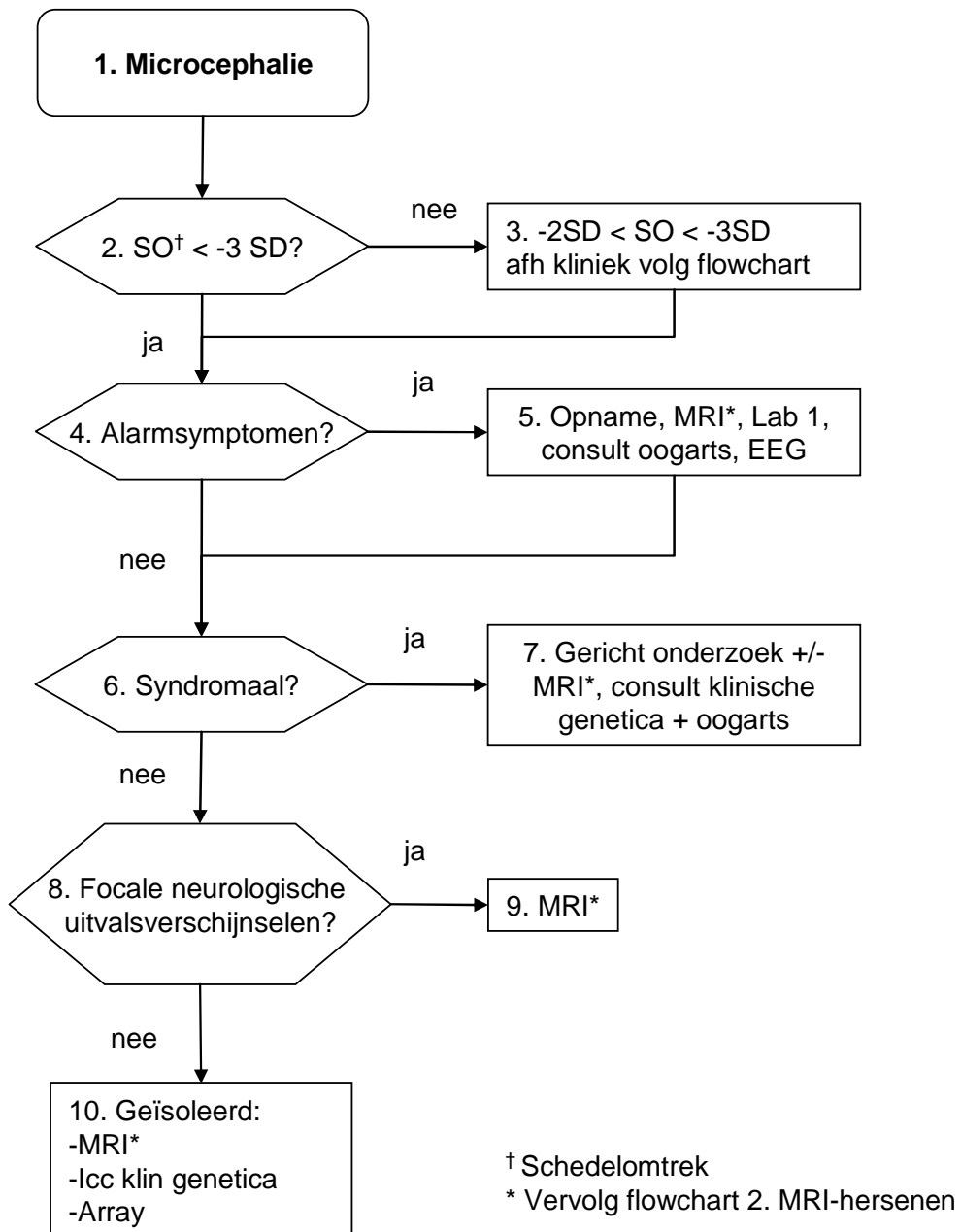


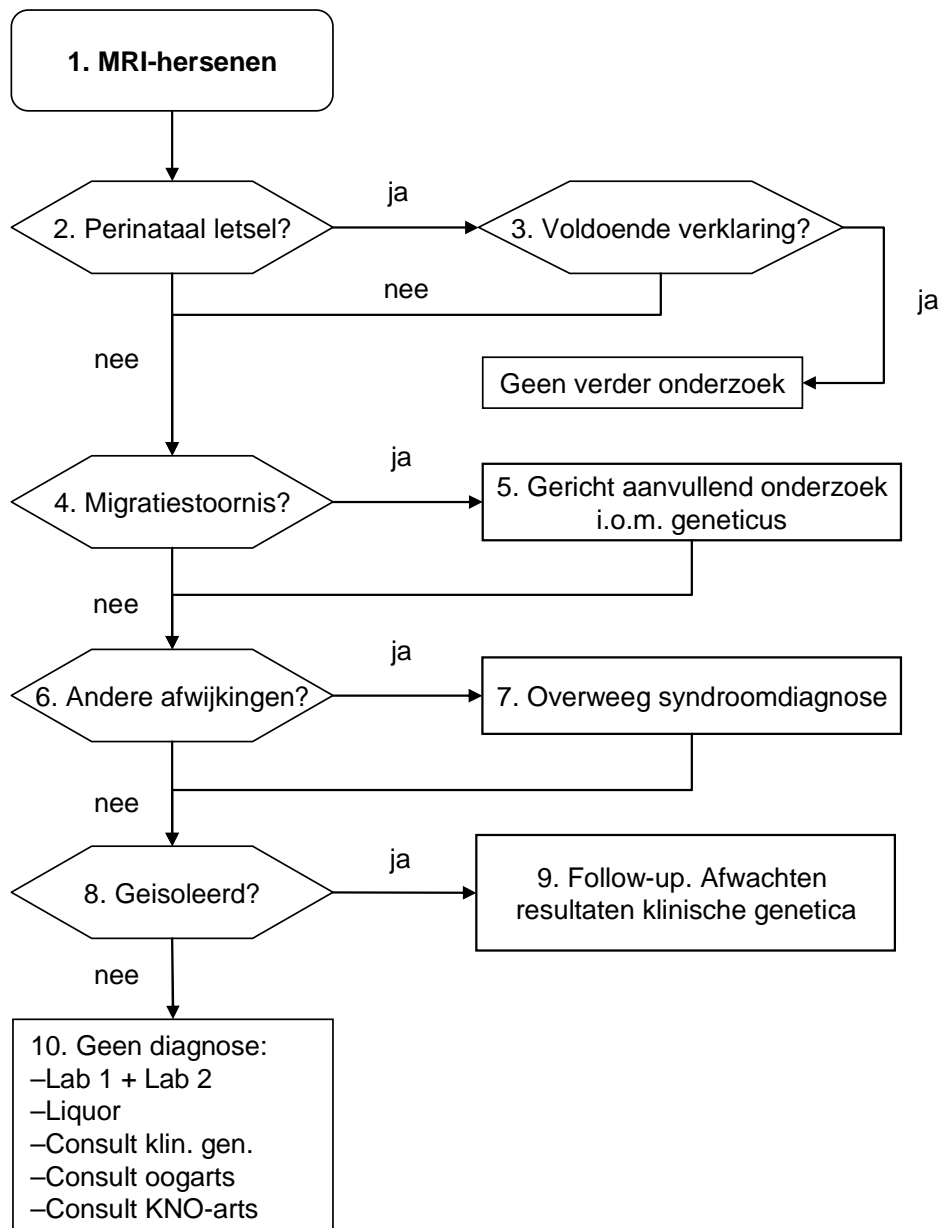
Richtlijn Diagnostiek bij Microcephalie

Versie 1. Mark Kuijf, Marie-Claire de Wit, René de Coo, Mei 2011

Flowchart 1.



Flowchart 2.



Toelichting

Flowchart 1.

1. De definitie van microcephalie varieert in de literatuur. In Nederland wordt een schedelomtrek (SO) onder de 2 standaard deviaties (SD) meestal beschouwd als microcephalie terwijl in het buitenland vaker -3SD gebruikt wordt. Schedelomtrek (SO) meten: door middel van niet rekbaar meetlint vanaf occiput naar supraorbitaal. Corrigeer voor prematuriteit tot 3 jarige leeftijd. Zo mogelijk seriële SO metingen. Eigen lijn of progressief? Bekijk groeiboekje van het consultatiebureau. Meet ook de SO bij ouders. NB deze richtlijn geldt niet voor craniosynostose of vormafwijkingen van de schedel.
2. Bij een SD kleiner dan -3 is altijd aanvullend onderzoek geïndiceerd.
3. Meestal zal er vanaf een -2,5SD aanvullend onderzoek ingezet worden. Bij een SO tussen <-2 SD en -3SD zonder bijkomende kliniek kan er sprake zijn van variatie binnen de normale populatie. In dat geval mag er beargumenteerd uitgeweken worden van de flowchart en dient er follow-up plaats te vinden.
- 4.

ALARMSYMPTOMEN:

- a. Knik in ontwikkeling
- b. Progressief verder afbuigende SO
- c. Zeer ernstige microcephalie (<-4 SD)
- d. Periodieke verschijnselen? Bijvoorbeeld epileptische insulten, braken, ataxie, sufheid/encefalopathie
- e. Progressieve focale uitvalsverschijnselen, ataxie
- f. Cataract

