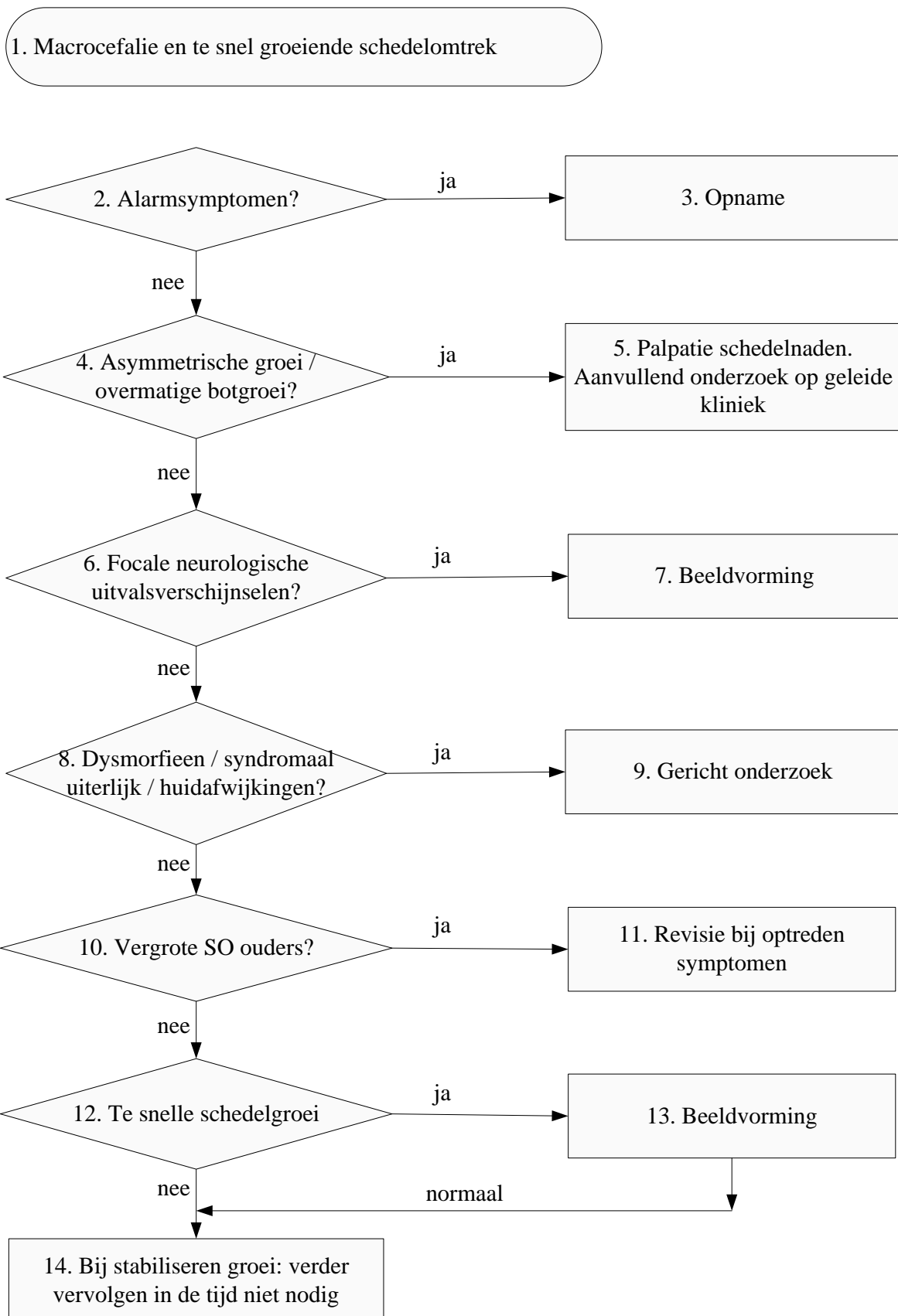
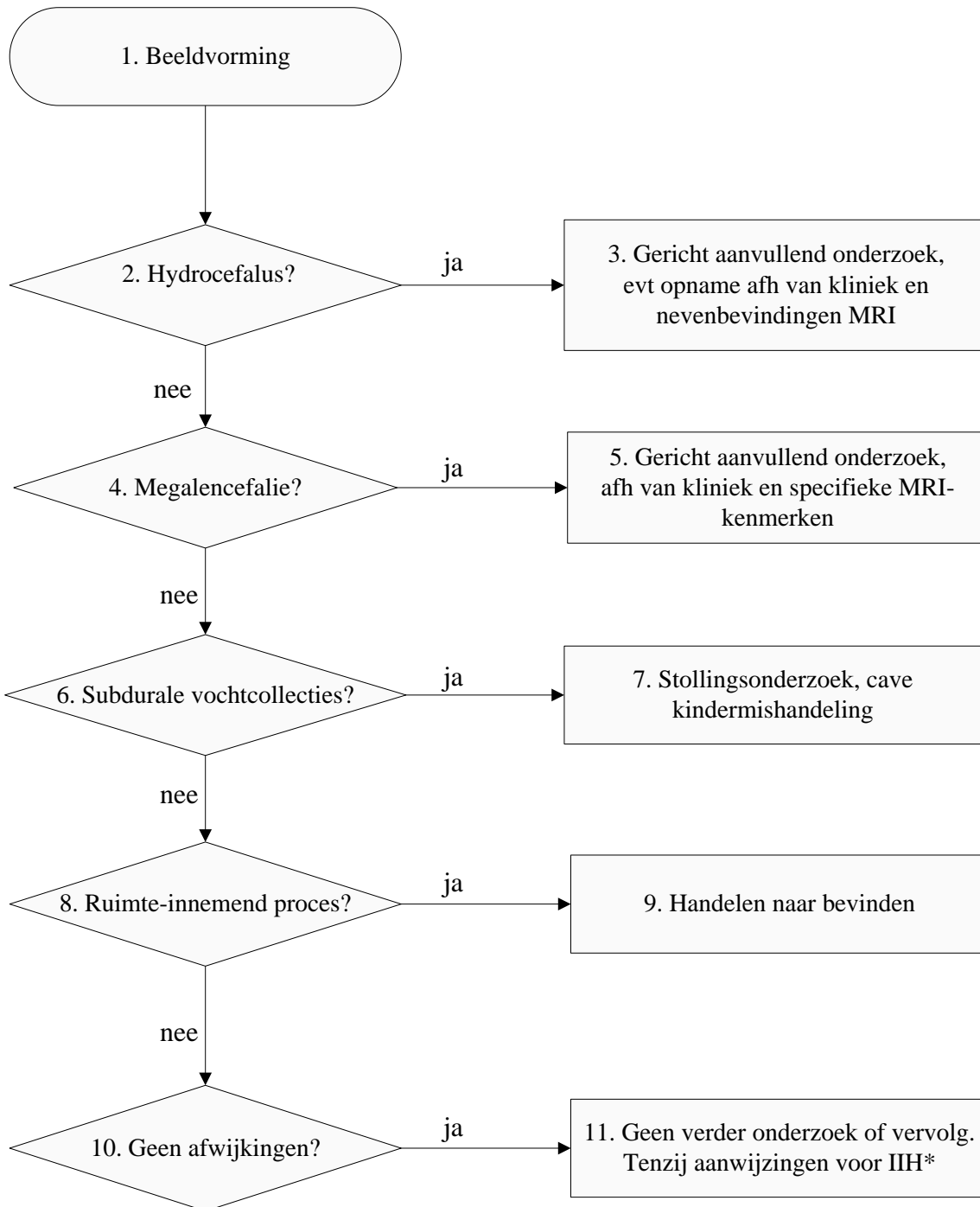


