

DIAGNÓSTICO PRENATAL DE ESQUIZENCEFALIA COM EVOLUÇÃO PROGRESSIVA UNILATERAL PARA BILATERAL – RELATO DE CASO

PRENATAL SCHIZENCEPHALY DIAGNOSIS WITH PROGRESSIVE UNILATERAL TO BILATERAL EVOLUTION - CASE REPORT

RENATO MURTA, MARCOS FARIA, LUCCA PENNA FARIA, BRUNO PENNA FARIA, HEVERTON PETTERSEN

RESUMO

A esquizencefalia é uma malformação congênita rara do sistema nervoso central (SNC). Pertencente ao grupo de defeitos de migração celular do SNC, surge entre o 2o e o 5o mês de gestação, caracterizada por substância cinzenta dismórfica delineando as fendas no córtex cerebral que se estendem medialmente a partir do espaço subaracnóide comunicando com o ventrículo cerebral ipsilateral.

Este relato é de um feto que foi encaminhado com o diagnóstico de ventriculomegalia e ao exame morfológico foi identificada uma patologia rara do SNC, a esquizencefalia tipo II unilateral.

Durante monitorização evoluiu para a forma bilateral com aumento progressivo da fenda, espaço subaracnóideo, ventrículo cerebral e identificação de anomalias cerebrais associadas. Essa evolução da forma unilateral para bilateral não é descrita na literatura médica. Pode presumir que o diagnóstico foi muito precoce e embora o evento tivesse sido bilateral, sua manifestação precisou de certo tempo para tornar-se identificado ao exame ultrassonográfico.

Será abordado etiologia, anomalias associadas, diagnóstico diferencial e fatores prognósticos na esquizencefalia.

PALAVRAS-CHAVE: ESQUIZENCEFALIA, DIAGNÓSTICO, PRÉ-NATAL, ULTRASSOM, EVOLUÇÃO, ETIOLOGIA, FATORES PROGNÓSTICOS.

ABSTRACT

Schizencephaly is a rare congenital malformation of the central nervous system (CNS). Belonging to the group of CNS cell migration defects, it appears between the 2nd and 5th month of gestation, characterized by a gray dysmorphic substance outlining the slits in the cerebral cortex that extend medially from the subarachnoid space communicating with the ipsilateral cerebral ventricle.

This report is from a fetus that was referred with the diagnosis of ventriculomegaly and a morphological examination identified a rare pathology of the CNS, unilateral type II schizencephaly.

During monitoring it evolved to a bilateral form with progressive increase in the cleft, subarachnoid space, cerebral ventricle and identification of associated brain abnormalities. This evolution from unilateral to bilateral form is not described in the medical literature. You can assume that the diagnosis was very early and although the event had been bilateral, its manifestation took some time to become identified on ultrasound examination.

An etiology, associated anomalies, differential diagnosis and prognostic factors in schizencephaly will be addressed.

KEYWORDS: SCHIZENCEPHALY, DIAGNOSIS, PRENATAL CARE, ULTRASOUND, EVOLUTION, ETIOLOGY, PROGNOSTIC FACTORS

INTRODUÇÃO:

A esquizencefalia é uma malformação congênita rara do sistema nervoso central (SNC), com uma prevalência de 1.5:100.000 nascimentos vivos ^{1,2}. Foi descrita pela primeira

vez em 1946 por Yakovlev e Wadworth quando definiram esquizencefalia como uma fenda congênita no manto cerebral em um estudo post-mortem ³.

Pertencente ao grupo de defeitos de migração celular do

GENUS – Grupo de Ensino em Ultrassonografia –
Belo Horizonte

GENNUS – Núcleo de Medicina Fetal
Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço para correspondência:

Renato Murta
Rua Jaceguai, 208, sl.1022 - Prado
Belo Horizonte - CEP 30.411-040
Email: renato.jardim@hotmail.com

SNC, surge entre o 2º e o 5º mês de gestação, sendo caracterizada por substância cinzenta dismórfica delineando as fendas no córtex cerebral. Estas fendas estendem-se medialmente a partir do espaço subaracnóideo, comunicando com o ventrículo cerebral homolateral. A identificação da substância cinzenta margeando a fenda é uma característica patognomônica da lesão diferenciando-a da porencefalia severa. A esquizencefalia unilateral é a mais frequente (60%) do que a fenda bilateral e em 75-95 % dos casos a localização anatômica predominante é nos lobos frontal e parietal^{3,5}.

