

AGENESIA DO CEREBELO ASSOCIADA A MICROCEFALIA E AGIRIA

RELATO DE UM CASO AUTOPSIADO EM RECÉM-NASCIDO
E REVISÃO DA LITERATURA

JOSÉ EYMARD HOMEM PITTELLA *
ANA MARGARIDA MIGUEL FERREIRA NOGUEIRA *

RESUMO — É apresentado um caso autopsiado de agenesia do cerebelo associada a microcefalia, agiria e deformidades das extremidades e pavilhões auriculares, associação esta até então não relatada na literatura. Este é o sétimo caso de agenesia cerebelar registrado na literatura. Compara-se este caso com os outros previamente publicados e comentam-se os possíveis fatores etiológicos envolvidos bem como a época do aparecimento das malformações encefálicas presentes.

Cerebellar agenesis associated with microcephaly and agyria: report of a case in a newborn and review of the literature.

SUMMARY — A post-mortem examined case of cerebellar agenesis associated with microcephaly, agyria and deformities of the extremities and of the external ear in a newborn is presented. Such an association has not yet been reported in the literature. This is the seventh case of cerebellar agenesis ever registered in the literature. This case is compared with other previously published cases and the possible etiological factors involved as well as the period during which the cerebral malformations appeared in the present case are commented upon.

Agnesia do cerebelo é malformação rara. É difícil precisar o número exato de casos já publicados pelos seguintes motivos: 1) em vários relatos não há descrição histológica; 2) mesmo quando o cerebelo não é identificado macroscopicamente a microscopia revela, na maioria das vezes, nódulos de tecido cerebelar; 3) na maior parte dos casos registrados como tal não se trata de agnesia, mas sim de hipoplasia de grau variável, às vezes grave 2,3,5,8-10,16,19,23,27,32,36, 41,43-45,47,50,51,54. Excluídos estes restam apenas 6 casos relatados de agnesia do cerebelo 15,17,26,30,37,38. Outra malformação rara do sistema nervoso central (SNC), embora encontrada mais frequentemente que a agnesia do cerebelo, é a microcefalia. Esta condição, que pode estar associada ou não com malformações em outros órgãos⁴⁰, é considerada como resultado final de distúrbios genéticos e fatores ambientais (como irradiação, exposição pré-natal a medicamentos ou substâncias químicas, infecções intra-uterinas). No primeiro grupo enquadram-se as anomalias cromossômicas, entre elas as trissomias 13 - 15 e 18^{29,46,53}. Entre as causas ambientais as mais comuns são as infecções intra-uterinas como a toxoplasmose, citomegalovírus, rubéola e herpesvírus²⁶. Morfológicamente distinguem-se vários grupos ou tipos conforme a redução do volume cerebral seja global e

* Laboratório de Neuropatologia, Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

proporcional ou não³⁴, ou levando-se em conta o padrão giral e a presença de outras malformações encefálicas associadas 7,18,20,21,25,31,39,42,49,52.

Recentemente observamos um caso autopsiado de agenesia do cerebelo em recém-nascido portador de microcefalia e agiria e deformidades das extremidades e pavilhões auriculares, associação esta até então não relatada na literatura.

OBSERVAÇÃO

FPX, recém-nascido do sexo feminino, de cor branca, com 39 horas de vida, proveniente do Hospital das Clínicas da UFMG, em Belo Horizonte. Os pais eram saudáveis, a mãe não exercia atividade fora do lar, tinha 34 anos, com 6 gestações anteriores, a termo, sem abortos, todos os filhos estando vivos e saudáveis. Não havia história de uso de medicamentos durante a gravidez. A criança nasceu de parto normal, hospitalar, em apresentação pélvica. Transferida ao berçário em péssimas condições, gemente, com taquidispnéia e cianose generalizada. A partir das 10 horas de vida apresentou 4 paradas respiratórias intercaladas que responderam às manobras de ressuscitação. Às 39 horas de vida houve nova parada cardíaco-respiratória e óbito. O exame físico revelou recém-nascido medindo 35 cm e pesando 950 g, hipoativo, com microcefalia, perímetro cefálico de 30 cm (Fig. 1), cianose generalizada, taquidispnéia intensa, taquicardia e todos os reflexos deprimidos. Os pavilhões auriculares eram grandes e com padrão anormal das dobras. As mãos possuíam dedos longos e finos, com contratura em flexão das falanges e implantação baixa dos polegares. Os pés eram deformados, com face plantar convexa e calcanhares protrusos (pés em «cadeira de balanço»), (Fig. 1). Não se fez o cariótipo da criança.

