



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cirurgia Plástica e Reconstructiva

Cranioplastia de Redução Assistida por Modelo 3D para Macrocefalia Extrema e Plagiocefalia Secundárias a Hidrocefalia Não Tratada - Caso Clínico

Mónica Vilarinho Andersen

JULHO'2021



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cirurgia Plástica e Reconstructiva

Cranioplastia de Redução Assistida por Modelo 3D para Macrocefalia Extrema e Plagiocefalia Secundárias a Hidrocefalia Não Tratada - Caso Clínico

Mónica Vilarinho Andersen

Orientado por:

Professor Doutor José Guimarães Ferreira

JULHO'2021

Resumo

A macrocefalia é uma entidade clínica definida pelo aumento do perímetro cefálico, acima do percentil 97. Pode ter como causas a macrocrania, a megalencefalia e a hidrocefalia não tratada, sendo esta última, uma das causas mais frequentes.

Este trabalho tem como objectivo uma revisão do diagnóstico, das diferentes das diferentes etiologias e terapêutica da macrocefalia e hidrocefalia. O trabalho engloba, também, o enquadramento histórico de técnicas de deformação craniana ancestrais em diferentes partes do globo, nomeadamente América Latina, África e Europa.

Para ilustração do tema, será apresentado o caso clínico de um doente com 11 meses, do sexo masculino, natural de Cabo Verde, com macrocefalia por hidrocefalia congénita e polidactilia, com história de complicações do shunt ventrículo-peritoneal, que beneficiou de uma cranioplastia de redução assistida por um modelo 3D.

A partir deste trabalho, pretende-se um enquadramento clínico e histórico da macrocefalia, bem como uma sensibilização dos profissionais de saúde para os benefícios dos avanços tecnológicos na obtenção de resultados da terapêutica cirúrgica desta entidade clínica.

Palavras-chave: macrocefalia; hidrocefalia; cranioplastia de redução; deformação craniana intencional

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

Abstract

Macrocephaly is a clinical entity defined by an increase in head circumference above the 97th percentile. It can be caused by macrocrania, megalencephaly and untreated hydrocephalus, the latter being one of the most frequent causes.

This work aims to review the diagnosis, different etiologies and therapeutics of macrocephaly and hydrocephalus. It also encompasses the historical framework of ancestral cranial deformation techniques in different parts of the globe, namely Latin America, Africa and Europe.

To illustrate the theme, it will be presented the clinical case of an 11-month-old male patient, born in Cape Verde, with macrocephaly due to congenital hydrocephalus and polydactyly, with a history of complications of the ventriculoperitoneal shunt, who benefited from a reduction cranioplasty assisted by a 3D model.

From this work, it is intended a clinical and historical framework of macrocephaly, as well as an awareness of health professionals to the benefits of technological advances in obtaining results from surgical therapy of this clinical entity.

Keywords: macrocephaly; hydrocephalus; reduction cranioplasty; intentional cranial deformation

Índice

Resumo	3
Abstract	4
Índice	5
Introdução	6
Macrocefalia: Diagnóstico, Etiologia e Terapêutica	6
Hidrocefalia: Diagnóstico, Etiologia e Terapêutica	15
Técnicas Ancestrais de Deformação Craniana Intencional	25
Caso Clínico: Macrocefalia Extrema e Plagiocefalia Secundárias a Hidrocefalia Não Tratada	29
Discussão do Caso e Abordagem Terapêutica Utilizada (Cranioplastia de Redução Assistida por Modelo 3D)	35
Conclusão	38
Bibliografia	40

Introdução

Macrocefalia: Diagnóstico, Etiologia e Terapêutica

Macrocefalia é uma palavra de origem grega (prefixo *macro-*, que significa grande e *kephalé*, que significa cabeça) (macrocefalia in Dicionário infopédia da Língua Portuguesa, 2003-2020). Esta entidade consiste num perímetro cefálico dois desvios padrão acima da média, ou seja, acima do percentil 97 estipulado para a idade gestacional e o sexo (Jones & Samanta, 2020). Quando a medição do perímetro cefálico é superior a 60 cm, estamos perante uma macrocefalia extrema (Mathews et al., 2007).

A medição do perímetro cefálico, também chamado de circunferência occipito-frontal, faz parte das avaliações periódicas pediátricas até aos 2 anos (Menezes et al., 2013), sendo esta um marcador do normal desenvolvimento da criança. Esta medição deve ser realizada com uma fita métrica flexível, mas não elástica, no maior perímetro da cabeça, passando acima da arcada supraciliar e no ponto mais protuberante a nível occipital.

Para que não haja confusão de conceitos, há que clarificar que macrocefalia é diferente de macrocrania, entidade que define aumento da espessura do crânio, e de megalencefalia (também designada de macroencefalia), onde há aumento do parênquima cerebral. Estas duas últimas podem ser causa de macrocefalia, no entanto, a macrocefalia não é necessariamente causada pelas mesmas (Marcdante & Kliegman, 2015).

A macrocefalia tem uma prevalência de 2 a 3 %, não havendo diferença significativa entre géneros. No entanto, as especificidades epidemiológicas desta condição dependem da causa que lhe está subjacente (Jones & Samanta, 2020).

Esta entidade pode ter várias etiologias, que podem ser agrupadas de várias formas. A classificação aqui apresentada (Tabela 1) prende-se com a causa macroanatômica da mesma: megalencefalia, macrocrania, aumento de líquido (qualquer que este seja), aumento da pressão intracraniana e presença de massas intracranianas.

Tabela 1 Causas de Macrocefalia				
Megalencefalia				
Causas Anatômicas de Megalencefalia	Megalencefalia Familiar			
	Distúrbios Neurocutâneos	Neurofibromatose		
		Esclerose Tuberosa		
		Síndrome do Nevo Linear Sebáceo		
		Síndrome de Struge-Weber		
		Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber		
		Síndrome do Nevo Basocelular (Síndrome de Gorlin-Goltz)		
		Lipomatose Encéfalo-Cranio-Cutânea (Síndrome de Fishman / Síndrome de Haberland)		
	Hipomelanose de Ito (Sharma et al., 2009)			
	Perturbações do Espectro do Autismo			
	Acondroplasia			
	Hipocondroplasia			
	Gigantismo Cerebral (Síndrome de Sotos)			
	Síndrome do X Frágil			
	Macrocefalia-Cutis Marmorata Telangiectásica Congénita (M-CMTC) (Mirzaa et al., 2012)			
	Síndrome de CLOVE (<i>Congenital Lipomatous Overgrowth-Vascular malformations-Epidermal nevi-skeletal</i>)			
	Síndrome MPPH (Megalencefalia-Polimicrogíria-Polidactílica Pós-axial-Hidrocefalia)			
	Síndromes do Tumor Hamartoma-PTEN	Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba		
		Síndrome de Cowden		
Síndrome de Proteus				
Causas Metabólicas de Megalencefalia	Leucodistrofias	Doença de Alexander		
		Doença de Canavan		
		Leucoencefalopatia Megalencefálica com Quistos Subcorticais		
	Doença de Armazenamento Lisossômico	Mucopolissacaridoses	Síndrome de Hurler (Tipo I)	
			Síndrome de Hunter (Tipo II)	
			Síndrome de Morquio (Tipo IV)	
			Síndrome de Maroteaux-Lamy (Tipo VI)	
			Síndrome de Sly (Tipo VII)	
			Síndrome de Natowics (Tipo IX)	
		Gangliosidoses	GM1	
	Doença de Tay-Sachs			
	Doença de Sandhoff			
	Distúrbios dos Ácidos Orgânicos	Acidúria Glutárica		
		Acidúria D-2 Hidroxi-glutárica		
		Acidúria L-2 Hidroxi-glutárica		

Tabela 1 Causas de Macrocefalia (continuação)		
Macrocrania		
Expansão da Medula Óssea	Talassemia major	
Distúrbios Primários do Osso	Displasias Esqueléticas e Cranianas	Acondroplasia
		Osteogénese Imperfeita (Doença de Ekman-Lobstein)
		Disostose Cleidocraniana
		Osteopetrose
		Hiperostose cortical generalizada (Doença de van Buchem)
		Picnodisostose
Aumento dos Fluidos Intracranianos		
Sangue	Hemorragia	Intraventricular
		Subdural
		Epidural
		Subaracnoideia
		Malformação Arteriovenosa
Líquido Cefalorraquidiano	Hidrocefalia	<i>[Causas de hidrocefalia na Tabela 6]</i>
	Alargamento benigno do espaço subaracnoideu	
	Hidranencefalia	
	Papiloma do Plexo Coroideu	
Aumento da PIC		
Idiopática	Pseudotumor cerebri	
Infecção ou Inflamação	Meningite	
Toxinas	Chumbo	
Distúrbios Metabólicos	Vitamina A	Défice
		Excesso
		Galactosemia
Endócrinológica	Hipoparatiroidismo	
Fármacos	Tetraciclina	
Massas Intracranianas		
Quisto		
Tumor		
Abscesso		

Existem outras síndromes genéticas que podem ser causa de macrocefalia, tais como a Síndrome Cardiofaciocutânea (CFC), síndrome de Costello, síndrome de Noonan, que pertencem a um grupo de doenças chamado RASopatias. Este grupo tem em comum o facto de serem todas síndromes genéticas causadas por mutações na linha germinativa em genes que codificam componentes ou reguladores da via da proteína Ras/MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) (Rauen, 2013).

Há, também, a destacar, um conjunto de síndromes em que não está descrita a fisiopatologia da macrocefalia, mas em que esta constitui um sintoma minor ou major dos seus critérios de diagnóstico: Tabela 2.

Tabela 2 Síndromes Genéticas Relacionadas com Macrocefalia		
Síndrome	Gene Associado	Critério
Síndrome FG (Lyons, 2016)	MED12	Major (Clark et al., 2009)
Síndromes de Lujan-Fryns	MED12	Major (Schwartz et al., 2007)
Síndrome de Neuhauser	Desconhecido	Minor (Gutiérrez-Amavizca et al., 2013)
Síndrome de Perlman	DIS3L2	? (Salameh et al., 2020)
Síndrome de Robinow	ROR2	Minor? (Patton & Afzal, 2002)
Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel tipo 1 2	GPC3/4 Desconhecido	Major (Tenorio et al., 2014)
Síndrome de Weaver	EZH2	Minor / variável (Tatton-brown & Rahman, 2013)
Displasia Campomélica	SOX9	Minor (Jain & Sen, 2014)
Síndrome de Kenny-Caffey	FAM111A (Abraham et al., 2017)	Minor (Abdel-Al et al., 1989)
Síndrome Costelas Curtas-Polidactilia Tipo Beemer-Langer (tipo 4)	Possivelmente associado ao gene IFT122 (Silveira et al., 2017)	Major (Elçioğlu et al., 1996)
Displasia Tanatofórica (French & Savarirayan, 2004)	FGFR3	Major (sem critérios de diagnóstico)

O diagnóstico da macrocefalia pode ser realizado antes do nascimento, através das medições ecográficas das dimensões crânio-encefálicas, ou após o nascimento, com a medição do perímetro cefálico.

A abordagem da macrocefalia (Figura 1) deve ter sempre em conta a sua causa, uma vez que para causas diferentes, existem diferentes terapêuticas. Em primeiro lugar, deve ser descartada a hipótese de hipertensão intracraniana, uma emergência neurocirúrgica que deve ser tratada de imediato (Tan et al., 2018). Uma vez excluída esta hipótese, deve proceder-se à pesquisa da causa, nomeadamente através do diagnóstico diferencial de megalencefalia, macrocrania, hidrocefalia ou presença de massas.