5. Bij aanwezigheid van 1 van bovenstaande alarmsymptomen dient pt opgenomen te worden voor versnelde diagnostiek. Naast het MRI onderzoek (zie flowchart 2.) wordt de oogarts in consult gevraagd met vraagstelling stapeling, pigmentatie stoornissen retina/macula, papil afwijkingen. Herkenning van epilepsie is prognostisch van belang en heeft ook diagnostische waarde. Mogelijk diagnostische aanwijzingen op EEG:
 - a. Angelman syndroom: vaak runs van hoge amplitude 2-3 Hz ritmische activiteit vooral frontaal, met gesuperponeerde interictale epileptiforme afwijkingen, hoge amplitude 4-6 Hz ritmische activiteit vooral occipitaal met pieken bij ogen sluiten.
 - b. Lissencephalie/pachygyrie: hoog gevolteerde bèta activiteit
 - c. Rett syndroom: kunnen elektrische status epilepticus in slaap krijgenLaboratorium onderzoek bevat:
 - a. 2 maal 3 ml EDTA buis voor Array CGH en eventueel gericht moleculair genetisch onderzoek naar klinische genetica. Heparine-buis opslaan voor eventuele bevestiging van afwijkingen met aanvullende technieken.
 - b. Algemeen bloedonderzoek: Na, K, ureum, kreatinine, CK, cholesterol, gamma-GT, ASAT, ALAT, lactaat/pyruvaat, TSH, bloedbeeld
 - c. Stofwisselingsonderzoek: screening in urineportie en heparine plasma (aminozuren, organische zuren, kreatine, acylcarnitines, CDG).
 - d. Indien < 6 maanden oud TORCHES screening (IgG en IgM serologie voor toxoplasma, rubella, CMV, herpes simplex, lues. Ook parvovirus meenemen. Urinemonster op CMV uitscheiding. Eventueel kan een afwijking bevestigd worden op materiaal van de hielprik (Guthrie kaartje).
6. + 7. Met of zonder alarmsymptomen wordt er gekeken of er aanwijzingen zijn voor een syndromale oorzaak. In enkele gevallen is het klinisch beeld zo verdacht voor een