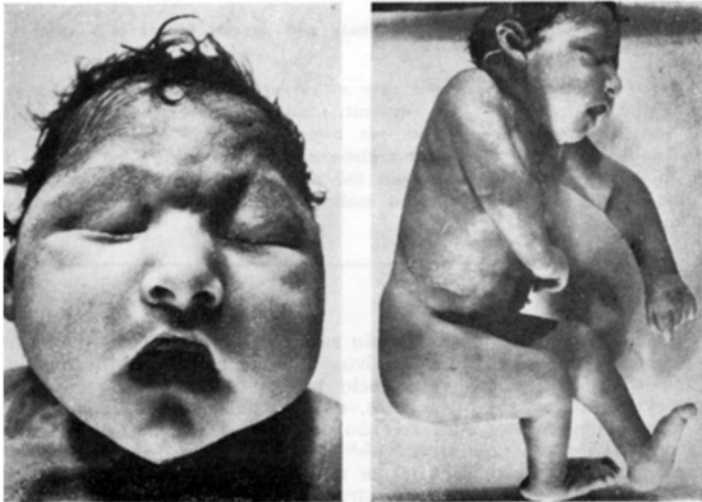


Fig. 1 — Caso FPX, recém-nascido com microcefalia. À esquerda, observar o volume reduzido do crânio. À direita, observar que: o pavilhão auricular é grande, com padrão anormal de dobras; os pés são deformados, em “cadeira de balanço”.

A autópsia mostrou sinais de hipóxia perinatal intensa, com aspiração maciça de líquido amniótico. Não se evidenciaram alterações significativas dos órgãos cervicais, torácicos e abdominais. O encéfalo era proporcionalmente pequeno e pesou apenas 30 g (Fig. 2). Os hemisférios cerebrais eram simétricos, separados normalmente pela fissura inter-hemisférica. A superfície cortical cerebral apresentava-se relativamente rugosa, com giros e sulcos não individualizados, exceto pela presença dos sulcos hipocampal, calcarino e outros apenas esboçados, próximos à borda superior e face medial dos hemisférios cerebrais e face médio-basal dos lobos temporais. A substância branca dos hemisférios cerebrais mostrava-se delgada e havia dilatação dos ventrículos laterais e III ventrículo. O septo pelúcido separava os

ventrículos laterais entre si. O bulbo e trato olfatórios, o corpo caloso, o fórnix, os corpos mamilares e os núcleos da base não foram identificados macroscopicamente. O tálamo e o hipocampo eram rudimentares, este último reduzido a delgada lâmina. O tronco encefálico estava extremamente reduzido de volume, não sendo possível identificar as estruturas nele contidas, exceto o aqueduto cerebral. Havia agnesia do cerebelo, o IV ventrículo estava dilatado e o teto deste era delimitado por delgada membrana contendo plexo coroide (Fig.

