

# MENINGOENCEFALOCELE OCCIPITAL CONGÊNITA E MUTAÇÃO DA MTHFR - C677T EM HETEROZIGOSE – RELATO DE CASO

## CONGENITAL OCCIPITAL MENINGOENCEPHALOCELE AND MTHFR - C677T MUTATION IN HETEROZIGOSIS - CASE REPORT

CORIDON FRANCO DA COSTA ESPÍRITO<sup>1</sup>, ALESSANDRA ANDRADE OLIVEIRA DE CARVALHO<sup>1</sup>, MARIA DE FÁTIMA MIRANDA DE ABREU SCHETTINO<sup>1</sup>, CRISTIANE STOCO FADINI<sup>1</sup>, CAMILA PONCIO<sup>1</sup>, DAYVSON ARAÚJO DA ROCHA<sup>1</sup>, BRUNA CAPILLA MOSCOSO CANTO<sup>1</sup>

### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A meningoencefalocele congênita é o resultado de grave falha no processo de neurulação primária do tubo neural. Tem incidência de 0,1 a 10:1.000 nascidos vivos, nas diversas regiões demográficas. Os defeitos do tubo neural são multifatoriais, mas a principal causa é relacionada ao metabolismo do folato.

**RELATO DE CASO:** O objetivo é relatar um caso de meningoencefalocele com diagnóstico ultrassonográfico intraútero, que aconteceu em Vitória-ES. Dados de prontuário informatizado foram utilizados como metodologia.

Concluindo, o diagnóstico precoce possibilita atendimento especializado, melhorando substancialmente, a assistência materno-fetal.

**PALAVRAS-CHAVE:** TUBO NEURAL, CONGÊNITO, MENINGOENCEFALOCELE, DIAGNÓSTICO, ULTRASSONOGRAFIA.

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Congenital meningoencephalocele is the result of a serious failure in the primary neurulation process of the neural tube. It has an incidence of 0.1 to 10: 1. 000 live births in different demographic regions. Neural tube defects are multifactorial, but the main cause is related to folate metabolism.

**CASE REPORT:** The objective is to report a case of meningoencephalocele with intrauterine ultrasound diagnosis, which took place in Vitória-ES. Computerized medical record data were used as a methodology

In conclusion, early diagnosis enables specialized care, substantially improving maternal-fetal care.

**KEYWORDS:** NEURAL TUBE, CONGENITAL, MENINGOENCEPHALOCELE, DIAGNOSIS, ULTRASOUND.

### INTRODUÇÃO

As malformações fetais mais comuns são as anomalias do sistema nervoso central, e estas incluem defeitos cranianos e disrafismo espinhal. No Brasil, as malformações congênitas estão em segundo lugar entre as causas de mortalidade infantil.<sup>1</sup>

A meningoencefalocele congênita é a formação mais frequente de disrafismo crânio vertebral, representando grave

falha no processo de neurulação primária do tubo neural, que ocorre nas primeiras quatro semanas de gestação. Tem incidência de 0,1 a 10:1.000 nascidos vivos, nas diversas regiões demográficas. A forma mais prevalente é a occipital, que se estende do osso occipital até o forame magno, com herniação craniana.<sup>2</sup>

Os defeitos do tubo neural são multifatoriais, envolvendo fatores genéticos e ambientais, que levam a alterações

1. Espaço Fetal Ultrassonografia, Vitória, ES

Endereço para correspondência:  
Coridon Franco da Costa Espirito  
Ed. Enseada Trade Center - R. Prof. Almeida Cousin,  
125 - sl 615 - Enseada do Suá, Vitória - ES, 29050-565  
Email: coridonfc@gmail.com / mfmabreu@gmail.com

no metabolismo do folato (regulador de vias biológicas fundamental para o crescimento, diferenciação e proliferação celulares adequadas).<sup>1</sup>

O prognóstico é variável de acordo com o conteúdo do saco herniário e do local envolvido, que pode causar vários déficits e complicações neurológicas. Pode levar a morbidade devastadora e múltiplas deficiências; portanto, o prognóstico geralmente é pior se diagnosticado tardiamente ou deixado sem tratamento.<sup>3</sup>

O acompanhamento pré-natal é fundamental para realização de medidas preventivas e detecção de anomalias estruturais. A ultrassonografia morfológica fetal de rotina, nas gestantes de baixo risco, é relevante para a descoberta precoce e consequente preparo familiar, em tentativa de melhorar o prognóstico.<sup>4</sup>

O relato envolve um caso de meningoencefalocele occipital congênita em uma gestação de uma mulher de 28 anos de idade, em Vitória, Espírito Santo, Brasil.

## RELATO DE CASO

P.S.C, 28 anos, GI P0 A0, sem reposição de ácido fólico pré-concepcional. A ultrassonografia de primeiro trimestre não demonstrou alterações. O exame de imagem do segundo trimestre (ultrassonografia obstétrica com 17 semanas e 2 dias) demonstrou solução de continuidade da calota craniana occipital à esquerda com herniação do tecido cerebral, configurando importante encefalocele e comunicação interventricular (CIV), conforme visto na figura 1. Quando a gestação completou 38 semanas, a paciente foi submetida à cesariana eletiva, para preparo neonatal, com nascimento de recém nascido vivo, sexo feminino, peso 2.960grs, comprimento 44cm, apgar 9/9, apresentando sinais de microcefalia e encefalocele.

