

# BÖLÜM 21

## MİKROSEFALİ VE MAKROSEFALİ

Ender CAN<sup>1</sup>  
Serkan KIRIK<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Mikrosefali baş çevresinin küçüklüğü ve makrosefali baş çevresinin büyüklüğü olarak tanımlanmakta ve bu bozukluklar yaygın olarak görülmektedir. Daha resmi olarak tanımlanacak olursa oksipitofrontal (OFÇ) çapın yaşa ve cinsiyete göre ortalamanın -2 standart deviasyon (SD) altında olması mikrosefali, 2 SD üstünde olması makrosefali olarak adlandırılır.<sup>1</sup> Bizim ülkemizde referans olarak Neyzi ve ark.'nın yayınlamış oldukları referans değerler kullanılmaktadır.<sup>2</sup>

### Mikrosefali

Mikrosefali baş çevresinin yaşa, cinsiyete ve etnik kökene göre 3 persentil ya da -2 SD altında olması olarak tanımlanır.<sup>1,3</sup> Ağır mikrosefali ise baş çevresinin -3 SD altında olması olarak tanımlanır.<sup>3</sup> Başın vücuda oranla uygunsuz bir şekilde küçük olması mikrosefalinin bir başka tanımıdır.<sup>3</sup> Tanı için tek bir ölçüm yerine tekrarlayan ölçümler daha değerlidir. Çocuk nörologlarına yapılan yönlendirmelerin yaklaşık % 1'i özellikle mikrosefali değerlendirmesi içindir ve gelişme geriliğinin değerlendirilmesi için çocuk nörologlarına yönlendirilen çocukların yaklaşık % 15'inde mikrosefali saptan-

maktadır.<sup>4</sup> Baş çevresi -2 SD altında olan ölçülen bireyler, toplam popülasyonun %2.3'ünü oluşturmaktadır.<sup>5</sup> Baş çevresi -3 SD altında olan bireyler ise popülasyonun %0.1'ini oluşturmaktadır.<sup>5</sup> Bununla beraber -2 ile -3 SD arasındaki bireylerin nöromotor gelişimi çoğunlukla normaldir.<sup>3,5-6</sup> Bilişsel ve nöromotor geriliğin daha fazla eşlik ettiği -3 SD altındaki ölçümler bu nedenle önem taşımaktadır.<sup>3</sup> Bu yüzden hastaların doğumdaki baş çevresi ölçüm değerleri, hem sonraki takipleri hem de altta yatan patolojik nedeni saptama açısından değerlidir.<sup>7-8</sup>

Mikrosefali patogenezi beyin büyüklüğünü etkileyebilecek genetik nedenlerden ve çevresel faktörlere kadar değişkenlik gösteren bir heterojenitededir. Progenitör hücre proliferasyonu, hücre farklılaşması ve hücre ölümü gibi önemli beyin büyümesi süreçlerini etkileyen herhangi bir durum mikrosefali oluşmasına neden olabilir. Mikrosefaliye yol açan anomaliler, yalnızca serebral gelişimi (sendromal olmayan mikrosefali) etkileyebilir veya ekstrakraniyal malformasyonlar ve/veya yüz dismorfizmiyle (sendromal mikrosefali) ilişkili olabilir.<sup>8</sup> Mikrosefali olan çocuklarda klinik olarak değişen derecelerde mental retardasyon, epilepsi, se-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Gaziantep Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, endercan\_09@hotmail.com

<sup>2</sup> Doç. Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD., Çocuk Nörolojisi BD., srknkrk@hotmail.com

Hasta gelişimsel olarak yaşına uygunsa ve nörolojik muayenesi normalse, spesifik bir genetik sendromu düşündürecek anormal bir özellik yoksa ve ailede herhangi bir gelişimsel veya nörolojik problem öyküsü yoksa, persentil eğrileri normal aralıktaysa, daha fazla incelemeye gerek yoktur. Buna karşın, büyüme tablosunda 97. persentilin üzerinde bir ölçüm durumunda ek değerlendirmeler yapılmalıdır. Seri ölçümler bir veya daha fazla majör persentil çizgisini geçerse (hastanın başı büyüme eğrisi için beklenenden önemli ölçüde daha hızlı büyüyorsa) veya hasta 6 aylıktan küçükse ve kafa boyutu ayda 2 cm'den fazla büyüyorsa, ileri testler açısından değerlendirilmelidir.<sup>33,64</sup>