ETIOLOGIA:

A maioria dos casos de esquizencefalia é esporádica e não familiar, não havendo uma causa etiológica reconhecida. Já foram aventadas teorias como migração neuronal anômala e obstrução da artéria cerebral média em consequência de um processo inflamatório intrauterino, como na infecção por citomegalovírus^{3,4}.

A teoria da migração neuronal anormal precoce envolve o plegueamento e a fusão das camadas da pia mater com o endodímetro. A figura 1 ilustra corte histológico coronal com 10, 17 e 28 semanas gestacional exibindo o plegueamento e a fusão das camadas da pia mater com o endodímetro, e posterior desenvolvimento do córtex cerebral⁵.

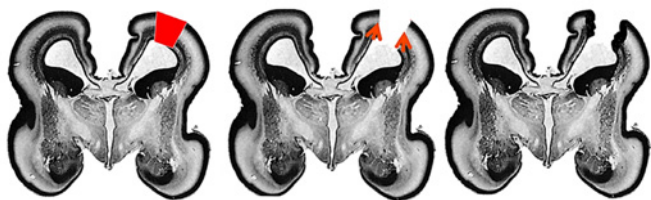


Figura 1. Ilustra o plegueamento e fusão das camadas epial e endodímetro no córtex cerebral com 1, 17 e 28 semanas de gestação⁵.

A figura 2 ilustra as modificações decorrentes no córtex cerebral e sua evolução no decorrer da gestação. Na figura, o quadrado vermelho representa o dano focal de toda a espessura do córtex cerebral precoce e posterior destruição do tecido cerebral. Durante o período da migração neuronal, por volta da 28 semanas, formam-se as regiões de polimicrogiria, vistas nas bordas da fenda da esquizencefalia⁵.

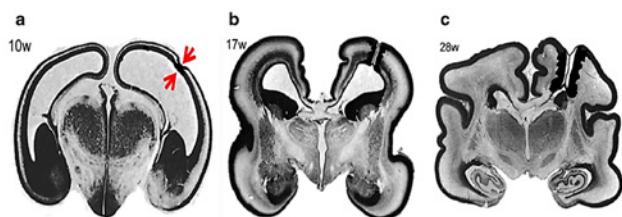


Figura 2. Ilustra as modificações no córtex cerebral e sua evolução no decorrer da gestação⁵.

Por outro lado, se o evento ocorrer posteriormente ao sexto mês de gestação, não existe migração neuronal adequada suficiente para contornar a lesão existente e portanto não há organização suficiente para desenvolver polimicrogiria. Dessa forma, há produção de um dano cerebral por reabsorção do tecido lesado e, devido a uma migração neuronal inadequada, tem-se a ausência de substância cinzenta nas bordas das lesões, resultando em formação de cistos porencefálicos, diferente da esquizencefalia.

Por outro lado, a teoria da obstrução vascular da artéria cerebral média corrobora com o fato que a maioria da esquizencefalia é vista na região do sulco lateral do cérebro, território irrigado pela artéria cerebral média, inclusive nas formas bilaterais^{3,4}.

Alguns autores apontam como etiologia certos fatores genéticos, como as mutações no gene EMX2 que regulam o desenvolvimento estrutural do prosencéfalo. A mutação causa uma lesão na matrix germinativa periventricular prejudicando a migração celular entre a 6-7ª semana da gestação^{4,6}. Outros genes como EPG5 e COL4A1 causando vulnerabilidade na parede vascular são considerados como responsáveis pela esquizencefalia^{7,8}.

Outros fatores relacionados foram idade abaixo de 20 anos, abuso de álcool, drogas entorpecentes, exposição a solventes orgânicos, morte de um gemelar, trombocitopenia aloimune, trombofilias, infecções congênitas, trauma materno e warfarina⁸.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA:

A esquizencefalia está dividida em dois tipos clínicos: tipo I ou fechada, a fenda cerebral não comunica com o ventrículo sendo o diagnóstico pré-natal difícil. Griffiths PD fez uma revisão com 11 fetos encontrou esquizencefalia tipo I (fechada) em 45% dos casos quando utilizou estudo por ressonância magnética⁵.