Flowchart 1



Flowchart 2



* zie richtlijn IIIH

Richtlijn macrocefalie te snel groeiende schedel bij kinderen

Auteurs: Maaïke Schuur, René de Coo

Datum: 26 februari 2013. Revisie: 5 jaar. Ongewijzigd verlengd in 2016.

Toelichting flowchart 1

1. Macrocefalie en te snel groeiende schedelomtrek

De definitie voor macrocefalie is een schedelomtrek groter dan 2 maal de standaarddeviatie (SD) boven de gemiddelde schedelomtrek van een kind van dezelfde leeftijd en hetzelfde geslacht (> 98^e percentiel)¹. De snelheid van groei is te snel als percentiellijnen worden gekruist op de groeicurve² (≥ 2 bij open fontanel; afbuigen curve bij gesloten fontanel). Bij kinderen jonger dan 6 maanden is een groei van meer dan 2 cm per maand te snel. De groeisnelheid in prematuren veel sneller is dan in a terme neonaten. Bij prematuren wordt gebruik gemaakt van aparte groeicurves tot de á terme leeftijd. Tot een leeftijd van 3 jaar wordt gecorrigeerd voor prematuriteit.

Schedelomtrek (SO) meten: door middel van niet rekbaar meetlint vanaf occiput naar supraorbitaal³. Bekijk groeiboekje van het consultatiebureau. Meet ook de SO bij ouders.

2. Alarmsymptomen?

- Tekenen van verhoogde intracranieële druk, trauma of infectie
- Knik in ontwikkeling
- Geassocieerde symptomen: psychomotore retardatie, hoofdpijn, epileptische insulpen, ataxie, braken, sufheid/encefalopathie
- Progressieve focale uitvalsverschijnselen
- Ernstige macrocefalie (>3SD)

Tekenen van verhoogde intracranieële druk (afhankelijk van leeftijd): volle / bomberende fontanel, wijkende schedelnaden, sufheid/encefalopathie, traagheid, gedragsveranderingen, hoofdpijn, visusstoornissen, papiloedeem, sunset fenomeen, Parinaud syndroom, n. VI uitval, slecht eten, braken hypertonie met hyperreflexie⁴.

3. Opname

De patiënt moet worden opgenomen voor versnelde diagnostiek. In de eerste plaats beeldvorming (zie flowchart 2).