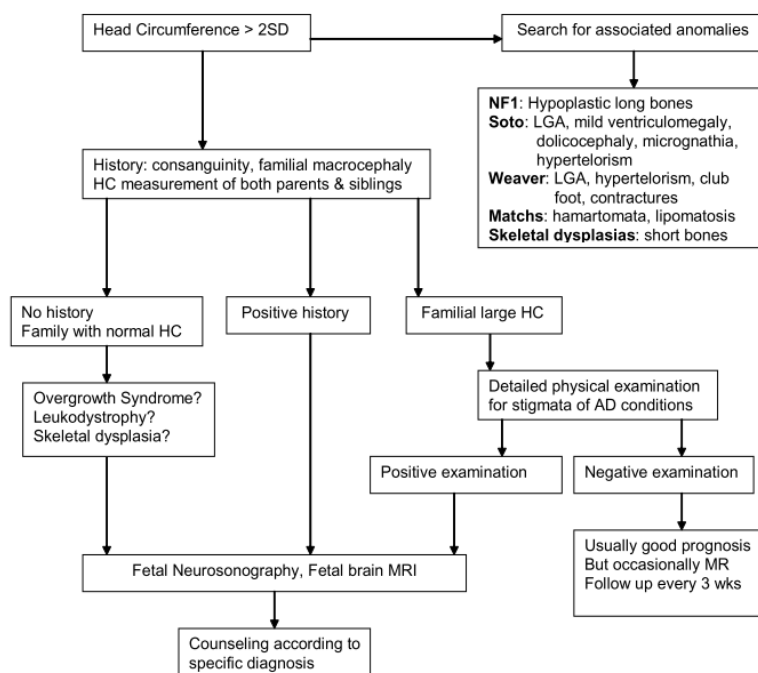


Figura 1 | Abordagem pré-natal de doentes com suspeita de macrocefalia (Malingier et al., 2003)

Devem ser pesquisados outros sinais e sintomas, sendo que a ausência dos mesmos, pode indicar macrocefalia constitucional ou hidrocefalia externa benigna (Gaona et al., 2018) e que certos quadros clínicos apontam para causas específicas, como é apresentado na Tabela 3.

Tabela 3 Quadro Clínico Consoante a Etiologia da Macrocefalia (Gaona et al., 2018)	
Tipo de Etiologia	Quadro Clínico Característico
Lesões ocupantes de espaço ou hidrocefalia	Atraso no desenvolvimento, irritabilidade, cefaleias, vômitos, défices neurológicos e crises convulsivas
Síndromes genéticas ou alterações por depósitos de substâncias	Deterioração neurológica e/ou cognitiva e crises convulsivas. Características dismórficas e fenótipo particular, hepato-esplenomegalia, estigmas cutâneos
Hemimegalencefalia	Epilepsia, atraso no desenvolvimento, hemiparesia
Craniossinostoses	Alteração no formato craniano, síndrome de hipertensão intracraniana, défices neurológicos, sobretudo visuais
Doenças ósseas sistémicas	Alteração do meio interno ou bioquímico, atraso estatura-ponderal, deformação esquelética e comprometimento geral

Deve também ser realizado o estudo familiar, uma vez que a presença de macrocefalia nos progenitores pode ser indicativa de uma característica familiar benigna

ou de um síndrome genético (Malinge et al., 2003). Este estudo deve incluir a análise do desenvolvimento anatómico e neurológico e uma avaliação dermatológica e endócrina dos progenitores, para que seja possível afunilar o diagnóstico para síndromes genéticas neurocutâneas ou displasias esqueléticas (Malinge et al., 2003).

Podem ter que ser utilizados alguns métodos complementares de diagnóstico, tanto para confirmação do diagnóstico, como para detectar e avaliar anomalias associadas. Desta forma, é possível prever complicações e realizar um plano terapêutico, bem como avaliar o prognóstico. Estes testes devem ser realizados conforme a velocidade de aumento do perímetro cefálico: as medições consecutivas deste parâmetro podem classificar a macrocefalia como evolutiva ou não evolutiva (Gaona et al., 2018).

Na Tabela 4 são enumerados os estudos que podem ser requeridos, as suas principais características, utilização e diagnósticos que permitem confirmar.

Tabela 4 Métodos Complementares de Diagnóstico (MCD) na Macrocefalia (Gaona et al., 2018)		
MCD	Características	Diagnósticos
Ecografia Transfontanelar	<ul style="list-style-type: none"> - Sempre que há um acesso adequado através das fontanelas - Rápido, inócuo, sem sedação nem preparação prévia, facilidade de seguimento por estudos seriados, fácil acesso em meio hospitalar, baixo custo 	<ul style="list-style-type: none"> Dilatações ventriculares Desvios da linha média Colecções ou massas ocupantes de espaço Outras
Tomografia Computorizada Crânio-Encefálica	<ul style="list-style-type: none"> - Visualização do sistema vascular por meio de contraste em processos proliferativos; reconstrução 3D proporciona uma visualização o formato do crânio e das suturas cranianas 	<ul style="list-style-type: none"> Craniossinostoses Lesões ocupantes de espaço Anomalias vasculares
Ressonância Magnética Crânio-Encefálica	<ul style="list-style-type: none"> - Estudo de eleição - Visualização completa e detalhada do SNC - Se utilizada a tractografia, podem ser explorados os trajectos nervosos - Com a espectroscopia, pode ser determinada a natureza bioquímica da zona estudada - Pode ser acrescentada angiografia, podendo ser estudados os vasos arteriais e venosos 	<ul style="list-style-type: none"> Malformações Doenças degenerativas Transtornos de Migração Neuronal Hidrocefalia activa ou estacionária Colecções, quistos e massas

Podem também ser realizados estudos genéticos, para confirmação diagnóstica de determinadas cromossomopatias e síndromes genéticas, estudos químicos ou

enzimáticos para diagnóstico diferencial de macrocefalia de etiologia metabólica (Gaona et al., 2018). Também deve ser considerada a realização do electroencefalograma para exclusão de patologia associada, assim como a electromiografia e velocidade de condução motora no caso de existir neuropatia periférica concomitante (Gaona et al., 2018). A fundoscopia terá como objectivo a pesquisa de retinopatias (Gaona et al., 2018). No caso de haver suspeita de depósito de substâncias deverá ser realizada a ecografia abdominal (Gaona et al., 2018). Também deve ser feita a avaliação de lesões cutâneas, caso estas estejam associadas ao quadro neurológico (Gaona et al., 2018).

A terapêutica da macrocefalia depende inteiramente da causa que se lhe associa. Esta pode variar entre apenas controlo, passando por terapêuticas farmacológicas, nutricionais ou enzimáticas, e até por transplante de medula óssea, e vários procedimentos neurocirúrgicos e craniofaciais (Gaona et al., 2018). Podem também ser necessárias abordagens multidisciplinares, em que há uma intervenção da medicina física e de reabilitação, psicoterapia (com terapias cognitivo-comportamentais) e educação especial (Gaona et al., 2018). Deve ainda ser oferecido aos cuidadores e agregado familiar apoio emocional e aconselhamento genético (Gaona et al., 2018).

No que toca à intervenção cirúrgica, existem várias abordagens, que devem ser seleccionadas tendo em conta as deformidades de cada doente, para que se possa atingir o melhor resultado possível, tanto a nível funcional como estético.

As indicações para cranioplastia de redução por macrocefalia foram descritas por Winston et al. em 1995: o peso da cabeça interfere com o desenvolvimento normal ou compromete a execução de certas actividades; interferência na qualidade de vida (mesmo que haja compromisso neurológico); impedimento de cuidados de enfermagem (mesmo que haja compromisso neurológico); deficiência cosmética severa o suficiente para interferir com o desenvolvimento ou função psicossocial (Sundine et al., 2006).

Na Tabela 5 apresentam-se algumas das técnicas reportadas, uma descrição e um esboço explicativo da mesma.

Tabela 5 | Técnicas cirúrgicas de Cranioplastia de Redução

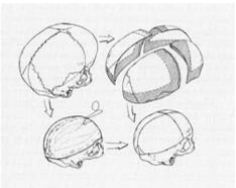

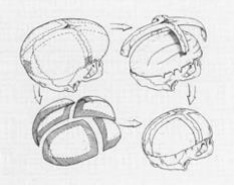
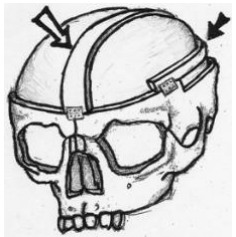
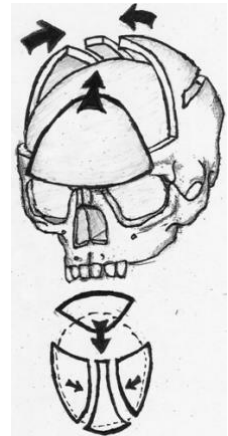
Técnica	Descrição	Imagem
<p><i>Quadrantal technique</i> (Winston et al., 1995)</p>	<p>O crânio é removido em quatro placas. Depois da remoção do líquido cefalorraquidiano através de um cateter ventricular, a dura-máter é imbricada (é unida), de forma a que não seja danificado o seio sagital superior. Cada uma das placas ósseas é redimensionada e formatada, sendo que pode ser necessária a subdivisão de algumas placas, e a sua consequente junção, para que seja possível uma reconstrução mais aproximada da estrutura anatômica do crânio. As placas são recolocadas e fixas e a dura-máter é preenchida novamente com o líquido cefalorraquidiano.</p>	 <p>(Winston et al., 1995)</p>
<p><i>Picket Fence technique</i> (Winston et al., 1995)</p>	<p>Para a aplicação desta técnica, é necessário que o crânio seja relativamente fino e maleável e que as fontanelas sejam bastantes largas. A parte anterior do crânio é retirada e as placas são reduzidas e reformatadas. São executadas osteotomias nas placas parietoccipitais, cuja forma final se assemelha à de uma cerca de estacas triangulares. Estas placas triangulares são, então, fixas com arames ou microplacas estabilizadoras. Neste processo, também é realizada a remoção e re-preenchimento do líquido cefalorraquidiano, bem como a imbricação da dura-máter.</p>	 <p>(Winston et al., 1995)</p>
<p><i>Crossbar technique</i> (Winston et al., 1995)</p>	<p>Esta técnica deve ser utilizada em casos em que as fontanelas são bastante reduzidas. São realizadas osteotomias em quatro quadrantes, deixando uma cruz coincidente com as suturas sagital e frontal intacta. As quatro placas são reduzidas e reformatadas. A placa em forma de cruz é unida firmemente à base do crânio, conferindo estabilidade. Depois são colocadas as restantes placas, que são unidas à placa em cruz e à base craniana. Neste processo, também é realizada a remoção e re-preenchimento do líquido cefalorraquidiano, bem como a imbricação da dura-máter.</p>	 <p>(Winston et al., 1995)</p>
<p><i>Technique of a double bandeau (occipital and sagittal)</i> (Sundine et al., 2006)</p>	<p>A técnica tem por base a utilização de duas bandas ósseas: uma sagital e outra occipital (nos casos em que há braquicefalia). São marcadas seis placas ósseas e removidas, em primeiro lugar as placas frontais e temporoparietais de ambos os lados. Assim, é possível uma dissecação dos seios sagital e transversos. Depois são removidas as placas occipitais, a banda sagital e a banda occipital. O shunt é separado do osso suprajacente e suturado para estabilização. É realizada a redução e formatação óssea e colocada a banda occipital seguida da sagital (onde foram postos vários <i>drill holes</i>). A dura é suspensa nos <i>drill holes</i>, sem que seja necessária uma imbricação da dura-máter. Depois são colocadas as restantes placas ósseas, que são fixadas com a ajuda de placas reabsorvíveis e parafusos. É feita uma perfuração óssea perto da saída do <i>shunt</i> para que este seja externalizado pós-operatoriamente.</p>	 <p>(Mathews et al., 2007)</p>

