

# MALFORMAÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

## ANÁLISE DE 157 NECRÓPSIAS PEDIÁTRICAS

LÚCIA DE NORONHA<sup>1</sup>, FABIOLA MEDEIROS<sup>2</sup>, VANESSA DELLO MÔNACO MARTINS<sup>2</sup>,  
GILBERTO ANTUNES SAMPAIO<sup>3</sup>, MARIA JOSÉ SERAPIÃO<sup>4</sup>,  
GILDA KASTIN<sup>5</sup>, LUIZ FERNANDO BLEGGI TORRES<sup>6</sup>

---

RESUMO - As malformações do sistema nervoso central (SNC) têm sido relatadas como de alta prevalência, acometendo 5 a 10 crianças para 1000 nascidos vivos. Estudamos a frequência das malformações do SNC em 5837 necrópsias pediátricas realizadas no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas-UFPR, entre 1960 e 1995. Encontraram-se 157 malformações do SNC, correspondendo a 2,69% das necrópsias. As malformações mais comuns foram os defeitos do tubo neural (61%), incluindo 47 anencefalias e 45 casos classificados no grupo das mielocelocefalias. As anomalias da vesícula prosencefálica foram responsáveis por 8% das malformações encefálicas, havendo sete casos de holoprosencefalia. Em 3%, as alterações ocorreram na fossa posterior, com três malformações de Arnold-Chiari. No presente estudo, os índices de mortalidade por malformações do SNC foram mais altos no período neonatal.

PALAVRAS-CHAVE: malformação, sistema nervoso central, necrópsia.

### Malformations of the central nervous system: analysis of 157 pediatric autopsies

ABSTRACT - The malformations of the central nervous system affect about 5 to 10 children per 1000 births. We studied the central nervous system malformations in 5837 pediatric autopsies performed in the Sector of Anatomic Pathology, Hospital de Clínicas-UFPR, between 1960 and 1995. There were 157 central nervous system malformations (2.69%), the commonest were neural tube defects (61%): 47 cases of anencephaly and 45 cases classified in the group of myeloencephalocoles. The anomalies of the prosencephalic evagination corresponded to 8% of all central nervous system malformations, with seven cases of holoprosencephaly. Posterior fossa malformations occurred in 3%, with three cases of Arnold-Chiari. In the present study, the mortality rate due to central nervous system malformations was higher in the neonatal period.

KEY WORDS: malformation, central nervous system, autopsy.

---

As malformações do sistema nervoso central (SNC) têm alta prevalência, atingindo de 5 a 10 para 1000 nascidos vivos<sup>1</sup>. O encéfalo é afetado com maior frequência que os outros órgãos durante a vida intra-uterina devido à sua formação complexa e prolongada, tornando-se suscetível a anomalias de desenvolvimento por um longo período, que vai da 3ª a 16ª semana<sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup>Professora Assistente, Departamento de Patologia Médica, Universidade Federal do Paraná (UFPR); <sup>2</sup>Acadêmica de Medicina e Estagiária da Unidade de Patologia Pediátrica e Perinatal, Serviço de Anatomia Patológica, Hospital de Clínicas (HC), UFPR; <sup>3</sup>Professor Assistente, Chefe do Departamento de Patologia Médica, UFPR; <sup>4</sup>Professora Visitante, Departamento de Patologia Médica, UFPR; <sup>5</sup>Professora Aposentada, UFPR; homenagem póstuma; <sup>6</sup>Professor Titular, Departamento de Patologia Médica, Chefe do Serviço de Anatomia Patológica, HC, UFPR. Aceite: 29-maio-2000.

O objetivo deste estudo é determinar a frequência das malformações do SNC nas necrópsias pediátricas realizadas no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas de Curitiba no período de 1960 a 1995. Ênfase é dada na relação da malformação com a causa do óbito e na classificação das sequências malformativas.

## MÉTODOS

### *Casuística*

Utilizou-se como fonte de dados o Banco de Necrópsias da Unidade de Patologia Perinatal e Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná em Curitiba, com 5743 necrópsias realizadas no período de 1960 a 1995.

A faixa etária variou entre 20 semanas de gestação a 14 anos de idade. Os pedidos de necrópsia encontravam-se preenchidos com dados como identificação, datas de internação e óbito e história clínica completa.