Afhankelijk van de geassocieerde symptomen, MRI afwijkingen en al of geen verdenking op infectie zal laboratoriumonderzoek worden verricht:

- Oriënterend bloedonderzoek: Na, K, ureum, kreatinine, CK, gamma-GT, ASAT, ALAT, bloedbeeld, CRP.
- Bij verdenking stofwisselingsziekte: lactaat/pyruvaat, glucose, bloedgas.
- Op indicatie uitgebreid stofwisselingsonderzoek: metabole screening op aminozuren, CDG, purines, pyrimidines en acylcarnitine profiel in bloed en in urine op aminozuren, organische zuren en acylcarnitine spectrum. Bij verdenking stapeling: lysosomale screening (enzymdiagnostiek en een onco-diff). Verdere analyse in overleg met neurometabole arts.
- Bij syndromale kenmerken: genetisch onderzoek, SNP-array. Onderzoek wordt ingezet afhankelijk van klinisch beeld en eventuele dysmorphieën⁵.
- Als op MRI typische afwijkingen van witte stof: specifiek onderzoek naar leukodystrofieën.
- Bij verdenking op infectie: liquoronderzoek.

Afhankelijk van kliniek en uitslagen van het laboratoriumonderzoek en beeldvorming: consult door oogarts, geneticus, dermatoloog en/of neurochirurg.

Wees alert op een verhoogde kans op epileptische verschijnselen bij megalencephalie en migratiestoornissen.

4. + 5. Asymmetrische groei / overmatige botgroei.

Bij asymmetrische groei zonder syndromale kenmerken, moet gekeken worden of er aanwijzingen zijn voor craniosynostose. Craniosynostose, het vroegtijdig sluiten van schedelnaden, geeft specifieke vormafwijkingen. Palpatie van de schedelnaden kan hierin helpen. Bij een craniosynostose vindt een snelle verwijzing plaats naar de Plastisch chirurg en Neurochirurg in verband met de kans op een bedreigde hersenontwikkeling.

Verdikking van schedelbot of een afwijkende ontwikkeling van de schedel is een zeldzamere oorzaak van macrocefalie. Zie bijlage tabel 1.

Verder onderzoek wordt ingezet op geleide van klinische symptomen, dysmorphieën en familieanamnese.

6. + 7. Focale neurologische uitvalsverschijnselen

Bij focale neurologische uitval kan in 1^e instantie worden volstaan met beeldvorming zonder verder aanvullend onderzoek.

8. + 9. Dysmorphieën/syndromaal uiterlijk / huidafwijkingen

Specifiek aanvullend onderzoek wordt ingezet afhankelijk van het type syndromale kenmerken. Vaak is een consult klinisch geneticus zinvol. Zie bijlage Tabel 2.

Als het klinische beeld verdacht is voor een specifieke aandoening kan gericht onderzoek hiernaar worden ingezet. Een MRI is in deze gevallen niet altijd bijdragend en moet afhankelijk van het type syndroom verdenking worden aangevraagd.

Bij syndromale oorzaken worden in veel gevallen specifieke geassocieerde oogafwijkingen gezien, daarom is een consult oogarts geïndiceerd. Evaluatie naar andere geassocieerde aandoeningen afhankelijk van kliniek (te denken valt aan consult cardioloog, echo-abdomen, X-skelet)

Bij geassocieerde huidafwijkingen: specifiek onderzoek gericht op een neurocutaan syndroom door inspectie van de huid, consult dermatoloog en oogarts (retina afwijkingen) en onderzoek van familieleden.

Bij excessieve groei van lengte en gewicht naast de SO moet worden gedacht aan overgroeisyndromen: echo-nieren, α -foetoproteïne bepaling.

10. + 11. Vergrote schedelomtrek ouders

Als de ontwikkeling en neurologisch onderzoek normaal zijn, er geen alarmsymptomen of syndromale kenmerken zijn en de familie anamnese positief is voor grote SO, dan is beeldvorming niet nodig. Men spreekt dan van familiale macrocefalie⁶.

Kinderen met familiale macrocefalie hebben een licht verhoogd risico op subdurale hematomen bij minimaal trauma.

Verder onderzoek of vervolgen in de tijd is niet nodig, tenzij er afwijkingen in het beloop van de tijd ontstaan (ontwikkelingsstoornissen, afwijkingen bij neurologisch onderzoek, progressief groeiende SO).

12. + 13. Te snelle schedelgroei?

Bij kinderen, die geen van bovengenoemde kenmerken hebben, maar wel een te snel groeiende SO, moet beeldvorming worden verricht.

14. Geen diagnose

Indien er geen diagnose gesteld kan worden en de SO niet progressief toeneemt, is vervolgen in de tijd niet nodig. Bij kinderen met een te snel groeiende schedel en normale beeldvorming wordt geadviseerd deze ten minste 1x te vervolgen in de tijd om eventuele veranderingen in ontwikkeling of neurologisch beeld op te sporen. Nieuwe diagnostiek is dan vereist. Bij stabiliseren van de SO groei: geen vervolg.

