

ASPECTOS CLÍNICOS EM 16 PACIENTES COM DIAGNÓSTICO TOMOGRÁFICO DE ESQUIZENCEFALIA*

Maria do Carmo de Souza Rodrigues¹, Alexandra Maria Vieira Monteiro², Juan Clinton Llerena Junior³, Alexandre Ribeiro Fernandes⁴

Resumo **OBJETIVO:** Correlacionar o quadro clínico de um grupo de crianças com diagnóstico tomográfico de esquizencefalia com a extensão e localização das fendas. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Estudo retrospectivo de prontuários do arquivo dos serviços de Neurologia e Genética Médica do Instituto Fernandes Figueira e Hospital Municipal Jesus, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, no período de 2000 a 2003. Foram incluídos 16 pacientes, nove do sexo feminino e sete do sexo masculino, com diagnóstico tomográfico de esquizencefalia e analisados quanto a aspectos da tomografia computadorizada, desenvolvimento neuropsicomotor, déficit motor e cognitivo e epilepsia. **RESULTADOS:** Predominaram as fendas bilaterais em 10:16 pacientes, lábios abertos em 23:27 fendas e pequenas em 11:27 fendas. Das anomalias associadas à esquizencefalia, a ausência de septo pelúcido foi a mais freqüente (10:16 pacientes). Dos aspectos clínicos, 15 pacientes apresentaram atraso do desenvolvimento e déficit motor; seis apresentaram déficit cognitivo e dez apresentaram epilepsia. Em três pacientes observamos discordância entre o quadro clínico e o tamanho das fendas: embora as fendas fossem pequenas, o quadro clínico foi intenso, em virtude de presença de outras anomalias cerebrais. **CONCLUSÃO:** O quadro clínico guarda relação com o tamanho das fendas, independentemente da lateralidade, sendo mais intenso quando há associação com outras anomalias cerebrais.

Unitermos: Esquizencefalia; Tomografia computadorizada; Aspectos clínicos.

Abstract *Clinical findings in 16 patients with tomographic diagnosis of schizencephaly.*

OBJECTIVE: To establish a correlation between clinical features in a group of children with tomographic diagnosis of schizencephaly and clefts extent and localization. **MATERIALS AND METHODS:** Retrospective study of dossiers from the archives of Neurology and Medical Genetics Services at Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz and Hospital Municipal Jesus, Rio de Janeiro, RJ, Brazil, in the period between 2000 and 2003. The study included 16 patients, nine female and seven male, with tomographic diagnosis of schizencephaly investigated for clinical findings, psychomotor development, motor/cognitive deficits and epilepsy. **RESULTS:** Predominance of bilateral clefts in 10:16 patients, open-lip schizencephaly type in 23:27 patients, and small lips in 11:27 patients. As regards anomalies associated with schizencephaly, pellucid septum absence was the most frequent one (10:16 patients). As regards clinical findings, 15 patients presented with developmental delay and motor deficit, six patients with cognitive deficit and ten with epilepsy. In three patients, we observed discordant clinical findings and cleft sizes, although the clefts were small, the clinical features severity was high because of other cerebral anomalies. **CONCLUSION:** The clinical features of schizencephaly are related to the size of the clefts, regardless laterality, presenting higher severity when associated with other cerebral anomalies.

Keywords: Schizencephaly; Computed tomography; Clinical findings.

INTRODUÇÃO

Esquizencefalia⁽¹⁾ é uma rara anomalia congênita do córtex cerebral, que consiste de fendas atingindo toda a espessura dos hemisférios cerebrais delimitadas por córtex anômalo⁽²⁻⁴⁾, com conseqüente comunicação entre os espaços ventricular e subaracnóide^(3,4). Frequentemente, envolve as regiões perissilvianas^(2,5) e grandes porções dos hemisférios cerebrais podem estar ausentes e substituídas por líquor⁽²⁾.

O quadro clínico varia segundo a extensão e a localização das fendas, desde inteligência normal até convulsões e grave comprometimento neurológico^(2,3,5,6). O diagnóstico diferencial deve ser feito com

holoprosencefalia⁽⁷⁾, porencefalia⁽⁷⁻⁹⁾, hidranencefalia^(7,9,10) e cistos subaracnóides^(9,10).