Tabela 5 Técnicas cirúrgicas de Cranioplastia de Redução (continuação)		
Técnica	Descrição	Imagem
<i>Modified π technique</i> (Mathews et al., 2007)	Em primeiro lugar, é removido o retalho bifrontal. São, depois, realizadas duas osteotomias paramedianas. Seguidamente, a craniotomia é estendida pósteroinferiormente e depois ântero-inferiormente em direcção ao osso temporal. O retalho bifrontal é reestruturado para obtenção do formato e tamanho desejados antes de ser reinserido. A parte da calote craniana que permanece após a remoção das duas tiras ósseas é reaproximada, resultando isto numa diminuição do volume da abóbada craniana. O tamanho do retalho bifrontal e das tiras ósseas paramedianas pode ser diferente de paciente para paciente, conforme as necessidades de redução e ajuste da forma do crânio.	 <p>(Mathews et al., 2007)</p>

A cirurgia tem como riscos potenciais: hemorragia, coagulopatia, embolia gasosa, enfarte venoso, Infecção, défices neurológicos e resultado cosmético insatisfatório (Sundine et al., 2006). Estes devem ser sempre comunicados e compreendidos pelo doente (e no caso de ser menor, pelos seus pais, representante legal ou aquele que tiver a sua guarda de facto).

Com o avanço das técnicas de imagem, é possível a reconstrução tridimensional virtual e física do crânio, o que faculta um planeamento mais realista da cranioplastia de redução (Shen et al., 2014). Embora não existam ainda estudos de seguimento dos doentes após cranioplastia de redução, esta técnica ajuda a uma maior preparação da cirurgia, o que pode melhorar o resultado estético da mesma (Shen et al., 2014).

Pode, ainda, ser utilizada uma terapêutica pós-operatória com um capacete, para melhorar a forma craniana e reduzir ainda mais o perímetro cefálico (Kohan et al., 2010). No entanto, segundo o estudo HEADS (*HElmet therapy Assessment in Deformed Skulls*), executado em 2014, a alta prevalência de efeitos adversos associada aos custos elevados desta terapêutica, faz com que os autores não encorajem a sua utilização (Van Wijk et al., 2014).

Hidrocefalia: Diagnóstico, Etiologia e Terapêutica

A hidrocefalia é um conceito controverso na comunidade científica, que apesar de reunir esforços para encontrar um consenso, parece encontrar sempre alguma divergência. A definição mais amplamente aceita pela comunidade científica (Tully & Dobyns, 2014), é a de Rekate: “A hidrocefalia é uma distensão ativa do sistema ventricular do cérebro, resultante da passagem inadequada do líquido cefalorraquidiano do seu ponto de produção nos ventrículos cerebrais até ao ponto de absorção para a circulação sistémica.” (Rekate, 2008). No entanto, em 2016, foi publicado um artigo com uma definição diferente, baseada numa nova hipótese fisiológica relativa ao líquido cefalorraquidiano (hipótese de Bulat-Klarica-Orešković) (Orešković et al., 2017). Segundo estes autores, a hidrocefalia define-se por “um estado patológico em que o líquido cefalorraquidiano se acumula excessivamente dentro da parte craniana do sistema do líquido cefalorraquidiano, predominantemente num ou em mais ventrículos cerebrais, como consequência de uma deficiente hidrodinâmica dos fluidos intracranianos: líquido cefalorraquidiano, cérebro (fluidos intersticiais e intracelulares) e compartimentos sanguíneos” (Orešković et al., 2017).

O diagnóstico da hidrocefalia é realizado através da combinação das características clínicas (sinais e sintomas) com os métodos complementares de diagnóstico imagiológicos.

Clinicamente, a hidrocefalia é detectada através de diferentes sinais e sintomas consoante a idade.

No período neonatal, o sinal mais comum de hidrocefalia é a macrocefalia, com edema das fontanelas e diástase das suturas cranianas. Pode ocorrer também apneia e bradicardia (como consequência do aumento da pressão intracraniana) e letargia e irritabilidade (Wright et al., 2016).

Nas crianças até aos 2 anos, o aumento do perímetro cefálico e a macrocefalia permanecem os principais sinais de hidrocefalia (Wright et al., 2016). A estes sinais podem estar associadas mudanças de comportamento ou letargia (mais facilmente detectadas nestas idades) e vômitos e perda de peso (Wright et al., 2016). Para além disso, ocorre também uma proeminência das veias do escalpe, especialmente durante

o choro – isto ocorre devido à compressão da saída das veias basais pelo aumento da pressão, o que provoca um desvio do sangue através do sistema colateral (que não tem válvulas) para as veias do couro cabeludo, que se distendem facilmente (Rizvi & Anjum, 2005). O aumento da pressão intracraniana é, também, responsável pela paralisia da supraversão dos globos oculares, o que, ao exame objectivo se manifesta com o Sinal do Sol Poente, em que o olhar se fixa para baixo e a esclera fica visível acima da íris (Rizvi & Anjum, 2005). A visão também pode ser afectada devido à dilatação dos cornos occipitais dos ventrículos laterais (Rizvi & Anjum, 2005). A hidrocefalia pode, ainda, causar aumento do tónus e dos reflexos tendinosos profundos nas extremidades inferiores.

Nas crianças mais velhas (após os 2 anos), a percepção e expressão da dor já é possível, pelo que a cefaleia é o sintoma mais comum, associado a uma expressão mais clara de irritabilidade e letargia (Wright et al., 2016).

Nestas idades, a hidrocefalia pode manifestar-se de dois modos diferentes: em crianças que já tinham uma hidrocefalia progressiva pré-existente, associada a um desenvolvimento normal ou com atraso; e em crianças que desenvolvem hidrocefalia após o encerramento das suturas cranianas (Rizvi & Anjum, 2005).

No primeiro caso – de hidrocefalia progressiva pré-existente – esta patologia é, normalmente, diagnosticada após uma lesão cefálica que leva a uma deterioração rápida das funções neurológicas. Estas crianças têm normalmente uma ligeira macrocefalia, associada a atrofia ótica ou papiledema, alterações da função hipotalâmica (baixa estatura ou gigantismo, obesidade, puberdade tardia, amenorreia primária ou irregularidade menstrual e diabetes insipidus). Para além disso, tal como as crianças antes dos 2 anos, nestes casos pode estar presente espasticidade dos membros inferiores. Nestes casos, o QI de desempenho é inferior ao verbal, sendo comuns os problemas de aprendizagem (Rizvi & Anjum, 2005).

Já as crianças que desenvolvem a hidrocefalia após o encerramento das suturas cranianas não apresentam macrocefalia. Devido ao aumento da pressão intracraniana, o papiledema é um achado comum. Podem também ocorrer défices neurológicos focais, como paresia bilateral do VI par craniano, o que impede o movimento de abdução de

ambos os olhos (através da contracção do músculo recto lateral) (Wright et al., 2016). Nestes casos, também se pode encontrar a já referida hiperreflexia e espasticidade dos membros inferiores, sendo também comum a cefaleia matinal associada a vómitos.

Existem alguns sinais considerados característicos de um quadro avançado de hidrocefalia, que devem motivar uma intervenção terapêutica mais urgente, nomeadamente a Síndrome de Perinaud (também chamado de síndrome dorso-mesencefálica e de síndrome do Aqueduto de Sylvius) e convulsões de novo (Wright et al., 2016). A síndrome de Perinaud consiste numa paresia supra-nuclear do olhar vertical, causada por lesões que atingem a comissura posterior do mesencéfalo dorsal. Esta síndrome apresenta-se como uma paralisia do olhar conjugado para cima, dissociação das pupilas perto da luz (também chamadas de pupilas de pseudo-Argyll (Wright et al., 2016)), e nistagmo de convergência-retração durante as tentativas de sacadas para cima (Shields et al., 2016). Esta pode, ainda, apresentar o sinal de Collier: retração da pálpebra na posição primária (Shields et al., 2016). Relativamente às convulsões de novo, a hidrocefalia não constitui a sua única causa, pelo que é necessário proceder sempre a uma investigação etiológica – se a causa não for encontrada, devem ser realizados os procedimentos de acordo com o diagnóstico de hidrocefalia em estadio avançado (Wright et al., 2016).

Até ao encerramento das suturas cranianas, as medições seriadas do perímetro cefálico são um meio de seguimento da hidrocefalia, no entanto, após o encerramento das mesmas, devem associar-se os sinais e os sintomas às técnicas de imagem para um bom controlo do quadro clínico (Wright et al., 2016).

Apesar de terem sido estabelecidos vários métodos e critérios para o diagnóstico imagiológico da hidrocefalia, não há um consenso universal entre os especialistas. Os métodos utilizados para diagnóstico desta patologia são a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, uma vez que ambas têm a qualidade de imagem necessária para delinear o contorno dos ventrículos. No entanto, a ressonância magnética permite um maior detalhe anatómico, o que facilita bastante a pesquisa etiológica da hidrocefalia. Para além disso, este método também pode ser útil para o planeamento terapêutico em alguns casos de hidrocefalia, nomeadamente tumores (Wright et al.,

2016). Este método tem, ainda, a vantagem de não emitir radiação ionizante, o que é algo a ter em conta nas idades pediátricas. Assim, a tomografia computadorizada deve ser reservada para situações de hidrocefalia emergentes, em que não existe acesso à ressonância magnética (Wright et al., 2016).

A ultrassonografia transfontanelar anterior, apesar de não ser um bom método de diagnóstico, é um exame utilizado para seguimento da hidrocefalia em crianças entre os 12 e os 18 meses, uma vez que facilita a visualização dos ventrículos laterais (Wright et al., 2016). Não é, no entanto, um bom método de visualização do terceiro e quarto ventrículos (Wright et al., 2016). Este intervalo de idades corresponde àquele em que a fontanela anterior ainda está patente (Wright et al., 2016).

A hidrocefalia pode ser classificada de várias formas: relativamente ao seu desenvolvimento (adquirido vs. congénito), à sua fisiopatologia (obstrutivo vs. comunicante) e ao quadro clínico (sindrómico vs. não sindrómico) (Tully & Dobyns, 2014). Com o avanço tecnológico da imagiologia tem sido possível uma maior pormenorização das alterações fisiopatológicas. Assim sendo, para este trabalho, será utilizada uma classificação da hidrocefalia baseada no local de obstrução (ou ausência deste), elaborada por Rekate em 2009.

