénita o primaria es el resultado de un disturbio de la neurogénesis o de la muerte de progenitores neuronales, mientras que la microcefalia postnatal o secundaria es debida especialmente al inadecuado desarrollo de procesos dendríticos, conexiones sinápticas o lesión tisular.

En la Tabla 1 se mencionan las diversas etiologías de las microcefalias congénitas (genética, metabólica, por factores exógenos). La microcefalia postnatal también puede ser de etiología genética. Los pacientes tienen al nacer un PC normal pero, como consecuencia de una predisposición genética subyacente que lleva a un crecimiento inadecuado del cerebro (p. ej., síndrome de Rett), la microcefalia aparece más tardíamente. La microcefalia postnatal o adquirida puede ser también debido a muchos de los insultos que ocurren durante el embarazo, como accidentes cerebrovasculares, hipoxia, trastornos metabólicos o infecciones.

En un estudio retrospectivo de una cohorte de 680 niños con microcefalia se halló una etiología conocida en 59% de los pacientes. Cerca de la mitad era debida a una causa genética, 45% se asociaba a lesión perinatal y 3% a lesión postnatal<sup>23</sup>. En otro estudio reciente realizado en el estado de New York en 224 niños con microcefalias congénitas nacidos entre 2013 y 2015, en el 19% se relacionó con exposición a teratógenos, el 16% a infecciones intraútero y el 13% a causas genéticas confirmadas. En el resto de los pacientes, casi el 50%, no fue posible detectar una etiología definida<sup>24</sup>.

En Argentina se realizó un análisis retrospectivo de 205 historias clínicas de pacientes que tenían un PC al nacer consignado. Cuarenta y seis tenían microcefalia congénita grave. El diagnóstico etiológico fue posible en el 93.5%. Una etiología genética se definió en el 69.5% de los casos (sindrómica 41.3%, primaria 19.6%, asociado a malformación cerebral 8.6%). Se asoció a infecciones en el 19.6%, a abuso de sustancia en el 2.2% y destructiva por gemelar muerto intraútero en 2.2%. En este grupo, el PC promedio al nacer era de -4sDS y el promedio de PC a los 48 meses era de -8sDS. Todos los pacientes tenían comorbilidad neurológica: retraso global del desarrollo o RM y retraso del lenguaje 100%, retraso madurativo motor 93%, parálisis cerebral 70%, epilepsia 52%, alteración audiológica 55% y oftalmológica 45%<sup>25</sup>.

## Etiología genética

Las causas genéticas de microcefalia son muy heterogéneas. Cientos de síndromes descritos tienen microcefalia. Como ilustración, en una consulta a OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) se obtuvieron 742 entradas con

TABLA 1.– Etiología de las microcefalias congénitas (modificado de DeSilva M et al<sup>22</sup>)**1. Causas genéticas**

*Aberraciones cromosómicas numéricas, anillos, síndromes de microdelección y/o duplicación*

Trisomía 13, 18, 21, etc.

Trisomía parcial 2q31.2-37.3 y monosomía 9p24.3

Cromosoma 13 en anillo

*Microcefalia monogénica*

Microcefalia autosómica recesiva (*MCPH1-23*)

Síndrome de Nijmegen breakage

Microcefalia autosómica dominante

Microcefalia ligada al cromosoma X

Síndrome de Aicardi-Goutieres

Síndrome de Cockayne

Síndrome de Cornelia de Lange

Síndrome de Rubinstein-Taybi

Síndrome de Feingold

Síndrome de Rett (congénito)

Síndrome de Mowat-Wilson

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz

Síndrome de Seckel)

Síndrome de ligasa IV

Mutación del gen *ATRX*

Mutación del gen *ARX*

Mutación en *PQBP1*

Mutación del gen *ASNS*

Síndrome de Borjeson-Forsman-Lehmann

Delección *TASP1*

Mutación del gen *PCDH12* protocaderina

Mutación *NDE1*

Mutación *COPB2*

*Trastornos del Imprinting*

*Síndrome de Angelman*

**2. Causas metabólicas (de etiología genética)**

Trastornos de la biosíntesis de colesterol

Mitocondriopatía (ej.: deficiencia de piruvato dehidrogenasa)