A tipo II ou aberta, a fenda comunica com o ventrículo sendo preenchida por líquido e com características que podem ser descritas no pré-natal, ocorrendo em 55-60% dos casos⁵. As margens da fenda são contornadas por substância cinzenta displásica e heterotópica^{1,8}.

Ambos os tipos de esquizencefalia podem ser unilateral ou bilateral. A forma unilateral é caracterizada por um curso marcadamente mais suave; podendo ser assintomático ou apresentar crises epiléticas, defeitos motores suaves e visão anormal. A bilateral é uma malformação grave e irreversível do SNC que se manifesta com crises convulsivas de difícil controle, retardo mental grave, cegueira, graus variados de defeitos motores⁸.

Não existem relatos de esquizencefalia diagnosticado por ultrassonografia antes de 20 semanas de gestação. Howe et al avaliaram 18 casos de esquizencefalia pré-natal e todos tinham idade gestacional superior a 21 semana de gestação⁸.

ANOMALIAS ASSOCIADAS:

A literatura descreve a associação da esquizencefalia com

anomalias cromossômicas, síndromes genéticas, infecções congênitas e morte de gemelar em monocoriônica. Outras patologias cerebrais concomitantes têm sido descritas como hidrocefalia (30% dos casos e quase exclusivamente com tipo II), ventriculomegalia (85%), agenesia de corpo caloso e septo pelúcido (40-70%), atrofia do nervo óptico (30%), cisto aracnoide e malformações cerebelares, displasia cortical, heterotopia, paquigiria, polimicrogria, leucomalácia periventricular^{1,8}.

Griffiths PD reportou septo pelúcido ausente ou interrompido em 64% dos fetos com tendência a sua ausência nos fetos com esquizencefalia tipo II (aberta)⁵.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

O diagnóstico diferencial deve ser feito com agenesia de corpo caloso, hidrocefalia, holoprosencefalia, encefalocele, cisto aracnoide e porencefalia. A lesão porencefálica é um desafio a parte, em especial no tipo I, sendo diferenciada da esquizencefalia, na ressonância magnética, pela ausência de substância cinzenta no contorno da lesão.

RELATO DE CASO:

Paciente ARSC, 19 anos, branca, ciclo regular, concepção natural, primigesta, data da última menstruação desconhecida; sem história de patologias anteriores. Foi encaminhada ao nosso serviço com um diagnóstico de ventriculomegalia severa unilateral.

No dia 31.12.2019 foi realizado o primeiro exame ultrassonográfico na gestante sendo identificado uma fenda unilateral esquerda comunicando o sistema ventricular ao espaço subaracnóideo na região do lobo parietal – (figuras 3). O diagnóstico foi de esquizencefalia tipo II, unilateral. Não visibilizado nenhuma outra anomalia estrutural maior associada.

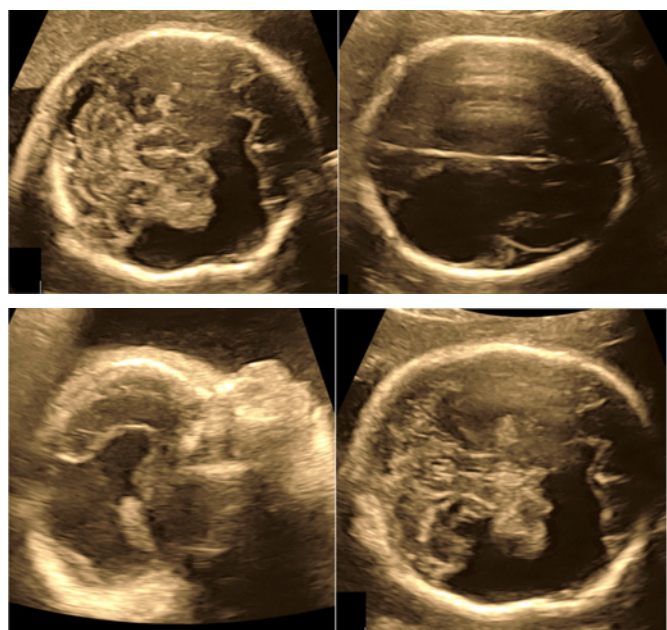


Figura 3. Imagens ultrassonográficas exibem área anecóica em região do lobo parietal esquerdo (esquizencefalia tipo II unilateral).