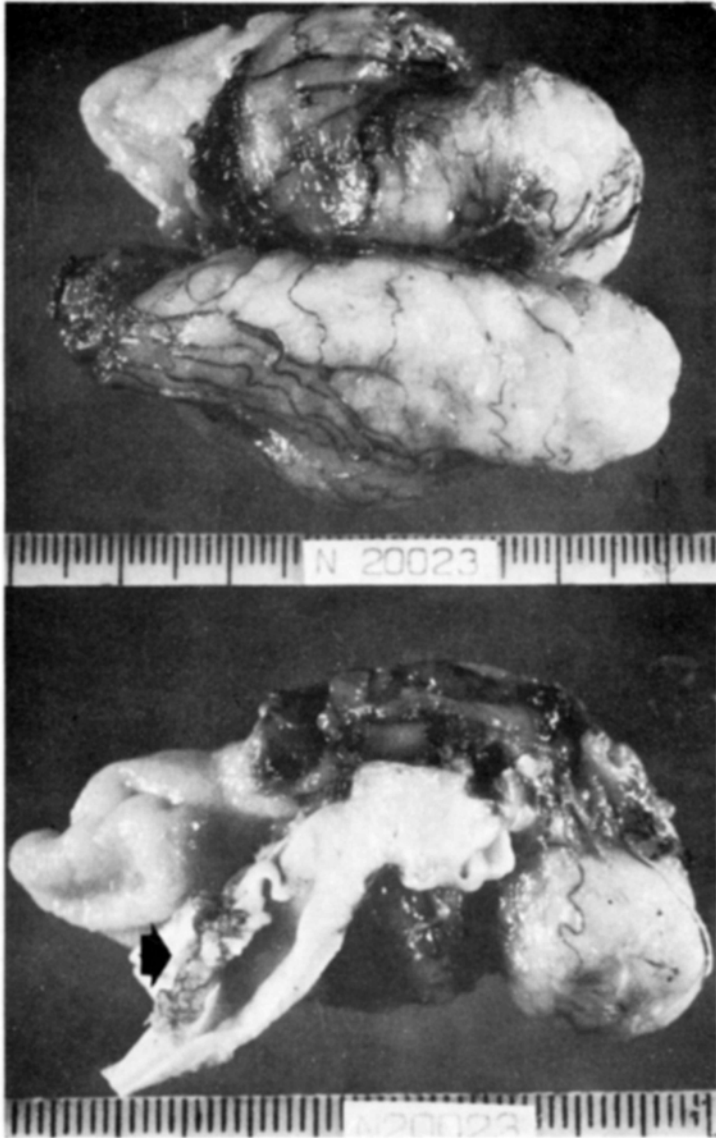


Fig. 2 — Caso FPX. No alto, face superior dos hemisférios cerebrais: o cérebro é pequeno e a superfície cortical mostra quase ausência completa dos giros. Em baixo, corte sagital do encéfalo: o tronco encefálico é extremamente reduzido de tamanho, há agnesia cerebelar e o teto do IV ventrículo contém somente plexo coróide (seta).

2). A medula espinhal não foi examinada. Para o exame histológico foram retirados vários fragmentos dos hemisférios cerebrais, tronco encefálico e da membrana que revestia o teto do IV ventrículo. Após processamento para inclusão em parafina foram obtidos cortes de 7 micra de espessura e corados pela hematoxilina-eosina, Nissl, Weil-Weigert e Holzer. O estudo microscópico mostrou córtex cerebral constituído de neurônios geralmente pequenos, de padrão uniforme, com citoplasma escasso, formando faixa densamente celular, mas com estratificação relativamente definida em 6 camadas (Fig. 3). Algumas regiões corticais exibiam perda neuronal de grau variável, com apagamento da estratificação, chegando às vezes ao desaparecimento completo das camadas corticais (Fig. 3). Em correspondência à perda neuronal observava-se astrocitose fibrilar. O hipocampo, em toda a sua extensão,