### *Método*

Em todos os casos procedeu-se ao estudo necroscópico completo com exame externo detalhado e medidas antropométricas. O exame interno foi realizado com a evisceração do bloco de necrópsia. Todos os órgãos e sistemas foram dissecados, sendo colhidas amostras para a análise microscópica e elaboração do laudo final correlacionando-se aspectos morfológicos e clínicos<sup>3</sup>.

As crianças foram classificadas em grupos etários:

- natimortos: aqueles que tiveram morte intra-uterina;
- neomortos: aqueles que nasceram vivos e foram a óbito em qualquer período até o 28º dia de vida, prematuros ou não;
- lactentes: crianças que foram a óbito no período compreendido entre o 29º dia de vida e 11 meses de idade;
- pré-escolares: crianças que foram a óbito entre 1 ano a 6 anos e 11 meses de idade;
- escolares: crianças que foram a óbito entre 7 a 14 anos e 11 meses de idade;

As malformações foram classificadas segundo o desenvolvimento embrionário do sistema nervoso central<sup>2,4,5</sup>:

- defeitos do tubo neural: anencefalia, grupo das mielocelofaloceloses (encefalocelose, mielocelose, meningocele e espinha bífida) e inencefalia;
- defeitos da vesícula prosencefálica: holoprosencefalia, agenesia de corpo caloso ou de septo pelúcido e arinencefalia;
- malformações de tronco e cerebelo: malformações de Arnold Chiari e Dandy-Walker;
- falhas na neurogênese: macrocefalia, microcefalia e micropoligiria;
- hidrocefalia congênita: neste estudo consideraram-se apenas as hidrocefalias resultantes da estenose congênita do aqueduto de Sylvius e aquelas de causa indeterminada; foram excluídas as hidrocefalias relacionadas a infecções ou hemorragias do SNC;

A relação da malformação com o óbito foi caracterizada em três graus após a análise dos dados clínicos e dos dados obtidos nas necrópsias:

Grau I - Malformação do SNC diretamente relacionada com o óbito: a malformação do SNC teve atuação significativa no processo do óbito, podendo ou não estar associada a alterações sistêmicas ou maternas.

Grau II - Malformação SNC é parte integrante de um espectro de malformações múltiplas que causaram o óbito: a malformação do SNC fazia parte de uma síndrome congênita ou associava-se a malformações de outros órgãos que em conjunto causaram o óbito.

Grau III - Malformação SNC com pouca atuação no óbito: a malformação do SNC não influenciou de maneira significativa o óbito.

As malformações do SNC foram avaliadas em relação ao sexo, à faixa etária, ao desenvolvimento embrionário do SNC, à sequência malformativa, à associação com malformações de outros órgãos ou síndromes congênicas e sua relação com o processo do óbito.

A análise estatística utilizou o teste do qui-quadrado e o nível de significância adotado foi 5%.

## RESULTADOS

Das 5837 necrópsias avaliadas, foram evidenciadas 1202 malformações congênicas e entre estas 157 malformações do SNC. A frequência de malformações congênicas correspondeu a 20,59%

no total de necrópsias. As malformações do SNC representaram 13,07% das malformações. A frequência das malformações do SNC foi 2,69% do total de necrópsias.

A Tabela 1 mostra a divisão em grupos etários, as malformações do SNC foram mais prevalentes entre os neomortos ( $p < 0,05$ ). A densidade de óbitos, definida como a concentração de necrópsias com malformação do SNC no período de tempo compreendido em cada grupo etário, foi maior nos neomortos, conforme se segue:

- natimortos: compreendem 280 dias, a densidade de 54 malformações do SNC corresponde a 0,193;
- neomortos: compreendem 28 dias, a densidade de 69 malformações do SNC corresponde a 2,464;
- lactentes, pré-escolares e escolares: compreendem 10.128 dias, a densidade de 34 malformações do SNC corresponde a 0,003.

A Tabela 2 evidencia a distribuição por sexo em cada grupo etário. O sexo feminino predominou entre as malformações do SNC com 54% dos casos ( $p < 0,05$ ).

A Tabela 3 mostra a distribuição das malformações classificadas segundo o desenvolvimento embrionário do SNC nos grupos etários. Os defeitos do tubo neural foram os mais frequentes (61%), entre estes, a anencefalia (Fig 1). A hidrocefalia, isolada ou associada, constituiu o tipo de malformação mais observado (Fig 1).