Dubey *et al.*⁽⁷⁾ destacaram as características cardeais da esquizencefalia: fenda hemisférica delimitada por bainha pial-ependimial usualmente bilateral e na região perissilviana; fenda revestida por substância cinzenta que comunica o espaço subaracnóide com o ventrículo lateral, e a associação com múltiplas anomalias intracranianas, como polimicrogiria, heterotopias, ausência de septo pelúcido, hipoplasia de nervo óptico e agenesia de corpo caloso.

A maioria dos casos descritos é esporádica, porém há relatos de casos familiares^(3,6,11). Alguns autores^(2,3,6) descreveram

* Trabalho vinculado ao Centro de Genética Médica Dr. José Carlos Cabral de Almeida/Instituto Fernandes Figueira/Fundação Oswaldo Cruz/RJ e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ. Fonte financiadora: Faperj (E-26/171.077/2002-APQ1).

1. Mestre em Medicina pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Médica Geneticista do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo.

2. Doutora em Medicina, Professora Adjunta de Radiologia dos Cursos de Graduação e Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

3. Doutor em Ciências Biológicas, Médico Geneticista Clínico, Chefe do Centro de Genética Médica Dr. José Carlos Cabral de Almeida, Instituto Fernandes Figueira/Fundação Oswaldo Cruz.

4. Mestre em Saúde da Criança e da Mulher, Professor de Pediatria da Universidade Gama Filho, Médico Neuropediatra, Hospital Municipal Jesus.

Endereço para correspondência: Dra. Maria do Carmo de Souza Rodrigues. Rua Itaporanga, 26, Itaparica. Vila Velha, ES, 29102-270. E-mail: rodriguesmcs@yahoo.com.br

Recebido para publicação em 1/11/2005. Aceito, após revisão, em 16/11/2005.

mutações no gene homeótico EMX2 (Empty Spiracles, *Drosophila*, 2, Homolog of) em pacientes portadores de esquizencefalia.

Vários aspectos da esquizencefalia ainda permanecem obscuros, como a etiologia, os mecanismos e os estágios do desenvolvimento envolvidos na sua patogenia. Os dados das publicações científicas especializadas apontam para uma anomalia heterogênea em sua patogenia e etiologia, sendo descritos fatores genéticos e ambientais, defeitos na morfogênese cerebral e resultantes de fatores disruptivos, e defeitos na proliferação e/ou migração neuronal, migração neuronal e/ou organização cortical, e especificação de áreas corticais.

Dentre os métodos de imagem, a tomografia computadorizada é capaz de detectar os achados característicos, embora a ressonância magnética seja o método padrão “ouro” para avaliação anatômica mais detalhada⁽⁹⁾. Porém, as desvantagens da ressonância magnética são seu alto custo e inacessibilidade por parte da população⁽¹²⁾.

O objetivo deste estudo foi correlacionar o quadro clínico de um grupo de crianças com diagnóstico tomográfico de esquizencefalia, com a extensão e localização das fendas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo retrospectivo de prontuários de pacientes com diagnóstico tomográfico de esquizencefalia do arquivo dos Serviços de Neurologia e Genética Médica do Instituto Fernandes Figueira/Fundação Oswaldo Cruz (IFF/Fiocruz), RJ, e do Hospital Municipal Jesus (SUS-RJ), no período de 2000 a 2003. De um grupo inicial de 28 pacientes, 12 foram excluídos por impossibilidade de contato ou recusa de familiares dos pacientes a incluí-los na pesquisa. Dos 16 pacientes incluídos, nove eram do sexo feminino e sete eram do sexo masculino. Todos os responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e a pesquisa foi aprovada sob os pareceres do Comitê de Ética em Pesquisa do IFF/Fiocruz (processo 208/2002) e da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) (processo 4912/2002).

Foram analisados os seguintes parâmetros clínicos: o desenvolvimento neuropsi-

comotor, o déficit motor, o déficit cognitivo (em pacientes em idade escolar) e a presença de epilepsia (tipo de crise convulsiva, refratariedade a drogas antiepilépticas).

As tomografias computadorizadas de crânio de cada paciente foram analisadas por dois examinadores, separadamente, e somente incluídos aqueles em que houve concordância no diagnóstico. Para a classificação das fendas esquizencefálicas foi utilizado o critério de Barkovich e Kjos⁽⁵⁾ quanto ao tipo de fenda (de lábios abertos ou fechados) e quanto ao tamanho (pequenas, médias ou grandes).