Toelichting flowchart 2

1. Beeldvorming

In alle gevallen heeft MRI de voorkeur, tenzij er een spoedindicatie is en MRI niet beschikbaar. Bij een open fontanel kan dan een echo-schedel worden gemaakt. Hierbij dient opgemerkt te worden dat afwijkingen in de periferie en/of hoog corticaal buiten bereik van de transducer liggen en dus gemist kunnen worden. Anders kan CT onderzoek worden verricht. Naast de acute situatie heeft CT soms meerwaarde bij het in beeld brengen van kalk (in geval van congenitale infecties, nevoid basaal cel carcinoom syndroom, hypoparathyreoidie) en het onderscheiden van verkalkte subependymale noduli in tubereuze sclerose. Nadeel, zeker bij jonge kinderen, is radiatieschade op lange termijn (vooral bij herhaalde CT scans). Bij MRI is vaak sedatie nodig bij jonge kinderen.

2. + 3. Hydrocefalus

Aanvullend onderzoek is afhankelijk van het type hydrocefalus.

Communicerende hydrocefalus: Is er een verklaring in voorgeschiedenis en anamnese (posthemorrhagisch/postinfectieus)? Bij verdenking op infectie: verder onderzoek middels lumbaalpunctie. Consult Neurochirurg afhankelijk van kliniek en oorzaak.

Obstructieve hydrocefalus: Zijn er bijkomende afwijkingen op MRI (aanlegstoornis, ruimte-innemend proces, vene van Galen malformatie)? Afhangelijk van bevinding op MRI en kliniek hoe verder. Indien geen alarmsymptomen en stabiel bij bloeding: expectatief. Bij tumoren en cysten overleg kinderneuro-oncologie groep. Bij tumoren en abscessen overleg Neurochirurg tav verkrijgen materiaal, bij tumor debulking.

4. + 5. Te grote hersenen (megalencefalie)

Onderscheid wordt gemaakt in anatomische en metabole megalencefalie (Tabel 1 en 2 bijlage).

Anatomische megalencefalie:

Familie anamnese (familiaire megalencefalie).

Aanwijzingen voor neurocutaan syndroom > consult Dermatoloog.

Aanwijzingen overgroei syndroom? > consult Geneticus

Overig: consult Geneticus

Metabole megalencefalie:

Bij leukoencefalopathie: specifiek onderzoek naar leukoencefalopathieën⁷.

Verder metabool onderzoek zoals genoemd bij toelichting flowchart 1.

6. + 7. Subdurale vochtcollecties

Bij subdurale hematomen: onderzoek naar stollingsstoornissen. Tevens bedacht zijn op kindermishandeling. Aanvullend onderzoek kan dit vermoeden ondersteunen: consult oogarts (retinabloedingen), X-skelet (oude of recente fracturen).

Bij subdurale hygromen of een beeld dat past bij een benigne externe hydrocephalus: uitsluiten glutaaracidurie type I (verhoogd glutaarzuur in urine, gegevens hielprik)⁷.

Verder beleid afhankelijk van kliniek, eventueel overleg Neurochirurg voor ontlasten van een acuut hematoom of plaatsen van een drain.

8. + 9. Ruimte-innemend proces

Bij deze aandoeningen kan de eerste presentatie een grote SO of te snelle SO groei zijn. Verder handelen is afhankelijk van de gevonden afwijking.

10. + 11. Geen afwijkingen

Als er klinisch aanwijzingen zijn voor intracranieële hypertensie kan aanvullende analyse hiernaar worden ingezet met afhankelijk van kliniek aanvullend laboratoriumonderzoek. Zie richtlijn IIIH. Aanvullend CT-V bij verdenking op veneuze sinustrombose.

ACHTERGRONDINFORMATIE

Kader:

In deze richtlijn wordt alleen postnataal te snel groeiende SO bedoeld. Prenataal onderzoek wordt derhalve niet meegenomen in deze richtlijn.

Deze richtlijn geldt niet voor craniosynostose of vormafwijkingen van de schedel.

Achtergrond:

De grootste SO, is een maat voor schedelinhoud en anatomische groei van de hersenen³. Naast de absolute waarde van de SO is de groeisnelheid van belang. Voor observatie van schedelomtrek wordt gebruik gemaakt van gestandaardiseerde groeicurves. Er zijn aparte groeicurves voor kinderen met achondroplasie en neurofibromatose.

De ontwikkeling van de hersenen is de meest belangrijke groeifactor¹. De schedelomtrek groeit niet alleen door groei van de hersenen, maar ook door volume groei van liquor, bot en bloed. Er is verschil in groei van de schedel voor en na sluiten van schedelnaaden. De omtrek van de schedel zal veranderen als de groei optreedt voordat ze sluiten. Als de groei optreedt nadien zullen er compensatoire veranderingen optreden in de groei van de andere componenten binnen de schedel. De extracerebrale ruimte (subduraal, epiduraal, subarachnoidaal) kan uitzetten met bloed en daardoor een grote invloed hebben op het craniële volume⁸.

Etiologie (Bijlage Tabel 1):

1. Groei liquorvolume

Teveel aan liquorvolume met progressieve toename van ventrikels, subarachnoidale ruimte of beide kan worden veroorzaakt door gestoorde productie, absorptie of obstructie⁴.