Tabela 6 | Classificação de Hidrocefalia (Rekate, 2009)

Site of Obstruction	Pathology	Treatment
None	Choroid plexus papilloma	Removal
Foramen of Monro	Tumor, congenital anomaly, postshunt ventricular asymmetry	Tumor removal, septum pellucidotomy, ventricle shunt
Aqueduct of Sylvius	Congenital lesion, tumor secondary to extraventricular obstruction	ETV, ventricular shunting
Outlets of fourth ventricle	Chronic meningitis, Chiari II malformation	ETV, ventricular shunting
Basal cisterns	Meningitis, postsubarachnoid hemorrhage	ETV, ventricle shunt, spinal thecal shunt
Arachnoid granulations	Hemorrhage or infection in infancy	Ventricle or thecal shunt
Venous outflow	Skull-base anomalies, congenital heart disease	Ventricle or thecal shunt, treatment of vascular anomaly if possible

Reprinted with permission.¹²

A importância da classificação da hidrocefalia prende-se com a terapêutica, que deve ser direcionada à causa. A terapêutica da hidrocefalia pode dividir-se em médica e cirúrgica. A terapêutica médica inclui a farmacológica, punções lombares seriadas (Kanev & Park, 1993) e punções ventriculares (Poca & Sahuquillo, 2005). A terapêutica cirúrgica tem, como opções, as terapêuticas derivativas, as cirurgias para remoção de lesões obstrutivas (nomeadamente tumores) (Marcdante & Kliegman, 2015), a

ventriculostomia endoscópica, a fenestração da *lamina terminalis* (Poca & Sahuquillo, 2005) e a excisão ou cauterização do Plexo Coroideu (Rizvi & Anjum, 2005), (Wright et al., 2016).

Em tempos, terá sido utilizado o envolvimento da cabeça do bebé com ligaduras, na tentativa de forçar o líquido cefalorraquidiano para diferentes alternativas. No entanto, verificou-se que este método aumenta a pressão intracraniana e causa dilatação progressiva do canal central da medula espinhal, o que pode inclusive resultar em disfunção da mesma. Desta forma, esta técnica terá sido abandonada (Rizvi & Anjum, 2005).

A terapêutica farmacológica da hidrocefalia pode ser realizada com vários grupos de fármacos, como inibidores da anidrase carbónica, diuréticos, agentes osmóticos e fibrinolíticos.

A anidrase carbónica é uma enzima presente em vários órgãos, nomeadamente no cérebro – nas células da glia e no plexo coroideu – onde tem um papel secretor, estando directamente relacionada com a formação de líquido cefalorraquidiano, embora não se saiba o exacto mecanismo de acção (Poca & Sahuquillo, 2005). Assim, os inibidores da anidrase carbónica são eficazes na redução da formação do líquido cefalorraquidiano (Poca & Sahuquillo, 2005).

A acetazolamida é o inibidor da anidrase carbónica mais utilizado na terapêutica médica da hidrocefalia, sendo também utilizada na hipertensão intracraniana idiopática (*psudotumor cerebri*) (Poca & Sahuquillo, 2005). Este fármaco promove a diurese e causa acidose moderada, tendo sido inicialmente utilizado para terapêutica de edema por insuficiência cardíaca, tensão pré-menstrual e edema da gravidez. Hoje em dia, por reduzir a pressão intraocular, é utilizada na terapêutica de glaucoma (Poca & Sahuquillo, 2005). Este fármaco terá sido utilizado para a terapêutica das crises epiléticas, uma vez que também tem, como mecanismo de acção, a retenção de CO₂ (Poca & Sahuquillo, 2005).

Como efeitos adversos da utilização prolongada, este fármaco pode causar acidose metabólica hiperclorémica com hipocaliemia. Em crianças, pode causar letargia

moderada, anorexia e taquipneia. O fármaco também pode causar diarreia, parestesias leves, vômito e diminuição do apetite. A administração concomitante de bicarbonato e potássio podem reverter os efeitos adversos, no entanto, o fármaco deve ser suspenso se estes se mantiverem após esta terapêutica (Poca & Sahuquillo, 2005). Existe ainda uma contraindicação teórica relativa ao uso de acetazolamida em crianças, uma vez que esta pode afectar a mielinização (Poca & Sahuquillo, 2005). Devido à sua farmacocinética, a acetazolamida não deve ser utilizada em doentes com hidrocefalia progressiva nem com aumento da pressão intracraniana (Poca & Sahuquillo, 2005).

A furosemida é um diurético de ansa utilizado na terapêutica de hipertensão arterial, insuficiência cardíaca congestiva, e edema por excesso de volume. Também pode ser utilizada para redução de cálcio e potássio no sangue. Para além disso, parece ter um efeito anti-inflamatório. Experimentalmente, verifica-se que o fármaco reduz a produção de líquido cefalorraquidiano e a pressão intracraniana (Poca & Sahuquillo, 2005). Embora a redução do líquido cefalorraquidiano seja inferior neste fármaco, comparativamente com a acetazolamida, a sua acção é sinérgica e é frequente a associação de ambos para terapêutica da hidrocefalia (Poca & Sahuquillo, 2005).

A terapêutica com furosemida, a longo prazo, pode provocar nefrocalcinose ou osteopenia, ou ambos, em crianças pré-termo (Poca & Sahuquillo, 2005). Outros efeitos adversos deste fármaco são a hipotensão e os distúrbios hidroelectrolíticos. A administração deste fármaco em conjunto com a acetazolamida deve ser suplementada com a administração de bicarbonato de sódio e cloreto de potássio, para evitar, ou reduzir, os efeitos adversos (Poca & Sahuquillo, 2005).

Os agentes osmóticos orais ou intravenosos, como o manitol e a isossorbida, são usados na prática clínica actual, para controlo da pressão intracraniana e para terapêutica da hidrocefalia. Estes agentes são utilizados para a redução da pressão intracraniana, uma vez que promovem um aumento do fluxo de água do tecido cerebral para os vasos (Kanev & Park, 1993). A ureia e o glicerol (agentes osmóticos) deixaram de ser utilizados na terapêutica neurocirúrgica contemporânea (Poca & Sahuquillo, 2005).

A isossorbida, que tem como vantagem poder ser administrada oralmente, reduz a pressão intracraniana a curto prazo. No entanto, após poucos dias de terapêutica, pode ocorrer um efeito *rebound* da pressão intracraniana e hipernatremia, pelo que este fármaco deve ser utilizado a curto prazo ou em baixa dosagem. Deve ser realizado um controlo apertado para prevenção de desidratação hipernatrémica, no caso de ser necessário recorrer a altas doses (Poca & Sahuquillo, 2005). Este fármaco é particularmente eficaz em doentes com mielomeningocelo e hidrocefalia moderada, e em doentes com hidrocefalia adquirida após o nascimento, não sendo, no entanto, suficiente para evitar a terapêutica derivativa ou cirúrgica na maioria dos casos (Poca & Sahuquillo, 2005).

O manitol é um diurético osmótico intravenoso, que também actua ao nível dos vasos. Este fármaco, para além de reduzir rapidamente a pressão intracraniana quando esta está aumentada, também diminui a resistência vascular periférica e pressão arterial média (Poca & Sahuquillo, 2005). No entanto, após 4 a 5 horas após a sua administração, ocorre um efeito *rebound* da pressão intracraniana.

No caso de hidrocefalia secundária a hemorragia ventricular, os agentes fibrinolíticos têm um papel importante. A hemorragia intraventricular pode produzir coágulos sanguíneos no sistema ventricular, causando, assim, irregularidades no fluxo do líquido cefalorraquidiano (Poca & Sahuquillo, 2005). Para além disso, a função das vilosidades aracnoideias também pode ser alterada devido à deposição de fibrina, o que pode bloquear os seus orifícios, reduzindo a absorção de líquido cefalorraquidiano (Poca & Sahuquillo, 2005). Desta forma, a administração de agentes fibrinolíticos, como a estreptoquinase, uroquinase e ativador do plasminogénio tecidual recombinante, directamente no líquido cefalorraquidiano ou no sistema ventricular pode melhorar a absorção de líquido cefalorraquidiano. Estes fármacos podem ser utilizados isoladamente ou em combinação com inibidores da anidrase carbónica, no entanto, não existem ainda estudos que apontem para a otimização das doses e verdadeiro benefício da sua utilização. Como efeitos adversos, podem causar nova hemorragia ou aumentar a taxa de infecção (Poca & Sahuquillo, 2005).

Devido às importantes co-morbiliades causadas pela terapêutica médica da hidrocefalia, a utilização destes fármacos deve ser sempre temporária (Rizvi & Anjum, 2005). No entanto, apesar de a terapêutica farmacológica não ser a primeira linha para o tratamento da hidrocefalia, esta deve ser utilizada quando está presente algum dos critérios descritos na Tabela 7.

Tabela 7 Critérios para a Utilização da Terapêutica Médica para Tratamento da Hidrocefalia (Poca & Sahuquillo, 2005)
Doentes temporariamente indisponíveis para cirurgia (distúrbios de coagulação)
Doentes com hidrocéfalo oligossintomático secundário, à espera do tratamento da causa subjacente (tumor, estenose do Aqueduto de Sylvius)
Hidrocefalia refractária à terapêutica derivativa isolada

As punções lombares seriadas podem drenar quantidades significativas de líquido cefalorraquidiano, podendo ser suficientes para limitar o alargamento progressivo dos ventrículos, e evitar a necessidade de colocação de um shunt de longa-duração. Esta técnica tem como vantagens adicionais a remoção de resíduos de coágulos e de material proteico (Kanev & Park, 1993). No entanto, a repetição deste procedimento pode ser causa de osteomielite, meningite e distúrbios electrolíticos (Kanev & Park, 1993). Nas punções ventriculares, o líquido cefalorraquidiano é drenado através uma agulha, directamente dos ventrículos laterais (Whitelaw & Lee-Kelland, 2017). Este procedimento está indicado em situações em quadros de hidrocefalia pós-hemorragica, no caso de haver aumento significativo da pressão intracraniana (Whitelaw & Lee-Kelland, 2017). Embora estes procedimentos possam ser válidos para algumas situações clínicas específicas, a maioria dos autores descarta a sua utilização (Wright et al., 2016; Rizvi & Anjum, 2005).

Relativamente às técnicas cirúrgicas, o tratamento da causa (nomeadamente da extracção de lesões obstructivas) será sempre a primeira linha. No entanto, o *gold standard* terapêutico para a hidrocefalia é a terapêutica derivativa, que tem vindo a ser desenvolvida ao longo do tempo, tornando-se cada vez mais eficaz e tolerada desde o início do seu desenvolvimento por Nulsen and Spitz em 1949 (Baird et al., 2014).

Uma derivação (ou *shunt*) ventricular consiste num método de desvio do líquido cefalorraquidiano dos ventrículos para um espaço absorvivo alternativo, aliviando, assim, a pressão intraventricular, causada pelo excesso de líquido nos ventrículos (Wright et al., 2016). É, para isto, utilizado um cateter com perfurações distais, ligado a uma válvula de regulação de fluxo/pressão, que é inserida debaixo da pele, ligada a um tubo distal. Este tubo, por sua vez, entra na cavidade onde o líquido cefalorraquidiano será absorvido. Os shunts são normalmente colocados frontalmente, de modo a que o cateter atravesse o lobo frontal para atingir o corno anterior do ventrículo lateral, ou parietalmente, método em que o cateter atravessa o lobo parietal, atingindo a parede lateral do ventrículo lateral (Wright et al., 2016). A parte distal da derivação ventricular pode ser colocada em diferentes compartimentos, sendo que cada tipo de derivação tem diferentes benefícios e complicações, que devem ser adaptadas à situação clínica particular de cada doente. O local para onde mais frequentemente é drenado o líquido cefalorraquidiano do shunt é o peritoneu (shunt ventrículo-peritoneal), seguido da aurícula direita (shunt ventrículo-auricular) (Rizvi & Anjum, 2005).

