Macrocefalias No Quirúrgicas

Dr. Fernando Novoa S.¹; Dra. Lidia Troncoso A.²;
Dra. Marta Colombo C.²; Dr. Fernando Pinto L.³

Macrocephaly without Endocraneal Hypertension

A group of 15 patients with macrocephaly without endocraneal hypertension of different etiologies, evolution and prognosis is presented. Macrocephalies are classified as primary and those associated to well defined syndromes or degenerative diseases. They all have an hereditary etiology. Emphasis is given to the group of Benign megalencephalies. The laboratory techniques to diagnose them including ultra sonography are discussed.

El examen del cráneo adquiere gran relevancia en los primeros años de la vida ya que proporciona una información acerca del crecimiento y desarrollo del sistema nervioso central subyacente.

La medición de la circunferencia craneana (CC) es un parámetro clínico esencial y de fácil obtención. Nilhaus en 1968¹⁻², confeccionó curvas estandarizadas del crecimiento cefálico desde el período de recién nacido hasta los 18 años de edad y planteó la necesidad de un seguimiento seriado¹⁻²⁻³⁻⁴ para detectar cualquier anomalía. Sin embargo, es importante enfatizar que basta una medición por sobre 2 desviaciones estándar para obligar al clínico a una evaluación neuropediátrica completa.

Macrocefalia es un crecimiento anormalmente acelerado de la cabeza por sobre dos desviaciones estándar de la curva de Nilhaus¹, la que puede estar condicionada por: aumento en el contenido (masa cerebral o contenido líquido); aumento en el continente (estructura ósea); combinación de estos factores.

En general, el crecimiento anormalmente acelerado de la cabeza en los primeros años de la vida se relaciona a cuadros de origen quirúrgico (Hidrocefalia, Hematoma Subdural, etc.), pero también puede asociarse a otras patologías no quirúrgicas de evolución no hipertensiva y en la mayoría de las cuales hay un patrón genético hereditario⁵. A este grupo pertenecen las megalencefalías que en general pueden ser: por trastornos en la proliferación, a nivel del segundo mes y cuarto mes de gestación⁵⁻⁶⁻⁷ por depósito de metabolitos anormales en el cerebro.⁵

Para efectuar un estudio adecuado de estas macrocefalias no quirúrgicas se necesita una sos-

¹ Jefe Servicio Neuropsiquiatría Infantil, Hospital Paula Jaraquemada.

² Neurólogo Infantil, Hospital Paula Jaraquemada - INTA.

³ Neurólogo Infantil, Hospital Paula Jaraquemada.

pecha y orientación clínica, medición seriada de la circunferencia cefálica, exámenes de laboratorio de técnica sencilla y no invasiva (Rx cráneo, tamizado metabólico, etc.), la ultrasonografía⁸⁻⁹ y la tomografía cerebral sólo si la evolución de la enfermedad lo requiere⁹⁻¹¹.

El propósito de este trabajo es hacer una revisión de las macrocefalias no quirúrgicas, basados en el análisis de quince pacientes con este problema estudiados en el Servicio de Neuropsiquiatría Infantil del Hospital Paula Jaraquemada.

Clasificación de las Macrocefalias No Quirúrgicas

Siguiendo la orientación del grupo de Lorber² que se basa en un estudio sobre 557 pacientes con macrocefalia no hipertensiva y con algunas modificaciones en relación a lo publicado (Tabla 1) por otros autores⁴⁻⁵⁻⁶⁻¹²⁻¹³ se hará la siguiente clasificación:

Megalencefalia Primaria Familiar Benigna, Megalencefalia aislada; Megalencefalia asociada a síndromes conocidos (con talla alta; con talla baja); Macrocefalia asociada a Enfermedades Neurodegenerativas (Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, GM₂ Gangliosidosis, Enfermedad de Canavan, Mucopolisacaridosis); Hemimegalencefalia. En la Tabla 1 se muestra la clasificación.

