

MARTA WEY VIEIRA

**“ESTUDO GENÉTICO-CLÍNICO DE 16 INDIVÍDUOS
PORTADORES DE HIDROCEFALIA DE ETIOLOGIA
NÃO-ESCLARECIDA”**

CAMPINAS

2002

MARTA WEY VIEIRA

**“ESTUDO GENÉTICO-CLÍNICO DE 16 INDIVÍDUOS
PORTADORES DE HIDROCEFALIA DE ETIOLOGIA
NÃO-ESCLARECIDA”**

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual
de Campinas para obtenção do título de Mestre em Saúde
da Criança e do Adolescente, área de Pediatria.*

ORIENTADORA: PROFA. DRA. VERA LÚCIA GIL SILVA LOPES

CAMPINAS

2002

Banca Examinadora da Tese de MESTRADO

Orientador:

Prof^ª. Dr^ª. Vera Lúcia Gil da Silva Lopes

Membros:

1. Prof. Dr. Clóvis Duarte Costa

2. Prof^ª. Dr^ª. Ana Maria Sedrez Gonzaga Piovesana

3. Prof^ª. Dr^ª. Vera Lúcia Gil da Silva Lopes

Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 2003

Este exemplar corresponde a versão final do exemplar da Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração Pediatria.

Campinas, 17 de dezembro de 2002.


Prof^ª. Dra. Vera Lucia Gil da Silva Lopes
Orientadora

DEDICATÓRIA

Ao meu esposo Arthur pelo apoio, amor e paciência.

*Aos meus filhos Felipe e Maria Luiza, que embora pequenos,
vivenciaram intensamente a necessidade de dedicação para
conclusão de um projeto.*

*Aos meus pais Otto e Isabel pelo exemplo, apoio e sacrifícios ao
longo da vida.*

AGRADECIMENTOS

À Deus

A cada um de meus pacientes e suas famílias, pelo apoio e colaboração.

A meu marido, pelo seu companheirismo.

Aos meus filhos, luzes da minha existência, pela compreensão nos momentos de ausência.

Aos meus pais pelo apoio e incentivo nos momentos de dificuldade.

À minha irmã Marina, minha grande amiga, e aos meus irmãos e familiares pelo apoio e incentivo.

À minha tia Rudecinda Crespo, também pediatra, meu grande exemplo profissional.

Aos funcionários do Laboratório de Citogenética Humana da UNICAMP.

À Simone Cristina Ferreira – secretária do curso de pós-graduação em Pediatria da FCM

À Ziara Cristina Roque – secretária do SIAT/Genética Perinatal

À Diva Gregório Barros auxiliar de enfermagem do Ambulatório de Genética Clínica do Conjunto Hospitalar de Sorocaba.

À Kelly Dalbelo Silva pela ajuda na organização de minha casa e no cuidado com meus filhos.

Aos professores do Departamento de Genética Médica da UNICAMP pela primeira oportunidade na genética clínica e pela embasamento dos meus conhecimentos nessa especialidade.

Ao Professor Dr. Gil Guerra Junior pela colaboração logo após meu ingresso na pós-graduação.

À Professora Dra. Denise Pontes Cavalcanti pelo apoio, participação, cessão dos arquivos para pesquisa e do ambulatório para atendimento de pacientes, e ainda pelas sugestões para o desenvolvimento deste trabalho.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

*À minha orientadora Vera Lúcia Gil da Silva Lopes,
com todo meu respeito e admiração, pela compreensão,
pela contribuição à minha formação acadêmica e pela
oportunidade de crescimento pessoal.*

“Já que a ciência não pode encontrar sua legitimação ao lado do conhecimento, talvez ela pudesse fazer a experiência de tentar encontrar seu sentido ao lado da bondade. Ela poderia, por um pouco, abandonar a obsessão com a verdade e se perguntar sobre seu impacto sobre a vida das pessoas: a preservação da natureza, a saúde dos pobres, a produção de alimentos, o desarmamento dos dragões (sem dúvida os mais avançados em ciência!), a liberdade, enfim, essa coisa indefinível que se chama felicidade. A bondade não necessita de legitimações epistemológicas. Com Brecht, poderíamos afirmar: “Eu sustento que a única finalidade da ciência está em aliviar a miséria da existência humana””.

Rubem Alves

| | PÁG. |
|---|-------------|
| RESUMO | <i>xli</i> |
| ABSTRACT | <i>xlvi</i> |
| 1. INTRODUÇÃO | 49 |
| 1.1. Aspectos Históricos..... | 51 |
| 1.2. Definição e Epidemiologia..... | 53 |
| 1.3. Considerações Gerais..... | 54 |
| 1.3.1. Embriologia do Sistema Nervoso Central..... | 54 |
| 1.3.2. Anatomia do Sistema nervoso Central e Fisiologia da Circulação Liquórica..... | 66 |
| 1.3.2.1. Meninges..... | 66 |
| 1.3.2.2. Morfologia do Sistema Ventricular..... | 67 |
| 1.3.2.3. Plexo Coróide..... | 70 |
| 1.3.2.4. Líquor..... | 71 |
| 1.3.2.4.1. Funções..... | 71 |
| 1.3.2.4.2. Composição Química..... | 72 |
| 1.3.2.4.3. Formação, Absorção e Circulação..... | 73 |
| 1.3.3. Circulação Liquórica X Hidrocefalia..... | 75 |
| 1.4. Etiologias..... | 76 |
| 1.4.1. Etiologias Ambientais..... | 77 |

| | |
|---|------------|
| 1.4.1.1. Infecções Congênicas..... | 77 |
| 1.4.1.2. Hemorragias do Sistema Nervoso Central..... | 81 |
| 1.4.1.3. Drogas..... | 81 |
| 1.4.2. Etiologias Associadas a Outras Malformações do Sistema Nervoso Central..... | 83 |
| 1.4.3. Aspectos Dismorfológicos e Genéticos..... | 87 |
| 1.5. Quadro Clínico..... | 90 |
| 1.6. Tratamento..... | 92 |
| 2. OBJETIVOS..... | 97 |
| 3. REVISÃO DE LITERATURA – ESPECTRO DA DOENÇA L1CAM.. | 101 |
| 3.1. Aspectos Clínicos..... | 103 |
| 3.2. Aspectos Moleculares..... | 106 |
| 4. CASUÍSTICA..... | 113 |
| 5. METODOLOGIA..... | 117 |
| 6. RESULTADOS..... | 121 |
| Grupo I: Indivíduos com Hidrocefalia sem outros sinais do Espectro da Doença L1..... | 123 |
| Caso 1..... | 123 |
| Caso 2..... | 127 |
| Caso 3..... | 130 |
| Caso 4..... | 132 |
| Caso 5..... | 136 |
| Caso 6..... | 139 |
| Caso 7..... | 141 |

| | |
|---|------------|
| Caso 8..... | 145 |
| Caso 9..... | 148 |
| Grupo II: Indivíduos com Hidrocefalia e Sinais Clínicos Sugestivos do espectro da Doença L1..... | 153 |
| Caso 10..... | 153 |
| Caso 11..... | 156 |
| Caso 12..... | 159 |
| Caso 13..... | 163 |
| Caso 14..... | 166 |
| Caso 15..... | 169 |
| Caso 16..... | 172 |
| 7. DISCUSSÃO..... | 177 |
| 8. CONCLUSÕES..... | 187 |
| 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 191 |
| 10. ANEXOS..... | 205 |
| Anexo 1..... | 207 |
| Anexo 2..... | 211 |
| Anexo 3..... | 217 |

| | |
|---------------|---|
| ACM | Anomalias Congênitas Múltiplas |
| CAISM | Centro de Atendimento Integrado à Saúde da Mulher |
| CT | Tomografia Computadorizada |
| DNA | Ácido Desoxirribonucléico |
| ECLAMC | Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas |
| Fn | Fibronectina |
| HAD | Herança Autossômica Dominante |
| HADV | Herança Autossômica Dominante com Expressividade Variável |
| HAR | Herança Autossômica Recessiva |
| HLXR | Herança Recessiva Ligada ao Cromossomo X |
| HLXD | Herança Dominante Ligada ao Cromossomo X |
| IG | Imunoglobulina |
| IgG | Imunoglobulina G |
| IgM | Imunoglobulina M |
| ITU | Infecção do Trato Urinário |
| LDDB | London Dysmorphology Data Base |
| LCR | Líquido Céfalo Raquidiano |
| L1CAM | Molécula de Adesão Celular L1 |
| OMIM | On Line Inheritance in Man |
| P | Percentil |
| POSSUM | Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations |

| | |
|----------------|---------------------------------|
| RNA | Ácido Ribonucléico |
| RNM | Ressonância Magnética de Crânio |
| SNC | Sistema Nervoso Central |
| UNICAMP | Universidade de Campinas |
| TM | Transmembrana |

LISTA DE TABELAS

| | <i>PÁG.</i> |
|--|-------------|
| Tabela A: Descrição dos Fatores Pré-Natais e Época de Detecção da Hidrocefalia..... | 151 |
| Tabela B: Frequência de Sinais Dismórficos nos Pacientes com Hidrocefalia detectada após intercorrência gestacional..... | 152 |
| Tabela C: História Familiar Sugestiva e Frequência de Sinais Dismórficos nos Pacientes com Provável Diagnóstico do Espectro da Doença L1..... | 175 |
| Tabela D: Frequência de Diagnóstico Pré-Natal de Hidrocefalia..... | 176 |
| Tabela E: Época da Detecção da Hidrocefalia..... | 176 |

| | <i>PAG.</i> |
|--|-------------|
| Figura 1: Vista dorsal de embrião com cerca de 23 dias, mostrando a fusão em estado adiantado das pregas neurais formando o tubo neural..... | 55 |
| Figura 2: Vista dorsal de embrião com cerca de 23 dias, mostrando a fusão em estado adiantado das pregas neurais formando o tubo neural..... | 55 |
| Figura 3: Esboços do diagrama das vesículas encefálicas indicando os derivados adultos de suas paredes e cavidades..... | 56 |
| Figura 4: Posições relativas denotadas pelos termos rostral, caudal e ventral nos hemisférios cerebrais e na porção superior do tronco cerebral..... | 58 |
| Figura 5: Secção mediana do encéfalo mostrando a superfície medial do encéfalo anterior e do encéfalo médio..... | 58 |
| Figura 6: Secção transversal do encéfalo anterior ao nível dos forames interventriculares mostrando o corpo estriado e os plexos coróides dos ventrículos laterais..... | 60 |
| Figura 7: Secção semelhante com cerca de 11 semanas, mostrando a divisão do corpo estriado nos núcleos cudadado e lentiforme pela cápsula interna..... | 60 |
| Figura 8: Secções sagitais do encéfalo posterior com 16 e 17 semanas mostrando os estágios sucessivos do desenvolvimento da ponte e do cerebelo..... | 61 |

| | | |
|-------------------|--|-----|
| Figura 9: | Secção transversal do metencéfalo (ponte e cerebelo em desenvolvimento) mostrando derivados das placas alar e basal..... | 62 |
| Figura 10: | Representação da presença dos plexos coróides no terceiro e quarto ventrículos..... | 63 |
| Figura 11: | Diagrama representando os processos de neurogênese, migração e diferenciação durante o desenvolvimento do SNC..... | 65 |
| Figura 12: | Secção Transversal do seio sagital superior mostrando uma granulação aracnóidea e a disposição das meninges e espaços meníngeos..... | 67 |
| Figura 13: | Esquema anterior e lateral do encéfalo, evidenciando a posição dos ventrículos cerebrais..... | 68 |
| Figura 14: | Esquema mostrando a disposição das cisternas subaracnóideas e os ventrículos cerebrais. As áreas contendo líquido estão representadas em azul..... | 69 |
| Figura 15: | Representação esquemática da barreira hematoencefálica..... | 73 |
| Figura 16: | Corte esquemático do seio sagital superior mostrando uma granulação aracnóidea..... | 74 |
| Figura 17: | Representação esquemática de alargamento ventricular..... | 76 |
| Figura 18: | Tomografia de crânio evidenciando cisto aracnóide de fossa posterior e hidrocefalia..... | 84 |
| Figura 19: | Tomografia de crânio evidenciando cisto cavum vergae e hidrocefalia..... | 85 |
| Figura 20: | Representação esquemática da proteína de adesão codificada pelo gene L1CAM..... | 107 |
| Figura 21: | Heredograma da família de EMSS..... | 125 |

| | | |
|---------------------|--|-----|
| Figura 22: | Face do paciente EMSS..... | 125 |
| Figura 22.1: | Mão do paciente EMSS..... | 125 |
| Figura 22.2: | Tomografia de crânio do paciente EMSS..... | 126 |
| Figura 23: | Heredograma da família de ROC..... | 128 |
| Figura 24: | Face da paciente ROC..... | 129 |
| Figura 24.1: | Mão da paciente ROC..... | 129 |
| Figura 24.2: | Tomografia de crânio da paciente ROC..... | 129 |
| Figura 25: | Heredograma da família de EVRR..... | 131 |
| Figura 26: | Face da paciente EVRR..... | 131 |
| Figura 26.1: | Mão da paciente EVRR..... | 131 |
| Figura 27: | Heredograma da família de BTM..... | 133 |
| Figura 28: | Face da paciente BTM..... | 134 |
| Figura 28.1: | Mão da paciente BTM..... | 134 |
| Figura 28.2: | Tomografia de crânio da paciente BTM..... | 134 |
| Figura 28.3: | Raio-X de coluna da paciente BTM mostrando fusão de L5-S1... | 135 |
| Figura 28.4: | Raio-X de coluna da paciente BTM mostrando fusão de S3-S4... | 135 |
| Figura 29: | Heredograma da família de EPHM..... | 137 |
| Figura 30: | Face do paciente EPHM..... | 138 |
| Figura 30.1: | Mão do paciente EPHM..... | 138 |
| Figura 31: | Heredograma da paciente VGC..... | 140 |
| Figura 32: | Face da paciente VGC..... | 140 |
| Figura 32.1: | Mão da paciente VGC..... | 140 |
| Figura 33: | Heredograma da família de JPSP..... | 142 |

| | | |
|---------------------|---|-----|
| Figura 34: | Face do paciente JPSP..... | 143 |
| Figura 34.1: | Mão do paciente JPSP..... | 143 |
| Figura 34.2: | Tomografia de crânio do paciente JPSP..... | 143 |
| Figura 34.3: | Raio-X de coluna do paciente JPSP mostrando espinha bífida em T1, T2 e S1; hemivértebra em T11; costela cervical em C7; fusão de C6-C7..... | 144 |
| Figura 35: | Heredograma da família de TCNC..... | 146 |
| Figura 36: | Face da paciente TCNC..... | 146 |
| Figura 36.1: | Mãos da paciente TCNC..... | 147 |
| Figura 36.2: | Tomografia de crânio da paciente TCNC..... | 147 |
| Figura 37: | Heredograma da família de CCNC..... | 149 |
| Figura 38: | Face do paciente CCNC..... | 149 |
| Figura 38.1: | Mãos do paciente CCNC..... | 150 |
| Figura 38.2: | Raio-X de coluna do paciente CCNC mostrando espinha bífida em L1-L2..... | 150 |
| Figura 39: | Heredograma da família de EAAS..... | 154 |
| Figura 40: | Face do paciente EAAS..... | 155 |
| Figura 40.1: | Mão do paciente EAAS..... | 155 |
| Figura 40.2: | Raio-X de coluna do paciente EAAS mostrando espinha bífida em L5..... | 155 |
| Figura 41: | Heredograma do paciente GDNC..... | 157 |
| Figura 42: | Face do paciente GDNC..... | 158 |
| Figura 42.1: | Mão do paciente GDNC..... | 158 |
| Figura 42.2: | Tomografia de crânio do paciente GDNC..... | 158 |

| | | |
|---------------------|---|-----|
| Figura 43: | Heredograma da família de IWS..... | 160 |
| Figura 44: | Face do paciente IWS..... | 161 |
| Figura 44.1: | Mão do paciente IWS..... | 161 |
| Figura 44.2: | Tomografia de Crânio do Paciente IWS..... | 161 |
| Figura 44.3: | Ressonância Magnética de Crânio..... | 162 |
| Figura 45: | Heredograma da família do paciente JPB..... | 164 |
| Figura 46: | Face do paciente JPB..... | 165 |
| Figura 46.1: | Mão do paciente JPB..... | 165 |
| Figura 47: | Heredograma da família do paciente MCG..... | 167 |
| Figura 48: | Face do paciente MCG..... | 168 |
| Figura 48.1: | Mão do paciente MCG..... | 168 |
| Figura 48.2: | Tomografia de crânio do paciente MCG..... | 168 |
| Figura 49: | Heredograma da família do paciente DAPCA..... | 170 |
| Figura 50: | Face do paciente DAPCA..... | 171 |
| Figura 50.1: | Mão do paciente DAPCA..... | 171 |
| Figura 51: | Heredograma da família de MOR..... | 173 |
| Figura 52: | Face do paciente MOR..... | 174 |
| Figura 52.1: | Mão do paciente MOR..... | 174 |
| Figura 52.2: | Tomografia de crânio do paciente MOR..... | 174 |

| | <i>PÁG.</i> |
|--|-------------|
| Quadro 1: Distribuição dos casos de hidrocefalia..... | 79 |
| Quadro 2: Hidrocefalias associadas à Infecção Congênita..... | 80 |
| Quadro 3: Classificação das Hidrocefalias de acordo com o quadro dismorfológico..... | 89 |



RESUMO

Considerando a grande heterogeneidade clínica-etiológica envolvida na hidrocefalia congênita, o objetivo deste estudo foi caracterizar um grupo de indivíduos portadores de hidrocefalia congênita, onde as etiologias mais comuns tenham sido afastadas, provendo meios para se proceder ao aconselhamento genético. Achados dismórficos, incluindo aqueles relacionados ao Espectro da Doença L1 e recorrência familiar do distúrbio foram cuidadosamente investigados.