specifieke aandoening dat gericht aanvullend onderzoek kan plaatsvinden, al dan niet in overleg met de klinisch geneticus. In deze context is bij het stellen van de syndromale diagnose een MRI niet altijd bijdragend. Bij een craniosynostose vindt een snelle verwijzing plaats naar de plastisch chirurg en neurochirurg in verband met een bedreigde hersenontwikkeling, de referentiewaarden voor SO zijn niet van toepassing hierbij. Een MRI onderzoek (zie flowchart 2.) is bij een $SO < 3 SD$ altijd geïndiceerd. Gezien de hoge frequentie van richting gevende oogafwijkingen bij het vermoeden van een syndromale oorzaak wordt de oogarts in consult gevraagd. Zie Appendix tabel 1. voor enkele combinaties van belangrijke dysmorphe kenmerken en aanwijzingen voor diagnose.

8. + 9. Bij focale neurologische uitval of bewegingstoornissen zonder dysmorphe kenmerken kan in 1^e instantie worden volstaan met een MRI-hersenen zonder verder aanvullend onderzoek. Vervolg hiervoor verder de MRI flowchart.
10. Geïsoleerde microcefalie wil zeggen dat er geen bijkomende klinische verschijnselen zijn. In de literatuur wordt dit ook wel aangeduid als "microcephalia vera". Bij een autosomaal recessief erfelijk patroon; denk aan een mutatie in *MCPH* (zie tabel 4.). Verder genetisch onderzoek is mogelijk in overleg met de klinisch geneticus. *MCPH 2* t/m6 mutaties op dit moment niet testbaar in NL. *MCPH1* AMC, Amsterdam. *WDR62* mutatie recent beschreven.

Flowchart 2.

1. MRI-hersenen vindt poliklinisch plaats tenzij er alarmsymptomen aanwezig zijn
2. Periventriculaire leukomalacie, infarcten.
3. Indien passend bij anamnese en neurologisch onderzoek, is diagnose rond. Indien de afwijkingen passen bij perinataal letsel maar dit onvoldoende de oorzaak van de microcephalie verklaard wordt verder onderzoek verricht. Te denken valt aan syndromale kenmerken (dysmorphieën, andere organen afwijkend), dan overwegen of er nog een andere onderliggende oorzaak.
4. Kijk naar afwijkingen passend bij een migratiestoornis (zie ook nadere toelichting ad 4 voor MRI kenmerken en aanwijzingen voor diagnose):
 - a. holoprosencephalie
 - b. lissencephalie/pachygyrie
 - c. periventriculaire nodulaire heterotopieën
 - d. polymicrogyrie
 - e. cobblestone complex
 - f. simplified gyral pattern
5. zie nadere toelichting ad 4).
6. Kijk naar andere afwijkingen (zie ook nadere toelichting ad 6):
 - a. corpus callosum agenesie
 - b. cerebellaire hypoplasie
 - c. algehele atrofie
 - d. myelinisatieachterstand
 - e. verkalkingen
7. zie nadere toelichting ad 6).
8. Van een geïsoleerde microcephalie is sprake indien er geen anatomische afwijkingen zijn en er geen bijkomende kliniek is (behoudens een milde ontwikkelingsachterstand).
9. Bij de geïsoleerde microcephalie of microcephalia vera vindt jaarlijkse follow-plaats tot de leeftijd van 4 jaar, waarbij de schedelomtrek zijn eigen lijn volgt. Overweeg een beschrijvende of genetische diagnose in samenspraak met de geneticus.
10. Er is een wat hogere kans op een geïsoleerde genetische of metabole oorzaak, al dan niet met bekende genmutatie (zie ook bijlagen in achtergrond informatie). In dit geval wordt aanvullend onderzoek uitgebreid door laboratorium onderzoek, liquor onderzoek en een consult klinische genetica indien dit nog niet gedaan is. Tevens wordt de oogarts in

consult gevraagd voor stapeling, pigmentatie stoornissen retina/macula of papil afwijkingen en de KNO-arts voor gehoorstoornissen.

- a. Zie voor Lab flowchart 1. punt 5.
- b. Lab 2: peroxisomaal onderzoek (begin met VLCFA/fytaanzuur/pristaanzuur/pipecolinezuur in plasma, alleen bij sterke verdenking in fibroblasten en genetisch onderzoek), micro-array en puntmutatie onderzoek in overleg met geneticus indien nog niet gedaan, cholesterol precursors (7-dehydrocholestanol en 8-dehydrocholestanol; nuchter afnemen 4 ml heparine bloed, zilverpapier om het buisje, direct naar het lab). Daar direct materiaal afdraaien en invriezen.
- c. Liquor: glucose, lactaat, totaal eiwit, cellen, spijs, met gepaard serummonster.
- d. Overweeg skeletfoto's, huidbiopt.