As indicações para a colocação de um shunt são hipertensão intracraniana, disfunção neurológica, evidência e grau de dilatação ventricular, presença ou ausência de uma lesão patológica e natureza e localização da obstrução (se presente) (Rizvi & Anjum, 2005).

Por ser um procedimento cirúrgico, a terapêutica derivativa tem vários riscos, como AVC, hemorragia intraparenquimatosa e subdural, e extravio do cateter que pode resultar num shunt disfuncional com necessidade de re-intervenção imediata. A morte intra ou pós-operatória, apesar de rara, também pode ocorrer (Wright et al., 2016). O mau funcionamento do shunt é uma complicação possível – devido a insuficiência mecânica do equipamento, infecção ou drenagem excessiva (Wright et al., 2016). As taxas de mau funcionamento ao fim de 30 dias e de um ano são de 13% e 29%, embora possam variar consoante a região (Wright et al., 2016).

A ventriculostomia endoscópica do 3º ventrículo consiste na colocação de um endoscópio no sistema ventricular, fenestrando a base do terceiro ventrículo e dos planos aracnoides circundantes – esta técnica promove a comunicação do 3º ventrículo

com os espaços do líquido cefalorraquidiano que rodeiam o tronco cerebral, permitindo que o líquido cefalorraquidiano passe através das obstruções distais ao 3º ventrículo (Wright et al., 2016). Esta técnica também pode ser utilizada com o intuito de restaurar a pulsatilidade do líquido cefalorraquidiano, nos casos de hidrocefalia comunicante. Recentemente, esta técnica tem sido realizada em conjunto com a cauterização do plexo coroideu, com bons resultados em recém-nascidos e crianças – especialmente nos casos de hidrocefalia obstrutiva, em locais com poucos recursos ou com um seguimento pobre. Apesar de este método ter sido rejeitado anteriormente, pensa-se que poderá ter sido devido à ausência de técnicas e tecnologia apropriada (Wright et al., 2016).

A utilização da ventriculostomia endoscópica do 3º ventrículo anula as complicações associadas a corpos estranhos, nomeadamente, a infecção ou colonização dos dispositivos, bem como o mau funcionamento do equipamento. No entanto, este procedimento tem outras complicações, tais como o fecho da abertura na base do 3º ventrículo ou a cicatrização das membranas aracnoides de tal forma que seja impedido o fluxo do líquido cefalorraquidiano (Wright et al., 2016).

O prognóstico da hidrocefalia depende de vários factores, incluído a causa subjacente, a sua duração e grau e a resposta ao tratamento (Rizvi & Anjum, 2005).

O seguimento de um doente com hidrocefalia, após a colocação de shunt, deve ser avaliado após 1 a 3 meses, sendo que, se não existirem inetercorrências, deve ser avaliado imagiologicamente a cada 6 a 12 meses, para medição do tamanho dos ventrículos. Deve ser feita avaliação oftalmológica através de fundoscopia aos doentes visualmente afectados. Deve ainda, ser realizada a fisioterapia nos doentes com défices físicos e cognitivos (Wright et al., 2016).

As punções dos shunts são terapêuticas e diagnósticas, sendo possível, através destes, avaliar a pressão intracraniana e colher líquido cefalorraquidiano. Esta colheita pode ser terapêutica, no caso de malfuncionamento, e, simultaneamente, ser útil para avaliar a presença de infecção, através da contagem celular e culturas. Para a avaliação do líquido cefalorraquidiano, também pode ser realizada uma punção lombar, no entanto, deve ser conhecida com pormenor a patologia do doente, uma vez que pode causar herniação cerebral (Wright et al., 2016).

Técnicas Ancestrais de Deformação Craniana Intencional

As alterações permanentes do corpo fazem parte da cultura humana desde o início da história, na altura em que estas seriam uma forma de diferenciação entre diferentes tribos ou clãs (Romero-Vargas et al., 2010). Entre elas, destacam-se as técnicas de deformação craniana intencional como um tema relevante para este trabalho. Serão, por isso, abordadas as técnicas utilizadas pelo povo Maia, na América Central e pelos povos africanos. Será também abordada a deformação craniana de Toulouse, no (Sul de França), consequência de práticas culturais que subsistiram na Europa até ao início do século XX.

A Civilização Maia, constituída por vários povos, foi uma das mais desenvolvidas da América pré-colombiana, e dominou um território correspondente ao sudeste do actual México, Guatemala e Belize e a parte ocidental das Honduras e El Salvador, entre o ano 1 400 a. C. e o ano 1540 d. C. (altura da colonização espanhola) (Romero-Vargas et al., 2010). A deformação craniana tinha um significado espiritual e social. Nos relatos das conversas entre os primeiros missionários Cristãos e os nativos americanos, lê-se que os maias deformavam o crânio porque os seus deuses teriam dito aos seus ancestrais que este formato craniano lhes dava uma “aparência nobre e elegante, e uma melhor capacidade de carregar fardos” (Romero-Vargas et al., 2010).

Existiam várias técnicas de deformação craniana, que levavam a diferentes formatos cranianos. Algumas investigações arqueológicas relacionam-nos com os diferentes períodos da ocupação Maia. As deformações mais frequentes seriam a erecta e a oblíqua, ambas iniciadas nos primeiros dias da vida da criança (Romero-Vargas et al., 2010).

A deformação erecta seria criada através da utilização de berços / cadeiras de bebé portáteis – dispositivos de deformação que afectavam a mobilidade. Estes dispositivos teriam uma base de madeira, na qual a criança seria colocada em decúbito dorsal, o que causaria o achatamento da sutura lambdoide e do osso occipital. Este último ficaria assimétrico, embora achatado bilateralmente. Este tipo de deformação está associado ao período Clássico e Pós-Clássico da ocupação maia. Neste último, este tipo de deformação e as suas variantes seriam dominantes e comum em todos os povos

maias. Já, no período Clássico, a deformação erecta estaria destinada à população em geral (em oposição à deformação oblíqua) (Romero-Vargas et al., 2010).

A deformação oblíqua era criada sem afectar a mobilidade da criança: eram aplicadas placas de madeira directamente sobre a cabeça da criança, na região frontal, com um sistema de faixas que as fixava. A forma como estas faixas eram aplicadas era responsável pelas diferentes variantes: pseudoanular, bilobulada e trilobulada. O achatamento frontal resultante da pressão efectuada pelas pás de madeira, inclinava o osso extensamente, formando uma linha contínua entre este osso e os ossos do nariz, o que resultava numa modificação completa da estrutura facial (Romero-Vargas et al., 2010).

Este formato craniano tem maior dominância no período Pré-clássico e Clássico e estaria reservado a indivíduos com um padrão social elevado, como governadores, sacerdotes, guerreiros, ou outra função de elevado estatuto. Segundo algumas teorias, a deformação oblíqua aludia à forma da cabeça de um jaguar – um animal sagrado para o povo maia, que simbolizava poder. Outras hipóteses associam esta deformação a uma tentativa de imitação do cabeça do deus do milho, símbolo de fertilidade (Romero-Vargas et al., 2010).

Apesar de ter sido questionado pela comunidade científica, não foi possível provar que as práticas de deformação craniana executadas pelo povo maia tivessem qualquer tipo de repercussão neurológica nestes indivíduos (Romero-Vargas et al., 2010).

As práticas de deformação craniana intencional não se limitavam apenas à América Central. Existe evidência da ocorrência das mesmas em várias regiões do continente africano, no entanto, para este trabalho serão utilizadas como exemplo as técnicas aplicadas no sudoeste da Líbia, na actual região de Fezã, aproximadamente entre os anos 1869 a 719 a. C. – antes do início da Civilização Garamante (Ricci et al., 2008).

Curiosamente, os métodos utilizados seriam similares àqueles utilizados na América Central, havendo dois tipos de apresentação principais: ântero-posterior e

circunferencial – também chamada de circular ou anular. Estes formatos dependeriam do tipo de instrumento utilizado e do tempo de aplicação da técnica de deformação: quanto maior fosse o tempo de aplicação das forças destes instrumentos, mais evidentes seriam as deformações (Ricci et al., 2008).

A apresentação ântero-posterior seria obtida através da aplicação de instrumentos de compressão rígidos nas regiões frontal e occipital, como placas de moldagem ou capacetes de ligadura. Este tipo de deformação tinha diferentes variações: tabulares – tabula-erecta, mais vertical e tabula-obliqua, mais oblíqua, tal como o nome indica. Com este procedimento, o crescimento craniano era limitado ao nível occipital e frontal, ficando este com uma aparência curta e larga, com achatamento do osso frontal e uma expansão compensatória lateral dos ossos parietais (Ricci et al., 2008).

A apresentação circunferencial era conseguida com a aplicação de bandas, cordas simples, ligaduras, ou acessórios parecidos com chapéus muito justos à abóbada craniana. Desta forma, o crânio seria alongado póstero-superiormente, produzindo uma forma cônica ou cilíndrica. Este método teria efeito nas regiões frontal, temporal, parietal e occipital, com um estreitamento bilateral e sem planos de compressão ântero-posteriores claros, caso estes existissem (Ricci et al., 2008).

Haveria ainda um tipo de deformação resultante da mistura de ambos os métodos – ligaduras circulares sobrepostos interna ou externamente a elementos rígidos – criando um formato pseudo-anular ou pseudo-circular (Ricci et al., 2008).

As práticas de deformação craniana intencional, na sua maioria, fazem parte de uma realidade ancestral, maioritariamente dos povos indígenas de África ou da América. No entanto, práticas comuns que teriam como consequência a deformação da calote craniana seriam também executadas na Europa, até meados do século XX.

Em Toulouse, no sudoeste de França, há evidência de deformação craniana artificial, principalmente durante o século XIX. Nesta época, a prática do *bandeau* era comum e generalizada em toda a França, causando um tipo de morfologia específica. Por se ter prolongado até tarde (séc. XX, até à Primeira Guerra Mundial) e haver tanta

evidência na designada região francesa, a deformação craniana consequente adquiriu o seu nome (crânio de Toulouse). Esta seria semelhante às deformações circunferenciais características da antiguidade e caracterizava-se por um recuo do frontal e um alongamento posterior de toda a calote craniana, sendo esta última a característica dominante.

A prática do *bandeau* consistia na utilização de múltiplas ligaduras compressivas, frequentemente ornamentadas, que envolviam e acolchoavam a cabeça dos recém-nascidos, provavelmente para sua protecção. Assim, a morfologia resultante não seria totalmente intencional, mas sim uma consequência da prática (Sandy et al., 2018).

Caso Clínico: Macrocefalia Extrema e Plagiocefalia Secundárias a Hidrocefalia Não Tratada

Doente do sexo masculino, de 11 meses, natural de Cabo Verde, com hidrocefalia congénita e polidactilia (Figura 2). Foi colocado um shunt ventrículo-peritoneal, mas teve múltiplas complicações e revisões, tendo sido removido.



Figura 2 | Polidactilia

À admissão, o doente encontrava-se sonolento, com ausência de controlo da cabeça, com olhar em “sol poente”, com a fontanela anterior protuberante. O perímetro cefálico era de 64 centímetros.



Figura 3 | Tomografia Computorizada Crânio-Encefálica antes de qualquer intervenção

Foi realizada uma Tomografia Computorizada Crânio-Encefálica que revelava hidrocefalia maciça, fontanela anterior permeável, um manto cortical fino e plagiocefalia esquerda.

Foi, então, realizada uma intervenção cirúrgica com revisão do shunt e substituição da válvula.