As lesões pertencentes ao grupo das mieloencefalocelos compreendiam dez encefalomeningocelos, nove mielomeningocelos, cinco meningoceles, três espinhas bífidas e três raquisquis cranio-medulares. Em cinco casos a anencefalia estava associada com malformações do grupo das mieloencefalocelos.

Das 49 hidrocefalias, 30 (61,22%) ocorreram isoladamente, destas 21 correspondiam a hidrocefalias idiopáticas e nove resultaram da estenose congênita do aqueduto de Sylvius (Tabela 3, Fig 1). A associação de hidrocefalia com o grupo das mieloencefalocelos foi observada em 17 casos, nos quais a hidrocefalia foi classificada como defeito do tubo neural. Dois casos de hidrocefalias

*Tabela 1. Número e porcentagem de casos com ou sem malformação do SNC entre 5837 óbitos por grupo etário.*

	Com MF		Sem MF		Total	p
	N	%	N	%		
Natimorto	54	34,39	1870	32,92	1924	> 0,05
Neomorto	69	43,95	2005	35,30	2074	< 0,05
Lactente, pré-escolar, escolar	34	21,66	1805	31,78	1839	<0,05
Total	157	100	5680	100	5837	-

N, número absoluto; %, porcentagem; MF, malformação do SNC.

*Tabela 2. Número e porcentagem de casos com malformação do SNC por sexo e grupo etário.*

Grupo etário	Masculino		Feminino		Total	
	N	%	N	%	N	%
Natimorto	23	42,59	31	57,41	54	100
Neomorto	30	43,48	39	56,52	69	100
Lactente, pré-escolar, escolar	19	55,88	15	44,12	34	100
Total	72	45,86	85	54,14	157	100

N, número absoluto; %, porcentagem.

Tabela 3. Número e porcentagem de casos com malformação do SNC classificadas de acordo com o desenvolvimento embrionário do SNC e em relação ao grupo etário.

Tipo de lesão	NM		RN		L,PE,E		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Tubo neural	44	81,48	42	60,87	10	29,41	96	61,15
Hidrocefalia isolada	09	16,67	06	8,70	15	44,12	30	19,48
Prosencéfalo	-	-	09	13,04	03	8,82	12	7,64
Neurogênese	01	1,85	05	7,25	03	8,82	09	5,73
Tronco e cerebelo	-	-	05	7,25	-	-	05	3,18
Não classificados e associações	-	-	02	2,90	03	8,82	05	3,18
Total	54	100	69	100	34	100	157	100

NM, natimortos; RN, neomortos; L,PE,E, lactentes, pré-escolares e escolares; N, número absoluto; %, porcentagem.

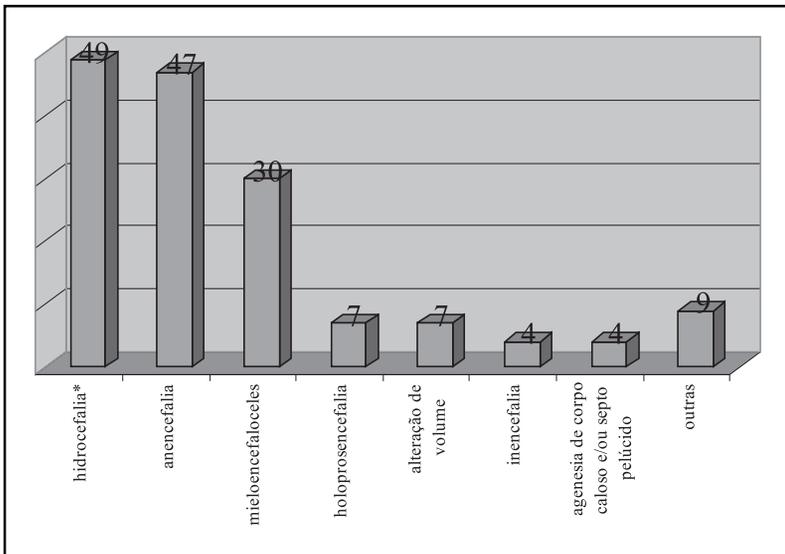


Fig 1. Tipos de malformações do SNC observados em 157 necrópsias com malformações do SNC. \*compreende as hidrocefalias isoladas ou associadas a outras malformações do SNC.

estavam relacionadas à agenesia do septo pelúcido, consideradas no grupo dos defeitos da vesícula prosencefálica.

