

ACTUALIZACIÓN

Radiología en el estudio de la macrocefalia. ¿Por qué?, ¿cuándo?, ¿cómo?

V. Schonstedt Geldres^{a,b,c,*}, X. Stecher Guzmán^{a,c}, C. Manterola Mordojovich^{c,d,e} y À. Rovira^f

^a Departamento de Imágenes de Clínica Alemana, Santiago, Chile

^b Departamento de Radiología, Hospital Luis Calvo Mackenna, Santiago, Chile

^c Facultad de Medicina, Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

^d Departamento de Pediatría, Clínica Alemana de Santiago, Santiago, Chile

^e Facultad de Medicina, Universidad de Chile - Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, Santiago, Chile

^f Sección de Neurorradiología, Servicio de Radiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

Recibido el 27 de enero de 2021; aceptado el 10 de septiembre de 2021

PALABRAS CLAVE

Macrocefalia;
Megalencefalia;
Hidrocefalia;
Ecografía
transfontanelar;
Resonancia
magnética;
Tomografía
computarizada;
Niños

Resumen Macrocefalia es un término clínico definido como el incremento de la circunferencia occipitofrontal por encima de dos desviaciones estándar. Se presenta en el 5% de los niños y es una indicación frecuente de estudios radiológicos. Existen múltiples causas de macrocefalia, que corresponden mayoritariamente a condiciones benignas. Sin embargo, en algunos casos es la manifestación clínica de una patología que requiere una oportuna intervención médico-quirúrgica. La relevancia del estudio radiológico radica en la identificación de estos pacientes. Aquellos niños que se presentan con macrocefalia asociada a alteraciones neurológicas, estigmas neurocutáneos, retraso del desarrollo o rápido aumento de la circunferencia craneal poseen un riesgo aumentado de presentar patología. Por el contrario, el antecedente de macrocefalia parenteral es predictivo de una condición benigna. Acotar el estudio radiológico a los pacientes de mayor riesgo permite optimizar recursos y disminuir la exposición innecesaria a exámenes. © 2021 SERAM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Macrocephaly;
Megalencephaly;
Hydrocephalus;
Transfontanelar
ultrasound;

Imaging in the study of macrocephaly: Why?, when?, how?

Abstract Macrocephaly is a clinical term defined as an occipitofrontal circumference more than two standard deviations above the mean. It is present in 5% of children and is a common indication for imaging studies. There are multiple causes of macrocephaly; most of them are benign. Nevertheless, in some cases, macrocephaly is the clinical manifestation of a condition

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vschonstedt@alemana.cl (V. Schonstedt Geldres).

Magnetic resonance
imaging;
Computed
tomography;
Children

that requires timely medical and/or surgical treatment. The importance of imaging studies lies in identifying the patients who would benefit from treatment. Children with macrocephaly associated with neurologic alterations, neurocutaneous stigmata, delayed development, or rapid increase of the circumference have a greater risk of having disease. By contrast, parental macrocephaly is predictive of a benign condition. Limiting imaging studies to patients with increased risk makes it possible to optimize resources and reduce unnecessary exposure to tests.

© 2021 SERAM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La macrocefalia es un término clínico que se define como un incremento de la circunferencia occipitofrontal por encima de dos desviaciones estándar (DE) o del percentil 97, para la edad y sexo, que afecta a un 5% de la población^{1,2}. Es importante diferenciar macrocefalia de megalencefalia, que corresponde a un aumento de tamaño del parénquima encefálico por encima de 2 DE de la media para la edad³⁻⁶. El adecuado estudio radiológico de pacientes con el diagnóstico de macrocefalia requiere entender el normal desarrollo del cráneo y conocer las diferentes etiologías que pueden cursar con una circunferencia craneal aumentada (cc). Durante los primeros 12 meses de vida, el parénquima encefálico presenta un crecimiento muy acelerado y consecuentemente el cráneo también crece rápidamente. Esto se logra gracias a que las suturas y fontanelas se encuentran abiertas⁷. Entre los 12 y los 24 meses, el crecimiento encefálico comienza a desacelerar, entre los 2 y los 5 años es significativamente menor, y después de los 5 años es mínimo⁸, con lo cual las suturas comienzan a cerrarse y el cráneo se hace poco expansible. Por lo tanto, antes de los 5 años, pero especialmente antes de los 2 años, situaciones en las que exista un aumento de volumen intracraneal, como por ejemplo la hidrocefalia, pueden expandir el cráneo, siempre y cuando su instauración sea lentamente progresiva. Por el contrario, si el aumento de volumen intracraneal se presenta de forma aguda, el cráneo no alcanza a expandirse y el paciente cursará con síntomas de hipertensión intracraneal⁹. Un aumento en el grosor de la calota, como se da en algunas patologías óseas, también puede producir macrocefalia, aunque esta causa es poco frecuente.

La macrocefalia es una indicación frecuente de estudios radiológicos, por lo que es necesario conocer en qué situaciones y con qué técnica deben obtenerse. El objetivo de este artículo es establecer recomendaciones actualizadas en relación con el estudio radiológico de niños con macrocefalia, revisar brevemente las principales entidades que causan aumento de la CC y proponer un algoritmo de aproximación diagnóstica a ellas.

¿Por qué obtener estudios radiológicos en la macrocefalia?

La macrocefalia es un hallazgo clínico que puede presentar una amplia variedad de causas. Sus etiologías más

frecuentes son condiciones no patológicas y que no se asocian a otras alteraciones clínicas, como la megalencefalia familiar o el ensanchamiento benigno del espacio subaracnoideo¹⁰. Otro grupo de pacientes son aquellos que tienen un diagnóstico etiológico que se asocia a macrocefalia, como la neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y la esclerosis tuberosa, entre otras entidades, que se suelen asociar a estigmas neurocutáneos¹¹. Sin embargo, en un grupo menor de pacientes, la macrocefalia puede ser secundaria a un aumento del contenido intracraneal, como la hidrocefalia, colecciones subdurales, quistes y tumores intracraneales¹². La importancia de los estudios neurorradiológicos en pacientes con macrocefalia está dirigida al diagnóstico oportuno de estos niños.

¿En qué situaciones deben obtenerse estudios radiológicos?

Debido a la amplia variedad de diagnósticos que se presentan con macrocefalia y la alta frecuencia de causas que no significan una condición patológica, es importante plantear una estrategia adecuada para el estudio radiológico de estos pacientes. La estrategia óptima permitiría la detección de los casos con patología intracraneal relevante, para su manejo médico o quirúrgico, minimizando estudios innecesarios, que podría implicar una exposición a radiación ionizante o el uso de anestesia, además de un encarecimiento de la atención de salud. Hasta la fecha, no han sido publicadas guías clínicas por las principales sociedades científicas médicas en relación con las indicaciones de estudios radiológicos en niños con macrocefalia. En presencia de síntomas neurológicos, alteraciones del desarrollo o estigmas neurocutáneos, existe amplio consenso de que estos pacientes requieren de estudios radiológicos. Así lo revela el estudio de Haws et al., donde el 30% de los pacientes con macrocefalia y déficits neurológicos presentaban hallazgos patológicos en los estudios radiológicos¹³. Siguiendo la misma línea, Sampson et al. demostraron en una serie de 169 niños con macrocefalia, que los pacientes con estudios radiológicos anormales tenían más probabilidades de presentar un retraso en el desarrollo o síntomas neurológicos. Por otro lado, Zahl et al. determinaron que en el 46% de 298 niños con procesos expansivos intracraneales, el síntoma inicial y que condujo al diagnóstico fue un aumento de la CC. Con esto confirman la utilidad de la medición

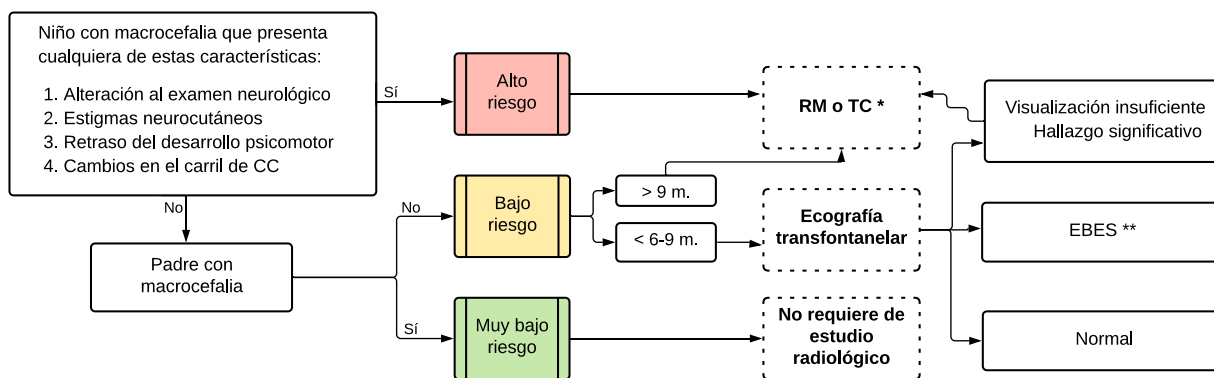


Figura 1 Recomendaciones de estudio radiológico en niños con macrocefalia.

* RM método de elección, preferir TC si paciente clínicamente inestable o sospecha de anomalía ósea. ** No requiere control radiológico. CC: circunferencia craneal; EBES: ensanchamiento benigno del espacio subaracnoideo.

de la CC en los controles de salud¹⁴. En los pacientes con macrocefalia y ausencia de los factores de riesgo recién mencionados es donde el estudio radiológico resulta más controvertido, ya que, en la gran mayoría de los casos, la causa es benigna. Sin embargo, un bajo porcentaje de esos pacientes presenta patología relevante. Así lo evidenciaron recientemente Thompson y cols. en una serie de 440 lactantes con macrocefalia estudiados inicialmente con ecografía encefálica transfontanelar (US), donde el 2,2% presentó hallazgos relevantes¹⁵, resultados similares a los del grupo de Naffaa, del 1,8% en 326 lactantes¹⁶. El primer grupo sugiere la utilización de estudio con US a todos los lactantes asintomáticos en pos de identificar ese 2% de anomalías. Por el contrario, Naffaa y cols. sugieren una vigilancia clínica como estrategia más rentable.