De klinische symptomen van hydrocefalus hangen af van de leeftijd van het kind, de oorzaak, duur en (snelheid van) het optreden van verhoogde intracraniale druk. Een kind presenteert zich vaak met een vergrote SO, volle fontanel en gedilateerde schedelvenen. Een sunset fenomeen en langebaansverschijnselen kunnen ook aanwezig zijn⁷.

Communicerende hydrocefalus:

Dit valt meestal in het kader van een gestoorde absorptie secundair aan infectie of bloeding. Een maligniteit uitgaande van de meningen (door bijvoorbeeld leukemie of een primaire hersentumor) is een minder voorkomende oorzaak⁸.

Een gestoorde productie door bijvoorbeeld een plexuspapilloom is een zeldzame oorzaak, omdat de snelheid van re-absorptie van liquor veel hoger ligt dan de productiecapaciteit van de plexus choroideus⁸.

Een specifieke entiteit is de zogenaamde 'benigne toename van subarachnoidale ruimte' of externe hydrocefalus. Op beeldvorming zijn dan prominente supratentoriële liquorruimtes te zien, met name bifrontale verwijding van subarachnoidale ruimte en een verwijde fissura interhemisferica. Deze externe hydrocefalus is een normaal variant en wordt gezien bij kinderen met zowel normale als vergrote schedelomtrek. Kinderen hebben typische 'frontal bossing' en neurologische symptomen ontbreken⁸.

Obstructieve hydrocefalus:

Het betreft veelal obstructie ter plaatse van of proximaal van de 4^e ventrikel⁴. De obstructie kan primair (congenitaal) of secundair zijn.

Een voorbeeld van primaire obstructie is een aquaductstenose, die vaak al zichtbaar is tijdens prenatale screening en geassocieerd met andere aanlegstoornissen (chromosomaal, neurale buisdefecten)^{4; 8}. Een specifieke groep is de X-linked hydrocefalus, waarbij kinderen naast hydrocefalus ook mentale retardatie en spasticiteit van de benen hebben⁸. Bij kinderen met een Dandy-Walker malformatie (complexe aanlegstoornis van het 4^e ventrikel) zijn er geassocieerde

cerebrale afwijkingen zichtbaar op MRI (zoals bijvoorbeeld corpus callosum agenese), hydrocefalus ontwikkelt zich meestal later en is niet meteen bij de geboorte aanwezig⁸. Macrocefalie is bij deze aandoening vaak het presenterende symptoom⁸.

Naast aanlegstoornissen, zijn ruimte-innemende processen een veel voorkomende oorzaak van obstructieve hydrocefalus. Klinische symptomen zijn vrijwel altijd tekenen van een verhoogde intracraniale druk⁸.

Een aparte groep zijn arterioveneuze malformaties, in het bijzonder de vene van Galen malformatie, waarbij de vene van Galen niet ontwikkeld is en de vene van Markowsky dilateert en draineert op de sinus sagittalis superior. Door compressie van tegmentum en aquaduct ontstaat een obstructieve hydrocefalus. Kinderen presenteren zich meestal met hartfalen of groeiende SO⁸.

Hydranencefalie:

Zeldzamere oorzaken van hydrocefalus zijn hydranencefalie, porencefalie en lissencefalie^{4;8}.

2. Groei (hersens)weefsel

Vergrootte hersenen, oftewel megalencefalie kan het gevolg zijn van een aanlegstoornis (anatomische megalencefalie) of een gestoorde stofwisseling (metabole megalencefalie)¹.

Anatomische megalencefalie

Deze kinderen zijn vaak macrocefaal bij geboorte, maar hebben een normale intracraniale druk⁸. Onderscheid kan worden gemaakt in kinderen met een normaal neurologisch onderzoek en kinderen met een afwijkend lichamelijk onderzoek, syndromale kenmerken en/of huidafwijkingen (zie ook bijlage tabel 1 en 2).

Normaal neurologisch onderzoek:

- Familiair (genetisch). Bij kinderen met normale neurologische ontwikkeling, neurologisch onderzoek, zonder syndromaal uiterlijk en een negatieve familie anamnese voor neurologische aandoeningen moet deze diagnose overwogen worden. De groeisnelheid van de schedel kan in de eerste levensmaanden toenemen tot 0.6-1.0 cm per week. In deze periode heeft een kind een vergroot, dolichocefaal gevormd hoofd. Op 3- à 4-jarige leeftijd, worden de liquorruimtes normaal, maar de schedelomtrek blijft op of boven 2SD groeien⁵.
- Skeletdysplasiën (vaak zijn er dan typische uiterlijke kenmerken).

Afwijkend neurologisch onderzoek:

- Hemimegalencefalie, andere malformaties
- Syndromaal
 - o Overgroei syndromen.
 - o *PTEN* hamartoom syndromen.
 - o Neuro-cardio-facio-cutane syndromen
 - o Syndromen met mentale retardatie.
- Huidafwijkingen
 - o Neurocutane syndromen. Bij deze syndromen komen geassocieerde symptomen als epileptische insulpen en mentale retardatie veel voor.