Bir hastanın makrosefali gelişmesine neden olan altta yatan süreci değerlendirmek için beyin görüntüleme gerekebilir. Ön fontanel açıksa, kafa ultrasonu herhangi bir kafa içi anormalliklerin değerlendirilmesi için en basit ve en uygun maliyetli yöntemdir. Tomografi hızlı bir şekilde yapılabilir, ancak radyasyona maruziyet nedeniyle tıbbi olarak gerekli görülmedikçe kaçınılır. Bir bebeğin sedasyona tabi tutulmasını gerektiren, ultrason ve BT'den daha pahalı olan MRG, BT'nin taşıdığı radyasyon riski olmadan yapılabilir ve daha ayrıntılı bilgi sağlar.<sup>65-66</sup>

Metabolik tarama (örn. plazma amino asitleri, idrar organik asitleri glikozaminoglikanlar) özellikle çocuğun gelişimsel gecikmesi, dejeneratif durumlar, OSB, önceden kazanılmış becerilerin kaybı varsa yapılmalıdır. Sendromik makrosefalisi olan çocukların, ilişkili anormallikler (örn. Ekokardiyogram, oftalmolojik muayene, abdominal ultrason ve kemik röntgeni) açısından değerlendirilmesi gerekir.<sup>62</sup>

## KAYNAKLAR

1. Opitz JM, Holt MC. Microcephaly: general considerations and aids to nosology. *Journal of craniofacial genetics and developmental biology*. 1990;10(2):175-204.
2. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, et al. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2015;7(4):280-293.
3. Woods CG, Parker A. Investigating microcephaly. *Archives of disease in childhood*. 2013;98(9):707-713.
4. Mirzaa GM, Dobyns WB. Disorder of Brain Size. In: Ashwal S, Gropman AL, Schor NE, Finkel RS, Swaiman KF, Ferriero DM, editors. *Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice Elsevier*; 2017. p. 494-518.
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(11):887-897.
6. Pirozzi F, Nelson B, Mirzaa G. From microcephaly to megalencephaly: determinants of brain size. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2018;20(4):267-282.
7. Piña-Garza JE, James KC. Disorders of cranial volume and shape. *Fenichel's Clinical Pediatric Neurology (Eighth Edition)*: Elsevier Health Sciences; 2019. p. 346-364.
8. 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. *Developmental medicine and child neurology*. 2014;56(8):732-741.
9. Alcantara D, O'Driscoll M. Congenital microcephaly. *American journal of medical genetics Part C, Seminars in medical genetics*. 2014;166c(2):124-139.
10. Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016;47(1):6-7.
11. Spohr HL, Willms J, Steinhausen HC. Prenatal alcohol exposure and long-term developmental consequences. *Lancet (London, England)*. 1993;341(8850):907-910.
12. Loebstein R, Koren G. Pregnancy outcome and neurodevelopment of children exposed in utero to psychoactive drugs: the Motherisk experience. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*. 1997;22(3):192-196.
13. Dobyns WB. Primary microcephaly: new approaches for an old disorder. *American journal of medical genetics*. 2002;112(4):315-317.