Con todos los antecedentes recién expuestos y basados en nuestra práctica clínica, hemos elaborado una estrategia para la óptima evaluación radiológica de niños con macrocefalia, estableciendo tres grupos de riesgo. En el grupo de alto riesgo se encuentran aquellos niños con alteraciones neurológicas, estigmas neurocutáneos, retraso del desarrollo y rápido crecimiento de la CC. A diferencia de otros grupos^{10,11}, hemos considerado que el rápido crecimiento de la CC es *a priori* una característica de alto riesgo, ya que, si bien es posible observarlo en lactantes con ensanchamiento benigno del espacio subaracnoideo (EBES), es muy indicativo de la existencia de procesos expansivos como hidrocefalia congénita, ciertos tumores o colecciones subdurales, algunas veces como único hallazgo clínico. Por otro lado, hemos establecido una categoría de muy bajo riesgo, donde se encuentran aquellos pacientes que no presentan los factores de riesgo recién expuestos y que poseen al menos un progenitor con macrocefalia, pues los antecedentes parenterales positivos de macrocefalia son predictivos de presentar un estudio radiológico normal¹². Por último, el grupo de bajo riesgo vendría definido por la ausencia de factores de alto riesgo y de antecedentes parenterales de macrocefalia. Nuestra recomendación es que únicamente aquellos pacientes de muy bajo riesgo pueden prescindir de una evaluación radiológica. En los pacientes de bajo riesgo se recomienda una evaluación con US en la medida en que la técnica y las condiciones lo permitan. Un resumen de las recomendaciones para el estudio radiológico de la macrocefalia se incluye en la figura 1.

¿Qué técnica radiológica se debe utilizar?

La fontanela anterior abierta, en menores de 6 a 9 meses, permite que la US sea un estudio inicial razonable cuando existe una baja sospecha de patología (grupo de bajo riesgo). Su bajo costo, amplia disponibilidad, ausencia de radiación y de requerimientos de anestesia la hacen una buena herramienta diagnóstica inicial. Esta técnica permite identificar aquellos pacientes con EBES, colecciones subdurales (salvo aquellas de pequeño tamaño situadas en la convexidad) y descartar la hidrocefalia principalmente. También puede identificar otras alteraciones como procesos expansivos y alteraciones parenquimatosas, en forma variable^{17,18}. En caso de identificarse un hallazgo patológico, se debe continuar el estudio con resonancia magnética (RM) o tomografía computarizada (TC). La TC es la modalidad de elección si el paciente se encuentra clínicamente inestable o bien para el estudio de las anomalías óseas, como las displasias. La RM, dada su excelente resolución de contraste, es el examen de elección en las restantes situaciones. Tiene la gran ventaja de no emitir radiaciones ionizantes, aunque podría requerir del uso de anestesia, con los inconvenientes que ello conlleva. Los protocolos abreviados de RM, basados en la adquisición de secuencias ultrarrápidas, se presentan como una alternativa apropiada para la evaluación de pacientes con macrocefalia, ya que permiten descartar alteraciones que requieran algún tipo de intervención, evitando el uso de anestesia^{10,19}.

Se revisarán brevemente las principales entidades que pueden cursar con macrocefalia y se propondrá un algoritmo de aproximación diagnóstica a ellas (fig. 2).

Ensanchamiento benigno del espacio subaracnoideo

Una de las principales causas de macrocefalia, junto con la megalencefalia familiar benigna, es el EBES. Se puede presentar con un acelerado aumento del perímetro cefálico durante el primer año de vida¹⁵. Su fisiopatología estaría relacionada con una menor reabsorción del líquido cefalorraquídeo (LCR), ya sea por inmadurez de las vellosidades aracnoideas o por obstrucción del drenaje venoso. Esto lleva a una acumulación del LCR, con la consecuente distensión

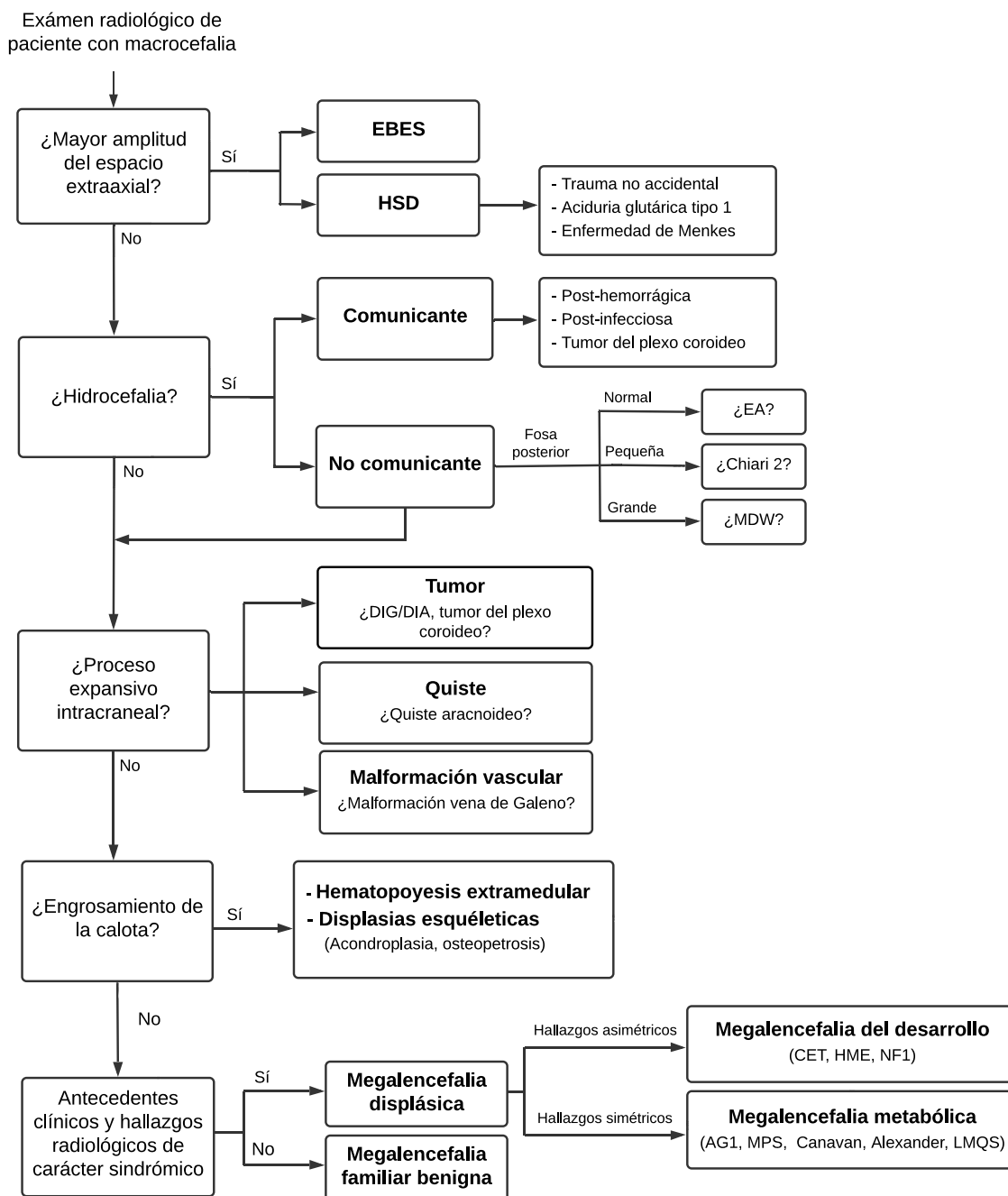


Figura 2 Algoritmo de aproximación diagnóstica al estudio de macrocefalia.

EBES: ensanchamiento benigno del espacio subaracnoideo; HSD: hematoma subdural; EA: estenosis acueductal; MDW: malformación de Dandy Walker, DIG/DIA: ganglioglioma desmoplástico infantil/astrocitoma desmoplástico infantil; CET: complejo esclerosis tuberosa, HME: hemimegalencefalia; NF1: neurofibromatosis tipo 1; AG1: aciduria glutárica tipo 1; MPS: mucopolisacaridos; LMQS: leucodistrofia megalencefálica con quistes subcorticales.

del cráneo y macrocefalia²⁰. La imagen característica es un ensanchamiento del espacio subaracnoideo frontal y temporal, afectando a la convexidad, la fisura interhemisférica anterior y las cisuras de Silvio. También puede haber un leve aumento de tamaño de las astas frontales. La ecogenicidad, densidad o señal debe ser la misma que en el LCR y no debe producir efecto compresivo. Estos hallazgos se normalizan entre los 2 y los 3 años y no requieren

controles radiológicos^{21,22}. En menores de 6 a 9 meses, la US permite una adecuada evaluación de esta entidad. Para esto, se debe medir la amplitud del espacio subaracnoideo en el plano coronal, a la altura del agujero de Monro. Las medidas más utilizadas son la distancia entre la tabla interna y la corteza cerebral y la amplitud interhemisférica. Sus amplitudes varían con la edad, pero por encima de 10 mm son siempre patológicas¹⁵. En su espesor es