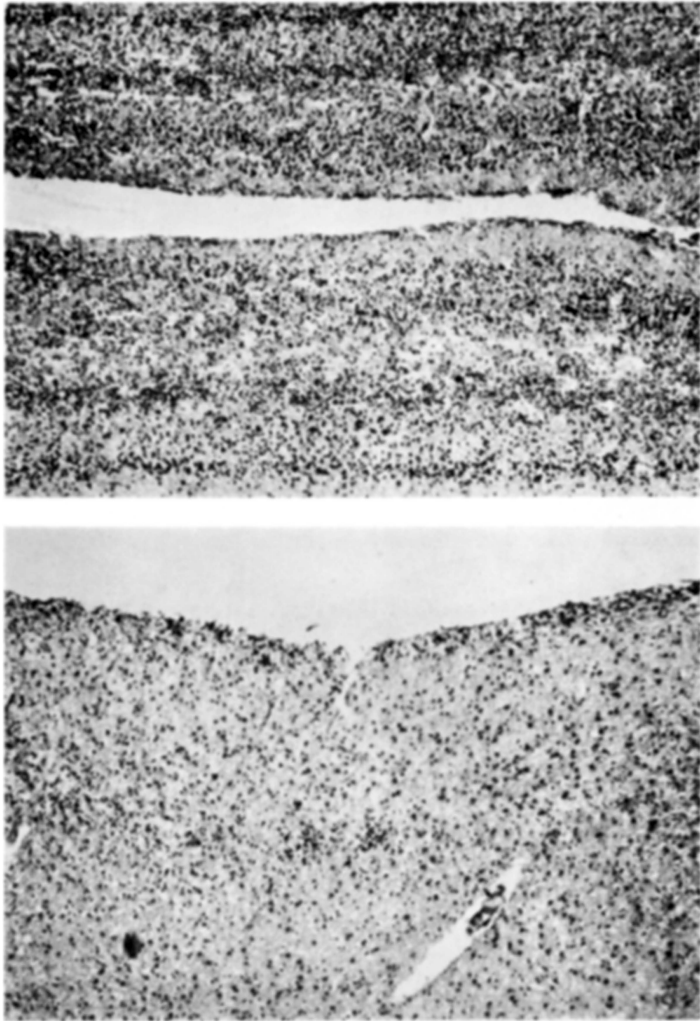


Fig. 3 — Caso FPX. No alto, córtex temporal relativamente preservado, com estratificação em 6 camadas (Hematoxilina-Eosina, 100×). Em baixo, córtex cerebral com perda neuronal intensa, desaparecimento das camadas corticais e astrocitose fibrilar (Hematoxilina-Eosina, 100×).

exibia despopulação neuronal completa e astrocitose fibrilar. A substância branca dos hemisférios cerebrais, embora de espessura reduzida, mostrava-se relativamente preservada exceto em relação às áreas corticais despovoadas, onde notava-se astrocitose fibrilar. Não se evidenciaram heterotopias. A matriz germinativa subependimária formava faixa delgada e descontínua, bem como ninhos celulares sob o epêndima, por vezes estendendo-se em torno de vasos sanguíneos e na substância branca adjacentes. Havia perda parcial do epêndima em alguns locais com formação de túbulos pequenos revestidos por epitélio ependimário no tecido nervoso subjacente. Os núcleos da base e a cápsula interna não foram identificados. O tálamo e o mesencéfalo não mostraram alterações morfológicas evidentes exceto pela redução de tamanho e presença de astrocitose fibrilar na base do mesencéfalo. A ponte era bastante reduzida de tamanho, sendo constituída em sua maior parte pelo tegmento. A base da ponte mostrava-se delgada, sem os núcleos pontinos, as fibras transversais e os pedúnculos cerebelares médios, notando-se apenas astrocitose fibrilar. O bulbo era também muito pequeno, sem os núcleos olivar inferior e arqueados bem como os pirâmides. A membrana que revestia o teto do IV ventrículo era formada por tecido conjuntivo fibroso frouxo ricamente vascularizado, em continuidade com plexo coróide de aspecto normal.

COMENTÁRIOS

O caso ora relatado de agenesia do cerebelo, como três dos seis descritos na literatura^{17,30,38}, acometeu recém-nascido que sobreviveu 39 horas. Dos três restantes, dois eram natimortos^{15,26} e um afetou criança de 4 meses, o de maior sobrevida na literatura³⁷. Além da agenesia do cerebelo o presente caso mostrou hipoplasia do tronco encefálico, com agenesia das estruturas originadas da placa alar do rombencéfalo^{6,14,24}; ausência dos núcleos da base da ponte, das fibras pontocerebelares, dos pedúnculos cerebelares médios dos núcleos olivar inferior e arqueados. Dos 6 casos de agenesia do cerebelo previamente relatados, em dois o tronco encefálico era macroscopicamente normal^{26,38}, em um havia hipoplasia da ponte³⁰, em dois a ponte estava ausente^{15,37} e um caso não foi estudado detalhadamente¹⁷. Aliás, hipoplasia acentuada ou agenesia da ponte podem também ser identificadas em casos de hipoplasia grave, quase total, do cerebelo^{2,9,16,44,54}.