Megalencefalia Primaria

Megalencefalia Familiar Benigna: La macrocefalia está presente desde el nacimiento²⁻³ con un marcado predominio en el sexo masculino con respecto al femenino (4:1)²⁻³, se acompaña de examen neurológico e inteligencia normal²⁻³⁻⁴⁻⁷. La herencia es autosómica dominante con pene-

trancia variable²⁻³⁻⁴. La incidencia en la población general es de 2%.²

El crecimiento acelerado de la circunferencia cefálica se produce principalmente en los primeros cuatro meses de vida, siendo en el 80% de los casos antes de los doce meses de edad. Sin embargo, en un 12% de los niños esta aceleración puede mantenerse hasta los veinticuatro meses de edad²⁻⁴. Se describe una mayor incidencia de Hidrocefalia moderada. En estos casos la ultrasonografía como técnica de estudio complementario es de gran utilidad⁹.

En la Figura 1 se muestran los antecedentes clínicos de nuestros pacientes y el árbol genealógico de un paciente en donde se constata la incidencia familiar de macrocefalia. En estos pacientes la ultrasonografía resultó normal.

Megalencefalia Primaria Esporádica o Aislada: Hay un marcado predominio del sexo masculino (4:1), con herencia autosómica recesiva⁴⁻⁶ y un crecimiento acelerado de la cabeza en los primeros años de vida. A diferencia del grupo anterior en un tercio de los casos presentan retardo intelectual, que va desde leve a moderado²⁻³⁻⁴⁻⁵⁻⁶ con alteraciones en el examen neurológico⁴⁻⁵. En cinco pacientes con megalencefalia esporádica, controlados desde recién nacido hasta los cinco años de edad, cuatro de sexo masculino y uno de sexo femenino, todos presentaron crecimiento acelerado de la cabeza en los primeros cinco meses de vida. Dos de ellos tenían antecedentes familiares de macrocefalia. De los cinco pacientes, cuatro tuvieron un desarrollo psicomotor y examen neurológico normal y el 5º paciente un desarrollo psicomotor lento y una evaluación neurológica anormal (ataxia, disartria, torpeza moto-

Tabla 1
Clasificación. Macrocefalia No Quirúrgicas.

	Primaria	Familiar Benigna Aislada
I. Megalencefalia	Secundaria (Asociadas a síndromes conocidos)	Talla aumentada = gigantismo cerebral Talla disminuida = acondroplasia, silver russell Síndrome neurocutáneos
2. Enfermedades neurodegenerativas	<ul style="list-style-type: none"> * Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce * Enfermedad de Canavan * Gangliosidosis GM₂ <ul style="list-style-type: none"> - Tay Sachs - Sandhoff * Mucopolisacaridosis: Enfermedad de Hurler * Leucodistrofia metacromática * Gangliosidosis generalizada GM₁ 	3. Tóxicas: <ul style="list-style-type: none"> * Pseudo tumor cerebral * Vitamina A * Tetraciclina
		4. Hemimegalencefalia

ra fina y gruesa, trastornos de la conducta). Todos tenían separación de suturas en la radiografía de cráneo y la tomografía cerebral practicada en dos de ellos fue normal.

Es importante recalcar que en la etapa adulta, tanto los pacientes con megalencefalia primaria benigna familiar como los casos esporádicos, no necesariamente son macrocefálicos, es más, la mayoría de ellos siguen un crecimiento normal en la curva de Nielhaus¹ después de los dos años de edad⁴⁻⁵⁻⁷.

Megalencefalia Secundaria Asociada a Síndromes Conocidos

Con talla alta: Síndrome de Sotos o Gigantismo Cerebral: descrito por Sotos en 1964¹⁴.

Son niños de peso de nacimiento por sobre 3.500 grs. con crecimiento somático y ósea excesivo en los tres primeros años de la vida, macrocefalia por sobre dos desviaciones estándar fascies muy característica. Se plantea herencia autosómica dominante de penetración variable, sin embargo hay otros autores que piensan que es autosómica recesiva.

Un hecho constante es que la consanguinidad juega un rol importante¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷. Se acompaña de retardo mental leve a moderado, con marcados problemas conductuales. Presentan alteraciones de Dermatoglifos, erupción dentaria precoz manos y pies grandes. El Electroencefalograma muestra alteraciones inespecíficas, pueden presentar convulsiones¹⁷.