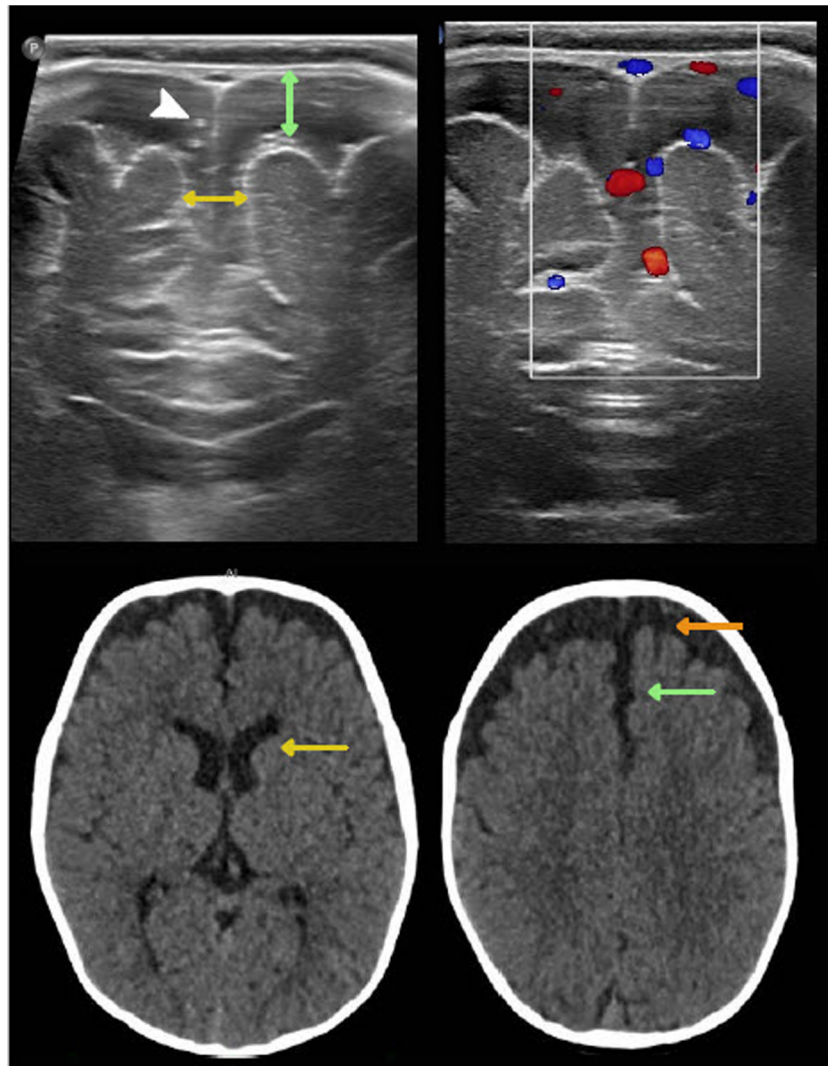


Figura 3 Ensanchamiento benigno del espacio subaracnoideo en un lactante de 7 meses. En la ecografía transfontanelar se muestran las principales medidas utilizadas para cuantificarlo: la distancia entre la tabla interna y la corteza cerebral (doble flecha verde) y la amplitud interhemisférica (doble flecha amarilla). Por encima de 10 mm son patológicas. Nótese la presencia de imágenes ecogénicas puntiformes (punta de flecha blanca) que corresponden a estructuras vasculares características de este compartimiento y que también se ven con Doppler color. En la tomografía computarizada sin contraste se observa mayor amplitud del espacio subaracnoideo de la convexidad frontal (flecha naranja), con compromiso de la fisura interhemisférica anterior (flecha verde) y leve aumento de tamaño de las astas frontales (flecha amarilla). La densidad es la misma que la del líquido cefalorraquídeo y no produce efecto de masa.

característico identificar estructuras vasculares ecogénicas, que exhiben flujo con Doppler color, lo que permite diferenciarlas de las colecciones subdurales, que carecen de ellas²³ (fig. 3).

Existe abundante literatura que plantea que los pacientes con EBES pueden desarrollar hematomas subdurales de forma espontánea o ante traumatismos craneales leves, lo que se explica por el desgarrar de las venas corticales que se encuentran distendidas²⁴. Sin embargo, esta asociación es infrecuente, por lo que, según el último consenso sobre traumatismo craneal por abuso, publicado en el año 2018 por Choudhary et al., la presencia de hematomas subdurales en pacientes con EBES debe plantear la sospecha de un traumatismo asociado, incluido el no accidental²⁵⁻²⁸ (fig. 4).

Colecciones subdurales

Los hematomas subdurales, en el contexto de un traumatismo no accidental (TNA), pueden generar macrocefalia. En un reciente estudio de 28 niños con TNA confirmado, el 81% presentaba una CC igual o mayor al p90, y el 69% igual o mayor al p97. Incluso, en algunos niños, la única manifestación clínica de TNA fue la macrocefalia o el rápido crecimiento de la CC^{29,30} (fig. 5).

Otra entidad que puede cursar con hematomas subdurales y macrocefalia es la aciduria glutárica tipo 1 (AG1), que corresponde a un error congénito del metabolismo causado por la deficiencia de la glutaril-coenzima-A deshidrogenasa, con depósito de ácidos orgánicos en el cerebro. La

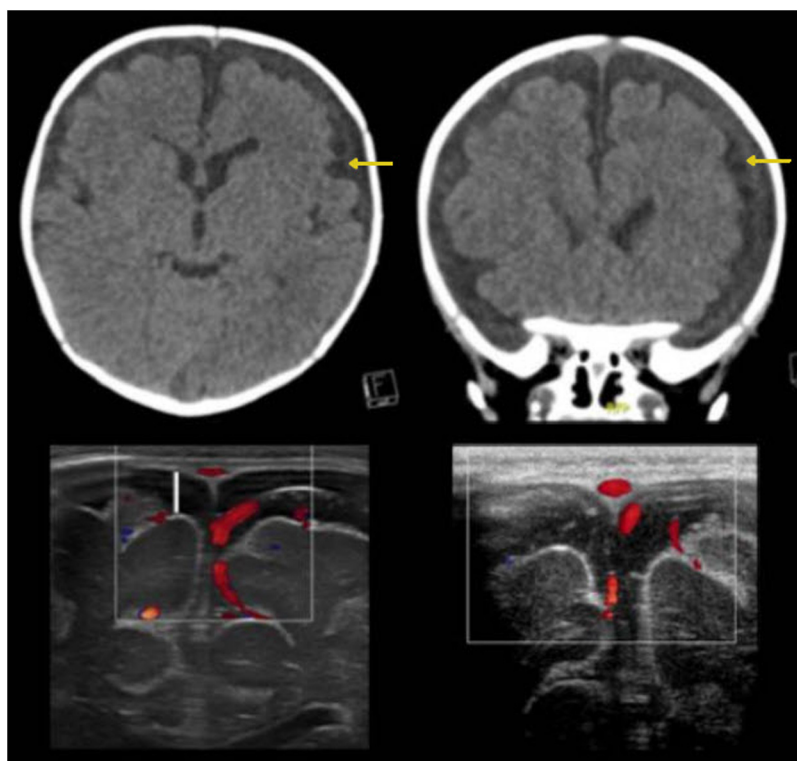


Figura 4 Ensanchamiento benigno del espacio subaracnoideo asociado a colecciones subdurales bihemisféricas. Las imágenes de la fila superior corresponden a un estudio de tomografía computarizada sin contraste donde se observa una leve mayor densidad de las colecciones subdurales respecto del líquido cefalorraquídeo (flechas amarillas). Las imágenes de la fila inferior corresponden a un estudio de ecografía transfontanelar. En la imagen de la izquierda se definen colecciones subdurales bilaterales como un espacio líquido sin estructuras vasculares en su interior (línea blanca). La imagen de la derecha corresponde al control a los 3 meses, que demuestra regresión de las colecciones.

macrocefalia se presenta al nacimiento o se desarrolla precozmente al nacer, y es secundaria a la presencia de colecciones subdurales y/o a megalencefalia. Es característico una mayor amplitud del espacio subaracnoideo frontotemporal y de las cisuras de Silvio, leve ventriculomegalia, colecciones subdurales y alteraciones de los ganglios de la base, en especial del putamen, y tardíamente de la sustancia blanca^{31,32}. En el diagnóstico diferencial se debe incluir la enfermedad de Menkes, que típicamente se presenta con la tríada de atrofia cerebral grave, colecciones subdurales por desgarro de las venas corticales y vasos cerebrales tortuosos³³⁻³⁶.

Hidrocefalia

La hidrocefalia es una complicación de diferentes enfermedades en la que el compartimento de LCR intraventricular se encuentra aumentado de tamaño, ya sea de forma congénita o adquirida²⁰. Se produce por un desequilibrio entre producción y absorción del LCR o bien por una obstrucción al flujo. Si la hidrocefalia se presenta de forma aguda, no le da tiempo al cráneo para expandirse, y el paciente cursa con signos y síntomas de hipertensión intracraneal. Por el contrario, si la hidrocefalia se presenta de forma lentamente progresiva, permite la expansión del cráneo, siendo el hallazgo clínico más consistente el de la macrocefalia, con cambio en el carril de crecimiento.

Se clasifican en hidrocefalia *comunicante*, cuando hay una obstrucción al flujo fuera del sistema ventricular, como es el caso de la hidrocefalia posthemorrágica o post-infecciosa, o por sobreproducción de LCR, como es el caso del tumor del plexo coroideo, observándose dilatación de todo el sistema ventricular. La hidrocefalia *no comunicante* es debida a la obstrucción del flujo de LCR dentro del sistema ventricular o a la salida del cuarto ventrículo, y condiciona una dilatación ventricular sobre la obstrucción^{10,20}.