Trastornos congénitos de la glicosilación

Déficit de 3-fosfoglicerato deshidrogenasa (déficit de serina)

**3. Factores exógenos**

*Infección intraútero*: toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus, herpes simple, virus varicela zóster, sífilis, HIV, virus Zika,

virus de la coriomeningitis linfocítica

*Teratógenos*: alcohol, cocaína, drogas antiepilépticas, intoxicación por plomo/ mercurio, radiación

*Incidente disruptivo*: ACV, muerte de mellizo intraútero, desprendimiento de placenta

*Enfermedad materna*: hiperfenilalaninemia, anorexia nerviosa materna, diabetes

*Insuficiencia placentaria extrema*

*Cardiopatía congénita*

**4. Craniosinostosis**

microcefalia, indizadas por un fenotipo específico<sup>26</sup>. En un grupo numeroso de estos pacientes se reconocieron mutaciones genéticas homocigotas o heterocigotas compuestas. Un subgrupo sobresalía porque la microcefalia era primaria y no sindrómica. Estos casos tienen un riesgo de alta recurrencia en los hermanos, especialmente si los padres son consanguíneos, indicando el aporte de una causa autosómica recesiva y se conoce como microcefalia primaria hereditaria (MCPH). El cerebro de las MCPH es pequeño pero conserva su arquitectura, y el fenotipo es

típicamente leve, que consiste en retraso mental de leve a moderado<sup>27</sup>.

**Microcefalia primaria no sindrómica autosómica recesiva**

En la microcefalia primaria no sindrómica autosómica recesiva (MCPH), entidad nosológica bien circunscrita, la heterogeneidad genética es sorprendente, con 23 genes

registrados. Muchos de los productos de estos genes se localizan en el centrosoma durante la interfase, o en los polos del huso durante la mitosis. El centrosoma es el principal organizador de los microtúbulos. Tiene capacidad para servir como anclaje de los polos del huso durante la división celular. Está constituido por dos centriolos apareados, embebidos en un conjunto de agregados proteicos que los rodean y que se denomina "material pericentriolar". Alrededor de los centrosomas se dispone radialmente un conjunto de microtúbulos formando un áster.

El gen *MCPH1* fue el primero relacionado con MCPH y su deficiencia provoca una prematura entrada en mitosis, husos mitóticos anormales e inadecuado alineamiento de los cromosomas. El gen *WDR62* (MCPH2) es la segunda causa en frecuencia de MCPH después de la producida por el gen *ASPM*. El producto de este gen desempeña un papel en la estabilización del polo del huso después de la formación de huso bipolar. Algunos pacientes con defectos en el gen *WDR62* tienen asociado anomalías como agiria, paquigiria, hipoplasia de cuerpo calloso u otras malformaciones del cerebro, lo que indica que el gen *WDR62* también interviene en la migración neuronal.

El gen *CDK5RAP2* (MCPH3) se expresa en las células neuroprogenitoras durante la neurogénesis y se localiza en el centrosoma. La depleción de *CDK5RAP2* provoca una deslocalización de la gamma tubulina de los centrosomas y por lo tanto la ausencia de formación de microtúbulos. La proteína del gen *CASC5* (MCPH4) se localiza en los cinetocoros, que son estructuras proteicas situadas sobre los cromosomas donde se anclan los microtúbulos del huso mitótico durante los procesos de división celular (meiosis y mitosis), y se requieren para la fijación de la cromatina del aparato mitótico. En las células con esta mutación se observan cromosomas mal alineados, aumento de las células mitóticas debido a un probable retraso y aumento de la apoptosis.

La mutación en el gen *ASPM* (MCPH5) es la causa más común de MCPH, responsable de 25-50% de los casos en pacientes consanguíneos. La proteína del gen *ASPM* es esencial para la función normal del huso mitótico en neuroblastos embrionarios y la regulación de la neurogénesis. Hay otros 18 genes (MCPH 6 al MCPH 23) relacionados con el centrosoma, los centriolos, matriz pericentriolar y husos.