En estudios de ultrasonografía y/o tomografía cerebral se visualizan ventrículos pequeños, levemente dilatados o normales. Hay mayor incidencia de diabetes en el grupo familiar¹⁷⁻¹⁸.

Tienen función endocrina normal y su relación con enfermedad tiroidea es fortuita excepto con enfermedades del tiroides de tipo inmune¹⁹⁻²⁰. Pueden presentar aminoaciduria alterada¹⁷. Se asocia a hemihipertrofia que postula de origen cortical o hipotalámico y por esta asociación debe descartarse en niños con síndrome de Sotos la presencia de neoplasias (nefroblastoma, etc.)¹⁷. En la Figura 2 se resumen los hechos más relevantes en este síndrome y en nuestro paciente, y la tomografía axial cerebral (TAC).

	Edad	CC (cm)	Talla (cm)	Antecedentes Familiares	Desarrollo Psicomotor	Examen Neurológico	Radiología	Ultrasonografía	Electroencefalografía
1	RN	39		(+)	Normal	Normal	Desproporción facial Separación suturas parieto occipitales	Ventrículos normales Quiste supraselar	Normal
	2 M	43.5							
	8 M	49	69						
	15 M	52							
2	15 M	49	79	(+)	Normal	Normal	Desproporción Cráneo facial	Normal	Normal
	22 M		50						
3	30 Ds	41.5	57	(+)	Lento	Normal	Desproporción Cráneo facial	No Practicada	Normal
	2 M	42.5

Figura 1.
Megalencefalia Familiar Benigna

♂	CRECIMIENTO ESQUELETICO	INTELIGENCIA	CRANEO FACIAL	EXAMEN NEUROLOGICO	DERMATOCLI- TOS	CURVA GLUCOSA	RADIOLOGIA	ELECTROEN- CEFALOGRA- FIA	AMINOACIDOS	HORMONA DE CRECIMIENTO
2 AÑOS	GIGANTISMO		HIPERTELORIS- MO	TORPEZA MO- TORA FINA	ALTERADOS	NORMAL	RX. CRANEO: SEPARACION DE SUTURAS NEUROENCEFA- LOGRAFIA = DILATACION VENTRICULOS LATERALES	NORMAL	(+)	NORMAL
PN = 4 Kg.	1 CC		FRONTE PROMI- NENTE							
CC = 52.50	MANOS Y PIES GRANDES	LIMITROFE	PALADAR ALTO							
3 = 97 cm			EN POSICION PEN- TARIA ACIFERA RADA							
			MENTON PENTAGONADO

Figura 2.
Síndrome de Sotos

Megalencefalia Secundaria Asociada a Talla Baja.

Acondroplasia: Su herencia es autosómica dominante, pero en 80% de los casos es una nueva mutación²¹.

Es de interés señalar que los antecedentes de padres añosos, infertilidad, mortalidad fetal alta, déficit de concentración de zinc en el cabello, se han relacionado a esta patología²¹. La macrocefalia de la acondroplasia se produce por alteración de la maduración cartilaginosa pero puede asociarse a Hidrocefalia¹¹⁻²¹⁻²².

Horton y colaboradores en 1978¹¹ en un estudio en 400 pacientes con acondroplasia demostró un crecimiento por sobre la curva normal y confeccionó tablas para seguimiento seriado de la circunferencia cefálica¹¹. Si el paciente se sale sobre dos desviaciones de estas curvas debe practicarse la ultrasonografía y/o tomografía axial cerebral y plantear la presencia o no de un Hidrocefalia descompensada¹¹⁻²². En la Tabla 2 se muestra el resumen clínico de un paciente.