Das cinco malformações de tronco e cerebelo, três constituíram malformações de Arnold-Chiari, um caso correspondia à malformação de Dandy-Walker. Em um caso a classificação não foi possível. As malformações de Arnold-Chiari associavam-se a mielomeningocele.

Das 157 malformações do SNC, 64 (40,76%) associavam-se a malformações de outros órgãos e sistemas, havendo 30 síndromes congênitas (Tabela 4).

A Tabela 5 demonstra a relação da malformação do SNC com o processo de óbito nos grupos etários, constatando-se que na maioria dos casos estudados, a malformação do SNC relaciona-se diretamente com o óbito.

Tabela 4. Número e porcentagem de casos com malformação do SNC por grupo etário em relação a associação com outras malformações.

Grupo etário	Isolada		Associação		Síndrome		p
	N	%	N	%	N	%	
Natimorto	23	42,59	25	46,30	06	11,11	> 0,05
Neomorto	21	30,43	30	43,48	18	26,09	> 0,05
Lactente, pré-escolar, escolar	19	55,88	09	26,47	06	17,65	> 0,05
Total	63	40,13	64	40,76	30	19,11	-

N, número absoluto; %, porcentagem.

Tabela 5. Número e porcentagem de casos com malformação do SNC por grupo etário e em relação com o óbito.

Grupo etário	Grau I		Grau II		Grau III		p
	N	%	N	%	N	%	
Natimorto	40	74,07	12	22,22	02	3,70	> 0,05
Neomorto	45	65,22	14	20,29	10	14,49	> 0,05
Lactente, pré-escolar, escolar	27	79,10	03	8,82	04	11,76	> 0,05
Total	112	71,34	29	18,47	16	10,19	-

Grau I, malformação SNC diretamente relacionada com o óbito; Grau II, malformação SNC parte de um espectro de malformações múltiplas que causaram o óbito; Grau III, malformação SNC com atuação pouco significativa no óbito; N, número absoluto; %, porcentagem.

## DISCUSSÃO

As malformações congênicas representam uma importante causa de morbimortalidade perinatal em todo o mundo. Na Índia, as malformações congênicas são responsáveis por 8% da mortalidade perinatal<sup>6</sup>. Nesta casuística, em 70% dos casos a malformação do SNC estava diretamente relacionada ao óbito (Tabela 5). Com o controle de outros fatores ligados a mortalidade perinatal, como infecções intra-uterinas e afecções maternas, as malformações congênicas têm suscitado maior atenção, criando a necessidade de estudos mais abrangentes sobre malformações<sup>7</sup>.

As descrições de grandes séries de malformações compreendem a revisão de registros, investigações clínicas ou estudos de autópsias. Em vários países, como o Brasil, a revisão de registros é limitada pela notificação pouco criteriosa das doenças. Os resultados das autópsias refletem a prevalência das malformações com precisão semelhante às investigações clínicas. Entretanto, quando se trata de malformações do SNC, a autópsia fornece detalhes que estudos clínicos, mesmo utilizando métodos avançados de imagem, não poderiam proporcionar<sup>8</sup>.

### Frequência das malformações

Do total de necrópsias avaliadas, 20,59% apresentavam malformações congênicas e 2,69%, malformações do SNC. Estudos clínicos como o realizado por Verma et al.<sup>7</sup> encontram uma prevalência menor de malformações do SNC, correspondendo a 3,6% ao nascimento e primeira semana de vida. Neste estudo, as malformações do SNC foram o tipo mais comum de malformação, representaram 13,07% das malformações em geral, assemelhando-se aos dados relatados em investigações clínicas que variam de 13 a 35%<sup>6,7,9</sup>. Odelowo et al.<sup>8</sup> afirmam que as malformações do SNC são as segundas mais frequentes, com 6,69% das malformações. Queisser et al.<sup>10</sup>, utilizando métodos de diagnóstico pré-natal por imagem relatam que as malformações do SNC acometem 69% das crianças com anomalias do desenvolvimento.