## Etiología infecciosa

Hay enfermedades infecciosas, virales, parasitarias que pueden transmitirse al feto y causar microcefalia y que, asociadas a otras características, constituyen un síndrome diferente para cada infección. También pueden ser causales las infecciones perinatales por bacterias como

*Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia*, estreptococo grupo B, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*<sup>3</sup>.

Las principales infecciones congénitas que causan microcefalia, son citomegalovirus, virus del herpes simple (HSV), virus de la rubeola, *Toxoplasma gondii* y virus Zika. Aunque la sífilis congénita tiene una alta carga de morbilidad y el virus varicela zóster tiene reconocidas propiedades neurotrópicas, las microcefalias en este contexto son escasas.

La perturbación de las poblaciones progenitoras neurales podría ser la principal causa de la microcefalia relacionada con la infección.

El mecanismo por el que la infección congénita por HSV y rubeola origina microcefalia no es bien conocido, podría ser por un mecanismo inmunomediado en el caso de HSV o degenerativo del tejido vascular en rubeola. Hay poca información disponible sobre los mecanismos de infección congénita y microcefalia inducida por *Toxoplasma gondii*.

## Citomegalovirus

La mayoría de los recién nacidos con citomegalovirus (CMV) congénito son asintomáticos. En los sintomáticos, las manifestaciones comunes son restricción del crecimiento intrauterino, microcefalia, hipoacusia neurosensorial, petequias e ictericia. Se observan secuelas neurológicas en el 60-90% de aquellos con síntomas clínicos al nacer. El CMV es capaz de alterar los progenitores neuronales y su destino a través de la disminución de la regulación (*downregulation*) de factores de transcripción como la proteína Sox2 que actúa en la auto-renovación de las células madres embrionarias no diferenciadas, y la nestina que es una proteína típica de células progenitoras y marca la terminación del ciclo celular y el inicio de la diferenciación. El CMV puede inhibir, retrasar o acelerar la diferenciación neuronal<sup>3</sup>.

## Zika

Hasta febrero de 2018 se han documentado infecciones por virus Zika en 85 países y territorios, de los que 49 son en las Américas. Está claro ahora que esta infección arboviral se asocia con un aumento de la incidencia de microcefalia en los fetos y niños nacidos de madres infectadas. El riesgo de microcefalia fetal es mayor para las infecciones que ocurren en el primer trimestre; sin embargo, se observaron casos de déficits neurológicos (no-microcefalia) en mujeres infectadas durante el último trimestre del embarazo. Se requiere mayor tiempo de evaluación para saber cuál puede ser el impacto del desarrollo neurológico a largo plazo de la infección materna durante el embarazo.

Brasil y col.<sup>28</sup> siguieron 117 niños de mujeres embarazadas afectadas por el virus de Zika en Río de Janeiro y encontraron que cuatro (3.4%) tenía microcefalia y en 49 (42%) hallazgos clínicos o radiológicos anormales ya en el primer mes que afectaban sobre todo al SNC. La enfermedad congénita se ha visto especialmente en Brasil. El espectro del síndrome por virus Zika, incluye defectos congénitos asociados con microcefalia (pérdida auditiva y defectos oftalmológicos). La mayoría de lo que se conoce sobre el síndrome congénito por virus de Zika viene de recién nacidos con microcefalia, e incluyen características específicas como cráneo en parte derrumbado, reducción del espesor cortical y extensas calcificaciones subcorticales. Anomalías anatómicas específicas asociadas con el virus incluyen: calcificación difusa del parénquima subcortical y del tálamo, ventriculomegalia, lisencefalia y paquigiria. Puede encontrarse daño cerebral o lesiones oculares en ausencia de microcefalia. Queda por demostrar si en la infección congénita la replicación viral persiste en el momento del nacimiento, lo que tendría implicancias en la eficacia potencial de la administración postnatal del tratamiento antiviral. Es por ello que existen recomendaciones de seguimiento de madres embarazadas con sospecha de infección por virus Zika<sup>29</sup>.