Síndrome de Silver Russell. Se presenta en forma muy esporádica, con igual incidencia en sexo masculino y femenino²³. La talla baja (percentil 3) es constante; tienen rasgos faciales característicos⁵⁻²³: facie piramidal, comisuras labiales hacia abajo, hipertelorismo, función intelectual nor-

mal, excepto un tercio de los casos en que se describe retardo psicomotor moderado a leve, macrocefalia²³⁻²⁴. La asimetría está siempre en este síndrome. Cursan con función endocrinológica normal²³. Sólo si se escapan en su crecimiento de talla del tercer percentil es útil plantear estudios más especializados, endocrinológicos y neuroradiológicos²³⁻²⁴⁻²⁵. También se describe marcada precocidad sexual en las niñas con gonadotrofinas aumentadas en suero y orina²³.

En la Tabla 2 se muestran las características clínicas del paciente estudiado y en la TAÇ se demostró la asimetría en el hemisferio derecho.

Macrocefalia Asociada a Enfermedades Neurodegenerativas

Mucopolisacaridosis: Constituyen un grupo de enfermedades que tienen en común un trastorno en el metabolismo de los mucopolisacáridos. Su herencia es autosómica recesiva. Una de las más conocidas es el Síndrome de Hurler: se caracteriza por un enanismo con facie tosca, hipertelorismo, aplanamiento de la base de la nariz, opacidades corneales, alteraciones óseas y visceromegalia²⁶. Cursan con macrocefalia con mayor diámetro vertical y el cerebro de estos pacientes se en-

Tabla 2
Megalencefalia Secundaria a Talla Baja.

Diagnóstico	Edad	CC (cm)	Talla (cm)	Desarrollo Psicomotor	Antecedentes Familiares	Cráneo Facial	Alteraciones Esqueléticas	Dermatoglyphos	Radiología	Examen Neurológico
Acondroplasia	RN 6 M 30 M	54 56	43 79	Lento	(-)	Dismorfia Puente nasal ancho Nariz Plana Paladar Ojival Adenoides	Xifosis Dorso Lumbar Pelvis ancha Genu Varo Tibia en sable	(-)	Rx. Cráneo: separación suturas	Normal
Silver Russell	RN 6 M 30 M	34.5 41.5	46 57	Lento	(-)	Dismorfia Cara: comisura labial hacia abajo Fontanela amplia Asimetría facial	Desproporción Cráneo-Talla	Alterados	Edad ósea: RN Rx. Cráneo: Desproporción Cráneo-Facial Tac: Leve hipertrofia hemisferio derecho Ventriculos normales Ligero aumento espacio subaracnoideo	Leve hipertonia Coef. desarrollo (Gesell) 3.5 meses

cuentra aumentado de peso y tamaño. Puede haber engrosamiento de leptomeninges por depósito de mucopolisacárido, lo que da origen a un Hidrocefalia cuadventricular²⁷⁻²⁸ cuyo pronóstico está en relación al defecto metabólico de base que es de curso progresivo. Deben evolucionarse estos pacientes por su macrocefalia y por la posibilidad de presentar cuadriparesia espástica por compromiso óseo, de columna (xifosis, subluxaciones, etc.).²⁷

En la Figura 3 se muestra la tomografía cerebral y el resumen clínico del paciente y lo descrito en la literatura.

Enfermedad de la orina con olor a Jarabe de Arce: Es un error congénito del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada por déficit de una decarboxilasa²⁹, su herencia es autosómica recesiva²⁹. Son niños sanos al nacer hasta los 7-10 días de vida en que comienzan a presentar convulsiones, pérdida de los reflejos arcaicos y un olor característico de la orina y cuerpo, semejante al azúcar quemada (Jarabe de Arce). Si no son sometidos a tratamiento dietético adecuado se produce un deterioro progresivo acompañado de macrocefalia por degeneración esponjosa del sistema nervioso central y fallecen en etapas tempranas de la vida²⁹⁻³⁰. El diagnóstico clínico se comprueba con un estudio de aminoácidos en orina y sangre. Se puede sospechar con el olor característico de la orina y las pruebas de cloruro férrico y 2-4 difenilhidracina.

Si se plantea el diagnóstico y el tratamiento precoz son niños sanos a futuro.