A casuística compôs-se de 16 pacientes portadores de hidrocefalia congênita, com idade variando de 4 dias de vida a 13 anos e 4 meses. Os critérios de inclusão foram: hidrocefalia congênita ou de desenvolvimento pós-natal, ausência de infecção congênita e de defeito de fechamento de tubo neural, ausência de anomalias oftalmológicas exame de cariótipo normal.

O protocolo de investigação incluiu anamnese, investigação da história familiar, exame clínico-dismorfológico, exames de imagem do SNC, Raio-X de coluna e mãos, cariótipo e estudo dismorfológico.

Para análise dos resultados, a casuística foi dividida em 2 grupos. O Grupo I (9M:3F), caracterizado por indivíduos com hidrocefalia e sem sinais sugestivos do Espectro da Doença L1 e o Grupo II, em que os indivíduos apresentavam hidrocefalia congênita e sinais sugestivos do Espectro da Doença L1 (7M).

No Grupo I; detectou-se suspeita de teratogênese em 4 casos, 1 indivíduo com sinais sugestivos da Associação VACTERL-H, mas não suficientes para conclusão diagnóstica; 2 casos com recorrência na irmandade, em indivíduos de sexos diferentes, sugerindo heredopatia ligada ao X ou autossômica recessiva e em 2 casos, não houve elementos suficientes para conclusão diagnóstica. No Grupo II, foram observados, 7 indivíduos com sinais sugestivos do Espectro da Doença L1, permitindo o aconselhamento genético destas famílias.

Estes resultados demonstram a grande heterogeneidade etiológica envolvida na hidrocefalia, evidenciando a necessidade de uma avaliação clínica-dismorfológica como instrumento complementar na investigação dessa condição clínica.



ABSTRACT

Considering the etiological heterogeneity of congenital hydrocephalus, the aim of this study was characterize a group of individuals with congenital hydrocephalus in which the most usual etiologies were not identified, providing conditions for genetic counseling. Dysmorphic features, including those related to Spectrum of L1 Disease and familial recurrence were specially investigated.

The casuistry was composed by 16 individuals with congenital hydrocephalus (6 male, 10 female) with age average of 4 days to 13 years and 4 months. Inclusion criteria were: congenital hydrocephalus or developed after birth, absence congenital infection, absence neural tube defect, absence of ophthalmologic abnormality, normal karyotype. Investigation protocol included anamnesis, familial investigation, physical examination, computerize tomography or magnetic image ressonance of the crania, vertebral column X-ray, hands X-ray, and dysmorphologic study.

Among these individuals, 7 had findings of Spectrum of L1 Disease (in which familial history was positive in 4) and 1 had some features of VACTERL-H Association, but not enough for diagnosis; teratogenesis was suspected in 4 cases; a recurrence in 2 individuals, with different sex, in offspring, in one family and etiology could not be established in 2. Genetic counseling could be offered for 7 families with findings of Spectrum of L1 Disease.

These results clearly demonstrated the great etiological heterogeneity of congenital hydrocephalus, in which dysmorphology evaluation could be an important complementary investigation.



1. INTRODUÇÃO

1.1. ASPECTOS HISTÓRICOS

De acordo com relatos históricos de SHAW & ALVORD Jr. (1995), mesmo essa condição clínica sendo conhecida desde a antigüidade, sua definição, diagnóstico e critérios terapêuticos envolveram muitas modificações, revisões e desenvolvimento de técnicas diagnósticas durante o século vinte. Isso determinou sua distinção em pelo menos quatro períodos: a era *pré-Dandy*; a era de *Walter Dandy*; a era de *Dorothy Russell* e a era da *tomografia de crânio e da ressonância magnética*.

Na era *pré-Dandy*, período compreendido desde a antigüidade até 1910, época na qual não havia testes diagnósticos avaliáveis para demonstrar o acúmulo excessivo de líquido céfalo-raquidiano (LCR) no cérebro, o único sinal de certeza era a detecção do aumento do perímetro cefálico. Tal fato só podia ser observado em crianças abaixo de dois anos de idade, antes do fechamento das suturas cranianas. Durante essa época, a hidrocefalia foi classificada em congênita e adquirida e em aguda ou crônica, dependendo da apresentação clínica completa.

A era de *Walter Dandy*, correspondendo desde o início de 1910 até 1950, teve como marco introdutório a análise do trânsito de contraste, a absorção de contraste, a pneumoencefalografia e ventriculografia. Tais procedimentos permitiram a Dandy e Blackfan separar as hidrocefalias em vários tipos, de acordo com a gravidade. Ainda nesse período, com o advento das punções de fontanela para medição da pressão intracraniana, tornou possível a diferenciação entre hidrocefalias verdadeiras, com aumento da pressão intracraniana, e as hidrocefalias *ex vácuo* causadas por atrofia do tecido cerebral. Os sintomas clínicos (cefaléia, náusea, vômito, papiledema) e os sinais radiográficos (separação de fontanelas e erosão do processo clinóide) possibilitaram a suspeita de hidrocefalia em adultos e crianças de mais idade, nas quais as suturas cranianas já haviam fechado e o aumento do perímetro cefálico não poderia ser observado. A visualização direta das cavidades ventriculares e espaços subaracnóides colocou a pneumoencefalografia no topo dos métodos para diagnóstico da hidrocefalia. Embora fossem técnicas extremamente dolorosas e invasivas, consideradas hoje completamente obsoletas, estas trouxeram grandes avanços no diagnóstico e tratamento das hidrocefalias até a chegada da tomografia e da ressonância magnética.

Ainda de acordo com SHAW & ALVORD Jr. (1995), Dandy acreditava que a etiologia mais constante da hidrocefalia deveria ser a obstrução da circulação do LCR. Assim, propôs uma classificação baseada essencialmente nos locais anatômicos de obstrução: obstrução de um ou mais forames de Monro; obstrução em um ventrículo: lateral, terceiro ou quarto; obstrução do aqueduto de Sylvius; oclusão do forame de Luschka e Magendie e obstrução das cisternas de LCR. Esse autor também reconhecia mudanças patológicas no cérebro com hidrocefalia: malformações coincidentes incluindo encefalocele, meningocele, agenesia de corpo caloso, defeito de fusão dos hemisférios cerebrais, ausência de vérmix cerebelar, desenvolvimento anormal das circunvoluções e dos vasos, plexo coróide desordenado e alargamento do cavum do *septi pellucidi e septi vergae*.

A era de *Dorothy Russell*, compreendida entre 1949 e 1970, inicia-se em 1949 com a publicação de uma monografia intitulada “Observações Patológicas das Hidrocefalias”. Pela primeira vez, a hidrocefalia foi classificada pela causa, idade de acometimento e patologia da lesão. Esta autora agrupou os casos em cinco tópicos: malformações; gliose do aqueduto; inflamações; trombose de seio dural, tromboflebitas e neoplasias. Nessa época, houve um importante avanço das técnicas de tratamento, com desenvolvimento de novos tubos e valvas para derivação ventrículo-peritoneal.

A era da *tomografia computadorizada de crânio (CT)* e da *ressonância magnética (RNM)* foi iniciada em 1970 e dela fazem parte os estudos mais recentes. Estas novas técnicas não-invasivas permitiram a visualização não somente do tamanho e da forma do cérebro, mas também de qualquer lesão obstrutiva do trânsito do LCR. Assim, o mérito da CT e da RNM é a possibilidade de revelar inúmeras lesões patológicas, muitas das quais podem provocar hidrocefalia.(SHAW & ALVORD Jr,1995).

A caracterização das diferenças clínicas e etiológicas relacionadas à hidrocefalia poderá proporcionar o esclarecimento dos quadros associados a condições específicas, destacando-se aqueles com componente hereditário. Ao que tudo indica, tais descrições, associadas a futuros estudos moleculares, tendem a trazer, em breve, uma nova abordagem na investigação etiológica das hidrocefalias e o início de uma nova era.

1.2. DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A hidrocefalia é uma condição clínica resultante de um distúrbio da circulação líquórica, que acarreta acúmulo de líquido céfalo-raquidiano (LCR) no sistema nervoso central. Na maioria dos casos, esse excesso líquórico nos ventrículos, resulta em dilatação ventricular progressiva (MORI *et al*, 1995) e constitui a chamada hidrocefalia interna. Em contraste, uma condição mais rara determinada por acúmulo do LCR no espaço subaracnóideo, ao redor do cérebro, é denominada de hidrocefalia externa.(SHAW & ALVORD Jr,1995).

Dado que a dinâmica do LCR depende de numerosos processos e estruturas, Davson (1972) sugeriu que a hidrocefalia pode decorrer de numerosas causas. O mecanismo principal das hidrocefalias é a absorção inadequada do LCR. Um bloqueio da circulação do LCR em qualquer nível, entre o local da produção e o da absorção através das vilosidades aracnoideas, provoca uma dilatação dos ventrículos cerebrais proximais devido ao acúmulo excessivo de LCR (ASHWAL, 1996).

As hidrocefalias podem ser classificadas em comunicante e não-comunicante. Na forma não-comunicante, há uma ventriculomegalia rostral no ponto de obstrução do fluxo do LCR. Os pontos expostos a um possível bloqueio seriam os forames de Monro, o aqueduto de Sylvius, o terceiro e quarto ventrículos e os forames de drenagem para o quarto ventrículo. Na hidrocefalia comunicante, o LCR flui desde um sistema ventricular dilatado até o espaço subaracnóideo raquídeo e cranial, sendo que o ponto de partida seria uma interrupção da absorção do LCR pelos corpúsculos de Pacchioni ou uma obstrução em nível do espaço subaracnóideo dos hemisférios cerebrais ou ao redor da incisura da tenda do cerebelo provocando o acúmulo do LCR (ASHWAL, 1996).

Trata-se de uma anomalia congênita comum que ocorre em várias populações com uma prevalência de 0,5 a 2,5/1000 nascidos vivos (VINTZIELOS *et al*, 1983). Em um estudo de revisão SCHRANDER-STUMPEL & FRYNS (1998) encontraram uma incidência de 0,4 a 0,8/1000 nascimentos (nativos e natimortos).

As incidências brasileiras registradas pelo ECLAMC (Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas) (2000) são hospitalares e incluem nativos e natimortos com 500g ou mais ao nascimento. As incidências de hidrocefalia de alguns dos principais hospitais paulistas de 1982 a 1998 foram de: 10,1/10.000 nascimentos no Hospital do Servidor, 6,2/10.000 nascimentos no Hospital e Maternidade Vila Nova Cachoeirinha, 7,6/10.000 nascimentos no Hospital Albert Einstein, 11,91/10.000 nascimentos no Hospital São Paulo e 9,0/10.000 nascimentos no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. Nesse mesmo período as incidências de hidrocefalia do Hospital dos Servidores do Rio de Janeiro e do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais foram de 36,4 e 50,3/10.000 nascimentos respectivamente (SALOMÃO, 2000).

1.3. CONSIDERAÇÕES GERAIS

1.3.1. Embriologia do sistema nervoso central

O sistema nervoso central (SNC) origina-se no embrião humano de três semanas como *placa neural*, uma área espessada do ectoderma embrionário. As bordas laterais dessa placa logo se elevam formando as *pregas neurais* de cada lado do *sulco neural*. Essas pregas vão se elevando progressivamente aproximando-se do plano mediano até fundirem-se, transformando então o *sulco neural* em *tubo neural*, processo denominado de *neurulação*. (MOORE & PERSAUD, 1998)

Neste estágio, quarta semana de gestação, os dois terços cefálicos da *placa* e do *tubo neural*, e a porção caudal até o quarto par de *somitos*, representam o futuro encéfalo; enquanto que o terço caudal da placa e o tubo neural representam a medula espinhal. Portanto, a porção rostral do tubo neural dá origem ao encéfalo e a porção mais caudal do tubo neural, à medula espinhal. (Figura 1)

A fusão das pregas neurais avança em direção cefálica e caudal até que, em ambas as extremidades, somente pequenas áreas permanecem abertas. Nestes locais, a luz do tubo neural – canal neural – comunica-se livremente com a cavidade amniótica. A abertura cefálica, chamada de *neuróporo anterior* ou *rostral*, fecha-se em torno do 25.º dia,

e o *neuróporo posterior* ou *caudal* no 27.º dia. Esse fechamento coincide com o estabelecimento de uma circulação vascular sanguínea no tubo neural (MOORE & PERSAUD, 1998) (Figura 2).

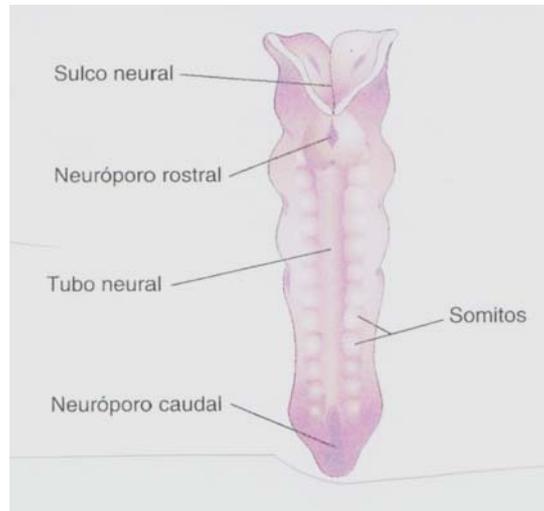


Figura 1 : Vista dorsal de embrião com cerca de 23 dias, mostrando a fusão em estado adiantado das pregas neurais formando o tubo neural. (MOORE, 2000)

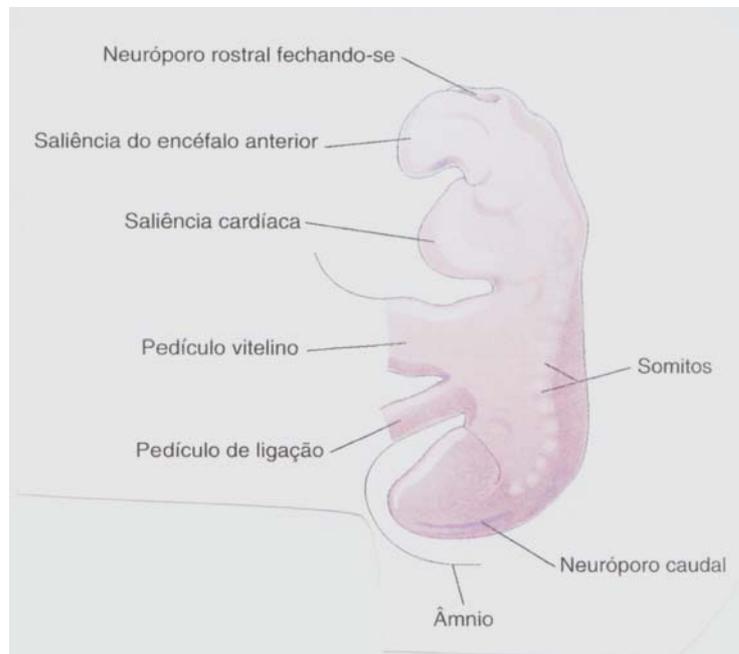


Figura 2: Vista Lateral de um embrião com cerca de 24 dias mostrando a saliência do encéfalo anterior e o fechamento do neuróporo rostral. (MOORE, 2000)

A fusão das pregas neurais da região cefálica e o fechamento do neuróporo rostral formam as três vesículas encefálicas primárias: encéfalo anterior (*prosencefalo*), encéfalo médio (*mesencefalo*) e encéfalo posterior (*rombencefalo*). Durante a quinta semana de gestação ocorre a formação de cinco vesículas encefálicas secundárias provenientes da divisão do encéfalo anterior em *telencefalo* e *diencéfalo*; e do encéfalo posterior em *metencefalo* e *mielencefalo*. O encéfalo médio não se divide, é a parte do encéfalo que sofre as menores transformações durante o desenvolvimento. O canal neural estreita-se e forma o *aqueduto cerebral*, um canal que liga o terceiro ventrículo com o quarto. (MOORE & PERSAUD, 1998) (Figura 3).

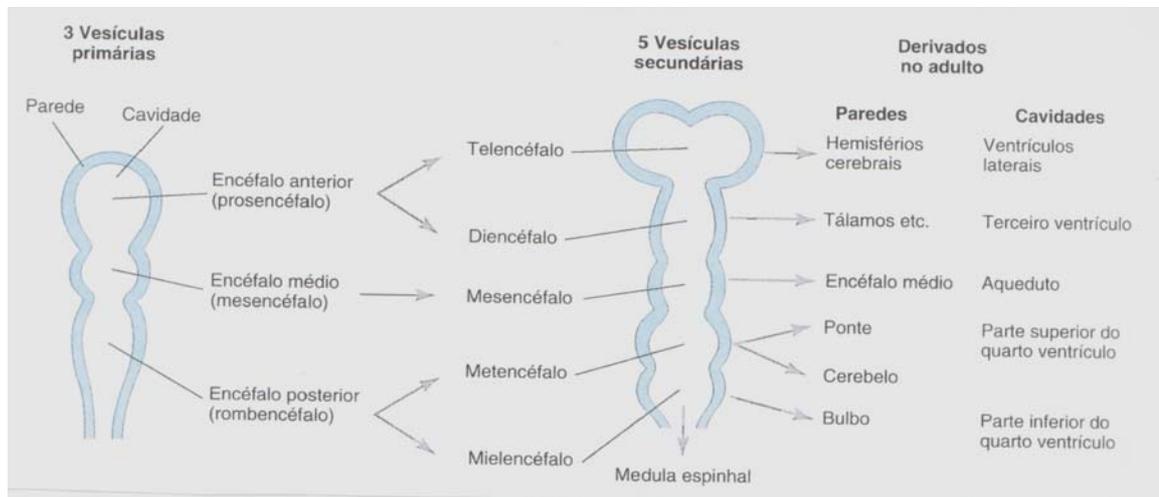


Figura 3: Esboço em diagrama das vesículas encefálicas indicando os derivados adultos de suas paredes e cavidades (MOORE, 2000)

À medida que o sistema nervoso humano se desenvolve, este se flete na junção entre o mesencéfalo e o diencéfalo. Assim, nos hemisférios cerebrais e na porção superior do tronco cerebral, as posições relativas denotadas pelos termos rostral, caudal, dorsal e ventral não coincidem com aquelas da medula espinhal. Na medula espinhal, rostral significa em direção à cabeça, caudal significa em direção ao cóccix, ventral em direção ao abdome e dorsal em direção às costas. Acima do diencéfalo, entretanto, dorsal significa em direção ao topo da cabeça, rostral em direção ao nariz, ventral em direção à mandíbula e caudal em direção à nuca. Os termos superior (em vez de dorsal) e inferior (em vez de ventral) também são comuns (KANDEL, *et al* 2000). (Figura 4).