Hidrocefalia comunicante

En el 35% de prematuros con hemorragia de la matriz germinal/intraventricular se produce hidrocefalia, y el 15% acaba requiriendo una derivación ventricular¹⁰. La hemorragia de la matriz germinal se debe a factores relacionados con acontecimientos perinatales y a una mayor fragilidad de los vasos. La US es el estudio inicial de elección, ya que permite evaluar la hemorragia de la matriz germinal, que se presenta como un foco ecogénico en el surco caudotalámico, con extensión anterior, así como cuantificar y controlar la evolución de la hidrocefalia²³. La posterior realización de una RM posibilita evaluar focos de hemorragia en otras localizaciones, de difícil visualización ecográfica, como el cerebelo, y valorar con mayor exactitud las lesiones parenquimatosas asociadas al daño hipóxico-isquémico³⁷. El mayor tamaño ventricular se debe no solo a la hidrocefalia secundaria al

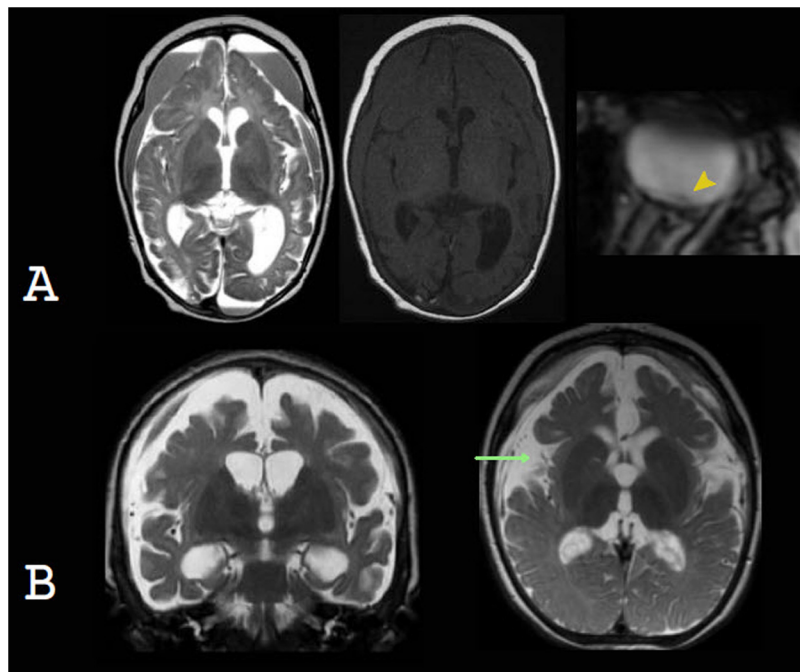


Figura 5 Colecciones subdurales como causa de macrocefalia. A) Traumatismo no accidental. Pese a los signos de atrofia del parénquima encefálico, las voluminosas colecciones subdurales, con contenido hemático, condicionaron un progresivo aumento de la circunferencia craneal. Hemorragia de retina, detectada en T2* (punta de flecha amarilla), que es un significativo elemento para el diagnóstico. B) Aciduria glutárica tipo 1. Se observan colecciones hemáticas bihemisféricas, atrofia del parénquima encefálico, leve ventriculomegalia y una característica mayor amplitud de la cisura silviana.

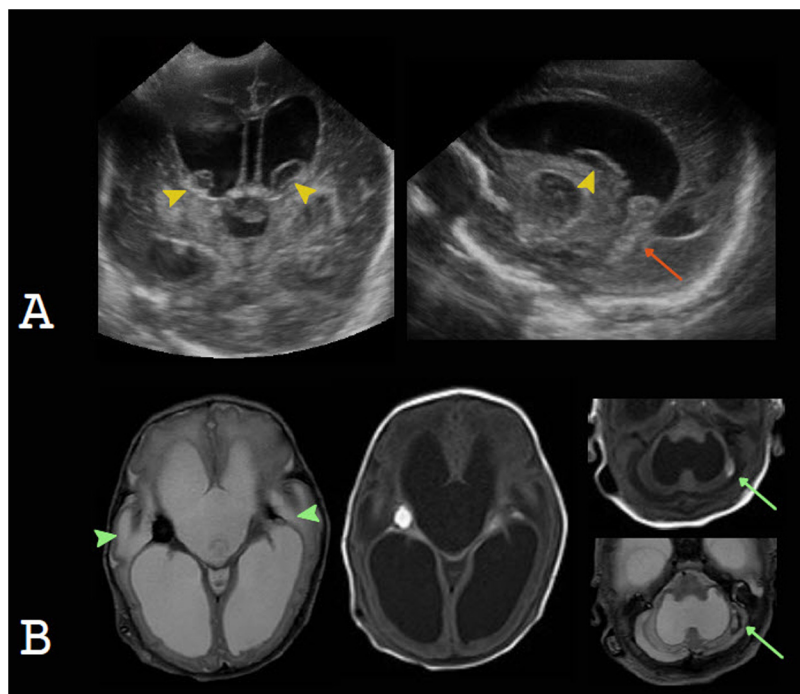


Figura 6 A y B) Hemorragia intraventricular en recién nacido prematuro como causa de hidrocefalia comunicante. La ecografía transfontanelar demuestra contenido hemático en el surco caudotalámico, de aspecto quístico, en etapa crónica (puntas de flecha amarillas), contenido hemático intraventricular (flecha naranja) e hidrocefalia grave. La resonancia magnética confirma estos hallazgos y permite evaluar el compromiso parenquimatoso (puntas de flecha verdes) y un foco hemorrágico cerebeloso (flechas verdes).

sangrado intraventricular, sino que habitualmente coexiste con una dilatación *ex vacuo* por daño de la sustancia blanca periventricular (fig. 6). La hemorragia intraventricular en los recién nacidos a término es menos frecuente que en los pretérmino, y puede deberse a coagulopatía, deshidratación, lesión hipóxico-isquémica, trombosis venosa, infección o traumatismo. Los hallazgos radiológicos tendrán relación con la etiología de la hemorragia y requerirán de estudio específico según sea el caso¹⁰.

La hidrocefalia también puede ser el resultado de una infección prenatal o posnatal, habitualmente por compromiso leptomeníngeo. El contenido purulento que dificulta la circulación de LCR y la inflamación de las granulaciones aracnoideas disminuyen la reabsorción del LCR, y causan la hidrocefalia¹⁰.

Hidrocefalia no comunicante

La estenosis acueductal (EA) es la causa de aproximadamente el 20% de las hidrocefalias congénitas, que habitualmente se manifiestan con macrocefalia, muchas veces como único hallazgo clínico. La EA es un término genérico, que se aplica a todas las obstrucciones del acueducto, cuyas etiologías son múltiples e incluyen tanto formas genéticas como adquiridas^{38,39}. En los estudios radiológicos, la EA aislada se presenta como una dilatación ventricular supratentorial y un cuarto ventrículo de tamaño normal. Además de las secuencias convencionales estructurales ponderadas en T1 y T2, es altamente recomendable obtener secuencias 3D ponderadas en T2, como son las SPACE, CUBE o VISTA, sensibles al movimiento pulsátil del LCR, y secuencias 3D en

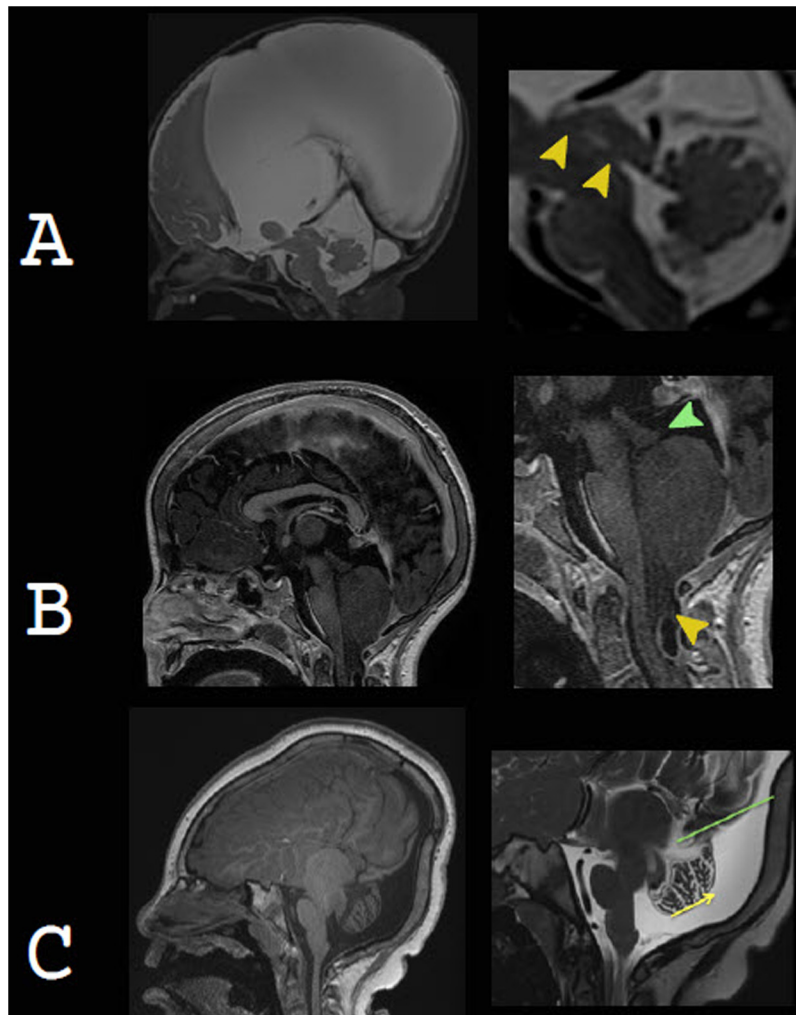


Figura 7 Hidrocefalia no comunicante como causa de macrocefalia. A) Estenosis acueductal como parte de una compleja malformación cerebral, por mutación del gen L1CAM, en un recién nacido con acusada macrocefalia. La imagen de la derecha corresponde a un estudio cisternográfico por resonancia magnética, basado en secuencias *steady-state* eco gradiente. Permite definir dos áreas de estrechamiento del acueducto (puntas de flecha). B) **Malformación de Chiari 2**. Fosa posterior de pequeño tamaño y descenso de las amígdalas cerebelosas (punta de flecha amarilla), determina una obstrucción del líquido cefalorraquídeo y consecuentemente hidrocefalia (actualmente derivada). Es característico el aguzamiento de la placa tectal (punta de flecha verde). C) **Malformación de Dandy-Walker**. Agrandamiento de la fosa posterior con dilatación quística del 4.º ventrículo que se extiende posteriormente. Hay una elevación de la tórcula (línea verde), hipoplasia vermiana y rotación cefálica del vermis (flecha amarilla). Es frecuente la asociación a otras anomalías, como en este caso, a una disgenesia del cuerpo calloso y estenosis acueductal.