Nadere toelichting ad 4)

- (a) Holoprosencephalie: onvolledige scheiding hemisferen (alobair, semilobair of lobair). Let op hypothalame dysfunctie; endocriene en slaap-waakstoornissen (TSH, FT4, IGF1, cortisol, elektrolyten). Bekende oorzaken genmutaties: SHH, ZIC2, TGIF, SIX3. Testen in overleg met geneticus.
- (b) Lissencephalie/pachygyrie: Verdikte cortex met geen of te weinig gyri en onvolledige ontwikkeling van de fissura Sylvius. Oorzaak vrijwel altijd genetisch: testen bekende genetische oorzaken: LIS1 deleties/mutaties met wisselende ernst en anterior naar posterior gradient, TUBA1A mutaties: klassieke lissencephalie of polymicrogyrie met microcefalie, DCX mutaties (X-gebonden) lissencephalie bij jongens, subcorticale band heterotopie/pachygyrie bij meisjes, zeer zeldzaam: RELN, VLDR en ARX.
- (c) Periventriculaire nodulaire heterotopieën: grijze stof nodules langs ventrikelwand. Eventueel met corpus callosum agenesis. Diverse oorzaken, vaak genetisch. Zoek naar geassocieerde hartafwijkingen, bindweefselziektes. Testen FLNA, ARFGEF2 en array in overleg.
- (d) Polymicrogyrie: kleine irregulaire windingen. Zeer diverse oorzaken, zowel verworven als genetisch. Zoek naar syndromale oorzaak met geneticus. Met corpus callosum CCA en subcorticale nodulaire heterotopie: denk aan Aicardi syndroom. TBR2 mutatie: tevens corpus callosum agenesis. SRPX2 mutatie: rolandische epilepsie, oromotorische dyspraxie. PAX6 mutatie: ook aniridie (afwezig iris). KIAA1279 mutatie: Goldberg-Sphrintzen syndroom. RAB3GAP1 mutatie: Micro syndroom.
- (e) Cobblestone complex is op MRI niet altijd te onderscheiden van polymicrogyrie of lissencephalie. Cobblestone kan voorkomen in het kader van muscle-eye-brain achtige aandoeningen (fukutine, fukutine-related protein, merosine-negatieve etc.) dus kijk naar spierzwakte, oogafwijkingen en CK.
- (f) Simplified gyral pattern: continuum met microcephalia vera. Verschil: verminderd aantal en wat ondiepere gyri met normaal tot dunne cortex. Soms geassocieerd met cerebellaire hypoplasie en vergrote extra-axiale ruimtes. Geassocieerd met met jejunum atresie en oogafwijkingen. AR overervend, overleg met klinisch geneticus. MCPH 2 t/m6 mutaties op dit moment niet testbaar in NL. MCPH1 AMC, Amsterdam. WDR62 mutatie recent beschreven.

Nadere toelichting ad 6)

- (a) Corpus callosum agenesis: tamelijk aspecifiek, o.a. bij stofwisselingsziekten hyperglycinemie, pyruvaatdehydrogenase deficiëntie, foetaal alcohol syndroom, syndromaal bij trisomieën, Aicardi, Mowat Wilson, Andermann, Joubert, Shapiro.
- (b) Pontocerebellaire hypoplasie type 1 t/m 6 (1); achterstand motorische ontwikkeling, dyskinesieën en/of dystonie, spasticiteit, visus- en slikstoornissen. TSEN54 mutaties. Cohen syndroom.
- (c) en (d) Overweeg prenatiaal incident, neurodegeneratieve aandoening of epileptische encephalopathie.

- (e) Verkalkingen: denk aan TORCHES en Aicardi-Goutieres syndroom (liquor pleiocytose, chillblains, TREX1). Laboratorium onderzoek naar TORCHES is zinvol tot de leeftijd van 6 maanden= IgG en IgM serologie voor toxoplasma, rubella, CMV, herpes simplex, lues. Ook parvovirus meenemen. Eventueel kan een afwijking bevestigd worden op materiaal van de hielprik (Guthrie kaartje).

Achtergrond informatie

Definitie

De definitie van microcephalie varieert in de literatuur. De twee meest gangbare definities zijn A: schedelomtrek (SO) kleiner dan 2SD en B: kleiner dan 3SD. Een occipitofrontale circumferentie (OFC=SO) van tussen -2SD en -3SD wordt doorgaans getypeerd als een milde microcephalie waarbij een < -3SD als een ernstige microcephalie wordt beschouwd. De incidentie is dus per definitie ongeveer 2% van de bevolking indien een SO van -2SD wordt gehanteerd. Binnen deze laatste groep zijn hoogstwaarschijnlijk individuen aanwezig zonder symptomatologie. Daarentegen zal bij het gebruik van een definitie van -3SD een deel van de individuen met symptomatologie gemist worden. De SO wordt gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, zwangerschapsduur en prematuriteit. Er bestaan voor diverse bevolkingsgroepen en sommige syndroom categorieën (zoals voor Williams syndroom) gestandaardiseerde curven (2). De curven zijn niet geschikt voor craniosynostose, craniofaciale syndromen en andere specifieke syndromen die al geassocieerd zijn met microcephalie. Bij een relatieve microcephalie hebben de ouders ook een te kleine schedelomtrek of is er sprake van een geproportioneerde microcephalie (waarbij lengte en gewicht ook onder de 2 SD ligt).