Um mês após a cirurgia, com doze meses, o doente encontrava-se desperto e reactivo, com diminuição do perímetro cefálico de 64 para 61 centímetros, com a fontanela anterior afundada e um desvio da cabeça para a esquerda. A Tomografia Computorizada mostrava uma evolução favorável.

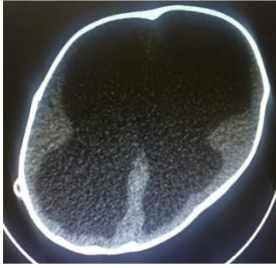


Figura 4 | Tomografia Crânio-Encefálica 1 mês após colocação da derivação ventrículo-peritoneal



Figura 5 | Fotografias 1 mês após colocação da derivação ventrículo-peritoneal

Seis meses após esta intervenção, aos dezoito meses de idade do doente, colocou-se a hipótese de um atraso do desenvolvimento motor, possivelmente agravado pela dimensão do crânio.

Foi, por isso, proposta uma cranioplastia de redução para otimização do desenvolvimento motor.

Para o planeamento cirúrgico foi realizada uma tomografia computadorizada crânio-encefálica com reconstrução a três dimensões (3D). Depois, procedeu-se à impressão tridimensional de um modelo craniano estereolitográfico, onde foram planeadas as osteotomias para avaliar a viabilidade e simular a cirurgia.

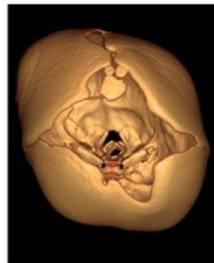
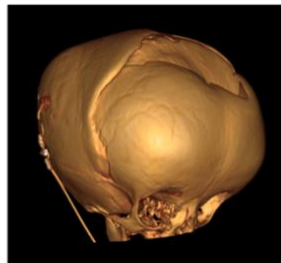
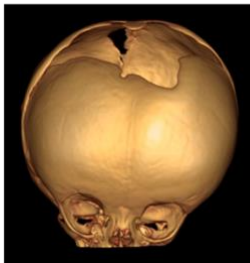


Figura 6 | Reconstrução 3D da Tomografia Computorizada Crânio-Encefálica pré-operatória

Figura 7 | Modelo 3D



Figura 8 | Plano e treino cirúrgico no modelo 3D

Foi, então, comparada a tomografia do modelo após a intervenção de plano e simulação com a tomografia pré-operatória do doente.

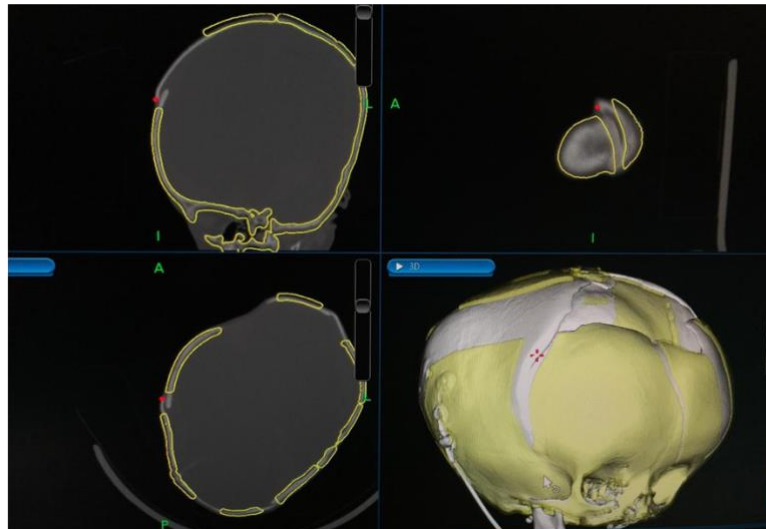


Figura 9 | Tomografia Computarizada de comparação entre o modelo após intervenções e a imagem pré-operatória

Os retalhos ósseos para excisão do modelo 3D foram esterilizados, para que, durante a cirurgia, fossem utilizados para marcação intraoperatória.

Na cirurgia foi utilizada uma abordagem bicoronal, seguida de uma dissecação subperiosteal. Foram desenhadas as marcações dos retalhos para excisão com o material esterilizado, por forma a marcar e orientar cada retalho.

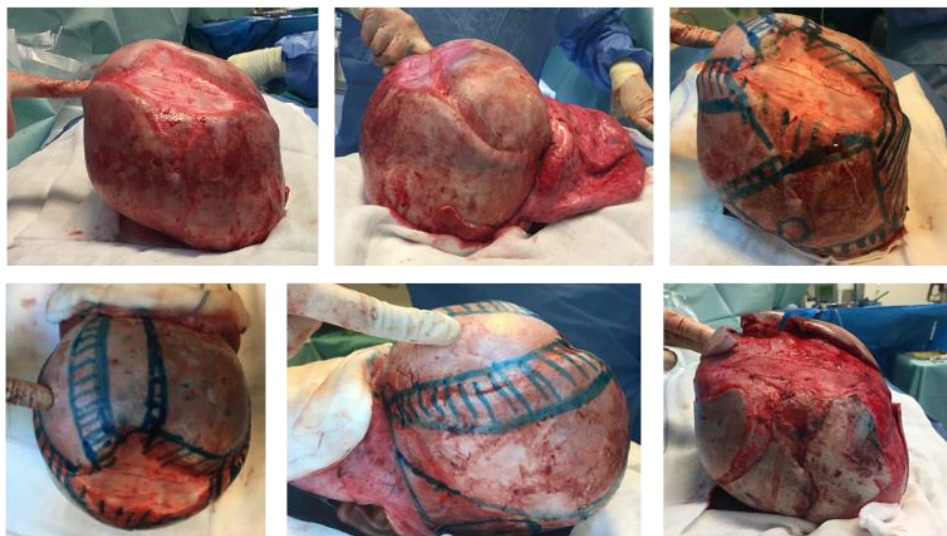


Figura 10 | Imagens intraoperatórias – abordagem bicoronal

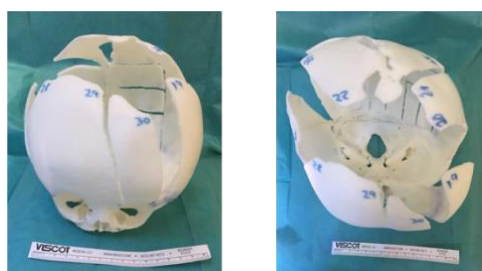


Figura 11 | Identificação dos retalhos do modelo

Intra-operatoriamente, foram encontrados locais de sobreposição óssea, que condicionavam um encarceramento da dura-máter – o que aumenta o risco de perfuração desta membrana. Foram utilizados elásticos de ortodontia para uma compressão progressiva do crânio no pós-operatório.

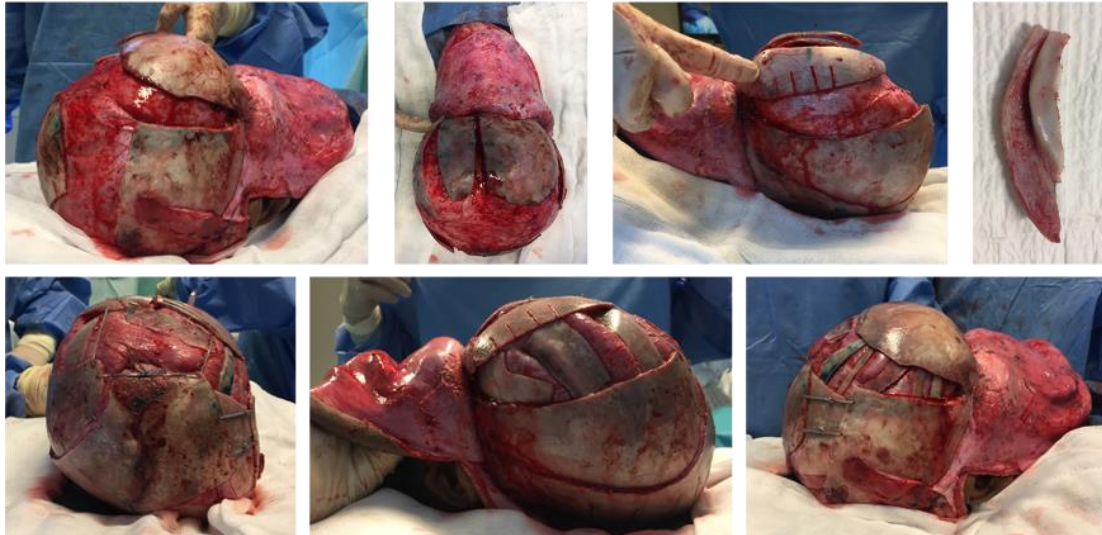


Figura 12 | Imagens intraoperatórias – utilização de elásticos de ortodontia para fixação dos retalhos

Nos seis meses após a cirurgia, o doente utilizou ligaduras compressivas. No fim deste período, houve uma diminuição do volume craniano.



Figura 13 | Capacete de ligaduras compressivo

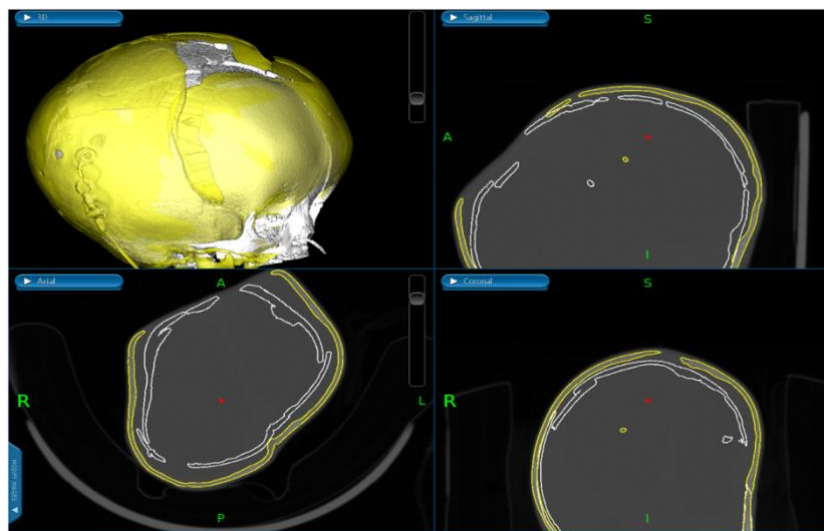


Figura 14 | Tomografia Computarizada de comparação entre o pré-operatório (amarelo) e 6 meses de pós-operatório (branco)

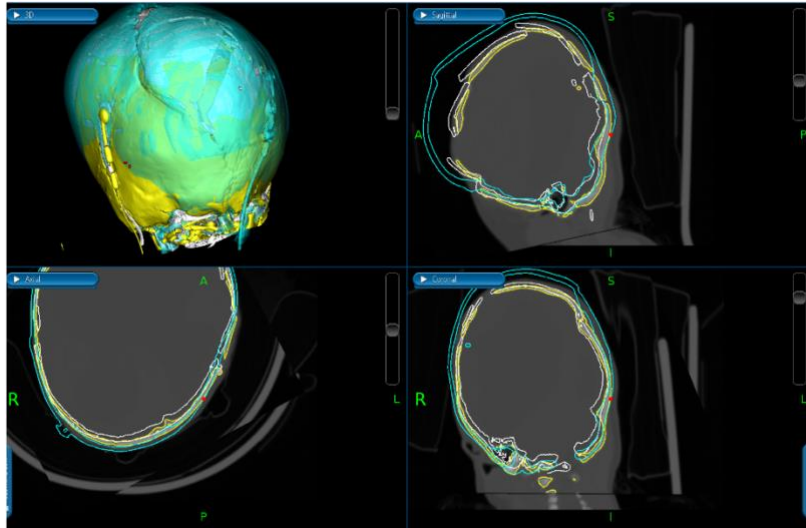


Figura 15 | Tomografia Computorizada de comparação entre os 6 meses de pós-operatório (amarelo) e os 12 meses (verde)

Ao fim de 12 meses, houve uma evolução positiva, sendo o perímetro cefálico de 56 centímetros e uma forma mais anatómica da cabeça, com uma correcção apreciável da plagiocefalia. Verificou-se, também, através da tomografia computadorizada, uma consolidação das osteotomias.