Las células progenitoras neuronales en la zona ventricular y subventricular son las más infectadas por el virus Zika, con una disminución en la producción neuronal y el espesor de la zona ventricular. Esto parecería resultar por el freno del ciclo celular o por un aumento en la muerte celular. Una respuesta inmune a la infección desencadenada por el virus puede estar también involucrada. Nuevas investigaciones sugieren que el virus Zika puede influir en la menor expresión de una extensa lista de genes (algunos relacionados con el centrosoma) asociados previamente a microcefalias primarias autosómica recesiva (*ASPM CENPF MCPH1, STIL, CEP135*).

Es importante estar familiarizado con otra entidad conocida como pseudo-TORCH, que constituye un diagnóstico de exclusión. Se caracteriza por microcefalia, calcificaciones intracraneales periventriculares, lesiones en los ganglios basales, cerebelo y tronco encefálico, retraso mental, convulsiones, trombocitopenia, hepatomegalia, con un patrón de herencia autosómico recesivo. Esta entidad se superpone con el síndrome TORCH infeccioso. Debe considerarse también el síndrome de Aicardi-Goutières en el diagnóstico diferencial.

## Pronóstico

La microcefalia se asoció con un riesgo de mortalidad 20 veces superior comparado con los que no tienen microcefalia y con una significativa mayor morbilidad infantil<sup>30</sup>. Es una condición permanente. Para aquellos niños que sufrieron una infección intrauterina o tienen una anorma-

lidad cromosómica o metabólica, el pronóstico es peor. Dependiendo de la causa y la gravedad, los niños con microcefalia pueden tener diferentes problemas como discapacidad intelectual, retraso del desarrollo, epilepsia, parálisis cerebral, así como trastornos oftalmológicos y auditivos.

Un estudio retrospectivo de 680 niños informó que 65% de los niños con microcefalia tenían discapacidad intelectual, 43% epilepsia, y 30% afecciones oftalmológicas. La microcefalia aislada e idiopática familiar no se ha asociado con disminución de los resultados del desarrollo o puntuaciones de CI en niños sin otros déficits notables<sup>23</sup>.

En conclusión, la microcefalia es un signo neurológico presente intraútero, desde el nacimiento o puede desarrollarse en los primeros años de vida. Si bien se reconoce que causas genéticas, metabólicas, infecciosas o medioambientales perturban el crecimiento cerebral y causan microcefalia, ninguna etiología se identifica hasta en la mitad de los casos. Los nuevos instrumentos diagnósticos genéticos y el mejor reconocimiento de causas ambientales, es una esperanza para la mejor comprensión de ese importante grupo de pacientes con microcefalia sin diagnóstico y a su vez comprender mejor los complejos procesos de proliferación neuronal y apoptosis celular.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Heinonen K, Rääkkönen K, Pesonen AK, et al. Prenatal and postnatal growth and cognitive abilities at 56 months of age: a longitudinal study of infants born at term. *Pediatrics* 2008; 121: e1325-33.
2. Dolk H. The predictive value of microcephaly during the first year of life for mental retardation at seven years. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33: 974-83.
3. Devakumar D, Bamford A, Ferreira MU, et al. Infectious causes of microcephaly: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: e1-e13
4. Leviton A, Holmes LB, Allred EN, Vargas J. Methodologic issues in epidemiologic studies of congenital microcephaly. *Early Hum Dev* 2002; 69: 91-105.
5. Ashwal S, Michelson D, Plawner L, Dobyns WB. Practice parameter: evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2009; 73: 887-97.
6. WHO. Screening, assessment and management of neonates and infants with complications associated with Zika virus exposure in utero. Rapid Advice Guideline. Geneva: World Health Organization, 2016.
7. Hanzlik E, Gigante J. Microcephaly. *Children* (Basel) 2017; 4: pii: E47.
8. National Birth Defects Prevention Network. Major birth defects data from population-based birth defects surveillance programs in the United States, 2006-2010. *Birth Defects Res* 2013; 97: S1-S172.
9. Cragan JD, Isenburg JL, Parker SE et al. Population-based microcephaly surveillance in the United States, 2009 to