Metabole megalencefalie:

Bij kinderen met een secundaire megalencefalie en toenemende neurologische verschijnselen bestaat er een aanzienlijke kans op een stofwisselingsstoornis. De hersenvergroting bij metabole megalencefalie is het gevolg van ophoping van metabole producten in hersenweefsel. Vaak is er een normale SO bij geboorte, maar groei daarna.

De eerste presenterende symptomen zijn vaak een ontwikkelingsachterstand, knik in de ontwikkeling of epileptische insulpen⁸. Uitzonderingen zijn kinderen met glutaaracidurie type 1 en metabole leukoencefalopathie met subcorticale cysten (MLC), die zich sec kunnen presenteren met een te grote SO⁸.

Macrocefalie in combinatie met abnormale witte stof op MRI, doet specifieke genetische leukodystrofieën vermoeden.

- Leukodystrofieën⁷
 - o Ziekte van Alexander
 - o Ziekte van Canavan
 - o Megalencefale leuko-encefalopathie met subcorticale cysten (MLC)
 - o Childhood ataxia with central hypomyelination/ vanishing white matter disease (CACH/VWMD)
 - o L2-hydroxyglutaric acidurie

Lysosomale stapelingsziekten kunnen ook geassocieerd zijn met macrocefalie. Peroxismale biogenese defecten kenmerken zich door macrocefalie en een vergrootte fontanel⁷.

- Lysosomale stapelingsziekten
 - o Mucopolysaccharidose (Hunter syndroom, Hurler syndroom)
 - o Gangliosidose (ziekte Tay-Sachs)
- Organische zuren
 - o Glutaaracidurie type 1
 - o D-2-hydroxyglutaraat acidurie

3. Groei schedelbot

Groei van schedelbot veroorzaakt geen macrocefalie bij de geboorte of in de postnatale periode, maar later tussen een leeftijd van 1-2 maanden tot 3 jaar⁸. Macrocefalie ontstaat door een toegenomen schedeldikte of door een afwijkende ontwikkeling van de schedel.

4. Groei volume aan vocht

Dit betreft voornamelijk toename van volume aan bloed door hematomen (intracerebraal, subduraal, epiduraal). Voorts kan er sprake zijn van hygromen of empyeem.

Bij bloedingen of subdurale hygromen moet altijd onderzoek worden gedaan naar stollingstoornissen. Tevens moet men beducht zijn op kindermishandeling.

Behandeling:

Wanneer en naar wie verwijzen:

- Geneticus: syndromale kenmerken of wanneer verdere genetische analyse vereist.
- Neurometabole arts: bij verdenking metabole aandoening
- Neurochirurg: hydrocefalus of ruimte innemende processen
- Oogarts: bij verdenking kindermishandeling, syndroom, aanleg- of stofwisselingsstoornis
- Dermatoloog: bij verdenking neurocutaan syndroom
- Multidisciplinair: hersentumoren, ontwikkelingsachterstand

Samenvattend

Evaluatie start wanneer er sprake is van macrocefalie en/of een te snel groeiende schedelomtrek. Spoedevaluatie bij: trauma, infectie, tekenen van verhoogde intracraniale druk, focale neurologische afwijkingen.

Verder analyse afhankelijk van bijkomende factoren: ontwikkelingsachterstand of regressie in ontwikkeling, gedragsproblemen/bijzonderheden, syndromale uiterlijke kenmerken.

Als er sprake is van een knik in de ontwikkeling, dan is metabole evaluatie (urine organische zuren, mucopolysaccharidose screen) en/of genetische analyse (o.a. overgroeisyndromen, *PTEN* mutaties, fragiele X syndroom) geïndiceerd.

Beeldvorming bij verdenking op ruimte innemende lesies en bij ontwikkelingsachterstand of afwijkingen bij het neurologische onderzoek zonder syndromaal uiterlijk.

Ander aanvullend onderzoek wordt ingezet afhankelijk van anamnese en neurologisch en lichamelijk onderzoek.