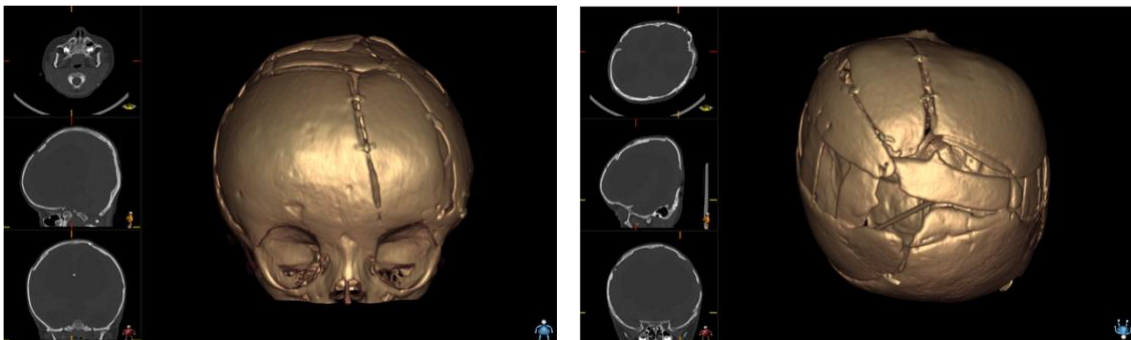


Figura 16 | Reconstrução 3D da Tomografia Computorizada Crânio-Encefálica 12 meses após a cirurgia

Quanto ao desenvolvimento motor, este melhorou acentuadamente, no sentido de um progressivo controlo da postura e movimentos da extremidade cefálica.

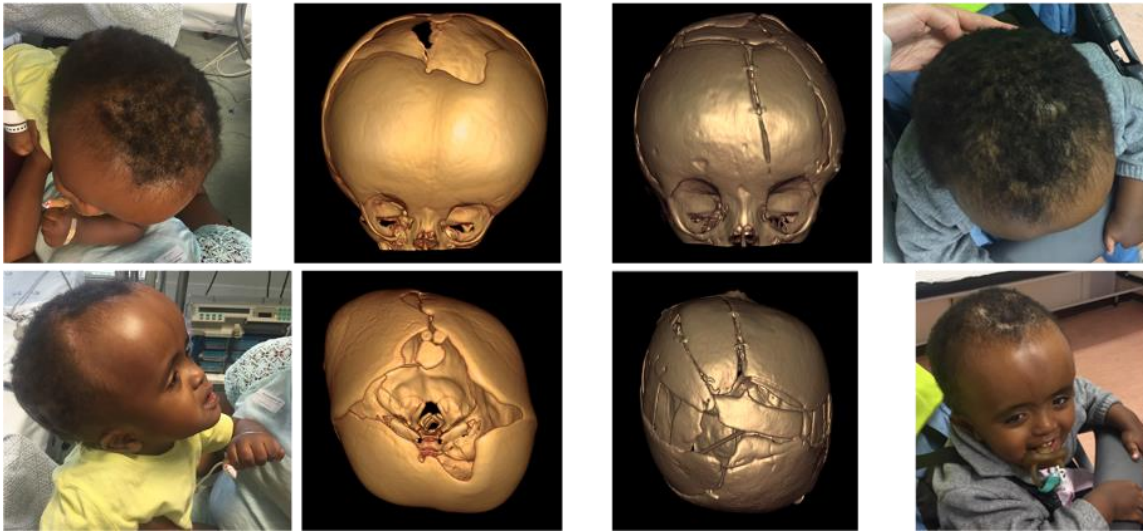


Figura 17 | Fotografias e reconstrução 3D de Tomografia Computorizada antes da cranioplastia de redução

Figura 18 | Reconstrução 3D de Tomografia Computorizada e fotografias 12 meses após a cranioplastia de redução



Figura 19 | O doente com dois anos e seis meses de idade, doze meses após a cirurgia

Discussão do Caso e Abordagem Terapêutica Utilizada (Cranioplastia de Redução Assistida por Modelo 3D)

Existem algumas síndromes que incluem nas suas principais características a hidrocefalia e a polidactilia, tais como a Síndrome MPPH (Megalencefalia-Polimicrogiria-Polidactilia Pós-axial-Hidrocefalia) e a Síndrome das Costelas Curtas-Polidactilia (Tipo 4 ou Beemer Langer). No entanto, estas apresentam outras características que não são encontradas no doente, como as costelas curtas (no caso da Síndrome de Costelas Curtas-Polidactilia) e a megalencefalia e polimicrogiria, no caso da Síndrome MPPH.

Uma vez que a determinação da causa da hidrocefalia, para este caso, já não será tão relevante – já que se encontra num estadio tão avançado que a resolução cirúrgica será a única opção – será assumido que estas alterações possam ser malformações isoladas, que se apresentam em conjunto no mesmo caso clínico.

Neste caso, por estarmos perante uma afecção do desenvolvimento motor, foi inevitável não só uma correcção da hidrocefalia, mas também da macrocefalia que o doente apresentava. Para a redução do crânio, não seria suficiente a colocação de um shunt, mesmo que funcionante (contrariamente aos anteriores) – a reconstrução seria essencial para um controlo dos movimentos da cabeça da criança – um passo essencial no desenvolvimento motor.

A cranioplastia de redução é uma intervenção muito meticulosa, em que a estrutura craniana tem que ser o mais parecida possível com a anatomia normal do crânio, para que não haja desequilíbrios nem assimetrias. Assim, a reconstrução 3D tem um papel importantíssimo não só no estudo e plano antes da cirurgia, mas também no período intra-operatório, onde aumenta significativamente a precisão dos retalhos utilizados para a reconstrução do crânio e diminui o tempo da cirurgia. Consequentemente, reduz também a quantidade de perdas sanguíneas, tempo de anestesia, e risco infeccioso.

A utilização de modelos 3D é uma técnica largamente utilizada na reconstrução craniana. No entanto, esta costuma ser utilizada para a manufactura de próteses de PMMA (polimetil metilacrilato), em casos em que estas são necessárias para o

encerramento da caixa craniana (Cheng et al., 2018; Msallem et al., 2017). Também está descrita na literatura a utilização desta técnica para terapêutica de uma macrocefalia por hidrocefalia – no entanto, neste caso clínico, o modelo utilizado não é uma reconstrução do crânio pré operatório: é utilizado um guia para os segmentos ósseos retirados, sob o formato de uma tigela, onde são colocadas as peças cirúrgicas devidamente orientadas (Saleh et al., 2020).

A técnica de compressão craniana constituía uma das principais alternativas terapêuticas aos *shunts* ventrículo-peritoneais entre os anos 70 e 80 – embora fosse aplicada apenas nos casos leves a moderados de hidrocefalia. Isto porque, neste período, as derivações eram um procedimento associado a um elevado risco de infecção pós-operatória, sendo, em muitos casos, o risco menor que o benefício. O objectivo da compressão externa seria forçar a absorção do líquido cefalorraquidiano por caminhos alternativos, com o aumento da pressão intracraniana (Epstein et al., 1973).

No entanto, com o aperfeiçoamento da terapêutica derivativa e diminuição do risco intraoperatório com a evolução das técnicas de assepsia, a necessidade de utilização da compressão foi diminuindo até ter caído em desuso – uma vez que uma das suas grandes desvantagens era o risco de dilatação do canal central da medula, causando compromisso da função, com o aumento da pressão intracraniana (Rizvi & Anjum, 2005).

Neste caso clínico, foi utilizada a técnica de compressão após garantia de permeabilidade da derivação ventrículo-peritoneal. Desta forma, o aumento gradual da pressão causado pela compressão externa não teria os efeitos acima supracitados, aumentando, apenas, o fluxo do líquido cefalorraquidiano no *shunt*. A aplicação desta técnica teve, portanto, um papel importante na terapêutica deste doente, contribuindo para a diminuição do perímetro cefálico e, conseqüentemente, uma melhoria no seu desenvolvimento motor.

Este caso clínico mostra que, se assegurados os mecanismos de fluxo e reabsorção do líquido cefalorraquidiano, não haverá conseqüências neurológicas, uma vez que não há um aumento dos fluidos intracranianos, logo, não há aumento da pressão intracraniana. Assim o seria já nos povos ancestrais, que praticavam técnicas de

deformação craniana intencional, em que não há evidência de défices cognitivos nem motores mesmo após técnicas prolongadas e, de certo modo, mais agressivas de compressão craniana (Gerszten & Gerszten, 1995).

Conclusão

A macrocefalia é uma condição clínica com múltiplas causas. Para uma terapêutica adequada, deve proceder-se sempre a uma marcha diagnóstica. A hidrocefalia é a principal causa de macrocefalia, sendo ela própria uma entidade clínica com diferentes etiologias que condicionam a abordagem terapêutica.

Neste trabalho pretendeu-se discutir, à luz de um caso clínico, a terapêutica utilizada para a correcção da macrocefalia extrema por hidrocefalia – cranioplastia de redução. Foram aqui contempladas as vantagens da utilização de um modelo 3D deste procedimento. Foi também concluído que a utilização de técnicas de compressão craniana similares às que seriam usadas há mais de cinco mil anos por povos ancestrais, pode contribuir para uma aceleração dos resultados, sem que haja consequências no desenvolvimento cognitivo do doente.

Agradecimentos

Ao Prof. Doutor José Guimarães Ferreira por me ter introduzido no mundo da Cirurgia Plástica e Reconstructiva, e por me ter orientado e guiado na elaboração deste trabalho. À equipa de Neurocirurgia do Hospital de Santa Maria, por me ter recebido tão bem, dando espaço para crescer o interesse na área das deformações cranianas.

Aos meus pais, por terem tornado este curso possível e por me terem acompanhado em cada passo desde o primeiro dia. Ao Avô Eduardo e ao Tio Duarte, por serem exemplos de vida a seguir, e por me terem guiado para a Medicina em primeiro lugar.

À Joana Gonçalves, a melhor amiga que o curso me deu, por me ter acompanhado e apoiado nos altos e baixos dos últimos anos. A todos os colegas da faculdade, que tonaram o percurso mais leve e animado.

Ao Gonçalo, por ter tornado este último ano ainda melhor.