14. Peiffer A, Singh N, Leppert M, Dobyns WB, Carey JC. Microcephaly with simplified gyral pattern in six related children. *American journal of medical genetics*. 1999;84(2):137-144.
15. Barth PG, Mullaart R, Stam FC, Slooff JL. Familial lissencephaly with extreme neopallial hypoplasia. *Brain & development*. 1982;4(2):145-151.
16. Sheen VL, Basel-Vanagaite L, Goodman JR, et al. Etiological heterogeneity of familial periventricular heterotopia and hydrocephalus. *Brain & development*. 2004;26(5):326-334.
17. Cushion TD, Dobyns WB, Mullins JG, et al. Overlapping cortical malformations and mutations in TUBB2B and TUBA1A. *Brain : a journal of neurology*. 2013;136(Pt 2):536-548.
18. Kılıç E. Mikrosefali ile ilişkili Genetik Faktörler, Genetic Disorders Associated with Microcephaly. *Turkish Journal of Pediatric Disease*. 2020;14(1):95-99.
19. Khetarpal P, Das S, Panigrahi I, Munshi A. Primordial dwarfism: overview of clinical and genetic aspects. *Molecular genetics and genomics : MGG*. 2016;291(1):1-15.
20. Sigaudy S, Toutain A, Moncla A, et al. Microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism Taybi-Linder type: report of four cases and review of the literature. *American journal of medical genetics*. 1998;80(1):16-24.
21. Bober MB, Jackson AP. Microcephalic Osteodysplastic Primordial Dwarfism, Type II: a Clinical Review. *Current osteoporosis reports*. 2017;15(2):61-69.
22. Kato M, Dobyns WB. Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration. *Human molecular genetics*. 2003;12 Spec No 1:R89-96.
23. Hennekam RC. Rubinstein-Taybi syndrome. *European journal of human genetics : EJHG*. 2006;14(9):981-985.
24. Hanzlik E, Gigante J. Microcephaly. *Children (Basel, Switzerland)*. 2017;4(6):47.
25. den Hollander NS, Wessels MW, Los FJ, Ursem NT, Niermeijer MF, Wladimiroff JW. Congenital microcephaly detected by prenatal ultrasound: genetic aspects and clinical significance. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2000;15(4):282-287.
26. Lalaguna-Mallada P, Alonso-del Val B, Abió-Albero S, Peña-Segura JL, Rebagó V, López-Pisón J. [Microcephalus as the reason for visiting a regional referral neuropaediatric service]. *Revista de neurologia*. 2004;38(2):106-110.
27. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *American journal of human genetics*. 2010;86(5):749-764.
28. Kaindl AM, Passermard S, Kumar P, et al. Many roads lead to primary autosomal recessive microcephaly. *Progress in neurobiology*. 2010;90(3):363-383.
29. Rump P, Jazayeri O, van 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 medical genomics*. 2016;9:7.
30. Winden KD, Yuskaitis CJ, Poduri A. Megalencephaly and Macrocephaly. *Seminars in neurology*. 2015;35(3):277-287.
31. Tan AP, Mankad K, Gonçalves FG, Talenti G, Alexia E. Macrocephaly: Solving the Diagnostic Dilemma. *Topics in magnetic resonance imaging : TMRI*. 2018;27(4):197-217.
32. Orrù E, Calloni SF, Tekes A, Huisman T, Soares BP. The Child With Macrocephaly: Differential Diagnosis and Neuroimaging Findings. *AJR American journal of roentgenology*. 2018;210(4):848-859.
33. Jones S, Samanta D. Macrocephaly. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
34. Mirzaa GM, Rivière JB, Dobyns WB. Megalencephaly syndromes and activating mutations in the PI3K-AKT pathway: MPPH and MCAP. *American journal of medical genetics Part C, Seminars in medical genetics*. 2013;163c(2):122-130.
35. Conway RL, Pressman BD, Dobyns WB, et al. Neuroimaging findings in macrocephaly-capillary malformation: a longitudinal study of 17 patients. *American journal of medical genetics Part A*. 2007;143a(24):2981-3008.
36. Mirzaa GM, Conway RL, Gripp KW, et al. Megalencephaly-capillary malformation (MCAP) and megalencephaly-polydactyly-polymicrogyria-hydrocephalus (MPPH) syndromes: two closely related disorders of brain overgrowth and abnormal brain and body morphogenesis. *American journal of medical genetics Part A*. 2012;158a(2):269-291.
37. Osterling WL, Boyer RS, Hedlund GL, Bale JF, Jr. MPPH syndrome: two new cases. *Pediatric neurology*. 2011;44(5):370-373.
38. John PR. Klippel-Trenaunay Syndrome. *Techniques in vascular and interventional radiology*. 2019;22(4):100634.
39. Cha SH, Romeo MA, Neutze JA. Visceral manifestations of Klippel-Trénaunay syndrome. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2005;25(6):1694-1697.
40. Cohen MM, Jr. Klippel-Trenaunay syndrome. *American journal of medical genetics*. 2000;93(3):171-175.
41. Tatton-Brown K, Rahman N. The NSD1 and EZH2 overgrowth genes, similarities and differences. *American journal of medical genetics Part C, Seminars in medical genetics*. 2013;163c(2):86-91.
42. Schaefer GB, Bodensteiner JB, Buehler BA, Lin A, Cole TR. The neuroimaging findings in Sotos syndrome. *American journal of medical genetics*. 1997;68(4):462-465.
43. Tatton-Brown K, Douglas J, Coleman K, et al. Genotype-phenotype associations in Sotos syndrome: an analysis of 266 individuals with NSD1 aberrations. *American journal of human genetics*. 2005;77(2):193-204.