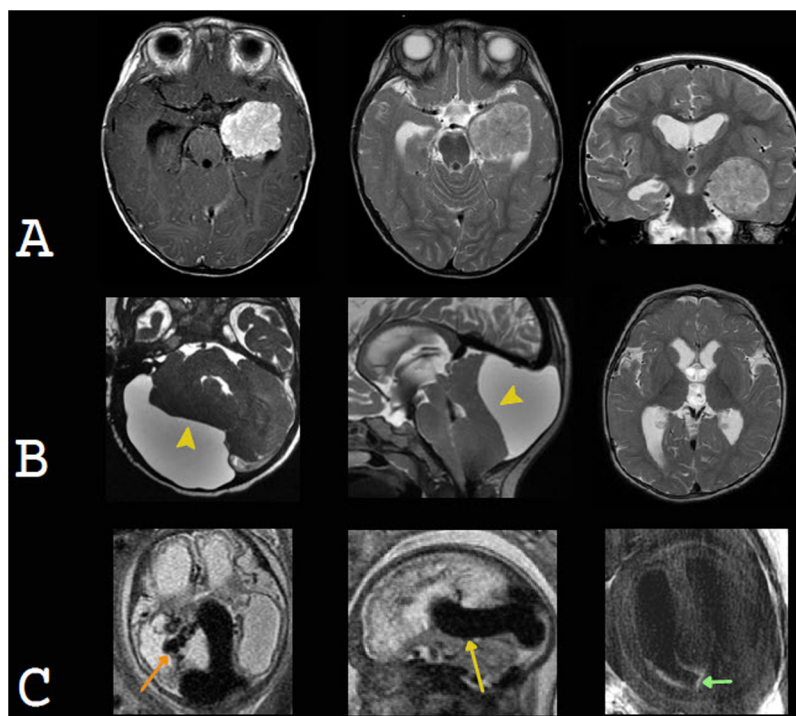


Figura 8 Ejemplos de procesos expansivos intracraneales que pueden manifestarse con macrocefalia. A) **Papiloma del plexo coroideo.** Se observa una lesión neoplásica intraventricular en el asta temporal izquierda. Es levemente heterogénea y realza ávidamente con contraste. Produce hidrocefalia comunicante por sobreproducción y menor reabsorción de líquido cefalorraquídeo (LCR). Cortesía del Dr. Francisco Sepúlveda, Santiago. B) **Quiste aracnoideo** en la fosa posterior. Se identifica una voluminosa formación quística, que presenta la misma señal que el LCR, expande y remodela la calota adyacente, comprime el parénquima cerebeloso (punta de flecha amarilla) y obstruye el flujo de LCR a nivel del agujero magno y 4.º ventrículo, con consecuente hidrocefalia supratentorial. C) **Malformación aneurismática de la vena de Galeno.** Se observa una prominente vena prosencefálica mediana (flecha amarilla) que comprime el acueducto de Silvio y genera una hidrocefalia obstructiva supratentorial. Son características las arterias coroideas tortuosas (flecha naranja). Además, se observan restos hemáticos intraventriculares, que también podrían contribuir a la hidrocefalia (flecha verde).

eco de gradiente como CISS, FIESTA o DRIVE que, si bien son insensibles frente al movimiento pulsátil del LCR, ofrecen una excelente resolución espacial (fig. 7).

La malformación de Chiari tipo 2 es la causa sindrómica más común de hidrocefalia. Consiste en un complejo espectro de anomalías encefálicas y de la base del cráneo, casi invariablemente asociadas a un mielomeningocele. Se caracteriza por una fosa craneal posterior pequeña, con descenso del rombencéfalo y de las amígdalas cerebelosas, determinando una obliteración del flujo del LCR, que es lo que produce la hidrocefalia supratentorial^{10,40-43}.

La malformación de Dandy-Walker corresponde a una malformación quística del rombencéfalo, cuya manifestación clínica más frecuente es la macrocefalia durante el primer año de vida⁴⁴. En los estudios radiológicos se observa un agrandamiento de la fosa posterior, secundario a dilatación quística del cuarto ventrículo, inversión de la tórula sobre la sutura lambdaoidea, hipoplasia cerebelosa y vermiana, y rotación cefálica del vermis. Se asocia a hidrocefalia, en el 70% a 90% de los casos.

Procesos expansivos

Únicamente entre un 5% y un 10% de los tumores cerebrales se presenta con macrocefalia. Si únicamente se consideran

niños menores de 4 años, este porcentaje aumenta a un 41%⁴⁵, pero en general, es infrecuente que la macrocefalia se presente como síntoma aislado. Los tumores se manifiestan principalmente con signos de hipertensión intracraneal, especialmente aquellos de la línea media y fosa posterior, y otras alteraciones neurológicas^{10,20}.

La excepción se da en el astrocitoma desmoplástico infantil (DIA) y el ganglioglioma desmoplástico infantil (DIG) que, por su localización casi invariablemente supratentorial y su naturaleza no agresiva, alcanzan grandes volúmenes, lo que se traduce en un aumento de la CC, en algunos casos, como única manifestación clínica¹⁵. Corresponden a tumores glioneuronales de bajo grado, infrecuentes, que afectan principalmente a los lactantes. Se presentan como una lesión cortical, habitualmente frontal y parietal, de gran volumen, sólido-quística, cuyo componente sólido es periférico, heterogéneo y captante con realce de contraste, y con frecuente extensión leptoquimeningea. El edema suele estar ausente o ser escaso⁴⁶.

Si bien son infrecuentes, los tumores del plexo coroideo también pueden manifestarse clínicamente como macrocefalia secundaria a una hidrocefalia, originada ya sea por sobreproducción o alteración de la reabsorción del LCR o por el efecto de masa del tumor y obstrucción al flujo de LCR. Se clasifican en papilomas del plexo coroideo (CPP),

grado I o II, y en carcinomas del plexo coroideo (CPC), grado III según la Organización Mundial de la Salud. Se presentan como una masa intraventricular, habitualmente en el atrio, que realza ávida y homogéneamente. Pueden mostrar vacíos de flujo debido a la hipervascularización y focos puntiformes de calcificación o hemorragia^{46,47}. Los CPC tienden a ser más heterogéneos, con necrosis central, hemorragia e invasión del parénquima encefálico adyacente, marginado por edema, y más frecuentemente presentan diseminación leptomenígea. Sin embargo, la mayoría de las veces son indistinguibles radiológicamente de los CPP¹⁰ (fig. 8).

Con menor frecuencia, la macrocefalia puede ser secundaria al efecto compresivo y consecuente hidrocefalia de anomalías vasculares, como la malformación aneurismática de la vena de galeno. Esta anomalía se caracteriza por un *shunt* arteriovenoso, en el que las arterias coroideas alimentan a una prominente vena embrionaria, precursora de la vena de Galeno, conocida como vena prosencefálica media. Esta estructura genera hidrocefalia al comprimir el acueducto de Silvio⁴⁸.

Los quistes aracnoideos corresponden a una lesión congénita compuesta por membrana subaracnoidea, cuyo contenido mantiene similar ecogenicidad, señal o densidad que el LCR. Ocasionalmente, pueden comprimir el sistema ventricular, especialmente cuando son infratentoriales, o ser gigantes y producir macrocefalia⁴⁹.

Megalencefalias

Las megalencefalias corresponden a un mayor volumen del parénquima cerebral y pueden ser benignas (familiares) o displásicas, del desarrollo o metabólicas⁵⁰.

La megalencefalia familiar benigna se refiere a niños que presentan una CC anormalmente grande. Habitualmente esta característica también está presente en al menos uno de sus progenitores. No se asocia a alteraciones neurológicas y no presenta manifestaciones radiológicas⁵¹.

Las megalencefalias del desarrollo son secundarias a alteraciones en las vías de proliferación celular; entre ellas, las más frecuentes son las vías mTOR y Ras/MAPK, afectando ya sea a la replicación celular o bien a la apoptosis, lo que lleva a un aumento en el número y/o tamaño de las neuronas. Los pacientes presentan macrocefalia al nacer, que sigue aumentando en su carril de crecimiento. Ejemplos de megalencefalias del desarrollo por afectación de la vía MTOR son la esclerosis tuberosa y la hemimegalencefalia clásica, entre otras. De las alteraciones por afectación de la vía Ras/MAPK (rasopatías), la más frecuente es la NF1⁵².