Microencephalie verwijst naar een onvermogen van de hersenen om te groeien naar normale grootte. De aanwezigheid van te kleine hersenen is een klinische observatie en mag dus niet als diagnose worden gezien. De observatie microencephalie behoeft daarom de nodige aanvullende analyse van de kinderneuroloog. Hoewel er bij microcephalie altijd ook sprake is van microencephalie is het omgekeerde niet waar (3).

Symptomatologie

De symptomatologie van microcephalie is meest frequent geassocieerd met een globale ontwikkelingsachterstand, al of niet in combinatie met andere neurologische problemen. De mate van microcephalie bepaald voor een deel de kans op en ernst van de ontwikkelingsachterstand (4,5).

Microcephalie is daarnaast sterk geassocieerd met epilepsie en cerebrale parese (CP). Epilepsie komt wat vaker voor bij postnatale microcephalie (50%) in vergelijking met congenitale microcephalie (36%). Daarnaast is microcephalie een risicofactor voor refractaire epilepsie (odds ratio 67.67; $p < 0.001$) (6). De aanwezigheid van ernstige epilepsie kan richting geven voor specifieke genetische of syndromale oorzaken voor microcephalie.

Naast epilepsie is microcephalie ook geassocieerd met een cerebrale parese (7,8). Dit wordt vaker gezien bij postnatale microcephalie of de microcephalie ontwikkelt zich bij een kind met cerebrale parese. Bij deze groep kinderen zijn seriële schedelomtrek metingen daarom van belang.

Tot slot kan microcephalie geassocieerd zijn met structurele hersenafwijkingen. Vaker zal dan de microcephalie geassocieerd zijn met syndromale of metabole ziekten met hun eigen en vaak uitgebreide symptomatologie.

Classificatie

De belangrijkste in de literatuur gehanteerde classificatie systemen zijn:

- ontstaan: primair (congenitaal voor 32^e week zwangerschap) of secundair (postnataal)
- etiologisch: al dan genetisch, metabool of infectieus bepaald

- syndromaal of geïsoleerd ("microcephalia vera")

Etiologie

De etiologie is zeer heterogeen maar kan grofweg worden onderverdeeld in genetische (primaire) en verworven (secundaire) vormen van microcephalie. Beiden kunnen congenitaal of postnataal voorkomen (zie Appendix, tabel 2. en 3.).

Primaire microcephalie ontstaat als gevolg van een gestoorde embryonale ontwikkeling van het brein waarbij er te weinig neuronen worden gevormd tijdens de neurogenese. In een aantal gevallen is er dan sprake van een gestoorde cel proliferatie, in andere minder vaak voorkomende gevallen is het geassocieerd met stoornissen in neuronale migratie of corticale organisatie (9). Hiernaast bestaan er syndromale vormen waarbij andere baansystemen of organen betrokken kunnen zijn. Bij secundaire microcephalie is er een schadelijk voorval tijdens de zwangerschap of daarna, vermoedelijk met als gevolg dat er te weinig dendriten en synapsen worden gevormd of door verlies van neuronen en glia (10).

Naast genetische of syndromale oorzaken en metabole oorzaken zijn er omgevingsfactoren die ten grondslag kunnen liggen aan de microcephalie. Te denken valt aan congenitale of maternale infecties, toxische oorzaken zoals alcohol- en drugsgebruik door de moeder, ondervoeding, systemische ziekten van de moeder, asfyxie en intraventriculaire bloedingen opgetreden tijdens de partus met infarceringen als gevolg (tabel 3.).

Diagnostiek

Anamnese en lichamelijk onderzoek

Veelal zijn er belangrijke aanwijzingen bij de anamnese die de verdere keuzes in het diagnostisch proces bepalen. Problemen tijdens zwangerschap zoals het gebruik van alcohol, drugs (cocaïne, heroïne), medicatie (chemotherapie, Vitamine A, benzodiazepines, anti-epileptica), foliumzuur tijdens zwangerschap kunnen gerelateerd zijn. Het specifiek vragen naar toxiciteit (o.a. lood, kwik), straling maternale hyperthermie, infecties kan belangrijke informatie opleveren. Ook de familieanamnese is van belang, vraag naar genetische, neurologische en metabole aandoeningen (o.a. DM, hypothyreoïdie, epilepsie, maternale phenylketonurie (PKU)). Minimaal 3 generaties. Vraag ook naar consanguiniteit en miskramen. Zoek ook het patroon: autosomaal dominant, recessief of X-gebonden. Zijn er andere aanwijzingen voor diagnose: status na tweelingzwangerschap: transfuseur/transfusee, postanoxisch/asfyctisch, moeder niet gescreend op PKU (buitenland, geen hielprik of voor 1974 geboren)? Soms zullen specifiek dysmorphe kenmerken direct naar de oorzaak wijzen en kan uitgebreid aanvullende diagnostiek achterwege gelaten worden.

Beeldvorming

Neuroanatomische oorzaken zoals neurale buis defecten, migratiestoornissen en fetal dysruption sequence kunnen syndromaal voorkomen of geassocieerd zijn met intra-uteriene infecties of vasculaire oorzaken hebben (11,12). Een MRI-hersenen zal de neuroanatomische oorzaak aan het licht brengen en is leidend in het aanvullend onderzoek voor microcephalie (zie onder). Ook indien er bij een microcephalie klinische verschijnselen zijn bij anamnese of lichamelijk onderzoek zal beeldvormend onderzoek verricht worden.