No dia 28.01.2020 foi realizado o segundo exame, sendo observado uma evolução de unilateral para bilateral; comunicando os sistemas ventriculares aos espaços subaracnóideos bilateralmente – (figuras 4). Não identificado nenhuma outra anomalia estrutural maior associada.



Figura 4. Imagens ultrassonográficas exibem área anecóica em região do lobo parietal bilateral (esquizencefalia tipo II bilateral).

No dia 14.02.2020 foi realizado um terceiro exame ultrassonográfico, no qual foi observado uma imagem anecóica comunicando o espaço subaracnóideo direito ao ventrículo direito, imagem anecóica de mesmas características comunicando o espaço subaracnóideo esquerdo ao ventrículo esquerdo e ausência de cavum do septo pelúcido, notando-se aumento das comunicações dos espaços subaracnóideos aos ventrículos. Sem outras anomalias estruturais maiores associadas.

No dia 10.03.2020 foi realizado um quarto exame ultrassonográfico que revelou um aumento progressivo do espaço subaracnóideo, da fenda e dos ventrículos cerebrais, ausência de cavum do septo pelúcido. Percebe-se plexo coróide flutuando na cavidade ventricular – (figuras 5).

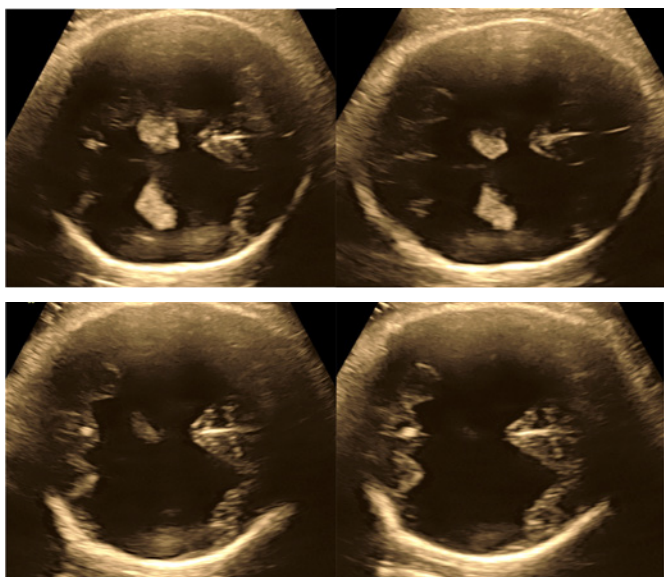


Figura 5. Imagens ultrassonográficas exibem área anecóica em região do lobo parietal bilateral (esquizencefalia tipo II bilateral).

DISCUSSÃO:

A esquizencefalia geralmente está associada a outras malformações do SNC, como ventriculomegalia, polimicrogiria, paquigiria, heterotopia, lissencefalia, ausência de cavum do septo pelúcido, agenesia do corpo caloso, hipoplasia do nervo óptico.

Embora o padrão ouro para diagnóstico de esquizencefalia seja estudo por ressonância magnética existem raros casos descritos na literatura. A maior série foi descrita por Nabavizadeh et al que estudaram 10 fetos com ressonância magnética intraútero e confirmaram com estudo pós-natal, incluindo oito casos bilateral. Um achado interessante foi a discordância na classificação entre o pré-natal e pós-natal com 47% das esquizencefalia tipo II (aberta) detectadas intraútero tornaram tipo I (fechado) no período pós-natal. Relataram que cerca de 26% das polimicrogurias fetais não foram detectadas¹⁰.

Outra evidência circunstancial nesse trabalho de Nabavizadeh et al, é o achado de depósito de hemossiderina e/ou hemorragia na fenda e nos ventrículos dos fetos acometidos por esquizencefalia no estudo por ressonância magnética. Além disso, mais da metade dos fetos apresentavam microcefalia decorrente de destruição do tecido cerebral. Estes achados corroboram com a teoria que a principal etiologia para os casos de esquizencefalia seja decorrente de sangramento e/ou destruição da matriz cerebral¹⁰.

As manifestações clínicas da esquizencefalia incluem diferentes níveis de retardo do desenvolvimento, convulsões neuropsicomotoras e graus diferentes de alterações na visão e fala. Hunt et al estudaram 21 pacientes com esquizencefalia (16 unilateral e 5 bilateral). A maioria dos pacientes com déficit neurológico foram detectados antes de um ano de idade, especialmente nas fendas bilaterais.