Enfermedad de Canavan o Degeneración Esponjosa de la Sustancia Blanca: Es una forma de degeneración esponjosa del sistema nervioso central, de probable herencia autosómica recesiva, aunque aún no se sabe con exactitud su patogenia. Se sospecha que se deba a una alteración en el suministro de energía más que falla metabólica en los lípidos (Tadell y Solitaire, 1972). Son niños normales al nacer pero desde el tercer mes de vida presentan hipotonía generalizada, atrofia óptica, retraso psicomotor, convulsiones (50%), coreoatetosis y concomitantemente una macrocefalia que se hace más evidente entre el 6º y 12º mes de vida. Fallecen alrededor de los dos años⁵⁻³¹. El diagnóstico de la enfermedad de Canavan se confirma por el estudio neuropatológico que demuestra la degeneración esponjosa de la sustancia blanca. Se ha descrito degeneración axonal de nervio periférico.

En nuestro paciente se practicó biopsia cerebral que confirmó el diagnóstico.

Gangliosidosis GM₂, Enfermedad de Tay-Sachs y Enfermedad de Sandhoff: Grupo de enfermedades de depósito por trastornos a nivel de enzimas lisosómicas en el metabolismo de lípidos: déficit de hexosaminidasa A (Enfermedad de Tay-Sachs) y de hexosaminidasa A y B (Enfermedad de Sandhoff).

	Edad	CC (cm)	Talla (cm)	Desarrollo Psicomotor	Antecedentes Familiares	EXAMEN FÍSICO		Radiología	Mucopolisacáridos Orina
♂ 2.9 a	RN	34	49.3	Retraso psi- comotor Cuociente de desarro- llo: 77 (Ge- sell) 1 año 10 meses	()	Macrocefalia Facies Tovea Hipoacusia Hepatomegalia Esplenomegalia Hipertricosis Hiperreflexia	Alteraciones Esqueléticas: Mano en Garra Xifosis Lumbar	Rx. Cráneo Macrocefalia - Separación de Suturas Rx. Columna - Vértebras en Boca de Pescado - Xifosis Lumbar Tac. Dilatación Cua- driventricular	62.7 mg/24 Hrs. N = 20 mg/24 Hrs.

← 2 Años →

Autosómica Recesiva

Déficit 1-4-Hialuronidasa

Mucopolisacáridos Orina (+): Ketaran aumentada - Dermatan aumentado.

Peso nacimiento aumentado
Macrocefalia - Escafocefalia
Retraso Psicomotor Progresivo Lento
Anormalidades Faciales Progresivas (Cargola)
Macrogllosia
Hirsutismo
Hernia Umbilical
Xifosis Dorso - Lumbar
Rx = Huesos Distróficos
Cuerpos Vertebrales alterados

Hidrocefalia

Hepato-Esplenomegalia

Cardiopatía

Talla baja

Déficit Mental

Alteraciones Radiológicas

Opacidad Corneal

Sordera

Figura 3

Mucopolisacáridosis. Síndrome de Hurler.

Tienen herencia autosómica recesiva y clínicamente son niños sanos al nacer y que desde el cuarto al sexto año de vida presentan marcada hiperacusia, deterioro progresivo de su desarrollo psicomotor, amaurosis, con mancha roja cereza en la región macular. Cursan con macrocefalia que va en aumento y se caracteriza por ser una cabeza grande y pesada. Presentan convulsiones tipo espasmos infantiles y fallecen en etapas tempranas de la vida³²⁻³³⁻³⁴⁻³⁵. El diagnóstico se confirma por la detección de déficit de hexosaminidasa A o A y B, respectivamente. En este grupo de enfermedades hereditarias se puede hacer diagnóstico prenatal y de heterocigotos. Esta enfermedad tiene marcada incidencia en la raza judía especialmente Ashkenazi⁵⁻³²⁻³⁴⁻³⁵⁻³⁶

Hemimegalencefalía

Se caracteriza por presentar una asimetría fa-

cial y craneana desde el nacimiento, por trastorno en la proliferación celular a nivel del segundo a cuarto mes de vida intrauterina, convulsiones rebeldes a tratamiento y en el electroencefalograma se comprueba hemihipersarritmia. La tomografía cerebral muestra un hemisferio notablemente aumentado y ventrículos asimétricos³⁶.