RESULTADOS

Os dados sobre a correlação clínico-tomográfica estão resumidos na Tabela 1. Observamos 27 fendas nos 16 pacientes incluídos no estudo. Em relação ao tamanho das fendas, 14:27 eram fendas pequenas (Figura 1), 11:27 eram fendas grandes (Figura 1) e 2:27 eram fendas médias (Figura 2). Quanto à localização, predomi-

ram as fendas parietais (16:27), seguidas das fronto-parieto-temporais (5:27). Em relação à lateralidade, predominaram as fendas bilaterais (Figuras 1, 2 e 3) em 10:16 pacientes, sendo 5:10 pacientes com fendas de lábios abertos e 5:10 pacientes com fendas de lábios abertos e fechados (Figura 3). Dos seis pacientes com fendas unilaterais (Figura 4), cinco apresentavam fendas de lábios abertos.

Observamos calcificações periventriculares (Figura 4) em 3:16 pacientes, e todos apresentaram sorologias negativas para infecções congênitas do grupo TORCH – toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes.

Treze dos 16 pacientes apresentaram outras anomalias do sistema nervoso central associadas à esquizencefalia, sendo mais frequentes a ausência de septo pelúcido (Figura 1) em 10:13 pacientes e as displasias corticais em 4:13 pacientes (Figura 5).

O atraso do desenvolvimento neuropsicomotor esteve presente em 15 pacientes e

Tabela 1 Correlação clínico-tomográfica.

Caso	Características das fendas	Aspectos clínicos
1	Lábios abertos, média, unilateral	Atraso do DNPM, tetraparesia espástica, hipotonia axial, Babinski, epilepsia
2	Lábios abertos, grande, unilateral	Atraso do DNPM, hipertonia do dimídio direito
3	Lábios abertos, grande e pequena, bilateral	Atraso do DNPM, déficit cognitivo, tetraparesia espástica, Babinski, epilepsia de difícil controle
4	Lábios abertos, pequena e fechados, bilateral	Atraso do DNPM, hipertonia generalizada
5	Lábios abertos, grande, unilateral	Atraso do DNPM, déficit cognitivo, tetraparesia espástica, epilepsia de difícil controle
6	Lábios abertos (uma grande e duas pequenas), bilateral	Atraso do DNPM, déficit cognitivo, tetraparesia espástica, epilepsia de difícil controle
7	Lábios abertos, grandes e fechados, bilateral	Atraso do DNPM, tetraparesia espástica, epilepsia de difícil controle
8	Lábios abertos, grande, unilateral	Atraso do DNPM, tetraparesia espástica, epilepsia
9	Lábios abertos, grande e média, bilateral	Atraso do DNPM, hipotonia central
10	Lábios abertos, pequena, unilateral	Atraso do DNPM, déficit cognitivo, epilepsia
11	Lábios abertos, grande e pequena, bilateral	Atraso do DNPM, tetraparesia espástica
12	Lábios abertos, grandes e fechados, bilateral	Atraso do DNPM, tetraparesia espástica
13	Lábios fechados, unilateral	Normal, epilepsia
14	Lábios abertos, pequenas e fechados, bilateral	Atraso do DNPM, déficit cognitivo, tetraparesia espástica, epilepsia de difícil controle
15	Lábios abertos, grandes, bilateral	Atraso do DNPM, tetraparesia espástica, epilepsia de difícil controle
16	Lábios abertos e fechados, pequenas, bilateral	Atraso do DNPM, tetraparesia espástica

DNPM, desenvolvimento neuropsicomotor.

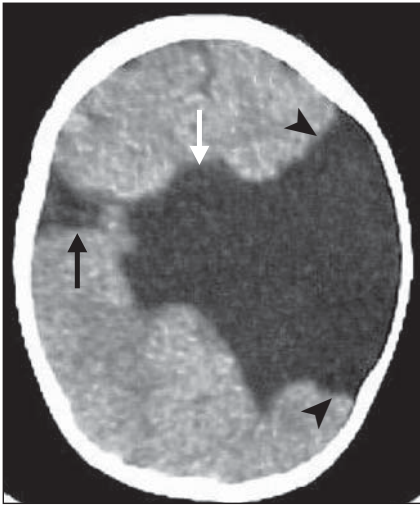


Figura 1. Esquizencefalia bilateral. Fenda grande de lábios abertos parietal à esquerda (cabeças de setas), fenda pequena de lábios abertos parietal à direita (seta preta), ausência de septo pelúcido (seta branca) (caso 11).