El complejo esclerosis tuberosa es una alteración neurocutánea secundaria a la mutación de los genes supresores de proliferación celular TSC1 y TSC2. La macrocefalia se debe principalmente a la megalencefalia, pero también puede agregarse hidrocefalia por obstrucción de los agujeros de

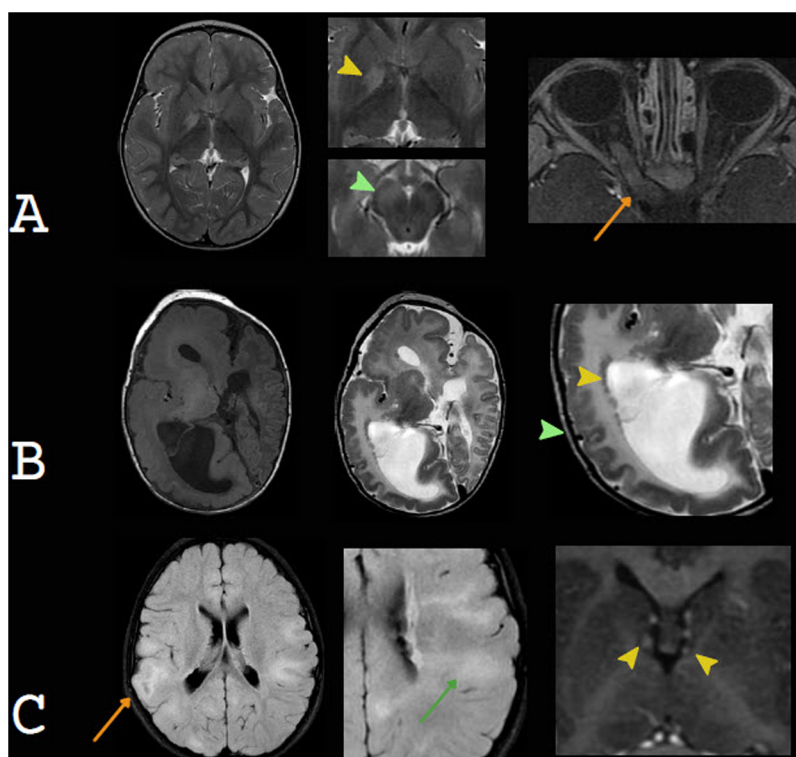


Figura 9 Ejemplos de megalencefalia del desarrollo. En este grupo de patología, los hallazgos radiológicos son asimétricos. A) **Neurofibromatosis tipo 1.** Focos de alta señal en T2 (FOCI) en el globo pálido y pedúnculo cerebral derechos (puntas de flecha amarilla y verde respectivamente). Además, se observa un engrosamiento del nervio óptico derecho, sin realce con contraste, compatible con un glioma de la vía óptica (flecha naranja). B) **Hemimegalencefalia unilateral completa displásica.** Mayor tamaño del hemisferio cerebral y ventrículo lateral derechos. Se observa además una extensa alteración del desarrollo cortical (punta de flecha verde), con nódulos heterotópicos subependimarios (punta de flecha amarilla). C) **Esclerosis tuberosa.** En la secuencia T2-FLAIR se observan túberos corticales (flecha naranja) y las características líneas de migración radial (flecha verde). En la secuencia T1 con contraste se observan pequeños nódulos subependimarios, no obstructivos (puntas de flecha amarillas).

Monro, por nódulos subependimarios o bien por el desarrollo de astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA). Son característicos de esta entidad las líneas de migración radial y los túberes corticales^{53,54} (fig. 9).

La megalencefalia unilateral completa, que afecta a todo un hemisferio cerebral, corresponde a la definición clásica de hemimegalencefalia. Actualmente se reconoce como un espectro de trastornos de sobrecrecimiento hamartomatoso de todo o una parte de uno o ambos hemisferios cerebrales. Se pueden asociar a malformaciones corticales, en cuyo caso se denominan megalencefalia displásica, y a alteraciones de la sustancia blanca, estructuras de la línea media y a compromiso infratentorial.

La NF1 es la facomatosis más frecuente. Se produce por mutación del gen NF1, que codifica la neurofibromina, involucrada en la supresión de la proliferación celular y/o tumoral. Entre el 20% al 45% de los pacientes presentan macrocefalia, la cual es esencialmente secundaria a una megalencefalia⁵⁵. Son característicos los focos de alteración de señal en los ganglios de la base, cápsulas internas, tronco encefálico y cerebelo, que habitualmente se presentan antes de los 3 años y remiten durante la adolescencia⁵⁶. Estos pacientes pueden desarrollar gliomas de la vía óptica, habitualmente antes de los 9 años o, menos frecuentemente, gliomas en otras ubicaciones⁵⁷.

Las megalencefalías metabólicas son secundarias a errores innatos del metabolismo y se caracterizan por depósitos anómalos de metabolitos en el parénquima encefálico. A diferencia de las megalencefalías del desarrollo, las alteraciones son generalmente simétricas y los niños nacen con CC de tamaño normal, pero desarrollan macrocefalia durante los primeros años. Se pueden clasificar según la vía metabólica afectada en las acidurias orgánicas, como la AG1; las alteraciones lisosomales, como las mucopolisacaridosis; y las leucoencefalopatías que presentan macrocefalia, como la enfermedad de Canavan, la enfermedad de Alexander y la leucodistrofia megalencefálica con quistes subcorticales⁵⁰.

En la mucopolisacaridosis se produce una acumulación multisistémica de glicosaminoglicanos (GSG) en los lisosomas de diferentes tejidos. La macrocefalia se produce tanto por la megalencefalia secundaria al depósito de GSG en el parénquima encefálico como por la hidrocefalia producida por el depósito de GSG en las meninges, con menor absorción del LCR. Otros hallazgos radiológicos son la dilatación de los espacios perivasculares, una alteración de la sustancia blanca de predominio periventricular y atrofia cortical, así como displasia odontoidea, con inestabilidad atlantoaxoidea y raquiestenosis bulbomedular^{58,59}.

La enfermedad de Alexander es una leucodistrofia producida por la mutación del gen GFAP, y según el tipo de

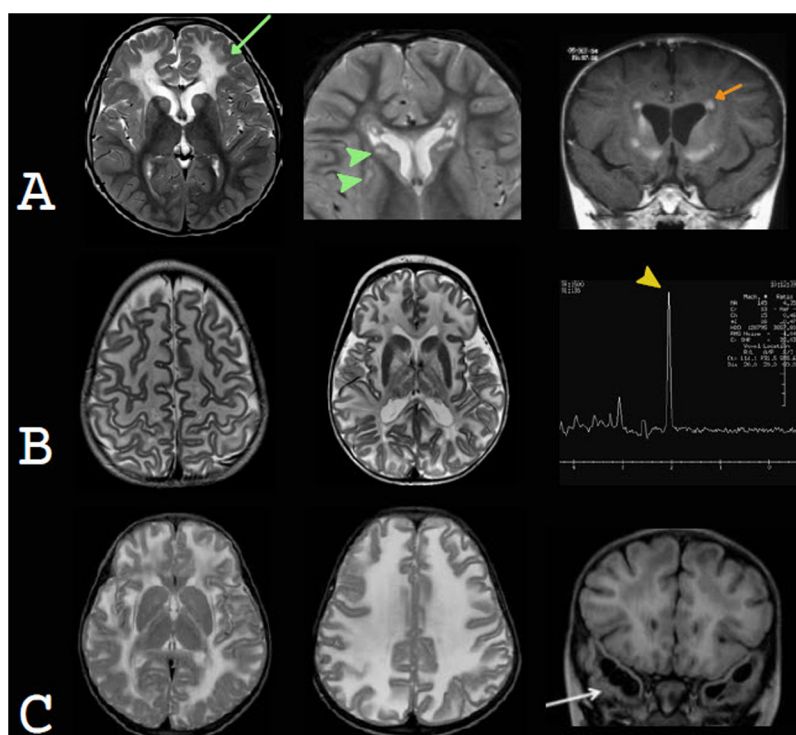


Figura 10 Ejemplos de megalencefalia metabólica. En este grupo de patología, los hallazgos radiológicos son generalmente simétricos. A) **Enfermedad de Alexander.** Es característico el aumento de señal T2 de la sustancia blanca de predominio frontal (flecha verde) y ganglios de la base (puntas de flecha verdes) así como una hiperseñal T1 periventricular (flechas naranjas). Cortesía del Dr. Felice D'Arco, Londres. B) **Enfermedad de Canavan.** Las imágenes en secuencias T2 exhiben una extensa hiperseñal de la sustancia blanca y alteraciones en los ganglios de la base. La espectroscopia muestra un significativo y característico pico de N-acetilaspártato (punta de flecha amarilla). Cortesía del Dr. Luis Filipe de Souza Godoy, São Paulo. C) **Leucodistrofia megalencefálica con quistes subcorticales.** En las secuencias T2 se observa una extensa hiperseñal de la sustancia blanca, en forma difusa y homogénea. Se reconocen quistes subcorticales frontales (no se muestra) y temporales (flecha blanca). Cortesía del Dr. Felice D'Arco, Londres.

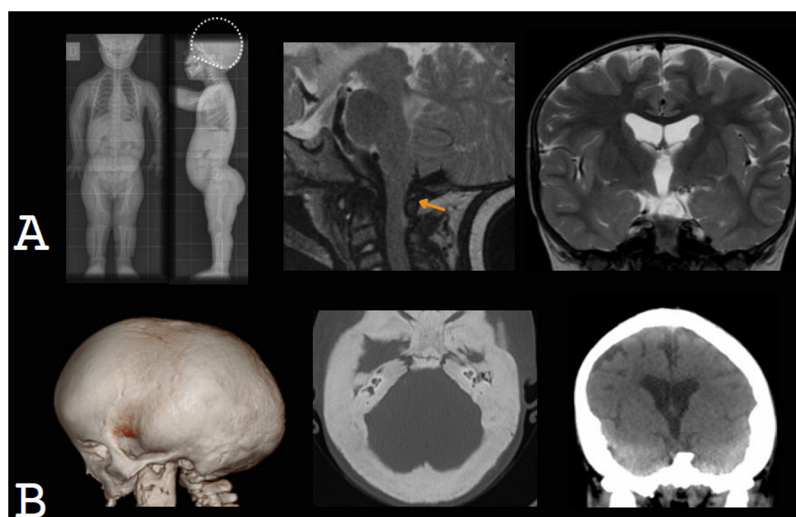


Figura 11 Displasias esqueléticas como causa de macrocefalia. A) Acondroplasia. Radiografía simple de cuerpo entero que demuestra una marcada macrocefalia, sin compromiso de la base del cráneo. En la resonancia magnética, la imagen sagital T2 demuestra que el foramen magno es pequeño y obstruye el flujo del líquido cefalorraquídeo, lo que contribuye a la hidrocefalia, que es leve. B) Osteopetrosis. Se observa acentuado engrosamiento de la calota y base del cráneo, y moderada hidrocefalia.

mutación el fenotipo que exprese. El subtipo neonatal de esta enfermedad se presenta clásicamente con compromiso de la sustancia blanca, predominantemente frontal, ganglios de la base y alteración periventricular hiperintensa en secuencias ponderadas en T1^{60,61} (fig. 10)

La enfermedad de Canavan es un trastorno causado por acumulación de N-acetil aspartato (NAA) en el parénquima encefálico. Los hallazgos en la RM son característicos, con extensos cambios en la sustancia blanca, de patrón centrípeto, es decir, primero se afecta la sustancia blanca subcortical y luego la más profunda. También es posible ver alteraciones en la sustancia gris subcortical, en especial de los globos pálidos y tálamos⁶². La espectroscopia muestra un significativo y característico pico de NAA^{63,64}. La macrocefalia se presenta habitualmente en menores de 1 año⁶⁵.