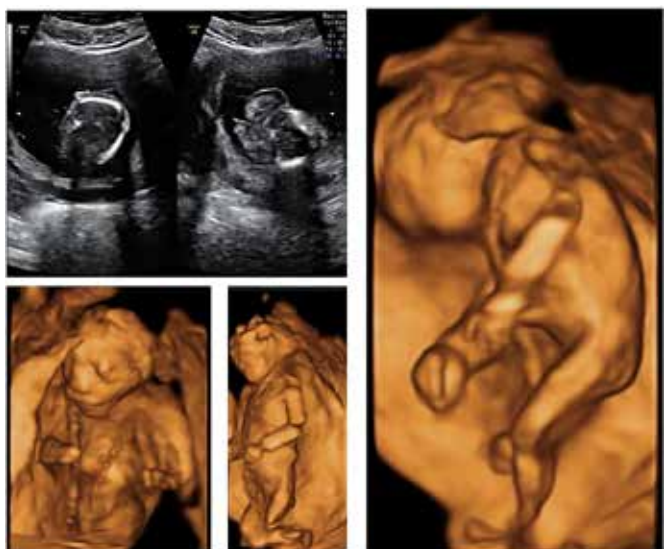


Figura 1 – Solução de continuidade da calota craniana occipital à esquerda, com herniação de grande parte do tecido cerebral: meningoencefalocele. Calota craniana de dimensões reduzidas

Realizada tomografia do crânio que evidenciou redução significativa do parênquima cerebral com meningoencefalocele occipital. O ecodopplercardiograma confirmou a CIV muscular apical. O recém-nascido veio a óbito após 10 dias do nascimento.

Exame histopatológico compatível com meningoencefalocele occipital. Mãe apresentou mutação da enzima metil-tetra-hidrofolato redutase (MTHFR) – C677T em heterozigose com homocisteína normal.

## DISCUSSÃO

A meningoencefalocele ocorre em cerca de 1 a cada 10 outros defeitos do tubo neural. O desenvolvimento da medula espinhal ocorre entre a segunda e a sexta semana de gestação. Durante a neurulação primária, as pregas neurais surgem com uma depressão central chamada sulco neural. As dobras neurais serão gradualmente fundidas, para formar o tubo neural. O fechamento das extremidades craniana e caudal do tubo neural marca o término do processo. Quaisquer defeitos durante este processo estariam associados à meningoencefalocele ou mielomeningocele.<sup>4</sup>

A deficiência de folato é a principal causa relacionada a defeito do tubo neural. Ele é um cofator fundamental envolvido na metilação de ácidos nucleicos, proteínas e lipídios – envolvidos na manutenção da estabilidade genômica e expressão gênica, além do papel na síntese das purinas e pirimidinas, que são necessárias para síntese e reparo de DNA. Os termos folato ou ácido fólico podem ser usados como sinônimos, e fazem parte das vitaminas do complexo B. A insuficiência deste cofator causa elevação dos níveis de homocisteína.<sup>5</sup>

Concentrações moderadamente elevadas de homocisteína sérica também podem estar associadas a um risco aumentado de tromboembolismo, aterosclerose e complicações na gravidez tardia, como a pré-eclâmpsia, descolamento prematuro de placenta, retardo no crescimento intrauterino, parto prematuro e até mesmo morte fetal intrauterina.<sup>5,6</sup>

Genes envolvidos na absorção do folato e de seu metabolismo podem apresentar inúmeras alterações, como polimorfismos do gene MTHFR. A enzima MTHFR é codificada pelo gene metil-tetra-hidrofolato redutase (MTHFR). As mutações podem alterar o efeito benéfico dos folatos e outras vitaminas B, mudando o fluxo entre os co-fatores do folato, a síntese de DNA e as reações de metilação.<sup>5</sup>

A mutação no gene MTHFR na posição nucleotídica 677 (éxon 4), foi uma das primeiras descritas, onde ocorre uma mutação de substituição de Citosina por Timina, o que resulta em mudança de Alanina para Valina. Na presença de heterozigose, genótipo 677CT, a atividade específica da enzima MTHFR é reduzida em 35%. Vários estudos demonstrando a ligação entre os polimorfismos do gene MTHFR com o fechamento do tubo neural, além de ser um fato de risco genético para doenças vasculares.<sup>7</sup>

No caso relatado, o uso do ácido fólico foi iniciado apenas no primeiro trimestre, comprometendo assim, os be-

nefícios de seu uso pré concepção. Além disso, um estudo genético realizado evidenciou mutação materna da MTHFR - C677T em heterozigose e como constatado, também contribui como fator de risco para defeitos do tubo neural.<sup>7</sup>

Outros fatores de risco associados aos defeitos do tubo neural são hipertermia, obesidade, diabetes mellitus, uso de ácido valproico, insulina e salicilatos, excesso ou deficiência de vitamina A, deficiência de zinco.<sup>8</sup>