A principal apresentação clínica foi hemiparesia na esquizencefalia unilateral e convulsões na forma bilateral. Cerca de 81% dos pacientes manifestaram convulsão epiléptica clônica tônica generalizada, sendo que 38% dos casos desenvolveram epilepsia refratária. A maioria dos pacientes desenvolveram déficit motor, intelectual e linguagem, em especial na esquizencefalia bilateral¹¹.

Este relato é de um feto que foi encaminhado com o diagnóstico de ventriculomegalia e ao exame morfológico foi identificada uma patologia rara do SNC a esquizencefalia tipo II unilateral. Durante monitorização evoluiu para a forma bilateral com aumento progressivo da fenda, espaço subaracnóideo, ventrículo cerebral e identificação de anomalias associadas como ausência do cavum do septo pelúcido e do corpo caloso. Essa evolução da forma unilateral para bilateral não é descrita na literatura médica. Pode presumir que o diagnóstico foi muito precoce e embora o evento tivesse sido bilateral sua manifestação precisou de certo tempo para tornar-se identificado ao exame ultrassonográfico.

O diagnóstico diferencial é feito para distinguir esse distúrbio de holoprosencefalia, hidranencefalia e cistos aracnóides bilaterais. Casos de esquizencefalia tipo I e porencefalia na maioria das vezes só poderão ser distinguidos ao exame de ressonância magnética na qual a substância cinzenta displásica e heterotrófica contorna a lesão cística na esquizencefalia tipo I.

Na maioria dos casos uma etiologia não será identificada. O prognóstico a longo prazo dependerá do tamanho e localização da lesão, se unilateral ou bilateral e se existem malformações cerebrais associadas. O neonato deverá ser avaliado por neurologista pediátrico e o seguimento com ressonância magnética é recomendado.

Portanto um diagnóstico pré-natal preciso é importante para o adequado aconselhamento genético reprodutivo dos pais.

REFERÊNCIAS:

1. Howe DT, Rankin J, Draper ES. Schizencephaly prevalence, prenatal diagnosis and clues to etiology: A register-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 75-82.
2. Brant WE, Helms CA. *Fundamentals of Diagnostic Radiology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 226-7.
3. Yakovlev PI, Wadsworth RC. Schizencephalies: a study of the congenital clefts in the cerebral mantle; clefts with hydrocephalus and lips separated. *J Neuropathol Exp Neurol* 1946; 5: 169-206.
4. Barkovich AJ, Norman D. MR imaging of schizencephaly. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 150: 1391-6.
5. Griffiths PD. Schizencephaly revisited. *Neuroradiology*. 2018; 60(9): 945-60.
6. Tietjen I, Erdogan F, Currier S, Apse K, Chang BS, Hill RS et al. EMX-2-independent familial schizencephaly: Clinical and genetic analysis. *Am J Med Genet A* 2005; 135: 166-70.
7. Sato Y, Shibasaki J, Aida N, Hiiragi K, Kimura Y, Akahira-Azuma M, Enomoto Y, Tsurusaki Y, Kurosawa K. Novel COL4A1 mutation in a fetus with early prenatal onset of schizencephaly. *Hum Genome Var*. 2018; 24(5): 4.
8. Halabuda A, Klasa L, Kwiatkowski S, Wyrobek L, Milczarek O, Gergont A. Schizencephaly - diagnostics and clinical dilemmas. *Childs Nerv Syst*. 2015; 31(4): 551-6.

9. Dies KA, Bodell A, Hisama FM, Guo CY, Barry B, Chang BS, Barkovich AJ, Walsh CA. Schizencephaly: association with young maternal age, alcohol use, and lack of prenatal care. *J Child Neurol.* 2013; 28(2): 198-203.
10. Nabavizadeh SA, Zarnow D, Bilaniuk LT, Schwartz ES, Zimmerman RA, Vossough A. Correlation of prenatal and postnatal MRI findings in schizencephaly. *Am J Neuroradiol* 2014; 35(7): 1418-24.
11. Hung PC, Wanga HS, Choua ML, Lina KL, Hsieha MY, Choua IJ, Wongb AMC. Schizencephaly in children: A single medical center retrospective study. *Pediatrics & Neonatology*, 2018; 59(6): 573-80.