44. Kaduthodil MJ, Prasad DS, Lowe AS, Puneekar AS, Yeung S, Kay CL. Imaging manifestations in Proteus syndrome: an unusual multisystem developmental disorder. *The British journal of radiology*. 2012;85(1017):e793-799.
45. Alves C, Acosta AX, Toralles MB. Proteus syndrome: Clinical diagnosis of a series of cases. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2013;17(6):1053-1056.
46. Weksberg R, Shuman C, Beckwith JB. Beckwith-Wiedemann syndrome. *European journal of human genetics : EJHG*. 2010;18(1):8-14.
47. Blumenthal GM, Dennis PA. PTEN hamartoma tumor syndromes. *European journal of human genetics : EJHG*. 2008;16(11):1289-1300.
48. Hobert JA, Eng C. PTEN hamartoma tumor syndrome: an overview. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2009;11(10):687-694.
49. Tonsgard JH. Clinical manifestations and management of neurofibromatosis type 1. *Seminars in pediatric neurology*. 2006;13(1):2-7.
50. Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Korf B, Maria BL. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics*. 2009;123(1):124-133.
51. Goh S, Butler W, Thiele EA. Subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex. *Neurology*. 2004;63(8):1457-1461.
52. Rodriguez D. Leukodystrophies with astrocytic dysfunction. *Handbook of clinical neurology*. 2013;113:1619-1628.
53. Renaud DL. Leukoencephalopathies associated with macrocephaly. *Seminars in neurology*. 2012;32(1):34-41.
54. Sarkar S, Sinha R, Chakraborty A, Khaitan T, Bhowmik B. Infantile Alexander Disease: Case Report and Review of Literature. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2017;11(6):Zd14-zd15.
55. Williams CA, Dagli A, Battaglia A. Genetic disorders associated with macrocephaly. *American journal of medical genetics Part A*. 2008;146a(15):2023-2037.
56. van der Knaap MS, Boor I, Estévez R. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts: chronic white matter oedema due to a defect in brain ion and water homeostasis. *The Lancet Neurology*. 2012;11(11):973-985.
57. Işikay S, Carman KB. Contribution of brain MRI in a patient diagnosed with 2-hydroxyglutaric aciduria. *BMJ case reports*. 2013;2013.
58. Hoffmann GF, Trefz FK, Barth PG, et al. Macrocephaly: an important indication for organic acid analysis. *Journal of inherited metabolic disease*. 1991;14(3):329-332.
59. Vester ME, Bilo RA, Karst WA, Daams JG, Duijst WL, van Rijn RR. Subdural hematomas: glutaric aciduria type 1 or abusive head trauma? A systematic review. *Forensic science, medicine, and pathology*. 2015;11(3):405-415.
60. Matsubara Y, Miyazaki O, Kosuga M, Okuyama T, Nosaka S. Cerebral magnetic resonance findings during enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis. *Pediatric radiology*. 2017;47(12):1659-1669.
61. Beker-Acay M, Elmas M, Koken R, Unlu E, Bukulmez A. Infantile Type Sandhoff Disease with Striking Brain MRI Findings and a Novel Mutation. *Polish journal of radiology*. 2016;81:86-89.
62. Boom JA. Macrocephaly in infants and children: Etiology and evaluation. In: Torchia MM, editor. *Uptodate*. Waltham, MA. (Accessed on June 21, 2021.).
63. Purugganan OH. Macrocephaly. In: McInerney TK, Adam HM, Campbell DE, Foy JM, Kamat DM, Dewitt TG, editors. *AAP textbook of pediatric care: Am Acad Pediatrics*; 2016. p. 1506-1510.
64. Weaver DD, Christian JC. Familial variation of head size and adjustment for parental head circumference. *The Journal of pediatrics*. 1980;96(6):990-994.
65. Smith R, Leonidas JC, Maytal J. The value of head ultrasound in infants with macrocephaly. *Pediatric radiology*. 1998;28(3):143-146.
66. Sampson MA, Berg AD, Huber JN, Olgun G. Necessity of Intracranial Imaging in Infants and Children With Macrocephaly. *Pediatric neurology*. 2019;93:21-26.