- 2013: an analysis of potential sources of variation. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2016; 106: 972-82.
10. Morris JK, Rankin J, Garne E, et al. Prevalence of microcephaly in Europe: population based study. *BMJ* 2016; 354: i4721.
  11. Soares de Araújo JS, Regis CT, Gomes RG, et al. Microcephaly in north-east Brazil: a retrospective study on neonates born between 2012 and 2015. *Bull World Health Organ* 2016; 94: 835-40.
  12. Evaluación del lactante con microcefalia en el contexto del brote de virus de Zika. Orientación provisional, 2016. En: <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/assessment-infants/es/>; consultado mayo 2018.
  13. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* 2014; 384: 857-68.
  14. Organización Mundial de la Salud. Patrones de crecimiento infantil. En: <http://www.who.int/childgrowth/standards/es/>; consultado mayo 2018.
  15. Miguez J, Sarno M, Barreto EQS, Lamberty C, Freire E, Carvalho MHB. What's the best head circumference reference range in antenatal screening for microcephaly? 2015 15th World Congress in Fetal Medicine. En: <https://fetalmedicine.org/abstracts/2016/var/pdf/abstracts/01478.pdf>; consultado junio 2018.
  16. Cheng Y, Leung TY, Lao T, Chan YM, Sahota DS. Impact of replacing Chinese ethnicity-specific fetal biometry charts with the INTERGROWTH-21(st) standard. *BJOG* 2016; 123 Suppl 3: 48-55.
  17. Nellhaus G. Head circumference from birth to eighteen years: composite international and interracial graphs. *Pediatrics* 1968; 41: 106-10.
  18. Guía para la evaluación del crecimiento físico. Sociedad Argentina de Pediatría, Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo, 2013, 3ra ed. En: [http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/libro\\_verde\\_sap\\_2013.pdf](http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/libro_verde_sap_2013.pdf); consultado junio 2018.
  19. Lalaguna-Mallada P, Alonso-del Val B, Abio-Albero S, Pena-Segura JL, Rebage V, Lopez-Pison J. Microcephalus as the reason for visiting a regional referral neuro-paediatric service. *Rev Neurol* 2004; 38: 106-10.
  20. Tsoutsou E, Tzetis M, Giannikou K, et al. Application of high resolution array comparative genomic hybridization in children with unknown syndromic microcephaly. *Pediatric Research* 2017; 82: 253-60.
  21. Rump P, Jazayeri O, Dijk-Bos KK, et al. Whole-exome sequencing is a powerful approach for establishing the etiological diagnosis in patients with intellectual disability and microcephaly. *BMC Med Genom* 2016; 9: 1-9.
  22. DeSilva M, Munoz FM, Sell E, et al. Brighton Collaboration Congenital Microcephaly Working Group. Congenital microcephaly: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of safety data after maternal immunization. *Vaccine* 2017; 35: 6472-82.
  23. Von der Hagen M, Pivarcsi M, Liebe J, et al. Diagnostic approach to microcephaly in childhood: A two-center study and review of the literature. *Dev Med Child Neurol* 2014; 56: 732-41.
  24. Graham KA, Fox DJ, Talati A, et al. Prevalence and clinical attributes of congenital microcephaly - New York, 2013-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66: 125-9.
  25. Franchi ME, Giacone A, Arroyo H.A. Microcefalias congénitas. Congreso de la Sociedad Argentina de Neurología Infantil 2012.
  26. OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man, (n.d.). En: <http://www.omim.org/>; consultado junio 2018.
  27. Duerinckx S, Abramowicz M. The genetics of congenitally small brains. *Semin Cell Dev Biol* 2018; 76: 76-85.
  28. Brasil P, Pereira JP Jr, Moreira ME, et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med* 2016; 375: 2321-34.
  29. Oduyebo T, Polen KD, Walke HT, et al. Update: interim guidance for health care providers caring for pregnant women with possible Zika virus exposure - United States (including U.S. Territories). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66: 781-93.
  30. Auger N, Quach C, Healy-Profittós J, Lowe AM, Arbour L. Congenital microcephaly in Quebec: baseline prevalence, risk factors and outcomes in a large cohort of neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2018; 103: 167-72.