Klasse III studies verricht in de jaren '90 met kleine aantallen patiënten tonen MRI afwijkingen bij 43-80% van de patiënten (13,17,18) waarbij migratiestoornissen en callosale afwijkingen het meest frequent waren. MRI-hersenen is het onderzoek bij voorkeur. Bij twijfel over verkalkingen kan aanvullend een CT-scan gemaakt worden. Verkalkingen kunnen voorkomen bij congenitale infecties en sommige metabole aandoeningen. De bijdrage van de echo is screenend maar niet de MRI vervangend. Dit kan bijvoorbeeld infarcten goed aantonen, en midline afwijkingen, maar aanlegstoornissen van de cortex minder.

De American Academy of Neurology (AAN) heeft een classificatie schema opgesteld aan de hand van enkele MRI kenmerken die richting kunnen geven voor verder genetisch onderzoek (13).

Genetisch onderzoek

Genetische oorzaken voor microcephalie zijn meestal syndromaal en vaak te herkennen door de aanwezigheid van andere dysmorphe kenmerken (tabel 1. en 2.). In sommige gevallen is het patroon zo herkenbaar zoals een Seckel syndroom dat uitgebreid aanvullend onderzoek zich kan beperken door het doen van gericht onderzoek. Bij aanwezigheid van dysmorphe kenmerken zal de microcephalie meestal congenitaal aanwezig zijn en zal snelle diagnostiek gewenst zijn.

Er bestaan autosomaal recessieve, dominante en X-gebonden vormen van overerving van microcephalie. Ring chromosomen en mozaïeken als oorzaak voor microcephalie zijn waarschijnlijk zeldzaam (19). In samenspraak met de klinisch geneticus wordt een indeling gemaakt met behulp van (familie-)anamnese, mate en beloop van de microcephalie in de tijd en eventueel bijkomende syndromale en of dysmorphe kenmerken.

Enkele Klasse II en Klasse III studies zijn verricht naar het nut van genetisch onderzoek bij microcephalie. Een oorzaak wordt gevonden in 16-53% van de gevallen maar hangt sterk samen met de radiologische bevindingen op MRI (13). Indien voldoende gegevens beschikbaar wordt specifieke genetische diagnostiek ingezet.

Array comparative genomic hybridization (array GCH) is daarna het onderzoek van keuze. In de nabije toekomst zal dit vervangen worden door andere vormen van chromosoom onderzoek gebaseerd op exome en genome wide association screenings methoden.

De AAN stelt dat specifiek doelgericht genetisch onderzoek kan worden overwogen bij kinderen met microcephalie (Level C). Een lijst met bekende genetische oorzaken en geassocieerde genen is weergegeven in tabel 2. en 4. maar is niet allesomvattend. Voor veel dysmorphe kenmerken en andere verschijnselen kan met behulp van internetdatabases informatie gevonden worden of er associaties bestaan met microcephalie welke al dan niet gelinked kunnen worden aan specifieke genen. Een goed startpunt hiervoor is www.ncbi.nlm.nih.gov/omim. Andere voorbeelden zijn www.genetest.org en <http://possum.net.au> en *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. Om na te gaan welke genen in Nederland getest kunnen worden kijk op www.dnadiagnostiek.nl

Metabool onderzoek

Metabole oorzaken voor microcephalie zijn minder frequent dan syndromale oorzaken en wordt geschat op 1 tot 5% (13). Er zijn echter behandelbare metabole oorzaken die belangrijk zijn om te herkennen zoals glucose transporter deficiëntie (GLUT1), enkele serine deficiëntie syndromen en pyruvaat dehydrogenase deficiëntie syndromen (14-16). De microcephalie is vaker postnataal en ontstaat gedurende het 1^e of 2^e jaar. Metabole ziekten zullen zich vaak presenteren met aanvullende symptomatologie dan enkel een microcephalie en hebben vaak een globale ontwikkelingsachterstand. Belangrijke factoren die een metabole oorzaak meer waarschijnlijk maken zijn consanguiniteit, een positieve familieanamnese, knik in ontwikkeling, extracraniale orgaanafwijkingen en periodieke verschijnselen waaronder insulten, ataxie, braken, en encefalopathie. Er is geen plaats voor routine onderzoek naar metabole oorzaken voor microcephalie en de prevalentie van metabole oorzaken voor microcephalie is niet goed bekend. Er zijn aanvullende evidence-based protocollen voor onderzoek bij globale ontwikkelingsachterstand die van toepassing kunnen zijn (20).

APPENDIX

Tabel 1. Dysmorfe kenmerken bij herkenbare oorzaken van microcefalie

Algemeen: zonder dysmorfe kenmerken is er vaak sprake van grote oren, grof gelaat, vlak voorhoofd en kleine fontanel als gevolg van de microcephalie zelf (geproportioneerd viscerocranium).