### *Distribuição por faixa etária*

As malformações do SNC foram mais frequentes entre os neomortos ( $p < 0,05$ ) conforme mostra a Tabela 1. Verma et al.<sup>7</sup> afirmam que as malformações do SNC são mais frequentes nos natimortos. No estudo realizado por Sobaniec et al.<sup>11</sup>, os neomortos predominaram, representando 64% das crianças com malformações do SNC; entretanto estes autores não incluíram os natimortos.

A densidade de óbitos em cada grupo etário indica o período de desenvolvimento com maior mortalidade em decorrência das malformações do SNC. Há maior densidade no período perinatal (natimortos e neomortos), havendo poucos óbitos entre lactentes, escolares e pré-escolares. Comparados com os natimortos, os neomortos apresentam densidade maior (2,46), sugerindo que o ambiente intra-uterino pode desempenhar um papel protetor nas crianças com malformação do SNC, correspondendo o período neonatal ao de maior suscetibilidade ao óbito. Kalter<sup>12</sup> relata que a mortalidade no período neonatal por malformações congênicas corresponde ao dobro da observada nos natimortos.

A Tabela 3 relaciona a faixa etária com as malformações do SNC classificadas de acordo com o desenvolvimento embrionário, mostrando que os defeitos do tubo neural são mais frequentes entre os natimortos (81%), seguidos pelos neomortos (61%). A hidrocefalia como malformação isolada ocorre mais entre os lactentes, pré-escolares e escolares (44%), mas comparando-se natimortos e neomortos, são mais comuns nos primeiros (17%). Xiao et al.<sup>13</sup> estudaram apenas natimortos e neomortos, os defeitos do tubo neural predominaram nos natimortos (67%) em relação aos neomortos (33%), assim como a hidrocefalia com 80% e 20%, respectivamente.

### *Distribuição por sexo*

O sexo feminino predominou entre as malformações do SNC com 54,14% dos casos (Tabela 2,  $p < 0,05$ ). Sobaniec et al.<sup>11</sup> também encontraram malformações do SNC com maior frequência no sexo feminino (57%). Quando se analisa os grupos etários da Tabela 2, parece ocorrer inversão da maior frequência de malformações do SNC no sexo feminino entre natimortos e neomortos, para o sexo masculino entre lactentes pré-escolares e escolares. Entretanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa, provavelmente resultado do pequeno número de casos de malformações nas idades mais avançadas.

De acordo com vários relatos da literatura, a maior prevalência no sexo feminino ocorre porque os defeitos de tubo neural, principalmente a anencefalia, que correspondem a maior parcela das malformações do SNC, são mais frequentes nas meninas<sup>1,9,13,14</sup>. Neste estudo, 56% dos defeitos do tubo neural e 61% das anencefalias ocorreram no sexo feminino. Das anencefalias estudadas por Verma et al.<sup>7</sup> 80% eram em meninas. Trimble & Baird<sup>1</sup> afirmam que entre os natimortos a anencefalia é 2,5 vezes mais frequente nas meninas.

### *Distribuição pelo desenvolvimento embrionário do SNC*

Os defeitos do tubo neural foram os mais frequentes, correspondendo a 61% dos casos, seguidos da hidrocefalia congênita com 19% dos casos (Tabela 3). Nas malformações do SNC estudadas por Verma et al.<sup>7</sup> e Xiao et al.<sup>13</sup>, os defeitos do tubo neural predominam com 63% e 73%, seguidos pela hidrocefalia em 30% e 25%, respectivamente. Himmetoglu et al.<sup>9</sup> relatam uma prevalência de 0,27% dos defeitos do tubo neural na população geral.

Observa-se na Tabela 3 que os defeitos do tubo neural predominaram entre os natimortos ( $p < 0,01$ ), e que a hidrocefalia congênita, ao contrário, é mais frequente no grupo dos lactentes, pré-escolares e escolares ( $p < 0,01$ ). Xiao et al.<sup>13</sup> estudaram natimortos e neomortos e relatam que tanto os defeitos do tubo neural como a hidrocefalia foram mais frequentes nos natimortos, com 67,1% e 79,9%, respectivamente.