Cinco dos seis casos de agenesia do cerebelo registrados na literatura exibiam outras malformações envolvendo o SNC, como hidrocefalia^{15,26,37,38}, espinha bifida³⁷, meningoencefalocelo occipital³⁰, grande cisto aracnoide cerebral²⁶ e agenesia do corpo caloso e septo pelúcido²⁶. Microcefalia e agiria foram encontradas apenas no caso em estudo. Microcefalia é observada praticamente em todos os casos da síndrome de lissencefalia caracterizada, entre outros achados, por agiria, feições faciais características e alterações cromossômicas frequentes^{1,4,11-13,22,35,55}. Apesar de agenesia do cerebelo não ter sido relatada nos vários tipos da síndrome de lissencefalia, a variante cérebro-cerebelar¹² se aproxima bastante do presente caso, diferindo quase que apenas pela presença do cerebelo (embora hipoplásico naquela variante).

Malformações graves em outros órgãos foram notadas somente num dos 6 casos de agenesia do cerebelo publicados na literatura³⁰, mas em nenhum deles há descrição de deformidades das extremidades e pavilhões auriculares. Alterações semelhantes envolvendo as extremidades e os pavilhões auriculares bem como microcefalia e anomalias cerebelares diversas foram relacionadas com certa frequência em casos de trissomia 13 - 15 e 18^{29,46,48,53}. Embora agenesia do cerebelo não tenha sido identificada entre as anomalias cerebelares encontradas em casos de trissomias e não tenha sido realizado o cariótipo na paciente em estudo, o espectro de malformações presentes no caso ora estudado sugere a possibilidade da atuação de anomalias cromossômicas como fatores etiológicos como já assinalado para a síndrome de lissencefalia. Outra possibilidade é a de que as alterações das extremidades e pavilhões auriculares não sejam defeitos primários mas representem deformidades relacionadas com a postura fetal intra-uterina.

Um último aspecto que deve ser discutido é quanto à época do aparecimento das malformações encefálicas no presente caso. A agenesia do cerebelo e dos núcleos pontinos, olivar inferior e arqueados sugere que o processo deve ter-se iniciado por volta do segundo mês de vida fetal, já que estas estruturas se originam da placa alar do rombencéfalo a partir do segundo mês de vida intra-uterina^{6,14,24}. As malformações encontradas nos hemisférios cerebrais indicam também que o processo possa ter iniciado aí no mesmo período. De fato, as estruturas ausentes, quais sejam, o bulbo

e trato olfatório, o corpo caloso, o fórnix, os corpos mamilares e os núcleos da base, formam-se entre o início do segundo e ao longo do terceiro mês fetal, os núcleos da base sendo as primeiras a se constituírem — início do segundo mês — e o bulbo e trato olfatório as últimas — entre o terceiro e quarto mês^{28,33}. A falta praticamente total dos giros cerebrais é compatível também a essa cronologia. No final do segundo mês de vida fetal surge a matriz germinativa subependimária e, a partir de proliferação e migração celular, inicia-se a formação do córtex cerebral³³. É possível, portanto, que neste período — por volta do segundo mês fetal — tenha havido hipoplasia grave ou destruição precoce da matriz germinativa, levando a redução importante da produção de neurônios destinados ao córtex cerebral, conforme proposto para os casos de microcefalia familiar^{39,49}. Finalmente, a perda neuronal de grau variável em algumas regiões corticais e completa no hipocampo, acompanhada de astrocitose fibrilar indica, nestes locais, processo decorrente de isquemia e/ou hipoxemia cerebral em período mais tardio da gestação, embora a falta de informes clínicos não permita maiores conclusões.