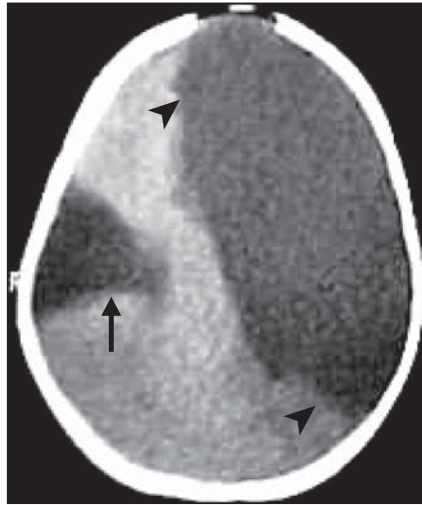


Figura 2. Esquizencefalia bilateral. Fenda grande de lábios abertos fronto-têmporo-parietal à esquerda (cabeças de setas), fenda média de lábios abertos parietal à direita (seta) (caso 9).

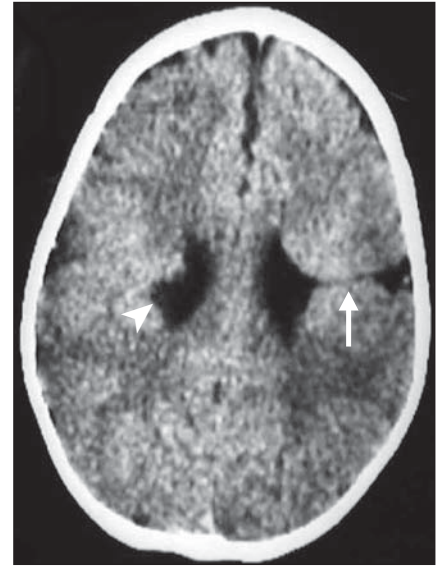


Figura 3. Esquizencefalia bilateral. Fenda de lábios fechados parietal à direita (cabeça de seta), fenda pequena de lábios abertos parietal à esquerda (seta) (caso 16).

seis pacientes em idade escolar apresentavam também déficit cognitivo. O exame neurológico foi alterado em 15:16 pacientes, sendo que o sinal mais freqüente foi síndrome de liberação piramidal (tetraparesia espástica) em 11:15 pacientes. Dentre os 16 pacientes, dez apresentaram epilepsia, sendo que em 4:10 pacientes as crises tiveram início no primeiro ano de vida. O tipo de convulsão mais freqüente foi a tônico-clônica generalizada, registrada em 5:10 pacientes. A epilepsia foi de difícil controle em 6:10 pacientes.

DISCUSSÃO

A intensidade do quadro clínico apresentou relação com a área cortical afetada, tanto em nossos pacientes com fendas unilaterais como bilaterais, conforme o relatado na literatura científica especializada^(2,3,5,6). Em três de nossos pacientes, embora as fendas fossem pequenas, o quadro clínico se revelou exuberante em função da presença de outras anomalias cerebrais associadas à esquizencefalia. Assim, nossos dados sugerem que o quadro clínico também apresenta relação com a presença de outras anomalias do sistema nervoso central, corroborando as observações de Granata *et al.*⁽¹³⁾.

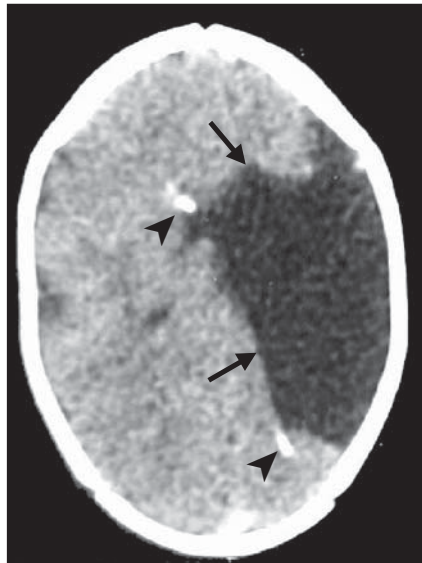


Figura 4. Esquizencefalia unilateral. Fenda grande de lábios abertos parietal à esquerda (setas), calcificações periventriculares bilaterais (cabeças de setas) (caso 2).