BIJLAGE

Tabel 1: Etiologie*

Toegenomen liquorvolume	Toegenomen (hersens)weefselvolume	Schedelgroei	Toegenomen volume van vocht	Overig
<p><i>Communicerende hydrocefalus</i></p> <p>Resorptiestoornis: meningitis, posthemorrhagisch</p> <p>Bij verhoogde liquoraanmaak: vitamine A intoxicatie, plexuspapilloom</p> <p>Benigne externe hydrocefalus</p> <p>Maligniteit meningen</p> <p>Cerebrale vene/sinus trombose</p>	<p><i>Anatomische megalencefalie</i></p> <p>Idiopathische familiale vorm</p> <p>Hemimegalencafalie, andere malformaties</p> <p>Syndroomaal (zie ook Tabel 3): Overgroei syndromen</p> <p>Neurocutane syndromen</p> <p><i>PTEN</i> hamartoom syndromen</p> <p>Neuro-cardio-facio-cutane syndromen</p> <p>Syndromen met mentale retardatie</p>	<p><i>Toegenomen schedeldikte</i></p> <p>Vitamine D deficiëntie</p> <p>Anemie</p> <p>Osteoporose</p> <p>Hyperfosfatiemie</p> <p>Osteopetrose</p> <p>'Hoofdbonzers'</p>	<p><i>Bloeding</i></p> <p>Trauma capitis</p> <p>Stollingstoornis</p> <p>'Battering'</p>	<p><i>Verhoogde intracranieële druk*</i></p>
<p><i>Obstructieve hydrocefalus</i></p> <p>Ruimte innemende processen: Tumor Abces Bloeding</p> <p>Vene van Galen malformatie</p> <p>Tubereuze sclerose</p> <p>Neurofibromatose</p> <p>Cerebrale malformaties: Aquaduct stenose Chiari malformatie Dandy Walker malformatie Geassocieerde syndromen</p>	<p><i>Metabole megalencefalie</i></p> <p>Leukodystrofieën: Leukodystrofie van Krabbe Ziekte van Alexander Ziekte van Canavan Megalocefale leuko-encefalopathie met subcorticale cysten</p> <p>Lysosomale stapelingsziekten: Ziekte van Tay-Sachs Mucopolysaccharidose (MPS) Gangliosidosen</p> <p>Organische zuren: Glutaaracidurie type 1 D-2-hydroxyglutaraat acidurie</p>	<p><i>Afwijkende ontwikkeling van de schedel</i></p> <p>Osteogenesis imperfecta</p> <p>Achondroplasie</p> <p>Dysostosis cleidocranialis</p> <p>Craniometadiafyseal dysplasie</p> <p>Andere syndromen en skelet dysplasieën</p>	<p><i>Hygroom</i></p> <p>Na subduraal hematoom</p> <p>Ex vacuo na drainage hydrocefalie</p> <p>Glutaaracidurie type I</p>	<p><i>Ruimte innemend proces</i></p>
<p>Hydranecefalie: Holoprosencefalie Massive hydrocefalus Porencefalie</p>			<p><i>Empyeem</i></p>	