CONCLUSIONES

En relación a un niño portador de macrocefalia debe plantearse la posibilidad de que se trate de una condición no quirúrgica cuyo reconocimiento puede ser facilitado al considerar los antecedentes familiares y elementos característicos del examen del niño en algunas de estas condiciones.

En su conjunto tienden estas macrocefalias no quirúrgicas a evolucionar sin síntomas de hipertensión endocraneana, siendo su crecimiento más

acelerado durante el primer año de vida.

En todos estos niños es necesario los controles periódicos desde el punto de vista general del desarrollo y correlacionar la circunferencia cefálica a las curvas de Neillhaus.

En el caso de niños con acondroplasia esta correlación debe hacerse con las curvas de Horton.

En la evaluación inicial tendiente a descartar causas quirúrgicas de macrocefalia es de gran utilidad la ultrasonografía de cráneo que también debe ser usada en controles seriados.

Entre las causas más frecuentes de macrocefalias no quirúrgicas está la Megalencefalia Familiar Benigna que se presenta en mayor proporción en el sexo masculino y evoluciona con indemnidad en esfera intelectual.

En el grupo de macrocefalias no quirúrgicas asociadas a enfermedades neurodegenerativas es importante un diagnóstico oportuno por la posibilidad de dar un consejo genético e incluso tratamiento que modifique el curso de la enfermedad como es en el caso de la orina de olor a jarabe de Arce.

RESUMEN

Se presenta un grupo de 15 pacientes con macrocefalia de evolución no hipertensiva pero de diferentes etiologías, evolución y pronóstico.

Se analizan las macrocefalias de origen primario y las asociadas a síndromes conocidos y Enfermedades Degenerativas del sistema nervioso central. Todas tienen un rasgo genético hereditario.

Se hace énfasis en el grupo de megalencefalias benignas.

Las técnicas de laboratorio para diagnosticarlas y hacer seguimiento de la macrocefalia especialmente utilizando la ultrasonografía como método no invasivo y de alta eficiencia.

REFERENCIAS

1. Neillhaus, G.: Head circumference from birth to eighteen years. *Pediatrics* 41: 106, 1968.
2. Lorber, J., Priestley, B.: Children with large heads. A practical approach to diagnosis in 557 children, with special reference to 109 children with Megalencephaly. *Develop. Med. Child. Neurol.* 23: 494, 1981.
3. Ellison, P.: Re evaluation of the approach to an enlarging head in infancy. *Develop. Med. Child Neurol.* 20: 738, 1978.
4. Asch, A. MD, Myers, G. MD.: Benign familial macrocephaly: Report of a family and review of the literature. *Pediatrics* 57: 535, 1976.
5. Rubinstein, J. MD, Warkany, J. MD.: Congenital malformations: Megalencephaly. En: *Mental Retardation*, New York Mac Millan 128-155, 1975.