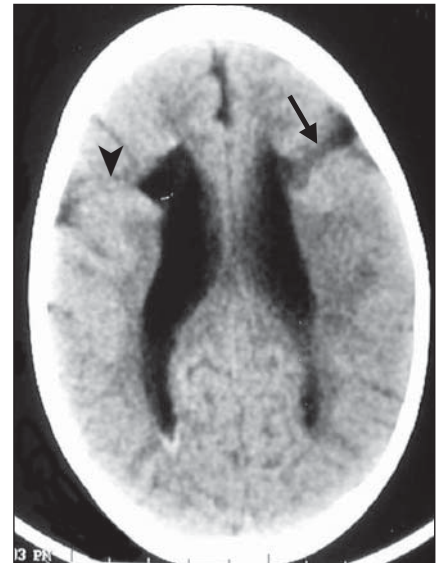


Figura 5. Esquizencefalia bilateral. Fenda pequena lábios abertos parietal à esquerda (seta), fenda de lábios fechados parietal à direita (cabeça de seta). Notar heterotopia na coroa radiata bilateralmente e displasia cortical fronto-têmporo-parietal bilateral (caso 4).

O quadro clínico foi concordante com o descrito por outros autores^(6,9,14,15), com a maioria dos pacientes apresentando déficit motor e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor^(8,9).

Observamos também que a epilepsia foi mais freqüente e mais grave nos pacientes com perda de maior área cortical, o que não

foi descrito nos estudos de Barkovich e Kjos⁽⁵⁾, Granata *et al.*⁽¹⁴⁾ e Denis *et al.*⁽¹⁵⁾.

Na análise comparativa dos dados tomográficos, houve concordância com o descrito por outros autores na lateralidade⁽⁹⁾, no tipo de fenda^(5,9) e na localização e tamanho^(5,14,15). Das anomalias associadas, a ausência de septo pelúcido foi a mais

frequente, assim como o descrito por outros autores^(9,10,13).

Embora a presença da(s) fenda(s) seja determinante do quadro neurológico, em alguns casos houve discordância entre a extensão da fenda e os achados clínicos, em função da presença de outras anomalias cerebrais associadas a esquizencefalia.

REFERÊNCIAS

1. OMIM. On-line Mendelian Inheritance in Man. Johns Hopkins University [citado 15 abril 2002]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
2. Brunelli S, Faiella A, Capra V, *et al.* Germline mutation in the homeobox gene EMX2 in patients with severe schizencephaly. *Nature Genet* 1996; 12:94–96.
3. Faiella A, Brunelli S, Granata T, *et al.* A number of schizencephaly patients including 2 brothers are heterozygous for germline mutations in the homeobox gene EMX2. *Eur J Hum Genet* 1997;5: 186–190.
4. Guerrini R, Carrozzo R. Epilepsy and genetic malformations of the cerebral cortex. *Am J Med Genet* 2001;106:160–173.
5. Barkovich AJ, Kjos BO. Schizencephaly: correlation of clinical findings with MR characteristics. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992;13:85–94.
6. Granata T, Farina L, Faiella A, *et al.* Familial schizencephaly associated with EMX2 mutation. *Neurology* 1997;48:1403–1406.
7. Dubey AK, Gupta RK, Sharma P, Sharma RK. Schizencephaly type-I. *Indian Pediatr* 2001;38: 1049–1052.
8. Packard AM, Miller VS, Delgado MR. Schizencephaly: correlations of clinical and radiologic features. *Neurology* 1997;48:1427–1434.
9. Amaral JG, Yanaga RH, Geissler HJ, Carvalho Neto A, Bruck I, Antoniuk SA. Schizencephaly: report of eleven cases. *Arq Neuro-Psiquiat* 2001; 59:244–249.
10. al-Alawi AM, al-Tawil KI, al-Hathal MM, Amir I. Sporadic neonatal schizencephaly associated with brain calcification. *Ann Trop Paediatr* 2001; 21:34–37.
11. Robinson RO. Familial schizencephaly. *Dev Med Child Neurol* 1991;33:1010–1012.
12. Montandon C, Ribeiro FAS, Lobo LVB, Montandon Júnior ME, Teixeira KISS. Disgenesia do corpo caloso e má-formações associadas: achados de tomografia computadorizada e ressonância magnética. *Radiol Bras* 2003;36:311–316.
13. Granata T, Freri E, Caccia C, Setola V, Taroni F, Battaglia G. Schizencephaly: clinical spectrum, epilepsy, and pathogenesis. *J Child Neurol* 2005; 20:313–318.
14. Granata T, Battaglia G, D'Incerti L, *et al.* Schizencephaly: neuroradiologic and epileptologic findings. *Epilepsia* 1996;37:1185–1193.
15. Denis D, Chateil JF, Brun M, *et al.* Schizencephaly: clinical and imaging features in 30 infantile cases. *Brain Dev* 2000;22:475–483.