En la leucodistrofia megalencefálica con quistes subcorticales hay una mutación en la proteína de membrana que regula los flujos de agua, con acumulación de agua intersticial. Se presenta como una alteración de la sustancia blanca difusa y homogénea, con quistes subcorticales en los polos temporales y convexidad frontoparietal. La macrocefalia es acentuada, sobrepasa las 4 a 6 DE sobre la media, y es llamativa la discrepancia entre la gravedad de las alteraciones radiológicas y el compromiso clínico⁶⁶.

Engrosamiento de la calota y/o base del cráneo

Una expansión de la médula ósea, como es el caso de las anemias con hematopoyesis acelerada, o las displasias esqueléticas como la acondroplasia y la osteopetrosis, entre otras, puede determinar un aumento de la CC.

Los niños con acondroplasia presentan una marcada macrocefalia al nacer, que progresa durante el primer año de vida, y es de origen multifactorial (fig. 11). Por un lado, hay una megalencefalia, posiblemente por el efecto directo de un receptor del factor de crecimiento de fibroblastos

(FGFR3), y por otro, el foramen magno y los agujeros yugulares son pequeños. Esto último puede obstruir el flujo de LCR y el drenaje venoso, con el consecuente desarrollo de hidrocefalia, que contribuye al aumento de la CC^{67,68}.

La osteopetrosis es una displasia esquelética que produce engrosamiento y esclerosis de la calota, base del cráneo y macizo facial. La forma más agresiva es la autosómica recesiva o maligna infantil⁶⁹. El engrosamiento de la base del cráneo condiciona una reducción del tamaño de los agujeros magno y rasgado posterior, lo que puede producir hidrocefalia. El engrosamiento de la calota y la hidrocefalia estarían implicadas en el desarrollo de la macrocefalia, que habitualmente es leve^{70,71}.

Conclusión

La macrocefalia se presenta cuando hay un aumento de volumen intracraneal, siempre y cuando esto suceda antes del cierre de las suturas, y de forma paulatina, permitiendo la expansión del cráneo. Un aumento de volumen en la cavidad intracraneal de rápida instalación se presenta como hipertensión intracraneal, sin macrocefalia.

Las principales causas de macrocefalia son la megalencefalia familiar benigna y el ensanchamiento benigno del espacio subaracnoideo, entidades que no son patológicas. Menos frecuentemente, la macrocefalia es parte esperable de síndromes clínicos. Los estudios neurorradiológicos están orientados en la detección de niños con macrocefalia que presentan patología que requiere un oportuno manejo clínico-quirúrgico, tales como la hidrocefalia, colecciones subdurales o procesos expansivos.

Los pacientes con macrocefalia y factores de riesgo como alteraciones neurológicas, estigmas neurocutáneos, retraso del desarrollo o rápido crecimiento de la CC requieren de estudio con RM o TC. Aquellos pacientes sin factores de riesgo que presentan antecedentes parenterales de macrocefalia no requieren de estudio radiológico; sin embargo, en

ausencia de ellos, sugerimos estudio ecográfico en primera instancia. Acotar el estudio radiológico a estos pacientes, y con la técnica radiológica adecuada, permite optimizar recursos y disminuir la exposición innecesaria a pruebas radiológicas.

Autoría

1. Responsable de la integridad del estudio: VSG
2. Concepción del estudio: VSG
3. Diseño del estudio: VSG
4. Obtención de los datos: no aplica
5. Análisis e interpretación de los datos: no aplica
6. Tratamiento estadístico: no aplica
7. Búsqueda bibliográfica: VSG
8. Redacción del trabajo: VSG
9. Revisión crítica del manuscrito con aportaciones intelectualmente relevantes: AR
10. Aprobación de la versión final: LHR

Conflicto de interes

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Valeria Schonstedt G. agradece al doctor Georg Schonstedt R. su invaluable apoyo durante el desarrollo de este manuscrito.

Bibliografía

1. Medina LS, Frawley K, Zurakowski D, Buttros D, Degrauw AJC, Crone KR. Children with Macrocrania: Clinical and Imaging Predictors of Disorders Requiring Surgery. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22:564–70.
2. Tan AP, Mankad K, Gonçalves FG, Talenti G, Alexia E. Macrocephaly: Solving the diagnostic dilemma. *Top Magn Reson Imaging*. 2018;27:197–217, <http://dx.doi.org/10.1097/RMR.000000000000170>.
3. Gooskens RH, Willemsse J, Bijlsma JB, W Hanlo P. Megalencephaly: Definition and classification. *Brain Dev*. 1988;10:1–7, [http://dx.doi.org/10.1016/S0387-7604\(88\)80037-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0387-7604(88)80037-8).
4. Demyer W. Megalencephaly: Types, Clinical Syndromes, and Management. *Pediatr Neurol*. 1986;2:321–8, [http://dx.doi.org/10.1016/0887-8994\(86\)90072-X](http://dx.doi.org/10.1016/0887-8994(86)90072-X).
5. Gooskens RH, Gielen CC, Hanlox PW, Faber JA, Willemsse J. Intracranial spaces in childhood macrocephaly: comparison of length measurements and volume calculations. *Dev Med Child Neurol*. 1988;30:509–19, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.1988.tb04778.x>.
6. Severino M, Geraldo AF, Utz N, Tortora D, Pogledic I, Klonowski W, et al. Definitions and classification of malformations of cortical development: practical guidelines. *Brain*. 2020;143:2874–94, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awaa174>.
7. Orrù E, Calloni SF, Tekes A, Huisman TA, Soares BP. The child with macrocephaly: differential diagnosis and neuroimaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;210:848–59, <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.17.18693>.
8. Hamill PV, Drizd TA, Johnson CL, Reed RB, Roche AF, Moore WM. Physical growth: national center for health statistics percentiles. *Am J Clin Nutr*. 1979;32:607–29, <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/32.3.607>.
9. Barkovich AJ, Raybaud C. *Pediatric Neuroimaging*. 6th ed. Pennsylvania: Lippincott, Williams & Wilkins; 2019.
10. Vertinsky AT, Barnes PD. Macrocephaly, increased intracranial pressure, and hydrocephalus in the infant and young child. *Top Magn Reson Imaging*. 2007;18:31–51, <http://dx.doi.org/10.1097/RMR.0b013e3180d0a753>.
11. Williams CA, Dagli A, Battaglia A. Genetic disorders associated with macrocephaly. *Am J Med Genet A*. 2008;146:2023–37, <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.32434>.
12. Sampson MA, Berg AD, Huber JN, Olgun G. Necessity of intracranial imaging in infants and children with macrocephaly. *Pediatr Neurol*. 2019;93:21–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2018.10.018>.
13. Haws ME, Linscott L, Thomas C, Orscheln E, Radhakrishnan R, Kline-Fath B. A retrospective analysis of the utility of head computed tomography and/or magnetic resonance imaging in the management of benign macrocrania. *J. Pediatr*. 2017;182:283–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.11.033>.
14. Zahl SM, Wester K. Routine measurement of head circumference as a tool for detecting intracranial expansion in infants: what is the gain? A nationwide survey. *Pediatrics*. 2008;121:e416–20, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2007-1598>.
15. Thomas CN, Kolbe AB, Binkovitz LA, McDonald JS, Thomas KB. Asymptomatic macrocephaly: to scan or not to scan. *Pediatr Radiol*. 2021;51:811–21, <http://dx.doi.org/10.1007/s00247-020-04907-7>.
16. Naffaa L, Rubin M, Stamler AC, Haddad M, Saade C. The diagnostic yield of ultrasound of the head in healthy infants presenting with the clinical diagnosis of benign macrocrania. *Clin Radiol*. 2017;72:94–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2016.08.012>.
17. Meijler G, Steggerda SJ. Limitations of cranial ultrasonography and recommendations for MRI. *Neonatal Cranial Ultrasonography*. 2019:183–94.
18. Smith R, Leonidas JC, Maytal J. The value of head ultrasound in infants with macrocephaly. *Pediatr Radiol*. 1998;28:143–6, <http://dx.doi.org/10.1007/s002470050315>.
19. Tekes A, Senglaub SS, Ahn ES, Huisman TA, Jackson EM. Ultrafast brain MRI can be used for indications beyond shunted hydrocephalus in pediatric patients. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018;39:1515–8, <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A5724>.
20. Raybaud C. MR assessment of pediatric hydrocephalus: a road map. *Childs Nerv Syst*. 2016;32:19–41, <http://dx.doi.org/10.1007/s00381-015-2888-y>.
21. Zahl SM, Egge A, Helseth E, Wester K. Benign external hydrocephalus: a review, with emphasis on management. *Neurosurg Rev*. 2011;34:417–32, <http://dx.doi.org/10.1007/s10143-011-0327-4>.
22. Kocaoglu M, Bulakbasi N. Common pitfalls in paediatric imaging: head and spine. *Pediatr Radiol*. 2009;39:347–55, <http://dx.doi.org/10.1007/s00247-009-1174-0>.
23. De Bruyn R. *Ecografía Pediátrica. Cómo, por qué y cuándo 2.ª ed.* Madrid: Elsevier España; 2012.
24. McNeely PD, Atkinson JD, Saigal G, O’Gorman AM, Farmer JP. Subdural hematomas in infants with benign enlargement of the subarachnoid spaces are not pathognomonic for child abuse. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27:1725–8.
25. Girard N, Brunel H, Dory-Lautrec P, Chabrol B. Neuroimaging differential diagnoses to abusive head trauma. *Pediatr Radiol*. 2016;46:603–14, <http://dx.doi.org/10.1007/s00247-015-3509-3>.
26. Kemp AM, Jaspan T, Griffiths J, Stoodley N, Mann MK, Tempest V, et al. Neuroimaging: what neuroradiological features distinguish abusive from non-abusive head trauma?