Quando o neuróporo rostral se fecha, aparecem duas evaginações laterais, as *vesículas ópticas*, uma de cada lado do encéfalo anterior, e que se constituem nos primórdios da retina e do nervo óptico. Um segundo par de divertículos surge, logo após, mais dorsal e rostralmente, são as *vesículas cerebrais*, os primórdios dos hemisférios cerebrais, e logo suas cavidades tornam-se os *ventrículos laterais*. A parte rostral do encéfalo anterior, incluindo os primórdios dos hemisférios cerebrais, constitui o *telencéfalo*; e a parte caudal do encéfalo anterior constitui o *diencéfalo*.(MOORE & PERSAUD, 1998)

As cavidades do telencéfalo contribuem para a formação do terceiro ventrículo, mas a contribuição da cavidade do diencéfalo é maior. Nas paredes laterais do terceiro ventrículo, formam-se três intumescências que, posteriormente, tornam-se o *epitálamo*, o *tálamo* e o *hipotálamo*. O *tálamo* forma-se rapidamente em ambos os lados e faz saliência na cavidade do terceiro ventrículo, reduzindo-a a uma fenda estreita. O *hipotálamo* aparece como uma proliferação de neuroblastos na zona intermediária das paredes diencefálicas, ventralmente aos sulcos hipotalâmicos. Mais tarde, formam-se vários núcleos envolvidos com atividades endócrinas e a homeostasia. Um par de núcleos, os *corpos mamilares*, formam intumescências, do tamanho de ervilhas, na superfície ventral do hipotálamo. O *epitálamo* origina-se do teto e da porção dorsal da parede lateral do diencéfalo. Inicialmente, os intumescimentos epitalâmicos são grandes, porém, mais tarde, eles se tornam relativamente pequenos.(Figura 5).

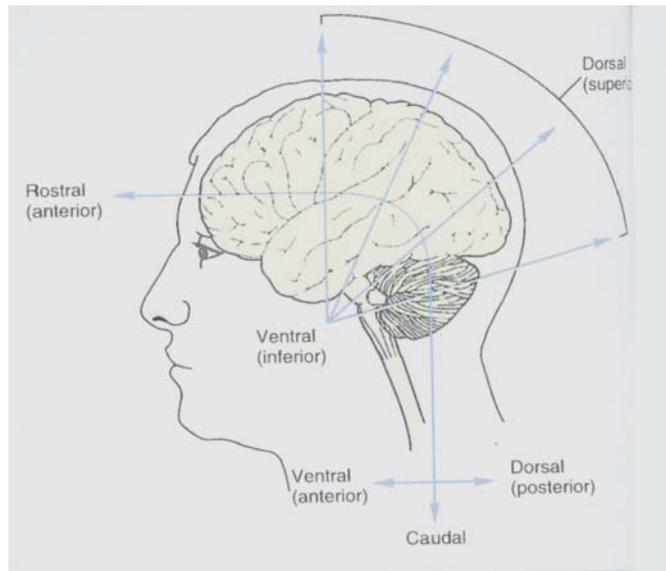


Figura 4: Posições relativas denotadas pelos termos rostral, caudal, dorsal e ventral nos hemisférios cerebrais e na porção superior do tronco cerebral (KANDEL *et al*, 2000)

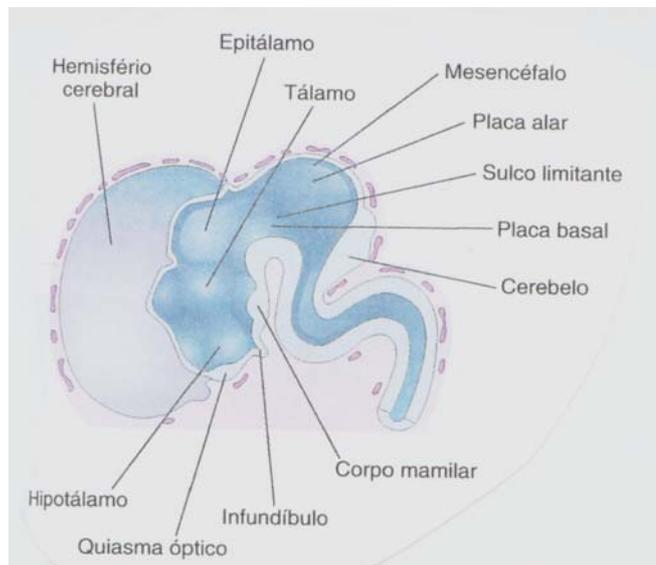


Figura 5: Secção mediana do encéfalo mostrando a superfície medial do encéfalo anterior e do encéfalo médio (MOORE, 2000)

A glândula *pineal* origina-se de um divertículo da porção caudal do teto do diencéfalo, onde a proliferação de células em suas paredes logo a converte em uma estrutura em forma de cone.

O *telencéfalo* é constituído por uma parte mediana e dois divertículos laterais, as *vesículas cerebrais*. Estes divertículos correspondem aos primórdios dos hemisférios cerebrais. A cavidade da parte mediana do telencéfalo forma a *extremidade anterior do terceiro ventrículo*. Inicialmente, as vesículas cerebrais estão em ampla comunicação com a cavidade do terceiro ventrículo, através dos *foramens interventriculares*. Ao longo de uma linha, a *fissura coróide*, parte da parede medial do hemisfério cerebral em desenvolvimento torna-se muito delgada. Inicialmente, esta delgada porção do epêndima fica no teto do hemisfério e é contínua com o teto ependimário do terceiro ventrículo. O *plexo coróide* do ventrículo lateral forma-se, mais tarde, neste local (Figura 6).

Com a expansão dos *hemisférios cerebrais*, estes cobrem o diencéfalo, o encéfalo médio e o encéfalo posterior. Os hemisférios encontram-se na linha média, achatando suas superfícies mediais. O mesênquima preso na fissura longitudinal entre eles dá origem à *foice cerebral*, uma prega mediana da dura-máter. O *corpo estriado* aparece durante a sexta semana como um intumescimento que faz saliência no assoalho de ambos os hemisférios cerebrais. (Figura 6). Com a diferenciação do córtex cerebral, fibras que chegam e saem passam pelo corpo estriado, dividindo-o nos *núcleos caudado e lentiforme*. Esta via de fibras é a cápsula interna (Figura 7).

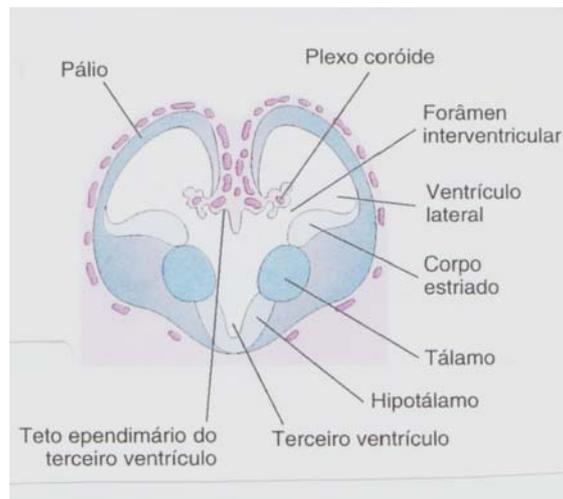


Figura 6: Secção transversal do encéfalo anterior ao nível dos forâmens interventriculares mostrando o corpo estriado e os plexos coróides dos ventrículos laterais (adaptado de MOORE, 2000)

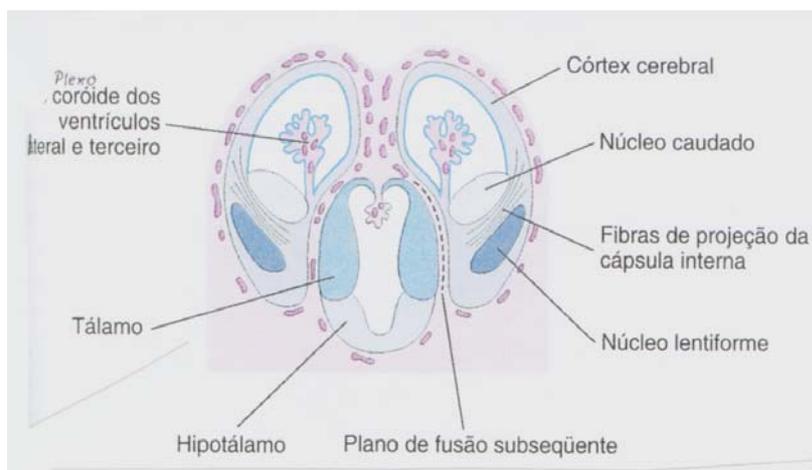


Figura 7: Secção semelhante com cerca de 11 semanas, mostrando a divisão do corpo estriado nos núcleos caudado e lentiforme pela cápsula interna (adaptado de MOORE, 2000)

O mesencéfalo, ou encéfalo médio, é a parte do encéfalo que sofre as menores transformações durante o desenvolvimento. Na sua porção mais caudal, em torno da 11^a. semana de gestação, o canal neural estreita-se e forma o aqueduto cerebral, um canal que liga o terceiro ventrículo com o quarto.

O encéfalo posterior, ao final da quinta semana, é dividido em *mielencéfalo*, porção caudal, e *metencéfalo*, porção rostral. A porção caudal do mielencéfalo origina a *parte fechada do bulbo*; a área ventral do bulbo contém um par de feixe de fibras, as *pirâmides*, constituídas por *fibras corticoespinhais* que descem do córtex cerebral em desenvolvimento. A porção rostral do mielencéfalo, a parte “aberta” do bulbo, é larga e bastante achatada. As paredes laterais do bulbo se deslocam como as páginas de um livro aberto, e a placa do teto torna-se distendida e muito adelgada. Além disto, a cavidade desta parte do mielencéfalo (futuro quarto ventrículo) torna-se algo rombóide (Figura 8).

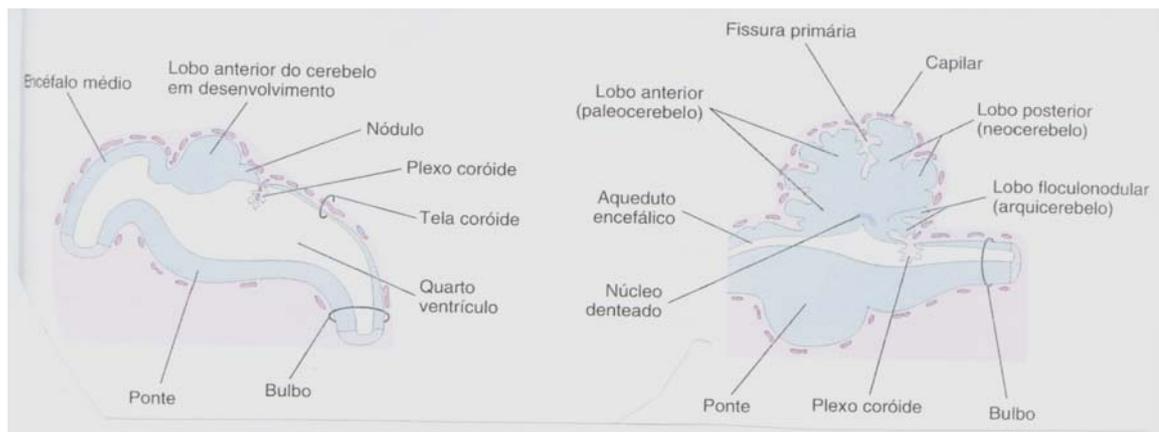


Figura 8: Secções sagitais do encéfalo posterior, com 6 e 17 semanas, mostrando os estágios sucessivos do desenvolvimento da ponte e do cerebelo (MOORE, 2000)

As paredes do *metencéfalo* formam a *ponte* e o *cerebelo*, e a *cavidade do metencéfalo* forma a *parte superior do quarto ventrículo* (teto do epêndima) (Figura 9).

O *cerebelo* origina-se de espessamentos das partes dorsais das *placas alares*, em torno da 17^a semana de desenvolvimento embrionário. Inicialmente os intumescimentos cerebelares se projetam no quarto ventrículo. Esses intumescimentos crescem e fundem-se no plano mediano, avançam sobre a metade rostral do quarto ventrículo e sobrepõem-se à ponte e ao bulbo. (Figuras 8 e 9).

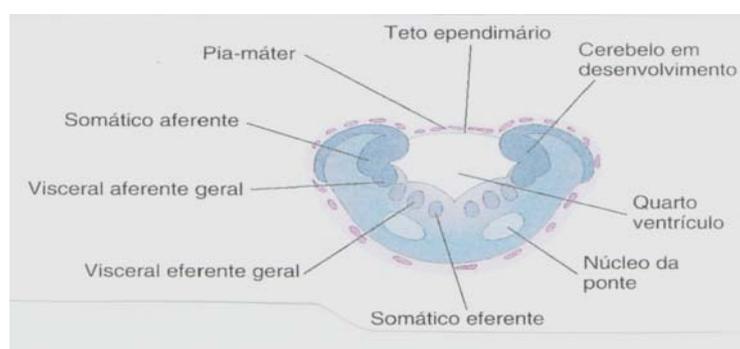


Figura 9: Secção transversal do metencéfalo (ponte e cerebelo em desenvolvimento) mostrando derivados das placas alar e basal (MOORE, 2000)

As fibras nervosas que ligam o córtex cerebral e cerebelar com a medula espinhal passam pela camada marginal da região ventral do metencéfalo. Esta região do tronco encefálico é denominada *ponte* por causa da espessa fita de fibras nervosas que cruza seu plano mediano e forma uma crista volumosa em seus aspectos anterior e lateral.

O delgado teto do quarto ventrículo está coberto, externamente, pela *pia-máter*, derivada do mesênquima associado ao encéfalo médio. A pia-máter, vascular, juntamente com o teto do epêndima, forma a *tela coróide*. Em consequência da ativa proliferação da pia-máter, a tela coróide invagina-se no quarto ventrículo, onde diferencia-se formando o *plexo coróide*. Plexos coróides semelhantes formam-se no teto do terceiro ventrículo e nas paredes mediais dos ventrículos laterais (MOORE & PERSAUD, 1998) (Figura 10).

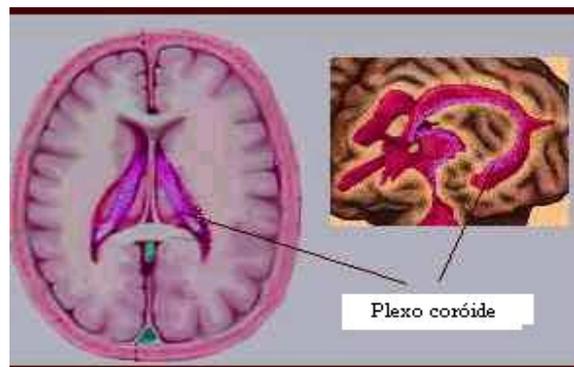


Figura 10: Representação da presença dos plexos coróides no terceiro e quarto ventrículos (CARDOSO, 2001)

Os plexos coróides secretam *fluido ventricular*, que se torna o *fluido cerebrospinal* ou *líquido céfalo-raquidiano*, depois de receber acréscimos das superfícies do encéfalo e medula espinhal, assim como da camada pia-aracnóide das meninges. O delgado teto do quarto ventrículo faz evaginações em três locais. Essas evaginações rompem-se formando aberturas mediana e laterais, *forame de Magendie* e *forame de Luschka*, respectivamente, que permitem ao LCR sair do quarto ventrículo e passar para o espaço subaracnóide. O principal local de absorção do LCR por meio de protruções da aracnóide nos seios venosos da dura, vilosidades subaracnóides (MOORE & PERSAUD, 1998) (Figura10).

O *telencéfalo* é constituído por uma parte mediana e dois divertículos laterais, as *vesículas cerebrais*. Estes divertículos são os primórdios dos *hemisférios cerebrais*. A cavidade da parte mediana do telencéfalo forma a extremidade do terceiro ventrículo.

Com a expansão dos hemisférios cerebrais, eles passam a cobrir sucessivamente o *diencéfalo*, o *encéfalo médio* e o *encéfalo posterior*. Os hemisférios acabam se encontrando na linha média, achatando suas superfícies mediais.

O crescimento e a curvatura dos hemisférios afetam a forma dos ventrículos laterais. Eles se tornam cavidades com a forma de C, cheias de LCR. A extremidade caudal de cada hemisfério cerebral gira ventralmente e, depois, rostralmente, formando o lobo temporal; ao fazê-lo carrega junto o ventrículo (formando o corno temporal) e a *fissura*

coróide. Com a diferenciação do córtex cerebral, fibras que chegam e saem passam pelo *corpo estriado*, dividindo-o nos *núcleos caudado e lentiforme* (MOORE & PERSAUD, 1998).

Com o desenvolvimento do córtex cerebral, grupos de fibras – as comissuras – unem entre si áreas correspondentes dos hemisférios cerebrais. As mais importantes destas comissuras se cruzam na *lâmina terminal*, a extremidade rostral do encéfalo anterior. A primeira comissura a formar, a *comissura anterior* e a *comissura do hipocampo*, são pequenos feixes de fibras que unem partes do cérebro filogeneticamente mais antigas. A maior das comissuras cerebrais é o corpo caloso, que une áreas neocorticais (MOORE & PERSAUD, 1998).