Specieke dysmorfe kenmerken (lijst niet uitputtend):

<i>Trisomie 13 en 18:</i>	o.a. overriding middle finger or clenched fingers, micrognathie, microphthalmia, oorafwijkingen
<i>Seckel:</i>	laag geboortegewicht, micrognathie, downslant ogen, beaked nose, lidmaat hypoplasie, sandal gap.
<i>Smith-Lemli-Opitz:</i>	syndactylie 2 ^e / 3 ^e teen, polydactylie
<i>Cornelia de Lange:</i>	doorlopende wenkbrauw, hirsutisme
<i>Williams:</i>	hartafwijkingen (supraaortale aorta stenose), idiopathische hypercalciëmie, 'elfachtige gezicht,' periorbitaal vol, upturned nose, lang philtrum, brede mond, volle lippen
<i>Mowat Wilson:</i>	hypertelorisme, colobomen iris, diepe oogkassen, downslant ogen, cupped ears, spitse kin, epilepsie, hypospadie, Hirschsprung, hartafwijkingen.
<i>Rubinstein Taybi:</i>	kleine gestalte, lage haargrens, hypoplastische maxilla, micrognathie, zware wenkbrauwen, lang wimpers, brede duimen en grote tenen.
<i>del 1p36:</i>	brachycephaly, grote fontanel, puntige kin, vlakke neusbrug en neus, rechte wenkbrauwen, doofheid, schizis, korte 5 ^e vinger.
<i>Wolf-Hirschorn syndroom:</i>	o.a. prominent glabella, hypertelorisme, broad beaked nose, and frontal bossing
<i>Cri-du-Chat:</i>	o.a. rond gezicht met volle wangen, hypertelorisme, epicanthal folds
<i>Velocardiofaciaal syndroom):</i>	lang smal gelaat, schizis, smalle wenkbrauwen, amandelvormige ogen, brede neusrug. Hartafwijkingen.
<i>Cockayne syndroom:</i>	oogafwijkingen, contracturen, gehoorsverlies, fotodermatitis

Overige aanwijzingen voor (al dan niet syndromale) diagnose

<i>Menkes:</i>	broos krullend spaarzaam haar
<i>Stapelingsziekte:</i>	hepatosplenomegalie
<i>Incontinentia pigmenti:</i>	pigmentvlekken
<i>Holoprosencephalie:</i>	midline defecten zoals (palato)schisis, bifide uvula etc. Single maxillary incisor (voorste snijtand)
<i>Foetaal alcohol syndroom:</i>	groeiachterstand, korte ooglidspleet, vlak philtrum en dunne bovenlip

Tabel 2. Etiologie genetisch bepaalde microcephalie (*Naar Ashwal S, et al. Neurology 2009*)

Congenitaal	Post-nataal
Genetisch	
<p><i>- Geïsoleerd</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Autosomaal recessief primaire microcephalie (MCPH) Autosomaal dominant primaire microcephalie X-gebonden microcephalie Chromosomaal Craniosynostose 	<p><i>- Inborn errors of metabolism</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Glycosylerings defecten Mitochondriaal Peroxisomaal Menkes disease Aminozuur en organische zuur stoornissen Glucose transport defecten
Syndromaal	
<p><i>- Chromosomaal</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Trisomie 21,13,18 Ongebalanceerde translocatie <p><i>- Deletie syndromen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 4p deletie (Wolf-Hirschorn syndroom) 5p deletie (Cri-du-chat syndroom) 7q11.23 deletie (Williams syndroom) 22q11 deletie (Velocardiofaciaal syndroom) <p><i>- Geïsoleerde gendefecten</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Cornelia de Lange syndroom Holoprosencephalie Smith-Lemli-Opitz syndroom Seckel syndroom Rubenstein-Taybi syndroom (CREBBP gen) Incontinentia pigmenti (IKBKG gen) Kabuki syndroom (o.a. MLL2 gen) Goldberg-Shprintzen syndroom 	<ul style="list-style-type: none"> 17p13.3 deletie (Miller-Dieker syndroom) Angelman syndroom (deletie chr 15, uniparentele disomie of mutatie UBE3A) <ul style="list-style-type: none"> Rett syndroom Nijmegen breakage syndroom Ataxia teleangiectasie Cockayne syndroom ARX mutaties Cohen syndroom COFS,(ERCC genen) Joubert syndroom

Tabel 3. Etiologie verworven microcephalie

Congenitaal	Post-nataal
Beschadiging	
Dood van een van monozygote tweeling	Traumatisch / non-accidenteel trauma
Infarct	Post-anoxische encefalopathie
Hemorragie	Intracerebrale bloeding of infarct
Maternale hyperthermie	Epilepsie
Infecties	
TORCHES (toxoplasmose, rubella, CMV, herpes simplex, syphilis)	Meningitis en encephalitis
HIV	Congenitale HIV encefalopathie
Varicella	
Coxsackie B virus	
Teratogeen	
Intoxicaties: foetaal alcohol syndroom, kwik, cocaïne	Lood vergiftiging
Maternale PKU (phenylketonurie)	Chronische nierfalen
Slecht gereguleerde maternale diabetes	
Medicatie: hydantoïne, anti-epileptica, vitamine A, benzodiazepines, chemotherapie	
Bestraling	
Deprivatie	
Maternale hypothyroïdie	Hypothyroïdie
Maternale foliumzuur deficiëntie	Anemie
Maternale ondervoeding	Ondervoeding
Placenta insufficiëntie	Congenitale hartziekte

Tabel 4. Bekende genetische oorzaken en genmutaties.