6. Volpe, J.: Neurology of the newborn. Major problems in *Clinical Pediatrics*, Vol. XXII, 31-34, 1981.
7. Schreier, H. MD, Rapin, I. MD and cols.: Familial megalencephaly or hydrocephalus. *Neurology* 24: 232, 1974.
8. Kinsley, D., Kendall, B.: The value of computed tomography in the evaluation of the enlarged head. *Neuroradiology* 15: 59, 1978.
9. Morgan, C. Ph. D, MD, Trought, W. MD and cols.: Comparison of Gray-Scale Ultrasonography and computed tomography in the evaluation of Macrocrania in infants. *Radiology* 132: 119, 1979.
10. Donat, J. MD.: Evaluation of macrocrania using computed tomography. *Am. J. Dis. Child.* 135: 1118, 1981.
11. Horton, W., Rutter, J. and cols.: Standard growth curves for achondroplasia. *J. Pediatr.* 93: 435, 1978.
12. Swatman, K. MD, Wright, F. MD.: The practice of pediatric neurology. Editado por: Samuel E. Harshberger, Mosby Str. Louis Missouri, U.S.A. 429-435, 1982.
13. Weaver, D. MD, Christian, J., Ph.D. MD.: Familial variation of head size and adjustment for parenteral head circumference. *J. Pediatr.* 96: 990, 1980.
14. Sotos, J.F., Dodge and cols.: Cerebral gigantism in childhood. *N. Engl. J. Med.* 271: 109, 1964.
15. Sotos, J. and Cutler, E.: Cerebral gigantism. *Am. J. Dis. Child.* 131: 625, 1977.
16. Stevenson, D. MD, Hopper, A. MD and cols.: Macrosomia: Causes and consequences. *J. Pediatr.* 100: 515, 1982.
17. El Shafie, M. MD, and Klippel, Ch. Jr. MD.: Sotos Syndrome. En: *Associated Congenital Anomalies*. Williams/Wilkin, Baltimore, London, 90-96, 1981.
18. Freeman, J.: Cerebral gigantism. En: *Birth Defects Compendium*. Editado por Daniel Bergsma, Boston Massachusetts, 137, 1979.
19. Wilson, T. MD, Neufeld, M. MD.: Cerebral gigantism and thymotoxicosis. *J. Pediatr.* 96: 685, 1980.
20. Frasier, D. MD.: Growth disorders in children. *Pediatr. Clin. N. Amer.* 26: 12, 1979.
21. Collips, P., Chen, S. and cols.: Zinc deficiency in achondroplastic children and their parents. *J. Pediatr.* 94: 609, 1979.
22. Langer, L., Rimoin, D.: Achondroplasia. En: *Birth Defects Compendium*. Daniel Bergsma, Boston Massachusetts, 10-11, 1979.
23. Silver, Henry.: Silver Syndrome. En: *Birth Defects Compendium*. Editado por Daniel Bergsman, Boston, Massachusetts, 958-959, 1979.
24. O'Brien, B., Sadeghi, A. and cols.: Growth hormone deficiency in a patient with Silver Russell syndrome. *J. Pediatr.* 93: 152, 1978.
25. Draznin, M. MD, Stelling, M. MD, and cols.: Silver-Russell syndrome and craniopharyngioma. *J. Pediatr.* 96: 887, 1980.
26. Stevenson, R.: Mucopolysaccharidosis I H. En: *Birth Defects Compendium*. Editado por Daniel Bergsman, Boston, Massachusetts, 674-675, 1979.
27. Brill, Ch., Rose, J. and cols.: Spastic quadriplegia due to C₁-C₂ subluxation in Hurler Syndrome. *J. Pediatr.* 92: 441, 1978.
28. Shumar, S., Singer, H. and cols.: Acute hydrocephalus in Hurler's Syndrome. *Am. J. Dis. Child.* 136: 556, 1982.
29. Scriver, Ch., Rosenberg, I.: Amino acid metabolism and its disorders. Major problems in clinical pediatrics IX, 267-301, 1973.

- ³⁰ *Volpe.*: Neurology of the newborn. Major problems in clinical pediatrics. XXII 357-361, 1981.
- ³¹ *Allen Richard.*: Canavan disease. En: The practice of pediatrics neurology. Editado por Samuel E. Haishlerger, Mosby St. Louis Missouri, U.S.A. 893-894, 1982.
- ³² *Swaisman K.*: Lipid diseases of the central nervous system. En: The practice of pediatrics neurology. Editado por Samuel E. Harshberger, Mosby, St. Louis Missouri, U.S.A. 515-522, 1982.
- ³³ *Dolodny Edwin, MD.*: Lysosomal storage disease. N. Engl. J. Med. 294: 1217, 1976.
- ³⁴ *Dykern, P. MD. Krawiecki, N. MD.*: Neurodegenerative diseases of infancy and childhood. Ann. Neurol. 13: 351, 1983.
- ³⁵ *Von Specht B.V., Geiger, B. and cols.*: Enzyme replacement in Tay-Sachs disease. Neurology 29: 848, 1979.
- ³⁶ *Tjiam, A., Schenk, V. and cols.*: Infantile spasm associated with hemihypsarrhythmia and hemimegalencephaly. Develop. Med. Child. Neurol. 20: 779, 1978.