As paredes dos hemisférios cerebrais em desenvolvimento mostram inicialmente, as três zonas típicas do tubo neural: a ventricular, a intermediária e a marginal. Mais tarde, aparece uma quarta zona, a subventricular. Células da zona intermediária migram para a zona marginal, onde dão origem às camadas corticais. Deste modo, a substância cinzenta localiza-se na periferia, e os axônios vindos de seus corpos celulares caminham ventralmente, formando o grande volume da substância branca – o centro medular.

Inicialmente a superfície dos hemisférios é lisa, entretanto, com o crescimento, formam-se sulcos e giros, que possibilita haver um grande aumento da área da superfície do córtex cerebral, sem necessitar de um grande aumento do tamanho do crânio.

Experimentos realizados em ratos por BAYER *et al* (1995) sugerem que a neurogênese no cérebro humano e medula espinhal estende-se desde o primeiro trimestre da gestação, diminuindo sua intensidade por volta da terceira semana de desenvolvimento embrionário, mas persistindo até próximo ao nascimento. Os estudos de migração, no sistema nervoso central de ratos, indicam que os neurônios deixam seus sítios de origem em 24 horas e alcançam suas respectivas posições através de longos ou curtos caminhos migratórios. Sobrepondo tais fenômenos ao cérebro humano, estima-se que os neurônios iniciam a migração logo após a neurogênese, próximo ao terceiro trimestre de gestação, e continuam a fazê-lo até logo após o nascimento. Finalmente, a diferenciação de alguns

neurônios inicia-se logo após seu estabelecimento posicional, ampliando-se no terceiro trimestre de gestação e perpetuando-se após o nascimento (Figura 11).

Portanto, o desenvolvimento do sistema nervoso central inicia-se entre a terceira e quarta semanas de gestação com a formação do tubo neural, prolonga-se durante todo o período gestacional até o nascimento e finaliza com o período de maturação, por volta dos 15 anos de idade, com término da mielinização cortical (PINSARD *et al*, 1984).

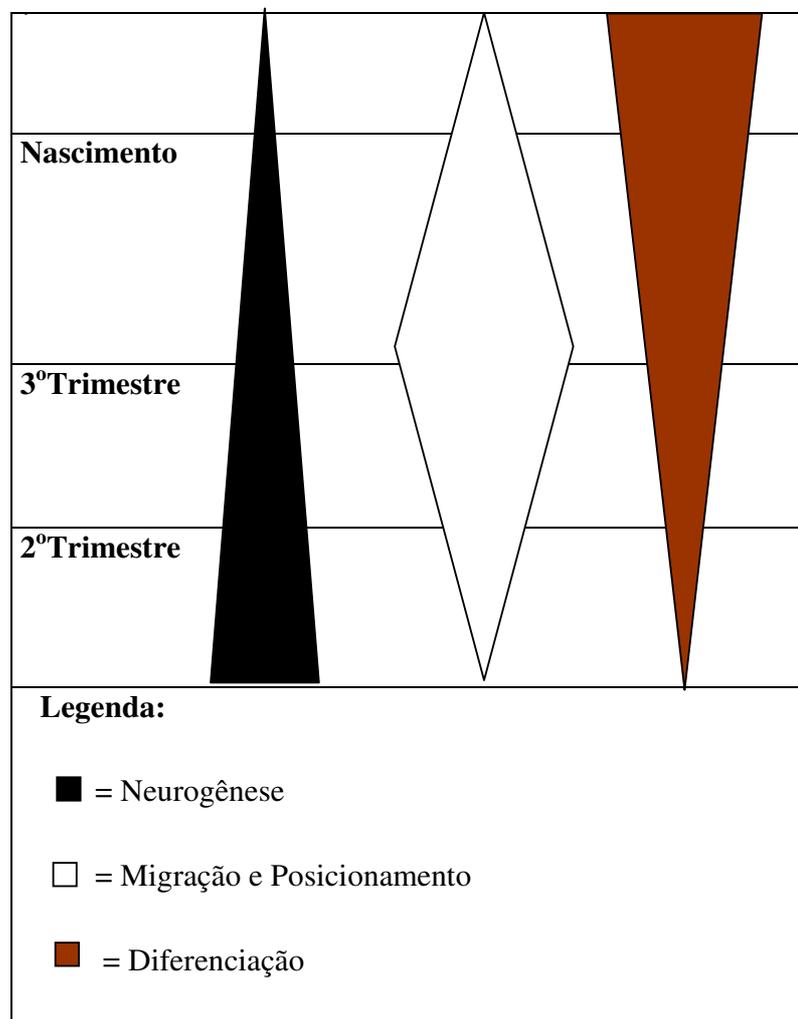


Figura11: Diagrama representando os processos de neurogênese, migração e citodiferenciação durante o desenvolvimento do SNC. (Adaptado de BAYER *et al*, 1995).

1.3.2. ANATOMIA DO SNC E FISILOGIA DA CIRCULAÇÃO LIQUÓRICA

1.3.2.1. Meninges:

O sistema nervoso central é envolvido por membranas conjuntivas denominadas meninges e que são classicamente três: dura-máter, aracnóide e pia-máter (MACHADO, 1993).

A dura-máter é mais superficial, espessa e resistente, formada por tecido conjuntivo rico em fibras colágenas, contendo vasos e nervos. A dura-máter do encéfalo difere da espinhal por ser formada por dois folhetos, externo e interno, dos quais apenas o interno continua com a dura-máter espinhal.

A aracnóide é uma membrana delicada, justaposta à dura-máter, da qual se separa por um espaço virtual, o espaço subdural, com pequena quantidade de líquido necessário à lubrificação das superfícies de contato das duas membranas. Ela se separa da pia-máter pelo espaço subaracnóideo, que contém o LCR, havendo ampla comunicação entre o espaço subaracnóideo do encéfalo e da medula.

A pia-máter é a mais interna das meninges, aderindo intimamente à superfície do encéfalo e da medula, acompanhando relevos e depressões, descendo até o fundo dos sulcos cerebrais. Deste modo, a distância entre as duas membranas é variável, sendo muito pequena no cume dos giros e grande nas áreas onde parte do encéfalo se afasta da parede craniana. Formam-se nestas áreas dilatações do espaço subaracnóideo, as *cisternas subaracnóideas*, que contêm grande quantidade de líquido. Ela dá resistência aos órgãos nervosos, pois o tecido nervoso é de consistência muito mole (MACHADO, 1993) (Figura 12).

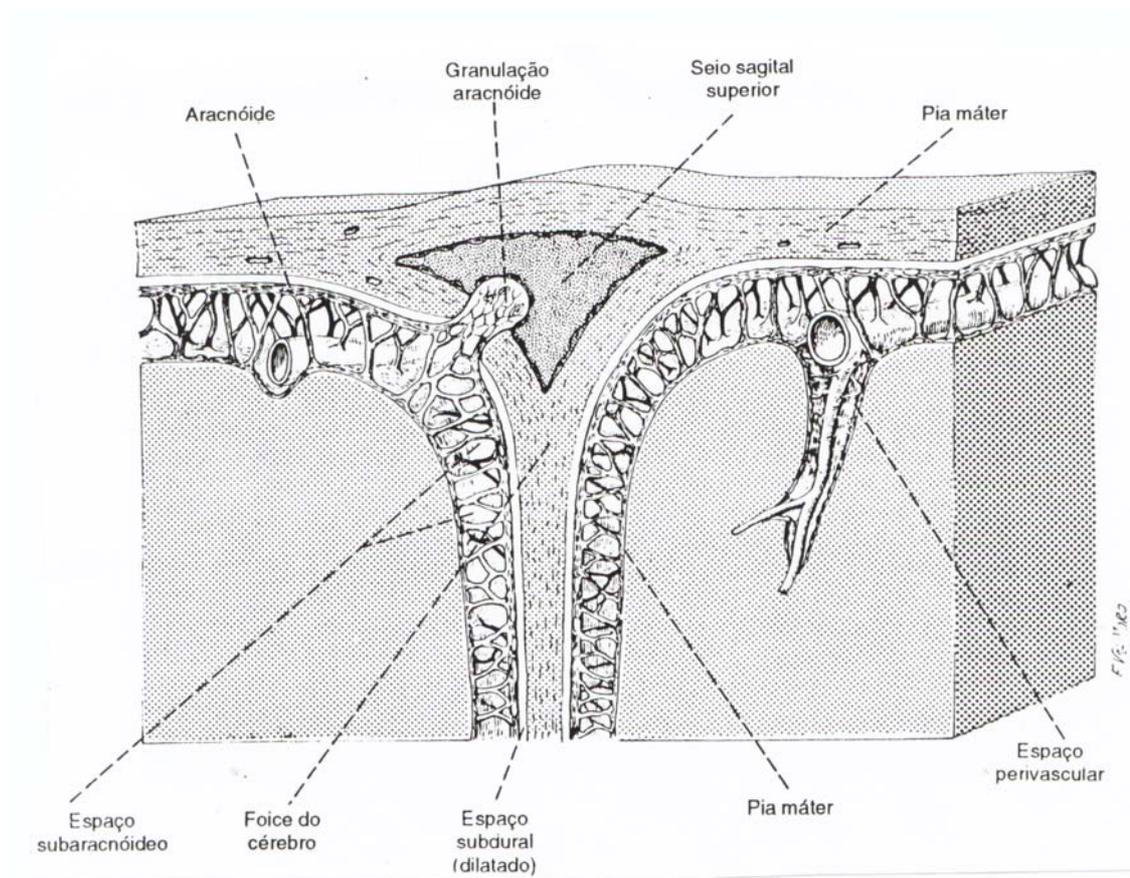


Figura 12: Secção Transversal do seio sagital superior mostrando uma granulação aracnóide e a disposição das meninges e espaços meníngeos (MACHADO, 1993)

1.3.2.2. Morfologia do sistema ventricular:

Os hemisférios cerebrais possuem cavidades revestidas de epêndima. Contém o líquido cérebro-espinhal ou LCR, os ventrículos laterais esquerdo e direito, que se comunicam com o terceiro ventrículo pelo forame interventricular (MACHADO,1993)

Exceto por este forame, cada ventrículo é uma cavidade completamente fechada, cuja capacidade varia de um indivíduo para outro e apresenta sempre, uma parte central e cornos que correspondem aos três polos do hemisfério cerebral. As partes que se projetam nos lobos frontal, occipital e temporal são, respectivamente, os cornos anterior, posterior e inferior (Figura 13).

O quarto ventrículo, que tem a forma de um losango, situa-se entre o bulbo e a ponte ventralmente, e posteriormente a ele, está o cerebelo. Caudalmente esta estrutura continua com o canal central do bulbo e, cranialmente, com o aqueduto cerebral, também chamado aqueduto de Sylvius, através do qual se comunica com o terceiro ventrículo. O quarto ventrículo apresenta ainda duas aberturas laterais, os forames de Luschka, que o comunica com o espaço subaracnóideo, e uma abertura mediana, o forame de Magendie, situado no meio da metade caudal do teto do quarto ventrículo. Por meio destas cavidades, o LCR enche a cavidade ventricular e passa para o espaço subaracnóideo (MACHADO,1993) (Figura 14).

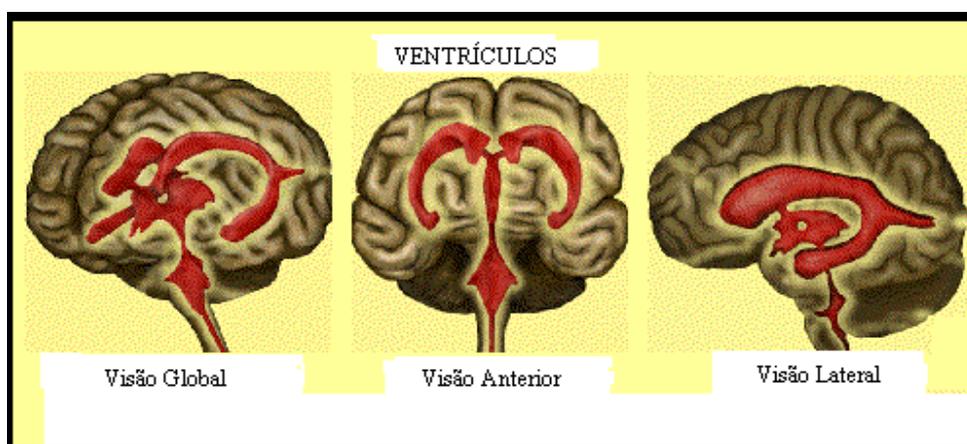


Figura 13: Esquema anterior e lateral do encéfalo, evidenciando a posição dos ventrículos cerebrais. (CARDOSO, 2001)

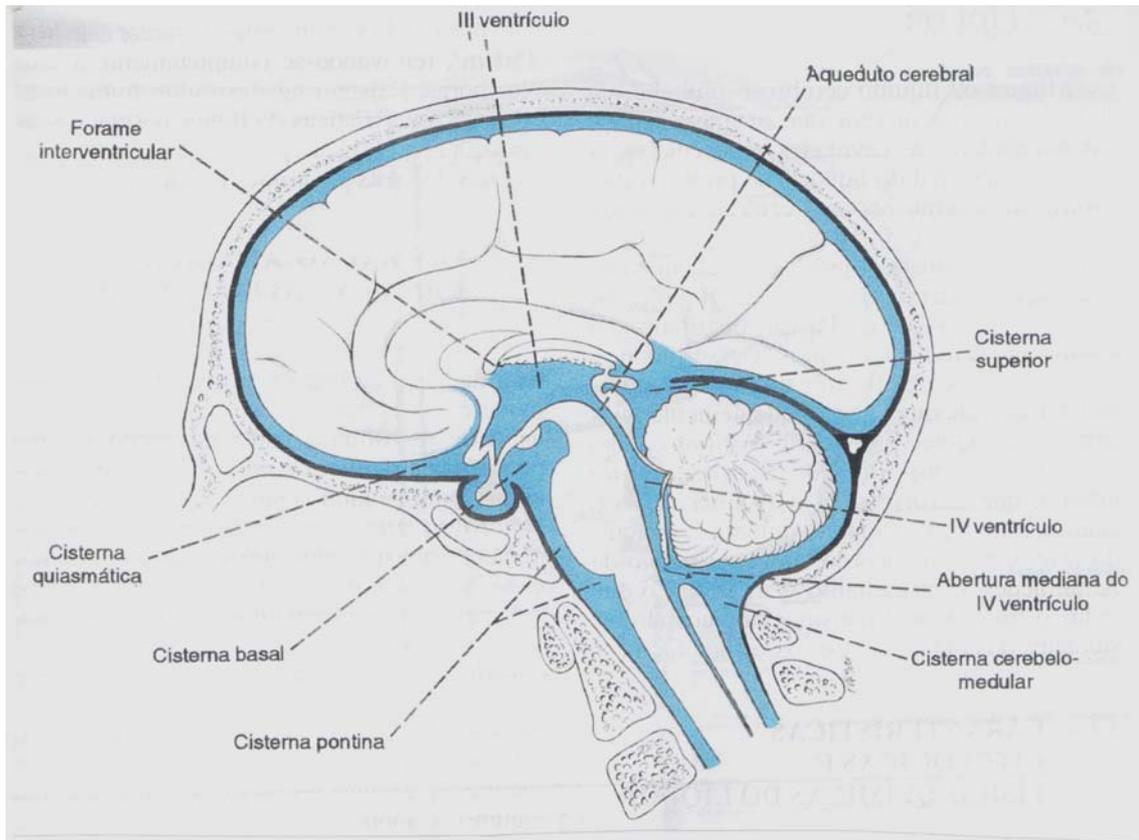


Figura 14: Esquema mostrando a disposição das cisternas subaracnóideas e os ventrículos cerebrais. As áreas contendo líquido estão representadas em azul (MACHADO, 1993)

1.3.2.3. Plexo Coróide:

As células endimárias são remanescentes do neuroepitélio embrionário, sendo coletivamente designadas epêndima ou epitélio endimário. São células cubóides ou prismáticas que formam, como epitélio de revestimento simples, as paredes dos ventrículos cerebrais, do aqueduto cerebral e do canal central da medula. Cada célula endimária possui prolongamentos ou processo basal que penetra o tecido nervoso ao redor das cavidades (MACHADO, 1993)

Nos ventrículos cerebrais, um tipo de célula endimária modificada recobre tufo de tecido conjuntivo, rico em capilares sangüíneos, que se projetam da pia-máter, constituindo os *plexos coróideos*, responsáveis pela formação do LCR. Estes plexos continuam com o terceiro ventrículo através do forame interventricular até o corno inferior do ventrículo lateral. Os cornos anterior e posterior não possuem plexo coróide. (MARTIN, 1998).

A tela coróide, situada na metade caudal do teto do quarto ventrículo, é formada pela união do epitélio endimário, que reveste internamente o ventrículo, com a pia-máter, que reforça externamente esse epitélio. A tela coróide emite projeções irregulares, e muito vascularizadas, que se invaginam na cavidade ventricular para formar o plexo coróide do quarto ventrículo (REIS, BEI & REIS F^o, 1980).

O líquido produzido nos plexos coróides dos ventrículos laterais drena através dos forames interventriculares e mistura-se ao líquido produzido no terceiro ventrículo. Após, flui através do aqueduto para dentro do quarto ventrículo, outro local de grande produção líquórica devido ao seu plexo coróide. Três orifícios no teto do quarto ventrículo drenam o líquido do sistema ventricular para o espaço subaracnóideo: o forame de Magendie, localizado na linha média, e os dois forames de Luschka, localizados nos recessos laterais do quarto ventrículo (MARTIN, 1998).

1.3.2.4. Líquor

1.3.2.4.1. Funções:

O líquido céfalo-raquidiano (líquor-LCR) é aquoso e incolor, ocupa o espaço subaracnóideo e as cavidades ventriculares. Apresenta quatro funções fundamentais: proteção mecânica, proteção física, compensação do volume intracraniano e hemostasia (REIS, BEI & REIS F^o,1980).