REFERÊNCIAS

1. van Allen M, Clarren SK — A spectrum of gyral anomalies in Miller-Dieker (lissencephaly) syndrome. *J Pediatr* 102:569, 1983.
2. Anton G, Zingerle H — Genaue Beschreibung eines Falles von beiderseitigem Kleinhirnmangel. *Arch f Psychiatr* 54:8, 1914.
3. Baker RC, Graves GO — Cerebellar agenesis. *Arch Neurol Psychiatr* 25:548, 1931.
4. Bordarier C, Robain O, Rethoré M-O, Dulac O, Dhellemes C — Inverted neurons in agyria: a Golgi study of a case with abnormal chromosome 17. *Hum Genet* 73:374, 1986.
5. Borrell H — Ein in den Hemisphären und dem Wurm hochgradig defektes Kleinhirn. *Arch Psychiatr Nervenkr* 15:268, 1884.
6. Brun R — Zur Kenntnis der Bildungsfehler des Kleinhirns. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1:61; 2:48, 1917.
7. Büsing CW — Agyrie und Hydrocephalus internus eines Neugeborenen als Hemmungsmisbildung. *Zbl Allg Path* 99:120, 1959.
8. Cohen I — Agensis of the cerebellum (verified by operation). *J Mt Sinai Hosp* 8:441, 1942.
9. Combette M — Absence complète du cervelet, des pédoncules postérieurs et de la protubérance cérébrale chez une jeune fille morte dans sa onzième année. *Bull Soc Anat Paris* 5:148, 1831.
10. Dietrich A (1914), in Brun R (1917).
11. Dobyns WB, Stratton RF, Parke JT, Greenberg F, Nussbaum RL, Ledbetter DH — Miller-Dieker syndrome: lissencephaly and monosomy 17p. *J Pediatr* 102:552, 1983.
12. Dobyns WB, Gilbert EF, Opitz JM — Letter to the editor: further comments on the lissencephaly syndromes. *Am J Med Genet* 22:197, 1985.
13. Dobyns WB, Kirkpatrick JB, Hittner HM, Roberts RM, Kretzer FL — Syndromes with lissencephaly. II: Walker-Warburg and cerebro-oculo-muscular syndromes and a new syndrome with type II lissencephaly. *Am J Med Genet* 22:157, 1985.
14. Essick CR — The development of the nuclei pontis and the nucleus arcuatus in man. *Am J Anat* 13:25, 1912.
15. Fara FJ, Foss HG, Philipp EA — Transabdominal encephalocentesis in a case of congenital hydrocephalus. *Am J Obst Gynec* 67:158, 1954.
16. Ferrier D — The Functions of the Brain. Smith & Elder, London, 1886.
17. Flechsig PE — Plan des menschlichen Gehirns. Veit, Leipzig, 1883.

18. Freeman W — Microcephaly and diffuse gliosis: a clinico-pathological study of four cases. *Brain* 50:188, 1927.
19. Fusari R — Caso di mancanza quasi totale del cervelletto. *Mem Accad Sc Bologna* 2:643, 1891.
20. Greenfield JG, Wolfsohn JM — Microcefalia vera: a study of two brains illustrating the agyric form and the complex microgyric form. *Arch Neurol Psychiat* 33:1296, 1935.
21. Gross H, Kaltenböck E — Über eine Mikrencephalia vera mit Fehlbildung und ubiquitärer Laminärschädigung der Grosshirnrinde. *W r Z f Nervenheilk* 17:324, 1960.
22. Heggie P, Grossniklaus HE, Roessmann U, Chou SM, Cruse RP — Cerebro-ocular dysplasia-muscular dystrophy syndrome: report of two cases. *Arch Ophthalmol* 105:520, 1987.
23. Holtzman M, Arél C — Cerebellar agenesis: case report. *Harefuah* 104:18, 1983.
24. Koster S — Two cases of hypoplasia ponto-neocerebellaris. *Acta Psychiatr Neurol* 1:47, 1926.
25. Kramer W — Dysgenetic gliosis of the brain: a case of macrogyria. *J Neuropath Exp Neurol* 15:471, 1956.
26. Larroche JC — Malformations of the nervous system. In Hume Adams J, Corsellis JAN, Duchon LW (eds): *Greenfield's Neuropathology*. Ed 4. Edward Arnold, London, 1984.
27. Leyden E — Über Hydromyelus und Syringomyelie. *Virchows Arch Path Anat* 68:1, 1876.
28. Llorca FO, Fonolla AJP, Garcia FA — Morfogénesis de los tubérculos mamilares (corpora mamillaria). *Arch Neurobiol* 40:139, 1977.
29. Marsch W, Gropp A, Rothhauwe HW — Chromosomen-anomalien bei Missbildungssyndromen (sog. D- und E-Trisomie-Syndrom). *Virchows Arch Path Anat* 338:111, 1964.
30. Matsuyama M — A seriously deformed child with defect of cerebellum and kidneys. *Acta Path Jap* 17:1, 1967.
31. Monakow C von — Biologisches und morphologisches über die Microcephalia vera. *Schweiz Arch Neurol Psychiat* 18:3, 1926.
32. Ostertag B — Die erbbiologische Beurteilung angeborener Miss- und Fehlbildungen und die Frage gegenseitiger Abhängigkeit. *Verh Dtsch Orthop Ges* 31:30, 1936.
33. Ostertag B — Grundzüge der Entwicklung und Fehlentwicklung: die formbestimmenden Faktoren. In Lubarsch O, Henke F, Rössle R (eds): *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*. Springer, Berlin, 1956, Band 13, Teil 4, pg 283-362.
34. Ostertag B — Die Einzelformen der Verbildungen (einschliesslich Syringomyelie). In Lubarsch O, Henke F, Rössle R (eds): *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*. Springer, Berlin, 1956, Band 13, Teil 4, pg 522-526.
35. Pagon RA, Clarren SK, Milam DF Jr, Hendrickson AE — Autosomal recessive eye and brain anomalies: Warburg syndrome. *J Pediatr* 102:542, 1983.
36. Pintos CM, Celle RA, Frugoni EA — Encefalopatía congénita por agenesia del cerebello en un prematuro. *Arch Ped Uruguay* 14:728, 1943.
37. Priestley DP — A case of complete absence of the cerebellum. *Lancet* 2:1302, 1920.
38. Riccardi VM, Marcus ES — Congenital hydrocephalus and cerebellar agenesis. *Clin Gen* 13:443, 1978.
39. Robain O, Lyon G — Les microencéphalies familiales par malformation cérébrale: étude anatomoclinique. *Acta Neuropath* 20:96, 1972.
40. Ross JJ, Frias JL — Microcephaly. In Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology*. North-Holland, Amsterdam, 1977. Vol 30, Part 1, pg 507-524.
41. Rubinstein HS, Freeman W — Cerebellar agenesis. *J Nerv Ment Dis* 92:489, 1940.