Bibliografia

- macrocefalia* in *Dicionário infopédia da Língua Portuguesa*. (2003-2020). Porto, Portugal: Porto Editora.
- Abdel-Al, Y. K., Auger, L. T., & el-Gharbawy F. (1989). Kenny-Caffey Syndrome: Case Report and Literature Review. *Clinical Pediatrics*, 28(4), 175–179.
- Abraham, M. B., Li, D., Tang, D., O’Connell, S. M., McKenzie, F., Lim, E. M., Hakonarson, H., Levine, M. A., & Choong, C. S. (2017). Short stature and hypoparathyroidism in a child with Kenny-Caffey syndrome type 2 due to a novel mutation in FAM111A gene. *International Journal of Pediatric Endocrinology*, 2017(1), 1–9.
- Baird, L. C., Mazzola, C. A., Auguste, K. I., Klimo Jr., P., & Flannery, A. M. (2014). Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 5: Effect of valve type on cerebrospinal fluid shunt efficacy. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 14, 35–43.
- Cheng, C.-H., Chuang, H.-Y., Lin, H.-L., Liu, C.-L., & Yao, C.-H. (2018). Surgical Results of Cranioplasty Using Three-Dimensional Printing Technology. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 168, 118–123.
- Clark, R. D., Jr, J. M. G., Friez, M. J., Hoo, J. J., Jones, K. L., Mckeown, C., Moeschler, J. B., Raymond, L., Rogers, R. C., Schwartz, C. E., Lyons, M. J., & Stevenson, R. E. (2009). FG syndrome, an X-linked multiple congenital anomaly syndrome: The clinical phenotype and an algorithm for diagnostic testing. *Genet Med*, 11(11), 769–775.
- Elçioğlu, N., Karatekin, G., Sezgin, B., Nuhoglu, A., & Cenani, A. (1996). Short rib-polydactyly syndrome in twins: Beemer-Langer type with polydactyly. *Clinical Genetics*, 50(3), 159–163.
- Epstein, F., Hochwald, G. M., & Ransohoff, J. (1973). Neonatal Hydrocephalus Treated by Compressive Head Wrapping. *The Lancet*, 301(7804), 634–636.
- French, T., & Savarirayan, R. (2004). Thanatophoric Dysplasia. In M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. Bean, K. Stephens, & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews*® [Internet]. University of Washington, Seattle.

- Gaona, V. A., Neuropediatría, S. De, Médico, C., & Costa, L. (2018). Macrocefalia en la infancia. *Medicina (Buenos Aires)*, 78(Suplemento II), 101–107.
- Gerszten, P. C., & Gerszten, E. (1995). Intentional Cranial Deformation: A Disappearing Form of Self-mutilation. *Neurosurgery*, 37(3), 374–381.
- Gutiérrez-Amavizca, B. E., Juárez-Vázquez, C. I., Orozco-Castellanos, R., Arnaud, L., Macías-Gómez, N. M., & Barros-Núñez, P. (2013). Neuhauser syndrome: A rare association of megalocornea and mental retardation. Review of the literature and further phenotype delineation. *Genetic Counseling*, 24(2), 185–191.
- Jain, V., & Sen, B. (2014). Campomelic dysplasia. *Journal of Pediatric Orthopaedics Part B*, 23(5), 485–488.
- Jones, S., & Samanta, D. (2020). Macrocephaly. In *NCBI Bookshelf StatPearls [Internet]* (pp. 1–6). StatPearls Publishing LLC.
- Kanev, P. M., & Park, T. S. (1993). The Treatment of Hydrocephalus. *Neurosurgery Clinics of North America*, 4(4), 611–619.
- Kohan, E., Jackson, E., Heller, J., Lazareff, J., & Bradley, J. P. (2010). Correction of Hydrocephalic Macrocephaly with Total Cranial Vault Remodeling and Molding Helmet Therapy. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 125(6), 1763–1770.
- Lyons, M. J. (2016). MED12-Related Disorders. In M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. Bean, K. Stephens, & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews® [Internet]*. University of Washington, Seattle.
- Malinger, G., Lev, D., & Lerman-Sagie, T. (2003). Assessment of fetal intracranial pathologies first demonstrated late in pregnancy: cell proliferation disorders. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 1, 1–9.
- Marcdante, K. J., & Kliegman, R. M. (2015). Nelson Essentials of Pediatrics. In *Elsevier Saunders* (7th ed., Vol. 1, Issue 1).
- Mathews, M. S., Loudon, W. G., Muhonen, M. G., & Sundine, M. J. (2007). Vault reduction cranioplasty for extreme hydrocephalic macrocephaly. *Journal of*

Neurosurgery: Pediatrics, 107(4), 332–337.

Menezes, B., Oliveira, D., Sasseti, L., & Prazeres, V. (2013). Norma da Direcção-Geral de Saúde número 010/2013. *Programa Nacional de Saúde Infantil e Juvenil*.

Mirzaa, G. M., Conway, R. L., Gripp, K. W., Lerman-Sagie, T., Siegel, D. H., DeVries, L. S., Lev, D., Kramer, N., Hopkins, E., Graham, J. M., & Dobyns, W. B. (2012). Megalencephaly-capillary malformation (MCAP) and megalencephaly-polydactyly-polymicrogyria-hydrocephalus (MPPH) syndromes: Two closely related disorders of brain overgrowth and abnormal brain and body morphogenesis. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 158 A, 269–291.

Msallem, B., Beiglboeck, F., Honigmann, P., Jaquiéry, C., & Thieringer, F. (2017). Craniofacial Reconstruction by a Cost-Efficient Template-Based Process Using 3D Printing. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open*, 5(11), 1–5.

Orešković, D., Radoš, M., & Klarica, M. (2017). New Concepts of Cerebrospinal Fluid Physiology and Development of Hydrocephalus. *Pediatric Neurosurgery*, 52(6), 417–425.

Patton, M. A., & Afzal, A. R. (2002). Robinow syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 39, 305–310.

Poca, M. A., & Sahuquillo, J. (2005). Short-term medical management of hydrocephalus. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 6(9), 1525–1538.

Rauen, K. A. (2013). The RASopathies. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 14, 355–369.

Rekate, H. L. (2008). The definition and classification of hydrocephalus: a personal recommendation to stimulate debate. *Cerebrospinal Fluid Research*, 5(2), 1–7.

Rekate, H. L. (2009). A Contemporary Definition and Classification of Hydrocephalus. *Seminars in Pediatric Neurology*, 16, 9–15.

Ricci, F., Fornai, C., Tiesler Blos, V., Rickards, O., Di Lernia, S., & Manzi, G. (2008). Evidence of artificial cranial deformation from the later prehistory of the Acacus

- Mts. (Southwestern Libya, Central Sahara). *International Journal of Osteoarchaeology*, 18(4), 372–391.
- Rizvi, R., & Anjum, Q. (2005). Hydrocephalus in Children. *Journal of Pakistan Medical Association*, 55(11).
- Robinow, M., & Unger, F. (1984). Syndrome of Osteopathia Striata, Macrocephaly, and Cranial Sclerosis. *American Journal of Diseases of Children*, 138, 821–823.
- Romero-Vargas, S., Ruiz-Sandoval, J. L., Sotomayor-González, A., Revuelta-Gutiérrez, R., Celis-López, M. A., Gómez-Amador, J. L., García-González, U., López-Serna, R., García-Navarro, V., Mendez-Rosito, D., Correa-Correa, V., & Gómez-Llata, S. (2010). A look at Mayan artificial cranial deformation practices: Morphological and cultural aspects. *Neurosurgical Focus*, 29(6), 1–5.
- Salameh, K., Viswanathan, B., Nawaz, Z., Habboub, L., Tomerak, A., & Pattuvalappi, R. (2020). Perlman Syndrome with Deletion of DIS3L2 Gene. *Research and Reports in Neonatology*, 10, 89–93.
- Saleh, E., Govshievich, A., Justino, J., Weil, A. G., & Borsuk, D. E. (2020). The use of virtual surgical planning for reduction cranioplasty. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open*, 1–4.
- Sandy, R., Hennocq, Q., Nysjö, J., Giran, G., Friess, M., & Khonsari, R. H. (2018). Orbital shape in intentional skull deformations and adult sagittal craniosynostoses. *Journal of Anatomy*, 233(3), 302–310.
- Schwartz, C. E., Tarpey, P. S., Lubs, H. A., Verloes, A., May, M. M., Risheg, H., Friez, M. J., Futreal, P. A., Edkins, S., Teague, J., Briault, S., Skinner, C., Bauer-Carlin, A., Simensen, R. J., Joseph, S. M., Jones, J. R., Gecz, J., Stratton, M. R., Raymond, F. L., & Stevenson, R. E. (2007). The original Lujan syndrome family has a novel missense mutation (p.N1007S) in the MED12 gene. *Journal of Medical Genetics*, 44, 472–477.
- Sharma, S., Sankhyan, N., Kabra, M., & Kumar, A. (2009). Hypomelanosis of Ito with hemimegalencephaly. *Dermatology Online Journal*, 15(11).
<https://escholarship.org/uc/item/6324c2ww>

- Shen, S. H., Kwan, A. L., Wang, B. L., Guo, J. F., Tan, G. W., Chen, S. F., Liu, X. Y., Liu, F., Cai, M., & Wang, Z. X. (2014). Reduction cranioplasty with the aid of simulated computer imaging for the treatment of hydrocephalic macrocephaly: Clinical article. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, *13*(2), 133–139.
- Shields, M., Sinkar, S., Chan, W., & Crompton, J. (2016). Parinaud syndrome: a 25-year (1991–2016) review of 40 consecutive adult cases. *Acta Ophthalmologica*, *95*, e792–e793.
- Silveira, K. C., Moreno, C. A., & Cavalcanti, D. P. (2017). Beemer–Langer syndrome is a ciliopathy due to biallelic mutations in IFT122. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, *173 A*, 1186–1189.
- Sundine, M. J., Wirth, G. A., Brenner, K. A., Loudon, W. G., Muhonen, M. G., Greene, C. S., Rowen, S., & Sabzghagei, N. (2006). Cranial vault reduction cranioplasty in children with hydrocephalic macrocephaly. *The Journal of Craniofacial Surgery*, *17*(4), 645–655.
- Tan, A. P., Mankad, K., Gonçalves, F. G., Talenti, G., & Alexia, E. (2018). Macrocephaly: Solving the diagnostic dilemma. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, *27*(4), 197–217.
- Tatton-brown, K., & Rahman, N. (2013). EZH2-Related Overgrowth. In M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. Bean, K. Stephens, & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews*® [Internet]. University of Washington, Seattle.
- Tenorio, J., Arias, P., Martínez-Glez, V., Santos, F., García-Miñaur, S., Nevado, J., & Lapunzina, P. (2014). Simpson-Golabi-Behmel syndrome types I and II. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *9*, 138.
- Tully, H. M., & Dobyns, W. B. (2014). Infantile hydrocephalus: a review of epidemiology, classification and causes. *European Journal of Medical Genetics*, *57*(8), 359–368.
- Van Wijk, R. M., Van Vlimmeren, L. A., Groothuis-Oudshoorn, C. G. M., Van Der Ploeg, C. P. B., Jzerman, M. J. I., & Boere-Boonekamp, M. M. (2014). Helmet therapy in infants with positional skull deformation: Randomised controlled trial. *BMJ*, *348*,

g2741.

Whitelaw, A., & Lee-Kelland, R. (2017). Repeated lumbar or ventricular punctures in newborns with intraventricular haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, 1–26.

Winston, K. R., Ogilvy, C. S., & McGrail, K. (1995). Reduction Cranioplasty. *Pediatric Neurosurgery*, 22(5), 228–234.

Wright, Z., Larrew, T. W., & Eskandari, R. (2016). Pediatric Hydrocephalus: Current State of Diagnosis and Treatment. *Pediatrics in Review*, 37(11), 478–488.