O prognóstico das alterações na formação do tubo neural, varia entre incapacidades crônicas graves, como paralisia de membros, hidrocefalia, deformação de membros e da coluna vertebral, disfunção vesical, intestinal, sexual e dificuldade de aprendizagem, com risco de desajuste psicossocial. A mortalidade aumenta dependendo da gravidade da lesão.<sup>2</sup>

A detecção antecipada de defeitos do tubo neural, oferece esperança para intervenção precoce, além de um prognóstico melhorado a longo prazo. Estudos demonstram que as alterações geralmente são identificadas no segundo ou terceiro trimestre, principalmente em exames ultrassonográficos bidimensionais. O ultrassom tridimensional permite maior resolução da anatomia da superfície fetal, com melhor diferenciação entre estruturas fetais no primeiro trimestre (até a nona semana de gestação) com potencial de trazer uma revisão nas diretrizes para a triagem de defeitos congênitos.<sup>9</sup>

A sensibilidade da ecografia fetal de alta resolução é próxima de 100%, em mãos experientes. A primeira ecografia gestacional idealmente realizada entre 11 e 13 semanas de idade gestacional, tem o objetivo de datar corretamente a gestação, e pode identificar algumas anormalidades anatômicas fetais. A ecografia obstétrica morfológica do segundo trimestre, realizada entre 20 e 22 semanas, pode detectar duas alterações cranianas que ocorrem em associação com a mielomeningocele. A primeira é um cavalgamento ósseo frontal secundário à perda líquórica espinhal, conhecida como “sinal do limão”. A segunda alteração é o “sinal da banana”, uma deformidade do tronco encefálico com um cerebelo alongado em formato bicôncavo envolvendo o tronco e obliterando a cisterna magna.<sup>10</sup>

Outros exames diagnósticos também podem ser utilizados, como a dosagem materna da alfa-fetoproteína, que idealmente é realizada entre 16 e 18 semanas de gestação e tem níveis consideravelmente aumentados em defeitos do tubo neural. Porém, está em desuso devido a baixa especificidade. A ressonância magnética é um excelente exame de imagem não invasivo, e é uma alternativa que pode ser utilizada.<sup>10</sup>

A orientação familiar deve ser realizada após a confirmação da alteração, quanto ao prognóstico desfavorável no pós-natal, em relação aos distúrbios intelectuais e alta mortalidade. A necessidade de acompanhamento ultrassonográfico, e interrupção via alta a termo, com assistência multidisciplinar, deve ser discutida com os familiares.<sup>5</sup>

Apesar da alta morbimortalidade, o rastreio pré-natal se torna importante, para o diagnóstico precoce da malformação e melhor programação do período neonatal.

## REFERÊNCIAS

- 1) Ferreira AEGMT, Mauad-Filho F, Mauad FM, Ramalho FS, Nóbrega FP, Melo KS, Zerwes N, Crott GC. Encefalocele transesfenoidal transpalatina: diagnóstico pré-natal – Relato de caso. RBUS 2013;19 (15):49-52.
- 2) Kavamoto APB, Ferri CRG, Pereira FS, Ribeiro GP, Pinto IPS, Amaral WN. Frequência das alterações do sistema nervoso central na ultrassonografia morfológica do segundo trimestre. RBUS 2013; 18(14): 9-14.
- 3) Alruwaili AA, M Das J. Myelomeningocele. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing Janeiro 2019.
- 4) Moldenhauer JS, Adzick NS. Fetal surgery for myelomeningocele: After the management of myelomeningocele study (MOMS). Semin Fetal Neonatal Med. 2017; 22(6):360-366.
- 5) D’Elia PQ. Impacto dos polimorfismos C677T e A1298C do gene MTHFR nos resultados de fertilização in vitro em mulheres brasileiras. São Paulo 2012. <https://document.onl/documents/impacto-dos-polimorfismos-c677t-e-a1298c-do-gene-dedicatoria-dedico-este-trabalho.html>, acessado dia 28 agosto de 2020.
- 6) Gueant JL, Gueant-Rodriguez RM, Anello G, Bosco P, Brunaud L, Romano C, et al. Genetic determinants of folate and vitamin B12 metabolism: a common pathway in neural tube defect and Down syndrome? Clin Chem Lab Med 2003; 41:1473-1477.
- 7) Steegers-Theunissen RP, Van Iersel CA, Peer PG, Nelen WL, Steegers EA. Hyperhomocysteinemia, pregnancy complications, and the timing of investigation. Obstet Gynecol 2004;104:336-343.
- 8) Ribeiro GP, Amaral WN. Meningoencefalocele occipital, diagnóstico ecográfico – relato de caso. RBUS 2014;16: 64-70.
- 9) Forest CP, Goodman D, Hahn RG. Meningomyelocele: Early detection using 3-dimensional ultrasound imaging in the family medicine center. J. Am. Board of Family Medicine 2010; 23(2):270-272.
- 10) Bizzi JWJ, Machado A - Mielomeningocele: conceitos básicos e avanços recentes. J Bras Neurocirurg 2012; 23(2):138-151.