Koo e Chi<sup>15</sup> afirmam que 51% das hidrocefalias relacionam-se a malformações como estenose congênita do aqueduto de Sylvius e mielocelos, 28% decorrem de infecções, 8% resultam de

hemorragias e 4% não têm causa definida. Nesta casuística, 28 casos de hidrocefalia (57%) correspondiam a malformações do SNC, 21 (43%) eram idiopáticas, sendo que as relacionadas a infecções ou hemorragias foram excluídas.

#### *Associações e síndromes*

Neste estudo, 40% das malformações do SNC estavam associadas a malformações de outros órgãos e sistemas (Tabela 4). Himmetoglu et al.<sup>9</sup>, ao contrário, relatam que 89% das malformações do SNC eram isoladas, assim como 83% das malformações congênitas em geral. Mishira et al.<sup>6</sup>, pesquisando malformações congênitas, encontraram em sua casuística 37% de anomalias múltiplas e 13% de malformações do SNC.

#### *Considerações finais*

O sistema nervoso central corresponde ao local de maior ocorrência de malformações congênitas com alto impacto de mortalidade. Estudos de autópsia sobre malformações fornecem números e porcentagens semelhantes à prevalência em estudos clínicos, mas com maiores detalhes segundo os tipos de malformações e a sua relação com a faixa etária e o sexo. Existe consenso quanto a maior prevalência das malformações do SNC no sexo feminino e a frequência elevada dos defeitos do tubo neural seguidos pelas hidrocefalias congênitas. Apesar das controvérsias da faixa etária em que as malformações do SNC são diagnosticadas, este estudo mostrou que o período neonatal corresponde à fase crítica, com maior densidade de óbitos.

## REFERÊNCIAS

1. Trimble BK, Baird PA. Congenital anomalies of the central nervous system: incidence in British Columbia 1952-72. *Teratology* 1978;17:43-49.
2. Guilbert-Barnes E. Potter's pathology of the fetus and infant. St. Louis: Mosby, 1997:1045-1098.
3. Bleggi-Torres LF. A neuropatologia no transplante de medula óssea. Tese. Curitiba: 1998.
4. Wigglesworth JS. Perinatal pathology. 2 Ed. Malden: Saunders, 1996:222-230.
5. Roessmann U. Congenital malformations. In Duckett S. Pediatric neuropathology, 4 Ed. Malvern: Williams & Wilkins, 1995:123-148.
6. Mishra PC, Baveja R. Congenital malformations in the newborn: a prospective study. *Indian Pediatr* 1989;26:32-35.
7. Verma M, Chhatwal J, Singh D. Congenital malformations: a retrospective study of 10,000 cases. *Indian J Pediatr* 1991;58:245-252.
8. Odelowo EOO, Adedoyin MA, Anjorin AS, Fakeye OO. Pattern of congenital malformations in Nigerian children. *Int Surg* 1991; 76:43-48.
9. Himmetoglu O, Tiras MB, Gursoy R, Karabacak O, Sahin I, Onan A. The incidence of congenital malformations in a Turkish population. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 55:117-121.
10. Queisser Luft A, Stopfkuchen H, Stolz G, Schlaefer K, Merz E. Prenatal diagnosis of major malformations: quality control of routine ultrasound examinations based on a five-year study of 20,248 newborn fetuses and infants. *Prenat Diagn* 1998; 18:567-576.
11. Sobaniec LM, Sobaniec W, Sulkowska M, Sulkowski S, Kuak W. Morphologic analysis of congenital central nervous system malformations in children from the first of life dying in the years 1986-1990. *Pol Merkuriusz Lek* 1996;1:334-336.
12. Kalter H. Five-decade international trends in the relation of perinatal mortality and congenital malformations: stillbirth and neonatal death compared. *Int J Epidemiol* 1991;20:173-179.
13. Xiao KZ, Zhang ZY, Su YM, et al. Central nervous system congenital malformations, especially neural tube defects in 29 provinces, metropolitan cities and autonomous regions of China: Chinese Birth Defects Monitoring Program. *Int J Epidemiol* 1990;19:978-982.
14. Granroth G, Hakama M, Saxén L. Defects of the central nervous system in Finland: I. Variations in time and space, sex distribution, and parental age. *Br J Prev Soc Med* 1977;31:164-170.
15. Koo H, Chi JG. Congenital hydrocephalus: analysis of 49 cases. *J Korean Med Sci* 1991;6:287-298.