- Autosomal recessive microcephaly (OMIM 251200)
 - MCPH1 (Microcephalin; 8p22-pter)
 - MCPH2 (19q13.1-13.2)
 - MCPH3 (CDK5RAP2; 9q34)
 - MCPH4 (15q15-q21)
 - MCPH5 (ASPM; 1q31)
 - MCPH6 (CENPJ; 13q12.2)
- Microcephaly with severe IUGR
- ATR Seckel syndrome
- PCNT2 microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism, type 2; Seckel syndrome
- Microcephaly with a simplified gyral pattern (OMIM 603802)
- Autosomal dominant microcephaly (OMIM 156580)
- Amish lethal microcephaly (OMIM 607196)
- Other genes
 - AKT3 severe postnatal microcephaly
 - SLC25A19 Amish lethal microcephaly
 - LIS1 lissencephaly
 - DCX lissencephaly (X-linked)
 - SHH holoprosencephaly
 - ZIC2 holoprosencephaly
 - TGIF holoprosencephaly
 - SIX3 holoprosencephaly
 - DHCR7 Smith-Lemli-Opitz syndrome
 - CREBBP Rubinstein-Taybi syndrome
 - PAK3 X-linked mental retardation
 - NBS1 Nijmegen breakage syndrome
 - MECP2 Rett syndrome (X-linked)

Bron: Ashwal S et al. Neurology 2009.

Deze lijst is niet uitputtend. Veel nieuwe genmutaties worden met regelmaat gepubliceerd. Nuttige databases en naslagwerken voor nieuwe genen:

- www.ncbi.nlm.nih.gov/omim
 - www.genetest.org
 - <http://possum.net.au>
 - *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation.*
 - Om na te gaan welke genen in Nederland getest kunnen worden kijk op www.dnadiagnostiek.nl
-

References

1. Namavar, Y, Barth, PG, Kasher, PR, van, RF, Brockmann, K et al. **2011**. Clinical, neuroradiological and genetic findings in pontocerebellar hypoplasia. *Brain* 134:143-156.
2. Committee on Genetics. **2001**. American Academy of Pediatrics: Health care supervision for children with Williams syndrome. *Pediatrics* 107:1192-1204.
3. Menkes et al. 2006. *Child Neurology*. Lippincott, Williams & Wilkins. 284 pp.
4. Hennekam, RC, van, RA, and Hennekam, FA. **1992**. Dominantly inherited microcephaly, short stature and normal intelligence. *Clin. Genet.* 41:248-251.
5. Opitz, JM, and Holt, MC. **1990**. Microcephaly: general considerations and aids to nosology. *J. Craniofac. Genet. Dev. Biol.* 10:175-204.
6. Chawla, S, Aneja, S, Kashyap, R, and Mallika, V. **2002**. Etiology and clinical predictors of intractable epilepsy. *Pediatr. Neurol.* 27:186-191.
7. Watemberg, N, Silver, S, Harel, S, and Lerman-Sagie, T. **2002**. Significance of microcephaly among children with developmental disabilities. *J. Child Neurol.* 17:117-122.
8. Edebol-Tysk, K. **1989**. Epidemiology of spastic tetraplegic cerebral palsy in Sweden. I. Impairments and disabilities. *Neuropediatrics* 20:41-45.
9. Mochida, GH. **2009**. Genetics and biology of microcephaly and lissencephaly. *Semin. Pediatr. Neurol.* 16:120-126.
10. Woods, CG. **2004**. Human microcephaly. *Curr. Opin. Neurobiol.* 14:112-117.
11. Corona-Rivera, JR, Corona-Rivera, E, Romero-Velarde, E, Hernandez-Rocha, J, Bobadilla-Morales, L et al. **2001**. Report and review of the fetal brain disruption sequence. *Eur. J. Pediatr.* 160:664-667.
12. Leroy, JG, and Frias, JL. **2005**. Nonsyndromic microcephaly: an overview. *Adv. Pediatr.* 52:261-293.
13. Ashwal, S, Michelson, D, Plawner, L, and Dobyns, WB. **2009**. 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* 73:887-897.
14. Veggiotti, P, Teutonico, F, Alfei, E, Nardocci, N, Zorzi, G et al. **2010**. Glucose transporter type 1 deficiency: ketogenic diet in three patients with atypical phenotype. *Brain Dev.* 32:404-408.

15. *Tabatabaie, L, Klomp, LW, Berger, R, and de Koning, TJ. 2010. L-serine synthesis in the central nervous system: a review on serine deficiency disorders. Mol. Genet. Metab 99:256-262.*
16. *Wexler, ID, Hemalatha, SG, McConnell, J, Buist, NR, Dahl, HH et al. 1997. Outcome of pyruvate dehydrogenase deficiency treated with ketogenic diets. Studies in patients with identical mutations. Neurology 49:1655-1661.*
17. *Steinlin, M, Zurrer, M, Martin, E, Boesch, C, Largo, RH et al. 1991. Contribution of magnetic resonance imaging in the evaluation of microcephaly. Neuropediatrics 22:184-189.*
18. *Sugimoto, T, Yasuhara, A, Nishida, N, Murakami, K, Woo, M et al. 1993. MRI of the head in the evaluation of microcephaly. Neuropediatrics 24:4-7.*
19. *Abuelo, D. 2007. Microcephaly syndromes. Semin. Pediatr. Neurol. 14:118-127.*
20. *Shevell, M, Ashwal, S, Donley, D, Flint, J, Gingold, M et al. 2003. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology 60:367-380.*