Sua função de proteção mecânica do sistema nervoso central é exercida por meio da formação de um verdadeiro coxim líquido entre este e o estojo ósseo. Qualquer pressão ou choque que se exerça em um ponto deste coxim líquido, em virtude do princípio de Pascal, distribuir-se-á igualmente a todos os pontos. (REIS, BEI & REIS F^o,1980)

Além disso, pelo princípio de Archimedes, onde todo objeto mergulhado em um fluido sofre um empuxo exercido pelo fluido, dirigido de baixo para cima, igual ao peso do volume do líquido deslocado, o encéfalo e a medula imersos no LCR perdem a maior parte de seus pesos; de tal maneira que o encéfalo que pesa 1500g exerce sobre os seus meios de sustentação no crânio apenas uma tração de 40 a 50g. Assim, por meio deste efeito de flutuação, o LCR proporciona proteção física para o encéfalo, evitando que o seu peso total exerça tensão sobre as raízes nervosas, vasos sanguíneos e meninges. (REIS, BEI & REIS F^o,1980)

A cavidade craniana é uma formação rígida preenchida por tecido nervoso, sangue e líquido. Se houver variação de volume de um destes componentes, o volume de um ou de ambos os outros componentes restantes se altera compensatoriamente, de modo a manter a pressão intracraniana constante, segundo a teoria de Monro-Kellie-Burrows (REIS, BEI & REIS F^o,1980). Dessa maneira, o LCR exerce uma função compensatória de regulação do volume intracraniano.

A respiração é influenciada pela composição química do líquido e o CO₂ pode atuar por intermédio do LCR para regular o ritmo da ventilação pulmonar. Por intermédio de seus íons K⁺, Ca⁺⁺ e Mg⁺⁺ o LCR exerce influência sobre o sistema cardiovascular, tônus muscular e o estado de alerta. Estas são funções homeostáticas pelas quais a composição química do LCR é regulada dentro de limites estreitos. (REIS, BEI & REIS F^o,1980)

1.3.2.4.2. Composição Química:

Embora o líquido apresente algumas semelhanças com o ultrafiltrado do plasma sanguíneo, os processos passivos não são suficientes para explicar a sua composição final. Tanto o LCR ventricular como o LCR subaracnóideo diferem acentuadamente de um filtrado simples do plasma. (REIS, BEI & REIS F^o,1980)

Os componentes do plasma e do LCR podem ser divididos em três grupos, de acordo com as suas respectivas concentrações:

- a) componentes normais do LCR que se encontram em maior concentração no plasma, tais como proteínas, fósforo inorgânico, ácido úrico, potássio, cálcio, sulfatos e glicose;
- b) componentes normais presentes em maior concentração no LCR que no plasma, tais como cloretos, magnésio e sódio;
- c) componentes que existem naturalmente no plasma, ou aí estão transitoriamente após a introdução por via endovenosa, porém que não passam para o LCR ou passam apenas em quantidade mínima, tais como o fibrinogênio, complemento, anticorpo, pigmento biliar, colesterol e iodetos.

Na composição do LCR existe, ainda, o mecanismo da barreira hematoencefálica, o qual protege o sistema nervoso central através de sua permeabilidade seletiva. Esse mecanismo é, na verdade, um equilíbrio entre os componentes químicos do sangue, de um lado, e os do tecido nervoso e LCR, do outro, o que contribui para o funcionamento normal do sistema nervoso central (MACHADO, 1993) (Figura 15).

O líquido produzido pelos plexos coróideos tem sua composição modificada em seu trajeto intraventricular e subaracnóideo. Por meio de trocas com o tecido nervoso e o sangue, ocorre entrada e saída de substâncias quer por difusão, quer por transporte ativo através das membranas limitantes, resultando numa composição um pouco diferente para o LCR dos níveis ventricular, cisternal e lombar (REIS, BEI & REIS F^o,1980).

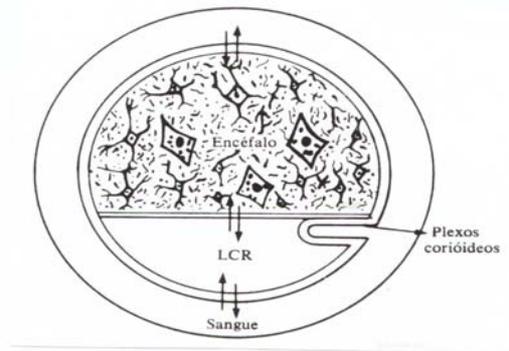


Figura 15: representação esquemática da barreira hematoencefálica (REIS *et al*, 1980)

1.3.2.4.3. Formação, Absorção e Circulação:

Como já mencionado anteriormente, o líquido é produzido principalmente pelos plexos coriáceos. Uma barreira situada no epitélio coroidal evita o transporte de determinadas substâncias do sangue para o líquido (barreira hemato-líquórica). O restante do líquido é produzido pelos capilares encefálicos. O líquido originado extracorioidalmente entra no sistema ventricular através das células endoteliais, células epiteliais ciliadas cubóides, as quais revestem os ventrículos (MARTIN, 1998).

A produção total de líquido em ambas as fontes é de aproximadamente 500ml por dia. Trata-se de uma secreção extremamente estável, com 350µl/min na criança e 400µl/min no adulto. O líquido se renova a cada 7 horas, o que corresponde a cerca de 3 a 4 vezes ao dia (LANDRIEU, COMOY & ZERAH, 1988).

Embora a principal função dos plexos coriáceos seja a secreção de líquido, essa estrutura também tem a função de reabsorção (REIS, BEI & REIS F^o, 1980).

O líquido produzido nos plexos coriáceos dos ventrículos laterais é drenado nos forames interventriculares e mistura-se ao líquido produzido no terceiro ventrículo. Três orifícios no teto do quarto ventrículo drenam o líquido do sistema ventricular para o espaço subaracnóideo, o forame de Magendie, localizado na linha média, e os dois forames de Luschka, localizados nos recessos laterais do quarto ventrículo.

Em algumas regiões, denominadas de cisternas, o espaço subaracnóideo está dilatado. Os vasos sanguíneos penetram no encéfalo com a pia-máter, criando espaços perivasculares entre ela e os vasos, os quais são denominados espaços de Virchow-Robin e contêm líquido (MARTIN, 1998). (Figura 16)

O líquido passa do espaço subaracnóideo ao sangue venoso através de válvulas unidirecionais, os *vilos aracnóideos*, evaginações microscópicas da aracnóide, que protruem aos seios durais diretamente às veias. O conjunto dos vilos é denominado *granulações aracnóideas*. O líquido drena através de um sistema de largos vacúolos nas células aracnóideas dos vilos, os quais o direcionam para dentro das veias radiculares.

No espaço subaracnóideo da medula, o líquido desce em direção caudal, porém apenas uma parte volta, pois há reabsorção líquórica nas pequenas granulações aracnóideas existentes nos prolongamentos da dura-máter que acompanham as raízes dos nervos espinhais (MACHADO, 1993).

A circulação do líquido é extremamente lenta e os fatores que a determinam são ainda discutidos. Sem dúvida, a produção do líquido em uma extremidade e sua absorção em outra já são suficientes para causar sua movimentação. O mecanismo íntimo da absorção é representado pela diferença de pressão hidrostática entre o LCR e o sangue venoso dos seios durais, de sorte que resulta um gradiente de pressão que favorece a difusão (REIS, BEI & REIS F^o,1980).

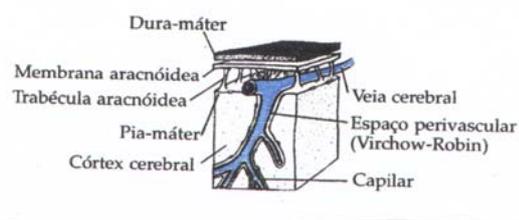


Figura16: Corte esquemático do seio sagital superior mostrando uma granulação aracnóidea (MARTIN, 1998).

1.3.3. Circulação líquórica × hidrocefalia

Existem processos patológicos que interferem na produção, circulação e absorção do líquido, causando as chamadas hidrocefalias (MACHADO, 1993) (Figura 17).

O estudo da fisiopatogenia das hidrocefalias sempre esteve ligado ao da fisiologia do LCR, pois qualquer anormalidade na circulação do LCR pode proporcionar o desencadeamento de tal quadro (LANDRIEU, COMOY & ZERAH, 1988).

As hidrocefalias caracterizam-se por um aumento da quantidade e da pressão do líquido, levando a uma dilatação dos ventrículos e compressão do tecido nervoso de encontro ao estojo ósseo, com conseqüências muito graves.

Em determinadas situações, a hidrocefalia ocorre durante a vida fetal, geralmente em decorrência de anomalias congênitas do sistema ventricular. Nesses casos, como os ossos do crânio ainda não estão soldados, há grande dilatação da cabeça da criança, o que, freqüentemente, dificulta o parto.

As hidrocefalias podem ser caracterizadas em dois grupos: comunicantes e não-comunicantes (MACHADO, 1993). As hidrocefalias comunicantes resultam de um aumento na produção ou deficiência na absorção do líquido, devido a processos patológicos dos plexos coróides ou dos seios da dura-máter e granulações aracnóideas. As hidrocefalias não-comunicantes são muito mais freqüentes e resultam de obstrução no trajeto do líquido, o que pode ocorrer nos seguintes locais:

- a) forame interventricular, provocando dilatação do ventrículo lateral correspondente.
- b) aqueduto cerebral, provocando dilatação do terceiro ventrículo e dos ventrículos laterais.
- c) aberturas medianas e laterais do quarto ventrículo, provocando dilatação de todo o sistema ventricular.
- d) incisura da tenda, impedindo a passagem do líquido do compartimento infratentorial para o supratentorial, provocando também dilatação de todo sistema ventricular.

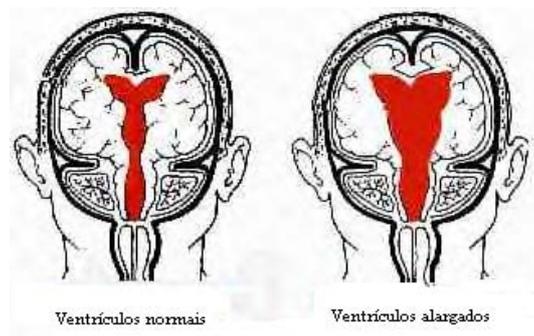


Figura 17: Representação esquemática de alargamento ventricular (CARDOSO, 2001)

1.4. ETIOLOGIAS

Hidrocefalia não é uma entidade única, e sim a manifestação clínica devido ao acúmulo de LCR no interior dos ventrículos por bloqueio da circulação liquórica, que pode ter várias origens.

Portanto, a hidrocefalia pode ser classificada clinicamente em isolada, decorrente de uma anomalia do SNC; isolada associada a infecção congênita; associada a outros defeitos congênitos, constituindo uma síndrome, ou, ainda, associada a outros defeitos congênitos, mas sem definição clínico-etiológica, conhecidos por polimalformados. A etiologia pode ser genética, ambiental ou mista (SALOMÃO, 2000).

Em geral, essa anomalia ocorre como uma manifestação secundária de uma outra doença do cérebro. Os mecanismos patogênicos envolvidos em sua ocorrência seriam três: aumento da produção liquórica, sua diminuição, ou ainda o bloqueio de sua absorção (SALOMÃO, 2000).

Quanto ao aumento da produção liquórica, não existem evidências de que esta condição, como evento único, ocasione hidrocefalia. Por sua vez, a diminuição de absorção de LCR, em crianças, ocorre, geralmente, pela distensão do crânio, impedindo a manutenção do gradiente de pressão entre o sistema venoso e liquórico, diminuindo a absorção de LCR (MATSUSHITA & ALMEIDA, 1996).

O bloqueio intra ou extra-ventricular à circulação de LCR é o mecanismo mais comum e melhor caracterizado na formação da hidrocefalia. Com o acúmulo do LCR dentro do ventrículo e o conseqüente aumento da pressão, ocorre o rompimento ependimal e o extravasamento de LCR para a substância branca, o que acarreta perda miélica e axonal. O aumento progressivo do ventrículo resulta em fino manto cerebral contendo, principalmente, substância cinzenta (SALOMÃO, 2000).

Há diversas condições etiológicas determinantes da hidrocefalia congênita, ou seja, de origem pré-natal. Incluem-se as causadas por fatores ambientais (infecciosas, traumáticas e teratogênicas), aquelas associadas a outras malformações ou defeitos congênitos sem etiologia conhecida (lesões cística e tumorais de SNC e anomalias esqueléticas) e aquelas geneticamente determinadas. (SALOMÃO, 2000)

A hidrocefalia obstrutiva em crianças está geralmente associada à estenose do aqueduto de Sylvius, que pode ser induzida por infecções intra-uterinas, hemorragia subaracnóide, trauma ou raramente tumores, além daquelas formas recessivas ligadas ao cromossomo X (SCHRANDER-STUMPEL & FRYNS, 1998).

1.4.1. Etiologias Ambientais

A hidrocefalia é um achado bastante freqüente entre os defeitos congênitos de etiologia ambiental. Dentre estes destacam-se as infecções congênitas, as hemorragias e as drogas.

1.4.1.1. Infecções Congênitas

Considerando as infecções congênitas que, reconhecidamente, representam uma importante causa de hidrocefalia, pode-se considerar como de importância clínica: toxoplasmose, citomegalovirose, sífilis, infecção pelo estafilococo, vírus da varíola, da caxumba, da varicela, da poliomielite, da hepatite infecciosa, da gripe, da encefalite e adenovírus (MATUSHITA & ALMEIDA, 1996).

Nos recém-nascidos, uma gama variável de sinais agudos ou subagudos, decorrentes de infecção congênita podem estar presentes, tais como: icterícia, hepatoesplenomegalia, adenopatias, pneumonia e miocardite. Outras lesões causadas pela infecção podem ser observadas nos olhos, sistema nervoso central, pele e membranas mucocutâneas. Por exemplo, a hepatoesplenomegalia é proeminente na rubéola e na infecção pelo citomegalovírus. A miocardite aguda e meningite, com ou sem encefalite, geralmente ocorre na rubéola congênita. A maioria das crianças afetadas intra-útero por rubéola, citomegalovírus ou varicella zoster, não apresenta sinais de infecção congênita. A ausência de doença clínica aparente no recém-nascido pode ser prejudicial, pois os vírus continuam a se replicar nos tecidos por meses ou anos após a infecção uterina.

A hidrocefalia é freqüente na toxoplasmose congênita, e patogeneticamente relacionada à ependimite do aqueduto de Sylvius, na maioria das vezes já presente ao nascimento. Muitas vezes esta pode ser a única manifestação dessa infecção (REMINGTON, MCLEOD, DESMONTS, 1995).

Na citomegalovirose congênita, a hidrocefalia ocorre por periependimite e calcificações periventriculares (STAGNO, 1995). Outros sinais presentes na síndrome do citomegalovírus congênito são: surdez (60%); microcefalia (50%); hérnia inguinal (40%) e defeitos do esmalte dentário (30%) (DYKEN & MAERTENS, 1995).

Na rubéola congênita observam-se anomalias cardiovasculares em 80% dos afetados (estenose pulmonar, ducto arterioso patente, coarctação da aorta, ou, menos freqüentemente, defeito de septo ventricular); sintomas neurológicos (75%); anomalias oftalmológicas em 50% (catarata, microcefalia, retinite pigmentosa); envolvimento ósseo em 40% (microgantia, clinodactilia, braquidactilia, pé torto congênito e fenda palatina) (DYKEN & MAERTENS, 1995).

A síndrome da varicela congênita determina lesões cicatriciais na pele em 80% dos casos, deformidades de membros em 70% (hipoplasia ou ausência de dedos ou membros e pés equinovarus), e lesões oculares em 60% (retinopatia e catarata) (DYKEN & MAERTENS, 1995).

A infecção congênita por coxsackie B e herpes simplex, embora menos frequentes, exibem sinais não específicos de infecção crônica tais como hidrocefalia e até microcefalia (DYKEN & MAERTENS, 1995).

Na sífilis congênita, o envolvimento do sistema nervoso central não é frequente e, quando ocorre, a fibrose resultante do processo inflamatório pode causar hidrocefalia, de modo geral no final do primeiro ano de vida (INGALL, SANCHEZ, MUSHER, 1995). Por outro lado, o encontro de prejuízo neurológico de início tardio no acompanhamento a longo prazo inclui microcefalia, surdez e tetra paresia espástica. Além disso, mesmo na presença de tratamento, lesões cutâneas podem recorrer em meses e até em anos, e a ceratoconjuntivite pode progredir para coriorretinite, catarata e descolamento de retina (DYKEN & MAERTENS, 1995).

Um estudo sobre hidrocefalias congênitas realizado no Hospital da Mulher – CAISM – UNICAMP por Salomão(2000), mostrou uma incidência de 20,7% de hidrocefalia associada a infecção congênita, sendo a toxoplasmose a causa mais frequente (Quadros 1 e 2).

Quadro 1

| DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE HIDROCEFALIAS | | |
|---|------------------------|--------------|
| SUBGRUPOS CLÍNICOS | NÚMERO DE CASOS | TOTAL |
| HIDROCEFALIA ISOLADA | 38 CASOS | 34,3% |
| HIDROCEFALIA ASSOCIADA À INFECÇÃO CONGÊNITA | 23 CASOS | 20,7% |
| HIDROCEFALIA SINDRÔMICA | 16 CASOS | 14,4% |
| HIDROCEFALIA ASSOCIADA A UM OU MAIS DEFEITOS CONGÊNICOS (POLIMALFORMADOS) | 34 CASOS | 30,6% |
| TOTAL | 111 | 100% |

SALOMÃO, 2000: Distribuição de casos de hidrocefalia no CAISM no período de setembro de 1987 a dezembro de 1998.

Quadro 2

| HIDROCEFALIAS ASSOCIADAS À INFECÇÃO CONGÊNITA | | |
|---|----------|-------|
| TOXOPLASMOSE | 18 CASOS | 78,3% |
| CITOMEGALOVÍRUS | 2 CASOS | 8,7% |
| SÍFILIS | 2 CASOS | 8,7% |
| RUBÉOLA | 1 CASO | 4,3% |
| TOTAL | 23 CASOS | 100% |

SALOMÃO, 2000: Distribuição dos casos de hidrocefalia de etiologia infecciosa no CAISM, no período de setembro de 1987 a dezembro de 1998.