- A systematic review. *Arch Dis Child*. 2011;96:1103–12, <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2011-300630>.
27. Greiner MV, Richards TJ, Care MM, Leach JL. Prevalence of subdural collections in children with macrocrania. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34:2373–8, <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A3588>.
 28. Choudhary AK, Servaes S, Slovis TL, Palusci VJ, Hedlund GL, Narang SK, et al. Consensus statement on abusive head trauma in infants and young children. *Pediatr Radiol*. 2018;48:1048–65, <http://dx.doi.org/10.1007/s00247-018-4149-1>.
 29. Scheller J, Wester K. Is external hydrocephalus a possible differential diagnosis when child abuse is suspected? *Acta Neurochir*. 2021;1–12, <http://dx.doi.org/10.1007/s00701-021-04786-3>.
 30. Adamsbaum C, Morel B, Ducot B, Antoni G, Rey-Salmon C. Dating the abusive head trauma episode and perpetrator statements: key points for imaging. *Pediatr Radiol*. 2014;44:578–88, <http://dx.doi.org/10.1007/s00247-014-3171-1>.
 31. Nunes J, Loureiro S, Carvalho S, Pais RP, Alfaiate C, Faria A, et al. Brain MRI findings as an important diagnostic clue in glutaric aciduria type 1. *Neuroradiol J*. 2013;26:155–61, <http://dx.doi.org/10.1177/197140091302600204>.
 32. Brismar J, Ozand PT. CT and MR of the brain in glutaric acidemia type I: a review of 59 published cases and a report of 5 new patients. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16:675–83.
 33. Jain P, Kannan L, Chakrabarty B, Kumar A, Gupta N, Kabra M, et al. Menkes disease—An important cause of early onset refractory seizures. *J Pediatr Neurosci*. 2014;9:11–6, <http://dx.doi.org/10.4103/1817-1745.131471>.
 34. Manara R, D'Agata L, Rocco MC, Cusmai R, Freri E, Pinelli L, et al. Neuroimaging changes in Menkes disease, part 1. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38:1850–7, <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A5186>.
 35. Manara R, Rocco MC, D'agata L, Cusmai R, Freri E, Giordano L, et al. Neuroimaging changes in Menkes disease, part 2. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38:1858–65, <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A5192>.
 36. Jain P, Sharma S, Sankhyam N, Sehgal R, Kumar A, Kabra M, et al. Macrocephaly with diffuse white matter changes simulating a leukodystrophy in Menkes disease. *J Pediatr*. 2013;80:160–2, <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-012-0812-y>.
 37. Tsitouras V, Sgouros S. Infantile posthemorrhagic hydrocephalus. *Childs Nerv Syst*. 2011;27:1595–608, <http://dx.doi.org/10.1007/s00381-011-1521-y>.
 38. Cinalli G, Spennato P, Nastro A, Aliberti F, Trischitta V, Ruggiero C, et al. Hydrocephalus in aqueductal stenosis. *Childs Nerv Syst*. 2011;27:1621, <http://dx.doi.org/10.1007/s00381-011-1546-2>.
 39. Heaphy-Henault KJ, Guimarães CV, Mehollin-Ray AR, Cassidy CI, Zhang W, Desai NK, et al. Congenital aqueductal stenosis: findings at fetal MRI that accurately predict a postnatal diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018;39:942–8, <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A5590>.
 40. Wolpert SM, Anderson M, Scott RM, Kwan ES, Chiari II. malformation: MR imaging evaluation. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;149:1033–42, <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.149.5.1033>.
 41. El Gammal T, Mark EK, Brooks BS. MR imaging of Chiari II malformation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1987;8:1037–44.
 42. Nagaraj UD, Bierbrauer KS, Zhang B, Peiro JL, Kline-Fath BM. Hindbrain herniation in Chiari II malformation on fetal and postnatal MRI. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38:1031–6, <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A5116>.
 43. Barkovich AJ, Norman D. Anomalies of the corpus callosum: correlation with further anomalies of the brain. *AJR Am J Roentgenol*. 1988;151:171–9, <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.151.1.171>.
 44. Alexiou GA, Sfakianos G, Prodromou N. Dandy-Walker malformation: analysis of 19 cases. *J Child Neurol*. 2010;25:188–91, <http://dx.doi.org/10.1177/0883073809338410>.
 45. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2007;8:685–95, <https://doi.org/10.1016/S1470>.
 46. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131:803–20, <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>.
 47. Crawford JR, Isaacs H. Perinatal (fetal and neonatal) choroid plexus tumors: a review. *Childs Nerv Syst*. 2019;1:1–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s00381-019-04135-x>.
 48. Alvarez H, Monaco RG, Rodesch G, Sachet M, Krings T, Lasjaunias P. Vein of Galen aneurysmal malformations. *Neuroimaging Clin N Am*. 2007;17:189–206, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nic.2007.02.005>.
 49. Bosemani T, Orman G, Boltshausen E, Tekes A, Huisman TA, Poretti A. Congenital abnormalities of the posterior fossa. *Radiographics*. 2015;35:200–20, <http://dx.doi.org/10.1148/rg.351140038>.
 50. Pavone P, Praticò AD, Rizzo R, Corsello G, Ruggieri M, Parano E, et al. A clinical review on megalencephaly: a large brain as a possible sign of cerebral impairment. *Medicine*. 2017;96:e6814, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000006814>.
 51. Boom JA. Macrocephaly in infants and children: Etiology and evaluation. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/macrocephaly-in-infants-and-children-etiology-and-evaluation/>; 2015.[Consultado 16 de agosto de 2020].
 52. Winden KD, Yuskaitis CJ, Poduri A. Megalencephaly and macrocephaly. *Semin Neurol*. 2015;35:277–87, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1552622>.
 53. Baron Y, Barkovich AJ. MR imaging of tuberous sclerosis in neonates and young infants. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20:907–16.
 54. Kalantari BN, Salamon N. Neuroimaging of tuberous sclerosis: spectrum of pathologic findings and frontiers in imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190:304–9, <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.07.2928>.
 55. Steen RG, Taylor JS, Langston JW, Glass JO, Brewer VR, Reddick WE, et al. Prospective evaluation of the brain in asymptomatic children with neurofibromatosis type 1: relationship of macrocephaly to T1 relaxation changes and structural brain abnormalities. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22:810–7.
 56. Mentzel HJ, Seidel J, Fitzek C, Eichhorn A, Vogt S, Reichenbach JR, et al. Pediatric brain MRI in neurofibromatosis type I. *Eur. Radiol*. 2005;15:814–22, <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-004-2433-y>.
 57. Guillamo JS, Creange A, Kalifa C, Grill J, Rodriguez D, Doz F, et al. Prognostic factors of CNS tumours in Neurofibromatosis 1 (NF1) A retrospective study of 104 patients. *Brain*. 2002;126:152–60, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awg016>.
 58. Reichert R, Campos LG, Vairo F, de Souza CF, Pérez JA, Duarte JÁ, et al. Neuroimaging findings in patients with mucopolysaccharidosis: what you really need to know. *Radiographics*. 2016;36:1448–62, <http://dx.doi.org/10.1148/rg.2016150168>.
 59. Zafeiriou DI, Batziros SP. Brain and spinal MR imaging findings in mucopolysaccharidoses: a review. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34:5–13, <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2832>.
 60. Vázquez E, Macaya A, Mayolas N, Arévalo S, Poca MA, Enríquez G. Neonatal Alexander disease: MR imaging prenatal diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29:1973–5, <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A1215>.
 61. Matarese CA, Renaud DL. Magnetic resonance imaging findings in Alexander disease. *Pediatr Neurol*. 2008;38:373–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2008.01.004>.
 62. Brismar J, Brismar G, Gascon G, Ozand P. Canavan disease: CT and MR imaging of the brain. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1990;11:805–10.

63. Patay Z, Blaser SI, Poretti A, Huisman TA. Neurometabolic diseases of childhood. *Pediatr Radiol*. 2015;45:473–84, <http://dx.doi.org/10.1007/s00247-015-3279-y>.
64. Blaser S, Feigenbaum A. A neuroimaging approach to inborn errors of metabolism. *Neuroimaging Clin N Am*. 2004;14:307–29, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nic.2004.03.013>.
65. Traeger EC, Rapin I. The clinical course of Canavan disease. *Pediatric Neurology*. 1998;18:207–12, [http://dx.doi.org/10.1016/s0887-8994\(97\)00185-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0887-8994(97)00185-9).
66. 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 homoeostasis. *Lancet Neurol*. 2012;11:973–85, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70192-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70192-8).
67. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14:1–49, [http://dx.doi.org/10.1186/s13023-018-0972-6\(56\)](http://dx.doi.org/10.1186/s13023-018-0972-6(56)).
68. Kao SC, Waziri MH, Smith WL, Sato Y, Yuh WT, Franken EA Jr. MR imaging of the craniovertebral junction, cranium, and brain in children with achondroplasia. *AJR Am J Roentgenol*. 1989;153:565–9, <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.153.3.565>.
69. Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:5, <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-4-5>.
70. Al-Tamimi YZ, Tyagi AK, Chumas PD, Crimmins DW. Patients with autosomal-recessive osteopetrosis presenting with hydrocephalus and hindbrain posterior fossa crowding: Report of 3 cases. *J Neurosurg Pediatr*. 2008;1:103–6, <http://dx.doi.org/10.3171/PED-08/01/103>.
71. Curé JK, Key LL, Goltra DD, VanTassel P. Cranial MR imaging of osteopetrosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21:1110–5.