42. Rudel J, Warzok R, Schreiber D, Eulitz R — Zur Agyrie des Grosshirns: eine klinisch-pathologische Studie. *Zbl Allg Pathol. Pathol Anat* 126:81, 1982.
43. Spiller WG — Four cases of cerebellar disease (one autopsy) with reference to cerebellar hereditary ataxia. *Brain* 19:588, 1896.
44. Sternberg C — Ueber vollständigen Defekt des Kleinhirnes. *Verh Dtsch Path Gesellsch* 15:353, 1912.
45. Stewart RM — Cerebellar agenesis. *J Mental Sci* 102:67, 1956.
46. Sumi SM Brain malformations in the trisomy 18 syndrome. *Brain* 93:821, 1970.
47. Tennstedt A — Kleinhirnaplasie beim Erwachsenen. *Zbl Allg Path Path Anat* 107:301, 1965.
48. Terplan KL, Sandberg AA, Aceto TJr — Structural anomalies in the cerebellum in association with trisomy. *J Am Med Assoc* 197:557, 1966.
49. Thurel R, Gruner JE — La microcéphalie de type Monakow. *Rev Neurol* 102:98, 1960.
50. Verdelli A (1874) in Stewart RM (1956).
51. Vogt H, Astwazaturow M — Ueber angeborene Kleinhirnerkrankungen mit Beiträgen zur Entwicklungsgeschichte des Kleinhirns. *Arch Psychiat Nervenkr* 49:75, 1912.
52. Vuia O — Congenital spongy degeneration of the brain (van Bogaert-Bertrand) associated with micrencephaly and ponto-cerebellar atrophy (contributions to the pathology of glial dystrophy of intrauterin origin). *Neuropädiatrie* 8:73, 1977.
53. Warkany J, Passarge E, Smith LB — Congenital malformations in autosomal trisomy syndromes. *Am J Dis Child* 112:502, 1966.
54. Warrington WB, Monsarrat K — A case of arrested development of the cerebellum and its peduncles with spina bifida and other developmental peculiarities in the cord. *Brain* 25:444, 1902.
55. Whitley CB, Thompson TR, Mastro AR, Gorlin RJ — Warburg syndrome: lethal neurodysplasia with autosomal recessive inheritance. *J Pediatr* 102:547, 1983.