Infecções congênicas resultam em vários transtornos cerebrais e processos destrutivos do cérebro fetal. Os efeitos de tais infecções podem iniciar-se em qualquer estágio da gestação.

Infecções precoces do sistema nervoso central podem interferir: (1) na proliferação neuronal (*citogênese*), causando microcefalia; (2) na migração pós-mitótica e diferenciação neuronal (*histogênese*) resultando em defeitos do corpo caloso, esquizencefalia, lisencefalia, microgiria, paquigiria, heterotopia neuronal, encefalocele ou hipoplasia cerebelar.

Por exemplo, a microcefalia pode resultar de uma infecção da rubéola antes da 18^a. semana de gestação; a lisencefalia pode ser observada na infecção pelo citomegalovírus antes do 3^o. mês de gestação; a encefalocele occipital tem sido associada com a infecção pelo coxsackie tipo B. Na citomegalovirose ocorrendo um processo encefaloclástico quando a migração neuronal está ativa, pode acarretar à polimicrogiria ou esquizencefalia com alargamento das comunicações dos ventrículos dilatados com o espaço subaracnóideo. A hipoplasia cerebelar geralmente acompanha as lesões cerebrais. Na segunda metade da gestação, infecções virais tais como rubéola congênita interferem em eventos organizacionais e mielinização do sistema nervoso central (DYKEN & MAERTENS, 1995).

1.4.1.2. Hemorragias no SNC

A hemorragia subaracnóide é a mais freqüente forma de sangramento em recém-nascidos, com várias causas: por compressão anômala da cabeça fetal, por presença de asfixia traumática, doença hemorrágica do recém-nascido, desidratação, hipernatremia, e em associação com hemorragia ventricular nos prematuros. Os vasos implicados nesse tipo de hemorragia seriam os superficiais dos hemisférios cerebrais, geralmente de pequeno calibre. A presença concomitante de congestão venosa e anoxia corresponderia ao mecanismo fisiopatogênico mais importante. A hemorragia subdural (HSD) constitui-se no sangramento para o espaço normalmente virtual, entre a dura-máter e a membrana subaracnóide. Não é raro que além de sangue possa ocorrer extravasamento de LCR, visto que muitas vezes, o mesmo traumatismo que origina a HSD lesa também a membrana subaracnóide associando-a a hemorragia subaracnóide (MATSUSHITA & ALMEIDA, 1998).

As conseqüências das hemorragias intraventricular e subaracnóide estão relacionadas a vários fatores: volume e tempo de curso da hemorragia, grau de associação com hipóxia-isquemia e asfixia, maturidade do feto e presença de outros problemas perinatais, incluindo a curto e longo prazo, o desenvolvimento de hidrocefalia, quer seja do tipo comunicante ou não-comunicante. O desenvolvimento de hidrocefalia pós-hemorragia subaracnóide inicia-se por volta da segunda semana após a hemorragia, mas o aumento da circunferência craniana só é detectado mais tardiamente (LEESTMA, 1995).

A instalação de um quadro de hidrocefalia precoce deve estar sempre em mente nos que lidam com recém-nascidos que sofreram uma hemorragia subdural, pelo desenvolvimento lento de uma coleção subdural (LEESTMA, 1995).

1.4.1.3. Drogas

Em relação às drogas neurotóxicas, a atuação destas durante a embriogênese, do 8º dia após a concepção até o 56º dia resultará em malformação no desenvolvimento do sistema nervoso central. Durante o período fetal, a alteração pode decorrer de uma parada do desenvolvimento, agenesia ou aplasia, hiperplasia, desenvolvimento aberrante, ausência

de apoptose ou degeneração secundária de estruturas normalmente desenvolvidas (ROESSMANN, 1995).

Algumas drogas neurotóxicas foram identificadas como responsáveis por algumas anomalias e sabe-se que podem atuar em estágios específicos do desenvolvimento (ROESSMANN, 1995).

Esses efeitos adversos no desenvolvimento do sistema nervoso central dependem não somente da toxicidade da substância, mas também do grau de exposição do indivíduo ao agente. O espectro de problemas neurológicos associados aos agentes neurotóxicos varia desde uma alteração da função cortical (efeitos comportamentais), até uma injúria maior com lesões estruturais ou funcionais mais severas (BATES *et al*, 1995).

Em relação às drogas associadas com efeitos adversos no desenvolvimento do sistema nervoso central, levando ao aparecimento de hidrocefalia destaca-se a Primidona, um barbitúrico que está relacionado com muitos achados clínicos além da hidrocefalia (BATES *et al*, 1995), tais como microcefalia, anencefalia, espinha bífida e tetraplegia.

A exposição à warfarina pode levar ao aparecimento de diversas anomalias. Após o primeiro trimestre, vários defeitos do sistema nervoso central foram relatadas, incluindo microcefalia, atrofia cerebral, hidrocefalia, anormalidade de Dandy-Walker, assim como hemorragia intracraniana pós-natal (BATES *et al*, 1995).

Antagonistas do ácido fólico, como a aminopterina e o methotrexate, inibem a dihidrofolato redutase, o que pode resultar em defeitos do SNC, tais como a hidrocefalia e a meningomielocele já relacionadas com o seu uso (BATES *et al*, 1995).

A vitamina A e seus análogos são teratogênicos para camundongos, ratos, hamsters e macacos, com efeitos relacionados com falha no fechamento do tubo neural e anormalidades cerebrais incluindo exencefalia, hidrocefalia e anencefalia. Drogas com compostos muito semelhantes à vitamina A, como a isotretinoína e etertinato são altamente teratogênicas em doses usuais e não tóxicas para adultos (BATES *et al*, 1995).

A isotretinoína, reconhecidamente teratogênica, quando utilizada no primeiro trimestre de gestação está relacionada a defeitos do SNC. Em humanos foram observadas anormalidades do crânio e cérebro, com ausência do vermix cerebelar, migração neuronal anormal, hidrocefalia, hidranencefalia, microcefalia, lisencefalia, estenose do aqueduto de Sylvius e malformação de Arnold-Chiari; além de anormalidades auriculares e surdez (BATES *et al*, 1995).

1.4.2. Etiologias Associadas a Outras Malformações do SNC

Quanto mais grave for a malformação do SNC, maior a gravidade da hidrocefalia fetal. As malformações do SNC provocam o aparecimento de hidrocefalia de manifestação precoce.

No estudo prospectivo realizado por VÁRADI *et al* (1988) a incidência de hidrocefalia foi dividida em três categorias diferentes: a primeira hidrocefalia associada a defeito de fechamento de tubo neural, com frequência 34,8%; a segunda, hidrocefalia associada com outras anomalias cerebrais e extracerebrais, com frequência 18,8%; e finalmente, a terceira com hidrocefalia isolada, com uma frequência de 46,4%.

No estudo de 111 casos de hidrocefalias congênitas realizado no Hospital da Mulher – CAISM – UNICAMP por Salomão (2000), foi evidenciado uma incidência de 18 casos associados a outros defeitos do SNC: 4 casos de malformação de Dandy-Walker, 4 casos de agenesia de corpo caloso, 1 caso de estenose de forame de Monro, 1 caso de cisto aracnóide, 1 caso provável de alteração vascular, 1 caso de malformação de Dandy-Walker e agenesia de corpo caloso, 1 caso de agenesia de corpo caloso e cistos porencefálicos e 1 caso de alteração vascular e agenesia de corpo caloso.

As lesões císticas congênitas, mais frequentemente associadas à hidrocefalia são: cisto aracnóide, cisto endimário, cistos embrionários subcalosos e cisto retrocerebelar.

Os cistos aracnóides que provocam hidrocefalia estão localizados em fossa posterior (figura 18). O cisto endimário ou cisto colóide, embora de natureza congênita, manifesta-se quase que exclusivamente na idade adulta. Sua origem é controvertida, geralmente está localizado na porção superior do terceiro ventrículo, levando à obstrução do forame de Monro (MATSUSHITA & ALMEIDA, 1998).

Os cistos endimários subcalosos são: cisto *cavum septi pellucidi* e cisto *cavum vergae* (figura 19). Estes cistos embrionários são raros e aparecem pela distensão do *cavum septi pellucidi* e *cavum vagae* (figura 19), obstruindo assim o trânsito liquórico pela compressão do teto do terceiro ventrículo (MATSUSHITA & ALMEIDA, 1998).

Admite-se que o cisto retrocerebelar decorra de uma persistência de uma evaginação embrionária temporária do teto do quarto ventrículo, chamada bolsa de Blake (MATSUSHITA & ALMEIDA, 1998).

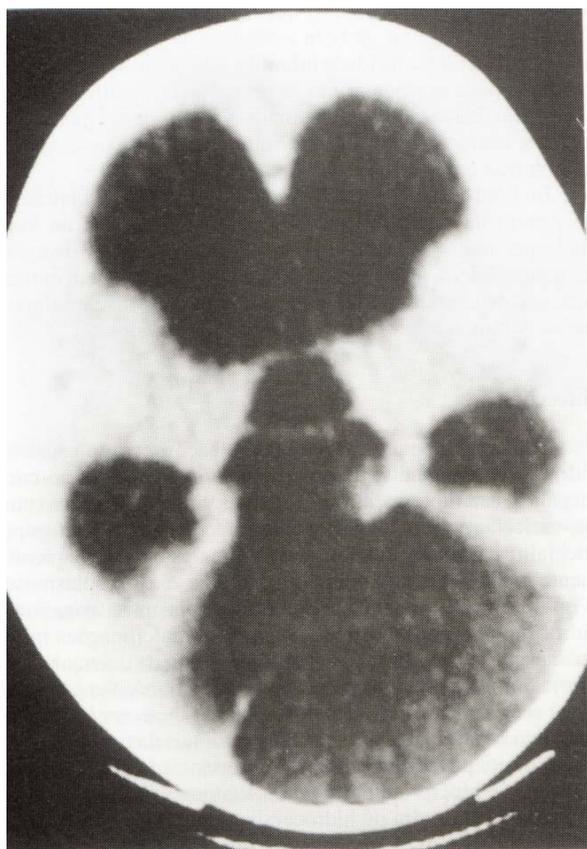


Figura 18: Tomografia de crânio evidenciando cisto aracnóide de fossa posterior e hidrocefalia (MATSUSHITA & ALMEIDA, 1998)

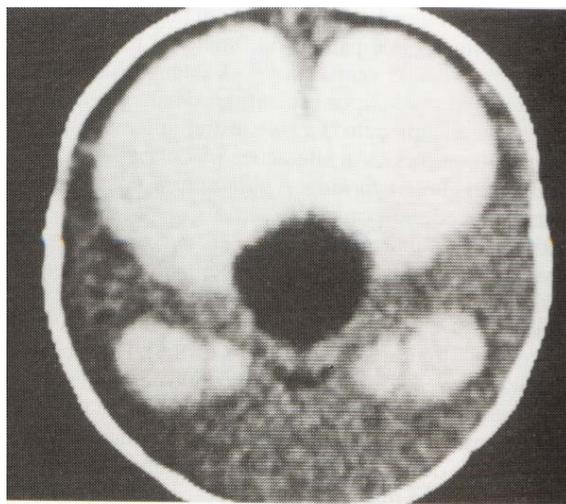


Figura 19: Tomografia de crânio evidenciando cisto *cavum vergae* e hidrocefalia
(MATSUSHITA & ALMEIDA, 1998)

Os tumores congênitos, presentes ao nascimento ou que se manifestam nos seis primeiros meses de vida, são raros. As neoplasias intracranianas ocasionam hidrocefalia, frequentemente, por um processo mecânico obstrutivo em algum ponto da via líquórica. Há certos locais preferenciais para os tumores congênitos: ao longo da linha média, principalmente, na região pineal, terceiro ventrículo e região supra-selar. Dentre os principais tumores congênitos destacam-se os tumores: dermóide, epidermóide, craniofaringeoma, lipoma, meduloblastoma, astrocitoma, papiloma de plexo coróide, neuroblastoma e pinealoblastoma (MATSUSHITA & ALMEIDA, 1998).

A hidranencefalia é uma afecção muito grave na qual os hemisférios cerebrais e muitas vezes os núcleos da base são destruídos na vida intra-uterina e são reabsorvidos. O diagnóstico diferencial com hidrocefalia extrema se faz com presença de vasos como a artéria cerebral anterior e média nos hidrocefálicos. A distinção com holoprosencefalia alobar é feita pela observação da fusão dos tálamos nesta última (MATSUSHITA & ALMEIDA, 1998).

A porencefalia caracteriza-se por formação de cavidades junto aos ventrículos laterais com paredes que não têm gliose. Geralmente comunicam as cavidades ventriculares com o espaço subaracnóideo junto à tábua óssea. São freqüentes giros anormais na sua periferia (polimicrogiria). A localização é geralmente central.

As anomalias vasculares como causa de hidrocefalia congênita são raras. A mais freqüente é o aneurisma da veia de Galeno, admitindo-se que a hidrocefalia seja ocasionada pela obstrução da porção posterior do terceiro ventrículo (MATSUSHITA & ALMEIDA, 1998).

A malformação de Arnold-Chiari consiste na herniação do vermis cerebelar e do quarto ventrículo pelo forame magno. A relação desta malformação com hidrocefalia e espinha bífida está bem estabelecida, embora esta interrelação seja complexa do ponto de vista patogênico. A hidrocefalia associada à malformação de Arnold-Chiari pode ser comunicante ou não-comunicante. Nas formas comunicantes existe a comunicação do 4º ventrículo com o espaço subaracnóideo espinhal, permitindo a saída de LCR pelos forame de Luschka e Magendie, localizados abaixo do forame magno. O retorno do LCR para o espaço subaracnóideo cortical encontra-se obstruído pela herniação do cerebelo e da ponte. Nas formas não-comunicantes o processo obstrutivo ocorre no 4º ventrículo e forames de Luschka e Magendie (MATSUSHITA & ALMEIDA, 1998).

A malformação de Dandy-Walker consiste numa forma específica de hidrocefalia, secundária à obstrução ou atresia dos forames de Luschka e Magendie. A patogenia da malformação de Dandy-Walker é controversa. A teoria mais aceita mantém que a falha do desenvolvimento dos forames de Luschka e Magendie, durante o quarto mês de vida fetal, leva ao abaulamento cístico do 4º ventrículo e à hidrocefalia. As teorias patogênicas mais recentes aceitam, no entanto, que esta malformação decorra de uma falha do desenvolvimento do teto do rombencéfalo (MATSUSHITA & ALMEIDA, 1998). A malformação de Dandy-Walker é descrita como fazendo parte de alguns quadros síndrômicos, como a síndrome de Aicardi e a síndrome de Walker-Warburg (JONES, 1998).

A hidrocefalia pode ainda estar associada a outra malformação cerebral como a holoprosencefalia. Trata-se de um defeito complexo com alteração da clivagem da porção anterior do cérebro do embrião dividida em três tipos, alobar, semilobar e lobar. A holoprosencefalia alobar caracteriza-se por fusão dos tálamos, ausência do 3º ventrículo, foice do cérebro e cisterna inter-hemisférica. Nota-se um ventrículo único que se comunica com um cisto dorsal. Pode ser acompanhada de hipotelorismo e eventualmente ciclopia. Na holoprosencefalia semilobar a cisterna interhemisférica é parcialmente formada posteriormente assim como a foice. Há separação dos tálamos e presença do 3º ventrículo. Há ausência de septo pelúcido e do corpo caloso. As anomalias faciais são discretas ou ausentes. Na holoprosencefalia lobar as alterações são discretas. Nota-se eventualmente displasia da porção anterior da foice. O septo pelúcido é ausente. Os lobos frontais são hipoplásicos. Os cornos inferiores e o 3º ventrículo são mais bem formados que nas formas anteriores (MATSUSHITA & ALMEIDA, 1998).

A hidrocefalia pode originar-se ainda em anomalias esqueléticas da base do crânio. Por exemplo, a macrocefalia é um achado em pacientes com acondroplasia, sendo que nem todos apresentam hidrocefalia. Isto ocorre pela obstrução liquórica ao nível da cisterna magna; pela diminuição da absorção liquórica ocasionada pelo aumento da pressão venosa, decorrente da constrição de veias jugulares (MATSUSHITA & ALMEIDA, 1998). Outras displasias esqueléticas, menos comuns, também podem ser acompanhadas de hidrocefalia (SALOMÃO, 2000).

1.4.3. Aspectos Dismorfológicos e Genéticos

Como muitas anomalias congênicas, as hidrocefalias podem se apresentar, clinicamente, de forma isolada ou associadas a outros defeitos. Entre as associadas, encontram-se os casos de anomalias congênicas múltiplas (ACM), para os quais é possível se identificar um diagnóstico conhecido, e os polimalformados verdadeiros, para os quais não se reconhece um diagnóstico clínico-etiológico (SALOMÃO, 2000).

Dentre as hidrocefalias de etiologia genética encontram-se as determinadas por herança monogênica, com padrões de transmissão do tipo autossômico dominante, autossômico recessivo e ligado ao X recessivo, além daquelas que fazem parte do quadro clínico de crianças portadoras de aberrações cromossômicas.

Assim, a hidrocefalia congênita pode ser classificada de acordo com o quadro dismorfológico que a acompanha; e seu prognóstico vai depender primariamente da causa subjacente que a determinou, a qual deve ser analisada do ponto de vista clínico, citogenético e molecular (QUADRO 3).