*Zie richtlijn IHH

Tabel 2: Syndromen geassocieerd met macrocefalie

Syndroom	Kenmerken	Gen
Cutane syndromen Tubereuze sclerose*, OMIM 191100	Angiofibromen gelaat, 'peau de chagrin', hypopigmentatie plekken huid, peri-linguale fibromen, tandvlees fibromen	<i>TSC1</i>
Neurofibromatose type I*, OMIM 162200	Café-au-lait plekken, sproeten oksels, neurofibromen huid, klein gestalte, Lisch noduli	<i>NF1</i>
Epidermale naevus syndroom, OMIM 163200	Asymmetrische overgroei, coloboom (oogleden, iris, chorioretinaal), lineaire nevus sebaceous; associatie met basaal cel carcinoom	<i>HRAS, KRAS</i>
Klippel-Trenaunay-Weber, OMIM 149000	Groot cutaan hemangioom met hypertrofie van onderliggend bot en weke delen; syndactylie; polydactylie	-
Proteus, OMIM 176920	Asymmetrisch, gedisproportioneerde overgroei van lichaamsdelen; epidermale naevi; hypertrofie huid voetzolen; hemangiomen (thorax, bovenbuik)	<i>AKT1</i>
Macrocefalie cutis marmorata teleangiectatica congenita (Lohuizen) (M-CMTC / MCAP), OMIM 602501	Angiospatische maculae; congenitale telangiectasiën, syndactylie van 2e en 3e tenen; polydactylie; asymmetrie van hoofd, gelaat of lichaam; nevus flameus van lip en/of filtrum; prenatale overgroei	-
Basaalcelnaevus syndroom* (Gorlin), OMIM 109400	Verhoogd risico op basaalcelcarcinomen; typisch gelaat (brede neusrug, prominent voorhoofd, hypertelorisme, dystopia cantorum, prognatisme); botafwijkingen (kaakcysten, abnormale dentitie, ribdeformiteiten, pectus excavatum, korte metacarpalia dig IV); oogafwijkingen (strabismus, congenitale blindheid, cataract, coloboma, glaucoma); neurologische afwijkingen (mentale retardatie, agenese corpus callosum, calcificaties van falx cerebri en dura, congenitale hydrocephalus, medullablastoom); genitale afwijkingen (hypogonadisme, niet-ingedaalde testes, ovariumfibromen).	<i>PTCH1</i>
PTEN hamartoom tumor syndromen Bannayan-Riley Ruvalcaba*, OMIM 153480	Lipomen, hemangiomen, gepigmenteerde maculae; congenitale macrosomie (geboorte gewicht >4 kg) gevolgd door postnatale groeivertraging en normale lengte op volwassen leeftijd; naar beneden staande ogen; verhoogd risico op bepaalde maligniteiten	<i>PTEN</i>
Cowden* en Lhermitte Duclos*, OMIM 158350	'Birdlike' gelaat; hypoplastische mandibula and maxilla; cataract; microstomie; hoog palatum; pectus excavatum; urogenitale anomalieën; 'skin tags'; lipomen	<i>PTEN</i>
Overgroei syndromen Sotos, OMIM 117550	Hoog-prominent voorhoofd, naar beneden staande ogen, puntige kin, hoog palatum; groot gestalte en oudere botleeftijd; normale lengte als volwassen	<i>NSD1</i>
Weaver*, OMIM 277590	Versnelde groei prenataal, oudere botleeftijd, breed voorhoofd, plat achterhoofd, lang filtrum, camptodactylie, brede duimen, loszittende huid, afwijkingen aan handen en voeten (oa diepe hand- en voetlijnen).	<i>NSD1</i>
Simpson-Golabi, OMIM 312870	Versnelde groei prenataal (gewicht meer dan lengte), typisch gelaat, naar beneden staande ogen, verdikte lippen, grote tong, hoog palatum, prominente kaak, korte nek, extra tepel, hepatomegalie	<i>GPC3, locus op Xp22.2</i>
Beckwith-Wiedemann*, OMIM 130650	Omfalocèle (of anadere abdominale afwijkingen), hemihypertrofie, typisch gelaat, macroglossie, neonatale macrosomie, neonatale hypoglycemie, verhoogd risico op bepaalde tumoren (bv Wilms tumor, hepatoblastoom)	<i>CDKN1C, NSD1, H19, KCNQ1OT1</i>
Megalencefalie-polymicrogyrie-polydactylie-hydrocephalus syndroom (MPPH), OMIM 603387	Hypotonie, vertraagde psychomotorie en spraak ontwikkeling, mentale retardatie. Typisch gelaat met 'frontal bossing', lage neusrug en grote ogen. Geen cutane afwijkingen en geen betrokkenheid van andere organen. Bilaterale megalencefalie, vergroot corpus callosum, polymicrogyrie.	<i>AKT3, PIK3R2</i>
Neuro-cardio-facio-cutane syndromen* Noonan*, OMIM 163950	Klein gestalte (postnataal), congenitale hartafwijkingen (atrium septum defect, ventrikel septum defect, pulmonair stenose), 'webbed' nek, abnormale thorax, hypertelorisme, naar beneden staande ogen, epicanthus plooï, doofheid (sensorineuronaal); diep filtrum	<i>PTPN11, KRAS, SOS1, RAF1, NRAS, BRAF, CBL, SHOC2</i>
LEOPARD*, OMIM 151100	Lentigo, ECG afwijkingen, hypertelorisme, pulmonair stenose, abnormale genitalia, groei retardatie, doofheid (sensorineuronaal)	<i>PTPN11, RAF1, BRAF</i>
Costello*, OMIM 218040	'Failure to thrive', klein gestalte, ontwikkelingsachterstand, typische gelaatskenmerken, diepe hand- en voetlijnen, papillomen, hartafwijkingen, risico op tumoren	<i>HRAS</i>
Cardiofaciocutaan syndroom, OMIM 115150	Hartafwijkingen (atrium septum defect, pulmonair stenose, hypertrofische cardiomyopathie), huidafwijkingen (ichthyose, hyperkeratose, hemangiomen), postnataal klein gestalte, prominent voorhoofd, bitemporale versmalling, typisch gelaat, prominent filtrum, naar beneden staande ogen, wipneus	<i>KRAS, BRAF, MAP2K1, MAP2K2</i>

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man

PTEN: Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome TEN (*PTEN*) gene (10q23.31). * Autosomaal dominant overervend. • Geassocieerd met mutaties in RAS/MAP kinase 'signaling pathway' genen.

Referenties

1. Gooskens, R.H.J.M., van der Knaap, M.S., Hanlo, P.W., Braun, K.P.J. (2003). Macrocefalie. Tijdschrift voor Neurologie en Neurochirurgie 104, 69-78.
2. Patel, H., Walsh, L.E., Garg, B.P. (2012). Common problems in pediatric neurology. (American Academy of Neurology).
3. Krijgsman, J.B. (1983). Het te snel groeiende hoofd. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 127, 89-91.
4. Vertinsky, A.T., and Barnes, P.D. (2007). Macrocephaly, increased intracranial pressure, and hydrocephalus in the infant and young child. Top Magn Reson Imaging 18, 31-51.
5. Williams, C.A., Dagi, A., and Battaglia, A. (2008). Genetic disorders associated with macrocephaly. American journal of medical genetics 146A, 2023-2037.
6. DeMyer, W. (1986). Megalencephaly: types, clinical syndromes, and management. Pediatric neurology 2, 321-328.
7. Renaud, D.L. (2012). Leukoencephalopathies associated with macrocephaly. Seminars in neurology 32, 34-41.
8. Fenichel, G.M. (2009). Disorders of cranial volume and shape. In Clinical pediatric neurology, a signs and symptoms approach. (Philadelphia, Saunders Elsevier), pp 369-386.
9. Boom, J.A. (2012). Etiology and evaluation of macrocephaly in infants and children. In. (UpToDate)
10. Richtlijn Microcefalie, Mark Kuijf, Marie-Claire de Wit, René de Coo, Mei 2011