Quadro 3

| CLASSIFICAÇÃO DAS HIDROCEFALIAS DE ACORDO COM O QUADRO DISMÓRFICO | |
|--|--|
| 1. Hidrocefalia Isolada | |
| a) Herança Autossômica Recessiva (OMIM 236600) | |
| b) Herança Recessiva Ligada ao X (OMIM 236600 e 236635) | |
| 2. Hidrocefalia fazendo parte de um quadro de ACM* | |
| 2.1. Cromossômico: | |
| a) Trissomia do Cromossomo 13 | |
| b) Trissomia do Cromossomo 18 | |
| c) Trissomia do cromossomo 9 e Mosaico 9p | |
| d) Triploidia | |
| e) Outras | |
| 2.2. Gênico: | |
| a) Síndrome Hidroletal (OMIM *236680) (HAR) | |
| b) Síndrome de Meckel (OMIM *249000) (HAR) | |
| c) Síndrome de Walker-Warburg (OMIM *236670) (HAR) | |
| d) Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (OMIM #270400) (HAR) | |
| e) Síndrome de Hunter (OMIM *309900) (HLXR) | |
| f) Síndrome de Hurler (OMIM*252800) (HAR) | |
| g) Síndrome de Maroteaux-Lamy (OMIM *253200) (HAR) | |
| h) Acondroplasia (OMIM #100800) (HAD) | |
| i) Neurofibromatose Tipo I (OMIM *162200) (HAD) | |
| j) Craniossinostose com Defeitos Radiais (Síndrome de Baller-Gerold) (OMIM 218600) (HAR) | |
| k) Síndrome de Cole-Carpenter (OMIM 112240) (HAD) | |
| l) Hidrocefalia BOR-Duane (OMIM 600256 e #600257) (HAD) | |
| m) Hidrocefalia e Malformações Associadas (OMIM 236640) | |
| n) Hidrocefalia e Displasia Torácica (OMIM 273730) (HAR) | |
| o) Craniossinostose Sagital, Malformação de Dandy-Walker e Hidrocefalia(OMIM123155)(HAD) | |
| p) Hidrocefalia com pressão normal (OMIM 236690) (HAR) | |
| q) Síndrome da malformação Letal de Beemer (OMIM 209970) (HAR) | |
| r) Osteocondrodisplasia rizomélica, Agenesia de Corpo caloso, Trombocitopenia e Hidrocefalia (OMIM 166990) (HAD) | |
| s) Síndrome MASA (OMIM #303350)(HLXR) | |
| t) Distrofia Muscular Congênita de Fukuyama (OMIM *253800) (HAR) | |
| u) Síndrome Crânio Orodigital (OMIM #304120) (HLXD) | |
| v) Síndrome de VON Hippel-Lindau (OMIM *193300) (HAD) | |
| w) Síndrome de Shprintzen-Goldberg (OMIM #182212) (HAD) | |
| x) Síndrome de Larsen (OMIM*245600 e *150250) (HAR e HAD) | |
| y) Síndrome de Kleeblattschaedel (OMIM 148800) (HAD) | |
| 3. Hidrocefalia fazendo parte de Associações e Disrupções: | |
| a) Espectro Oculaurículovertebral | |
| b) Hidranencefalia | |
| c) Porencefalia | |
| d) Associação VACTERL-H (OMIM 276950 e *314390) | |
| 4. Hidrocefalia nos polimalformados verdadeiros | |
| 5. Hidrocefalia como parte de Anomalias do Sistema nervoso Central | |
| a) Malformação de Arnold-Chiari | |
| b) Malformação de Dandy-Walker | |
| c) Holoprosencefalia | |
| d) Hidranencefalia | |
| e) Malformação da Veia de Galeno | |
| f) Hiperplasia da Linha Média com Malformação da Foixe Cerebral | |
| g) Cisto Congênito | |
| h) Outras Malformações de Linha Média | |
| i) Ausência Congênita das Granulações Aracnóides | |
| Legenda: HAD: Herança Autossômica Dominante | |
| HLXR: Herança Ligada ao X Recessiva | |
| *ACM: Anomalias Congênicas Múltiplas | |
| HAR: Herança Autossômica Recessiva | |
| HLXD: Herança Ligada ao X Dominante | |

De acordo com JONES (1998), os quadros de ACM que mais frequentemente cursam com hidrocefalia são o espectro da hidrocefalia ligada ao X, a síndrome hidroletal, a osteopetrose autossômica recessiva-letal, a síndrome da triploidia e a síndrome de Walker-Warburg.

No anexo 1, encontram-se as descrições dos quadros mais frequentes de anomalias congênitas múltiplas associadas à hidrocefalias.

1.5. QUADRO CLÍNICO

A hidrocefalia é um estado anormal decorrente de etiologias diversas. O seu quadro clínico raramente reflete a condição básica que a determinou. Portanto, seus portadores apresentam uma série de sinais e sintomas atribuídos à própria hidrocefalia.

A hidrocefalia manifesta-se clinicamente de forma bastante variável, dependendo da etiologia, da evolução, faixa etária e da possibilidade de acomodação do excesso de LCR em relação ao crescimento craniano na criança (MATSUSHITA & ALMEIDA, 1998).

Os sinais e sintomas clínicos mais observados são macrocrania e/ou velocidade de crescimento cefálico acima do normal. Sendo a macrocefalia um mecanismo compensador que tende a dissipar o aumento da pressão intra-craniana, este crescimento continuará até um ponto em que a velocidade dos mecanismos de compensação seja sobrepujada pelo aumento da pressão intracraniana (MATSUSHITA & ALMEIDA, 1998).

Nos processos lentamente evolutivos, as crianças atingem macrocefalia verdadeiramente grande, da ordem de 60 a 70cm de circunferência craniana. Nos processos rapidamente progressivos, a macrocefalia não é o principal sinal, sendo precoces os sinais e sintomas de hipertensão intracraniana, que no lactente se caracterizam por: vômitos, irritabilidade e prostração (MATSUSHITA & ALMEIDA, 1998).

Nelhaus (1968) definiu macrocefalia como perímetro cefálico acima do normal por dois a três desvios-padrão para a idade e sexo. Em crianças prematuras, que apresentam desproporção crânio-corporal acentuada, assim como rápido crescimento do perímetro cefálico nos primeiros meses de vida, seria importante uma atenção especial para o seu diagnóstico (MATSUSHITA & ALMEIDA, 1998).

Outros sinais clínicos de importância seriam a dilatação dos vasos do couro cabeludo, por inversão do fluxo sanguíneo venoso intra e extracraniano, possivelmente por compressão venosa intracraniana dos seios venosos da base do crânio. Registra-se também distensão com adelgaçamento do couro cabeludo, apresentando-se com cabelos esparsos e com pele brilhante, orelhas de baixa implantação e desvio conjugado do olhar, com fontanelas tensas e abauladas e disjunção de suturas (MATSUSHITA & ALMEIDA, 1998).

A visão pode ser comprometida pela compressão das vias ópticas, pela pressão direta exercida pela expansão da porção anterior do 3º ventrículo, pela lesão dos cornos occipitais, por uma dilatação seletiva dos cornos occipitais ou por lesão isquêmica decorrente de compressão das artérias cerebrais posteriores durante episódio de hipertensão intracraniana. (MATSUSHITA & ALMEIDA, 1998).

O quadro neurológico pode ainda ser acompanhado de paraparesia espástica ou mesmo tetraparesia, que têm sido atribuídas ao estiramento de fibras do trato córtico-espinhal que se originam da área parassagital e que se projetam ao longo do ângulo superior e lateral do ventrículo lateral, antes de entrarem na cápsula interna. Estas fibras são afetadas com o aumento dos ventrículos, sendo primeiramente comprometidas as fibras para os membros inferiores por se disporem mais medialmente. O comprometimento dos tratos longos na hidrocefalia é simétrico (MATSUSHITA & ALMEIDA, 1998).

A incidência de crises convulsivas nas crianças com hidrocefalia é variável e envolve múltiplos fatores. Howking (1974) mostrou que 30% das crianças hidrocefálicas apresentam crises convulsivas e a incidência destas está intimamente associada à etiologia do quadro.

Manifestações raras de hidrocefalia incluem uma variedade de alterações endócrinas e metabólicas, como: puberdade precoce, diabetes insípido, hipopituitarismo. Em estágios mais avançados podemos observar atraso neuropsicomotor, alteração da personalidade, palidez de papila e espasticidade em membros inferiores (MATSUSHITA & ALMEIDA, 1998).

1.6. TRATAMENTO

As indicações de tratamento estão relacionadas com o prognóstico do paciente, o que depende da etiologia. Em geral, esse prognóstico é desfavorável nos casos de hidrocefalia associada a outras anomalias e com aberração cromossômica, quando já existe ao nascimento um aumento acentuado do perímetro cefálico, e nos casos que apresentam infecção como complicação do tratamento.

Nos demais casos, a precocidade no tratamento é fundamental para o desenvolvimento intelectual.

Portanto, na discussão do prognóstico e tratamento dos pacientes com hidrocefalia é importante que sejam considerados a idade de diagnóstico, o tipo do tratamento, a etiologia, e se há ou não associadamente malformações intra ou extra cranianas (STEVENSON, HALL & GOODMAN, 1993).

O tratamento clínico é citado esporadicamente na literatura e os resultados são controversos. A acetazolamida, droga inibidora da anidrase carbônica, tem sido recomendada em altas doses nas hidrocefalias lentamente progressivas. Experimentos realizados em coelhos mostraram que o uso de acetazolamida e furosemida associadamente, reduzia a formação de LCR em 75%; e quando utilizadas independentemente tal redução era de 50%. O aumento da osmolaridade plasmática utilizando-se isosorbida leva a uma diminuição na produção do LCR, o que foi experimentado com sucesso no controle temporário de hidrocefalias secundárias à hemorragias intraventriculares e a infecções (MATSUSHITA & ALMEIDA, 1998).

O tratamento da hidrocefalia é ainda insatisfatório, pois a remoção da obstrução só é possível em alguns casos, sendo que, na grande maioria das vezes, o tratamento consiste na realização de “shunts” para desvio do excesso de LCR.

O tratamento cirúrgico pode ser realizado de três maneiras diferentes: por abordagem direta das malformações congênitas, como no caso da estenose do aqueduto de Sylvius e cisto de Dandy-Walker, recomendadas principalmente em crianças maiores de um ano de idade; por meio de derivações intracranianas, nas hidrocefalias não-comunicantes, com formação de fístulas entre o sistema ventricular e o espaço subaracnóideo; e por derivações extracranianas através das derivações ventrículo-peritoneais com válvulas unidirecionais de drenagem do LCR. Tal procedimento, em geral, é acompanhado de complicações mecânicas e infecciosas (MATSUSHITA & ALMEIDA, 1998) (SUMMERS *et al*, 2002).

O tratamento das hidrocefalias por meio de endoscopia por ventriculocisternostomia no terceiro ventrículo tem sido cada vez mais difundido, e parece ser efetivo no tratamento da hidrocefalia causada pela estenose do aqueduto de Sylvius ou por lesão em fossa posterior, em pacientes maiores de seis meses (HELSETH *et al*, 2002).

O sucesso do tratamento depende da prevenção, do reconhecimento precoce e da familiaridade do neurocirurgião com as possíveis complicações dos métodos empregados. A infecção é a complicação mais freqüente, manifestando-se por ventriculite, meningite, sépsis, peritonite, tromboflebite, celulite, infecções ao longo do trajeto e outras. As causas mecânicas, com obstrução do sistema de derivação ao longo do trajeto, também são freqüentes e sérias.

Várias outras complicações podem ocorrer como: extrusão do cateter pela pele, fístulas liquóricas, desconexão e rotura do sistema de derivação, perfurações de vísceras, ascite, cistos intra-abdominais e cranioestenoses (MATSUSHITA & ALMEIDA, 1998).

Os resultados do tratamento cirúrgico das hidrocefalias congênitas são influenciados pela etiologia e tipo de hidrocefalia; pela associação com outras malformações do SNC; pelo estado do cérebro (que depende da espessura do manto cortical); e pela ocorrência de complicações (MATSUSHITA & ALMEIDA, 1998).

A lógica em se realizar a correção cirúrgica o mais precocemente possível está em se prevenir o dano progressivo causado pelo impacto da pressão aumentada do líquido céfalo-raquidiano (LCR), expandindo o sistema ventricular, estirando e adelgaçando o epêndima, o que rompe as junções intracelulares e permite a entrada do LCR para dentro dos espaços extracelulares da substância branca periventricular, onde o edema interfere no fluxo sanguíneo e no metabolismo. O resultado é a degeneração axonal, desmielinização e gliose (STEVENSON, HALL & GOODMAN, 1993).

Num estudo realizado por Halliday *et al* (1986) que incluiu 164 indivíduos do sexo masculino, vivos ou natimortos, com hidrocefalia não-comunicante, no período de 1962 a 1982, foi observado um resultado pobre no desenvolvimento de pacientes portadores de hidrocefalia ligada ao X tratados cirurgicamente, sugerindo que o retardo mental não é secundário à hidrocefalia, mas sim decorrente de outras anormalidades cerebrais. Eles observaram também que os casos de hidrocefalia não ligada ao X apresentavam um prognóstico claramente melhor.

MORI *et al* (1995) em um outro estudo de classificação das hidrocefalias e resultados de tratamento, observaram que o resultado funcional neurológico era significativamente inferior na hidrocefalia diagnosticada no período fetal, em idade gestacional precoce; similar à hidrocefalia iniciada na infância quando comparada à hidrocefalia desenvolvida em adultos.

Como conduta essencial no manejo das hidrocefalias, deve-se enfatizar o diagnóstico precoce com a rápida realização do *shunt*, com o objetivo de se prevenir um dano secundário ao cérebro. No entanto, nas hidrocefalias congênitas, o prognóstico é desfavorável, pois geralmente são acompanhadas de outros problemas cerebrais. Mesmo assim, o tratamento cirúrgico logo após o nascimento está indicado, devido ao relativo prognóstico favorável (MORI *et al*, 1995).

Como último objetivo no manejo das hidrocefalias, deve ser considerada a prevenção de sua ocorrência. Assim, o aconselhamento genético para as hidrocefalias herdadas de forma recessiva ou ligadas ao X, deve ser realizado para aquelas famílias com história anterior de hidrocefalia congênita de causa genética (MORI *et al*, 1995). Além disso, enfatiza-se a necessidade de um acompanhamento adequado durante o pré-natal, prevenindo-se a ocorrência de infecções, e o diagnóstico ultrassonográfico da hidrocefalia, a qual pode ser detectada entre 16 e 18 semanas de gestação (STEVENSON, HALL & GOODMAN, 1993).



2. OBJETIVOS

Tendo em vista a heterogeneidade clínica e etiológica das hidrocefalias, este estudo tem como objetivos:

- a) Identificar e descrever uma casuística de portadores de hidrocefalia congênita em que as etiologias mais comuns tenham sido afastadas.
- b) Caracterizar a presença de possíveis quadros sindrômicos com atenção aos sinais do Espectro da Doença L1.
- c) Identificar possíveis padrões de transmissão envolvidos na determinação das hidrocefalias.
- d) Prover, quando possível, meios para proceder ao aconselhamento genético das famílias.



3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. ASPECTOS CLÍNICOS

A hidrocefalia associada ao retardo mental, polegares aduzidos e paraplegia espástica tem sido descrita como um distúrbio recessivo ligado ao X, cuja apresentação clínica é variada.

A hidrocefalia ligada ao X foi sugerida pela primeira vez por BICKERS & ADAMS (1949). Desde então, muitos casos de hidrocefalia ligada ao X têm sido relatados em homens com retardo mental, com ou sem polegares aduzidos e paraplegia espástica (EDWARDS *et al*, 1961; EDWARDS, 1961; NEEDLMAN & ROOT, 1963; SHANNON & NADLER, 1968; FRIED, 1972; HOLMES *et al*, 1973; JANSEN, 1975; HOLTZMAN *et al*, 1976; SOVIK *et al*, 1977; LANDERIEU *et al*, 1979; GAREIS *et al*, 1984; HALLIDEY *et al*, 1986; WILLEMS *et al*, 1987; VÁRADI *et al*, 1988; WINTER, *et al*, 1989; FRYNS *et al*, 1991; RIETSCHER *et al*, 1991; SERVILLE, *et al*, 1992; STRAUSSBERG *et al*, 1991; FRYNS, *et al*, 1992; STRAIN, *et al*, 1994; KAEPERNICK *et al*, 1994; MORI *et al*, 1995; SCHRANDER-STUMPEL *et al*, 1995; FRANSEN *et al*, 1997; TAKAHASHI *et al*, 1997; STRAIN, *et al*, 1997; DU *et al*, 1998; MICHAELIS *et al*, 1998; LOMAS *et al*, 1998; GRAF *et al*, 1998; HAVERKAMP *et al*, 1999; SANTOS & TEMUDO, 2000; SCHMID *et al*, 2000; GRAF *et al*, 2000; SZTRIHA *et al*, 2000; FINCKH *et al*, 2000; DE ANGELIS *et al*, 2002).

EDWARDS (1961) estudou uma família com hidrocefalia secundária à estenose do aqueduto de Sylvius, sendo que um dos membros dessa família apresentava polegares aduzidos.

BIANCHINE & LEWIS (1974) relataram pela primeira vez a ocorrência combinada de retardo mental ligado ao X, polegares aduzidos e paraplegia espástica, sem hidrocefalia, e deram o nome de Síndrome MASA, que é um acrônimo representativo dos sistemas envolvidos: *mental retardation, aducted thumbs, spastic paraplegia, aphasia*. Subseqüentemente muitas outras famílias foram descritas com a síndrome MASA, acrescentando aos sinais já descritos outros sinais clínicos como: baixa estatura, lordose lombar acentuada e intensificação dos reflexos tendinosos profundos em membros inferiores.

A paraplegia espástica pode ser explicada pela espasticidade dos membros inferiores, juntamente com a intensificação dos reflexos tendinosos. O polegar aduzido, por sua vez, é justificado pela hipoplasia ou ausência do extensor longo do polegar ou pelo encurtamento da musculatura. Nos homens afetados, é descrito, ainda, atraso no desenvolvimento da linguagem.

FRYNS *et al* (1992) relataram o caso de uma mãe com inteligência limítrofe e seus dois filhos, um com doze anos e o outro com seis anos de idade, caracterizando a possibilidade de uma expressão sutil em mulheres portadoras do gene. Observaram ainda, que a apresentação clínica torna-se mais evidente a partir dos quatro anos de idade, com acentuação do retardo mental e hipotrofia acentuada dos membros inferiores.

KAEPERNICK *et al* (1994) descreveram uma família com expressão clínica em mulheres onde os polegares aduzidos estavam presentes em duas portadoras obrigatórias do gene; a deficiência mental leve em três mulheres, sendo que duas destas eram portadoras obrigatórias; e a hidrocefalia congênita com morte neonatal ocorreu em três meninas também portadoras obrigatórias. Ele demonstrou, por meio da análise de inativação do cromossomo X, que a inativação não-aleatória do X poderia ser responsável pela expressão clínica em mulheres.

SCHRANDER-STUMPEL *et al* (1990) estudaram uma família onde um tio e um sobrinho tinham a síndrome MASA, ambos com macrocefalia, e um primo materno em primeiro grau do tio havia morrido com cerca de 15 anos de idade com hidrocefalia congênita. A tomografia computadorizada de crânio evidenciou alargamento extenso dos ventrículos laterais e moderado alargamento do terceiro ventrículo. Ao proceder à análise molecular, foram observados os mesmos sítios de ligação entre os parentes, e, devido às anormalidades cerebrais relatadas nestes indivíduos, além da ocorrência de hidrocefalia congênita em um primo, os autores sugeriram que a hidrocefalia ligada ao X e a síndrome MASA seriam distúrbios causados por genes alelos.

RIETSCHER *et al* (1991) realizaram um novo estudo de ligação numa família com síndrome MASA e confirmaram a região Xq28 como o locus para a doença, enfatizando ainda o aspecto da grande variabilidade clínica encontrada.

FRYNS *et al* (1991) realizaram estudo de ligação em quatro gerações de uma família onde cinco homens apresentavam retardo mental associado à anormalidades neurológicas. Destes, dois eram irmãos, e faleceram em idade precoce decorrente de hidrocefalia por estenose de aqueduto de Sylvius. Outro, tio materno dos dois indivíduos analisados, apresentava retardo mental e alterações neurológicas. Os achados nestes cinco indivíduos evidencia que as três condições clínicas ligadas ao X – paraplegia espástica ligada ao X (OMIM 312900), síndrome MASA (OMIM 303350) e hidrocefalia ligada ao X com estenose do aqueduto de Sylvius (OMIM 307000) – são manifestações clínicas variáveis da mesma mutação em Xq28, ou poderiam representar mutações diferentes no mesmo locus.

Outros estudos de ligação foram realizados por MACIAS *et al* (1992), SERVILLE *et al* (1992) e LEGIUS *et al* (1994) confirmando o locus Xq28 como responsável pela síndrome MASA e a hidrocefalia ligada ao X com estenose de aqueduto.

Um estudo de ligação realizado por STRAIN *et al* (1994) em uma família com história de hidrocefalia ligada ao X, onde existiam três casos de óbito perinatal, sendo que em um destes foi comprovado por exame anatomopatológico a existência da estenose de aqueduto de Sylvius e outras malformações cerebrais, estabeleceram um sítio em Xq27.3. Esse fato sugere que podem existir dois loci diferentes no cromossomo X relacionados com a hidrocefalia ligada ao X, o que determina cautela no uso de estudo de ligação para diagnóstico pré-natal conforme sugerido por WILLEMS *et al* (1990,1992).

ROSENTHAL *et al* (1992) demonstraram a mutação no gene L1CAM na hidrocefalia ligada ao X e sugeriram que tal mutação poderia ser responsável pela síndrome MASA, o que foi comprovado mais tarde por JOUET *et al* (1994) e VITS *et al* (1994).

FRANSEN *et al* (1995) chamaram a atenção para a grande variabilidade clínica inter e intra-familiar em pacientes com mutações no gene L1CAM, evidenciando a ocorrência de hidrocefalia, síndrome MASA, paraplegia espástica tipo 1 e agenesia de corpo caloso numa mesma família. Por essa razão eles propuseram para esta condição clínica o acrônimo de síndrome CRASH representando: hipoplasia de corpo caloso, retardo mental, polegares aduzidos, paraplegia espástica e hidrocefalia (*corpus callosum hypoplasia, retardation, adducted thumbs, spastic paraplegia, hydrocephalus*).

KENWRICK *et al* (1996) e FRANSEN *et al* (1997) descreveram a grande variabilidade de expressão relacionada ao gene L1CAM, determinando um amplo espectro de apresentação clínica. Assim, FRANSEN *et al* (1997) sugeriram que o Espectro da Doença L1, representadas por mutações no gene L1CAM, incluía a hidrocefalia ligada ao X, a síndrome MASA e a síndrome CRASH.

3.2. ASPECTOS MOLECULARES

As informações sobre os fatores genéticos que atuam no início, direção e manutenção da embriogênese são limitadas. Contudo, por meio de estudos realizados em *Drosophila melanogaster*, foram identificados vários genes ou famílias de genes que desempenham papel importante no processo de desenvolvimento embrionário (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON,2001).

A maioria desses genes produz proteínas chamadas *fatores de transcrição*. Estes controlam a transcrição do RNA a partir de um molde de DNA, por meio de uma ligação a seqüências regulatórias específicas de DNA, formando complexos que iniciam a transcrição pela RNA-polimerase. Os fatores de transcrição podem “ligar” ou “desligar” genes, ativando ou reprimindo a expressão gênica. É provável que importantes fatores de transcrição controlem outros genes, em uma cascata seqüencial coordenada, envolvendo a regulação de processos embrionários fundamentais, como: segmentação, indução, migração, diferenciação e morte celular programada (*apoptose*). Acredita-se que tais processos são mediados por fatores de crescimento, receptores celulares e substâncias morfogênicas (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON,2001).

O embrião humano tardio e o adulto são compostos por uma variedade de tipos celulares diferenciados que estão agrupados em tecidos. A integridade dos tecidos é mantida por interações adesivas entre células e entre células e a matriz extracelular; as diferenças na adesividade celular também exercem uma função na manutenção dos limites entre os diferentes tecidos e estruturas. As células ficam aderidas umas às outras graças às moléculas de adesão, proteínas da superfície celular que podem se ligar a outras moléculas

em superfícies celulares ou na matriz extracelular. As moléculas de adesão expressadas por uma célula determinam a quais células ela pode aderir (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON,2001).

Estudos recentes em humanos revelaram que mutações em várias famílias gênicas que têm grande homologia com genes reguladores do desenvolvimento de invertebrados (*Drosophila*) e vertebrados (camundongos e galinha) podem resultar em malformações isoladas ou quadros de anomalias congênitas múltiplas (BORGES-OSÓRIO & ROBINSON,2001).

A proteína codificada pelo gene L1CAM, situado na região Xq28, é uma glicoproteína axonal pertencente à superfamília das imunoglobulinas. Ela apresenta um alto grau de homologia com a L1CAM do camundongo. A estrutura desta proteína consiste em seis domínios semelhantes aos da imunoglobulina (IG) e cinco domínios semelhantes aos das fibronectinas (Tipo III) (Fn), ligadas por um domínio citoplasmático (cyto) através de uma seqüência simples transmembrana (TM). Esta molécula de adesão neuronal desempenha um papel importante na regulação do desenvolvimento do sistema nervoso, incluindo a migração neuronal e diferenciação (figura 20) (FRANSEN *et al*, 1998).

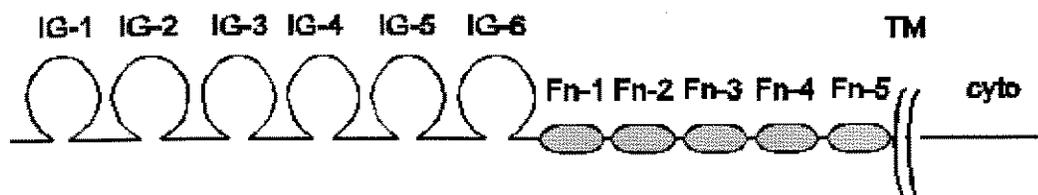


Figura 20: Representação esquemática da proteína de adesão codificada pelo gene L1CAM (L1CAM Mutation Web Page: VAN CAMP *et al*, 2001)

Os domínios extracelulares estão envolvidos em interações homo e heterofílicas com vários ligantes, incluindo o próprio L1. O domínio citoplasmático é multifuncional exercendo funções como: âncora para o citoesqueleto, contém sítios de fosforilação e se comunica com vários mensageiros intracelulares secundários, incluindo o AMPc dependente de cascata sinalizadora, e um caminho que passa através da ativação do receptor FGF (fator de crescimento do fibroblasto) (FRANSEN *et al*, 1998).

A expressão mais importante de L1 é encontrada na membrana dos axônios, onde desempenha papel importante na adesão célula-célula e célula-substrato, crescimento neuronal excessivo, fasciculação, migração neuronal e mielinização. Mas, essa expressão de L1 pode também ser encontrada fora do sistema nervoso, nas células do trato urogenital, nas células da cripta intestinal, nas células de origem hematopoiética e tumoral. A isoforma não-neural de L1 necessita de 4 aminoácidos no domínio citoplasmático, o que ocorre devido ao *splicing* alternativo (FRANSEN *et al*, 1998).

A primeira descrição de associação entre uma mutação no gene L1CAM e uma expressão fora do sistema nervoso, foi realizada por OKAMOTO, WADA & GOTO (1997). Descreveram um menino, filho de pais não-consangüíneos, com hidrocefalia congênita, fenda palatina, polegares aduzidos, distensão abdominal e com estudo histopatológico do intestino mostrando aganglionose, compatível com doença de Hirschsprung, além de retardo mental grave.

KAPLAN (1983) já havia relatado um menino com dois anos de idade, com retardo neuropsicomotor, ptose palpebral unilateral, polegares aduzidos, fraqueza em membros superiores, doença de Hirschsprung, alargamento dos ventrículos cerebrais, agenesia de corpo caloso e hipoplasia de cerebelo. O tio materno deste menino apresentava retardo mental e agenesia de corpo caloso; a prima materna de terceiro grau era portadora de doença de Hirschsprung. Ela descreve como uma doença de padrão recessivo ligada ao X. Ao que tudo indica, parece existir uma anormalidade em L1CAM, expressando-se com uma grande heterogeneidade intrafamiliar.

Não se pode afirmar que a aganglionose intestinal está diretamente correlacionada com a mutação em L1CAM, uma vez que poucos casos foram descritos e analisados sob este aspecto. Mais recentemente, PARISI *et al* (2002) descreveram um menino que apresentava hidrocefalia grave com estenose de aqueduto e polegares aduzidos, e que desenvolveu constipação crônica, tendo sido confirmado através de biópsia retal o diagnóstico de doença de Hirschsprung. A análise molecular desse menino evidenciou uma mutação no gene L1CAM. Os autores sugerem a hipótese de que a molécula L1CAM, por ser uma molécula de adesão celular, pode ser importante para possibilitar as células precursoras ganglionares povoarem o intestino. Assim, quando o gene L1CAM apresenta uma anormalidade, a aganglionose poderia ocorrer levando à doença de Hirschsprung.

FRANSEN *et al* (1998) propuseram que as mutações no gene L1 fossem divididas em quatro classes de acordo com os efeitos esperados na proteína L1, conseqüentemente produzindo desde um fenótipo severo até um fenótipo suave. As quatro diferentes classes são:

- a) Classe I: mutações no domínio extracelular que acarretam a produção de uma proteína truncada ou ausente. Aqui encontramos mutações do tipo *frameshift* (pequenas deleções ou inserções) ou mutações de ponto com produção de código de parada de leitura (*stop* códon). Nestes casos o fenótipo é grave, incluindo os pacientes que evoluem para o óbito em torno de dois anos de idade devido às complicações da síndrome CRASH, ou então aquelas crianças que já nascem macrocefálicas ou com necessidade de derivação ventrículo-peritoneal logo após o nascimento. Sendo assim, as mutações nesta classe levam a uma perda total de função de L1, com prejuízo na adesão da membrana celular.
- b) Classe II: inclui as mutações *missense* que resultam na substituição de aminoácidos no domínio extracelular. Dentro da classe II, pode-se realizar uma subdivisão entre mutações que afetam resíduos de aminoácidos chave e aquelas que afetam resíduos de superfície. No primeiro grupo ocorre a substituição de aminoácidos cruciais para a estrutura da proteína, no domínio Ig ou Fn, enquanto que no segundo grupo são aminoácidos com influência

menor na estrutura da proteína L1, situados fora dos domínios. Bateman *et al* (1996) sugeriram que tais resíduos de superfície seriam importantes em promover um ajuste delicado de interação entre os ligantes extracelulares, por isso eles provavelmente teriam menor influência sobre a estrutura da proteína. Portanto, o quadro clínico nesta classe vai depender do tipo da mutação.

- c) Classe III: são as mutações que ocorrem no domínio citoplasmático, levando à formação de uma proteína modificada ou truncada, mas que ainda permanece aderida à membrana celular, uma vez que os domínios extracelular e transmembrana estão intactos. Essa mutação influencia o sinal de tradução e pode afetar a adesão celular. Possivelmente, somente as funções citoplasmáticas de L1 estão afetadas, enquanto as funções extracelulares permaneceram intactas. Portanto, o que se observa é uma perda parcial da função de L1, levando ao aparecimento de um fenótipo significativamente mais brando.
- d) Classe IV: consiste em mutações no domínio extracelular resultando em *splicing* aberrante do RNAm. Tais mutações são causadas por modificações em seqüências flanqueadas altamente conservadas na região limite íntron-éxon, ou então em seqüências conservadas XGGG na terminação 5' do gene. Estas mutações estão colocadas em um grupo separado, pois podem produzir efeitos fenotípicos diversos, uma vez que há a possibilidade de surgir diferentes tipos de RNAm.

FINCKH *et al* (2000) analisaram a taxa de mutação detectada no gene L1CAM, tanto em diagnóstico pré-natal como na suspeita clínica da doença L1, e observaram uma alta proporção de mutações das classes I e IV, principalmente naquelas famílias sem história anterior, mas com recorrência de abortamentos de fetos masculinos, natimortos e morte neonatal por hidrocefalia. Dentre estes casos graves encontra-se uma baixa proporção de mutações da classe II, quando comparados aos casos que sobreviveram e que são menos graves, muitas vezes com hidrocefalia moderada ou até ausente.

DE ANGELIS *et al* (2002) demonstraram que as mutações missense (classe II) encontradas em famílias afetadas apresentam conseqüências funcionais. Esses autores afirmam, que aquelas mutações com complicações na estrutura individual dos domínios extracelulares, têm relação maior com o processamento intracelular e/ou substâncias ligantes, do que aquelas mutações que afetam as propriedades de superfície da molécula.

A alta taxa de detecção de mutações no gene L1CAM em casos com história familiar positiva e sem manifestações atípicas corrobora para a hipótese de que o L1CAM é o principal gene relacionado com a hidrocefalia ligada ao X.

Assim, por meio de diversos estudos realizados por vários autores em pacientes com síndrome CRASH demonstrou-se a presença de várias mutações diferentes presentes no gene L1CAM. Até hoje 142 mutações encontradas em 153 famílias diferentes (L1CAM Mutation Web Page, 07/2002 – VAN CAMP *et al*, 1996), produzindo efeitos fenotípicos diversos (WELLER & GARTNER, 2001).

Contudo, outros genes, ainda não caracterizados, podem estar envolvidos na gênese da hidrocefalia síndrômica ou isolada.



4. CASUÍSTICA

A casuística compõe-se de 16 pacientes portadores de hidrocefalia, sendo 10 do sexo masculino e 6 do sexo feminino, com idade variando de 4 dias de vida a 13 anos e 4 meses.

Destes, 7 nasceram na Maternidade do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM - UNICAMP) e passaram a ser acompanhados no Ambulatório de Genética Perinatal, 4 foram encaminhados ao Ambulatório de Genética Clínica do Conjunto Hospitalar de Sorocaba, e 5 foram encaminhados ao Ambulatório de Genética Geral do Hospital das Clínicas da UNICAMP.

Os indivíduos participantes foram divididos em dois grupos, a saber:

- Grupo I: Indivíduos com hidrocefalia sem outros sinais sugestivos do espectro da Doença L1. Este grupo foi composto por 9 (3 masculinos e 6 femininos), com idade variando de 4 dias de vida a 13 anos e 4 meses.
- Grupo II: Indivíduos com hidrocefalia e sinais sugestivos do Espectro da Doença L1. Composto por 7 indivíduos, todos do sexo masculino, com idade variando de 1 ano e 5 meses a 7 anos e 5 meses.

A inclusão no estudo foi realizada após consulta e aprovação do(s) responsável(eis) pelo paciente, de acordo com as normas do Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas/UNICAMP, os quais assinaram um termo de consentimento (Anexo 2).

O conjunto de critérios para inclusão neste estudo foram:

- hidrocefalia congênita ou de desenvolvimento pós-natal
- ausência de infecção congênita comprovado por meio da investigação de história gestacional e realização de sorologias para sífilis, rubéola, citomegalovírus e herpes; não sendo incluídos os pacientes com imunoglobulina M positiva
- ausência de defeito de fechamento de tubo neural.

- Ausência de anomalias oftalmológicas.
- Exame de cariótipo normal em técnica de banda G com resolução de pelo menos 400 bandas

Foram excluídos os indivíduos com história reconhecida de anóxia perinatal grave ou qualquer das investigações acima anormais.



5. METODOLOGIA

Todos os indivíduos participantes deste estudo foram examinados pessoalmente pela autora, sendo as informações obtidas diretamente dos responsáveis pelo paciente e transcritas para o protocolo padrão (Anexo 3).

Quando o paciente foi seguido clinicamente pela autora, o desenvolvimento neuropsicomotor foi atualizado na descrição do caso.

Na descrição clínica dos pacientes foram usados algarismos romanos para indicar o número de gestações materna, o número de filhos nascidos e o número de abortamentos, seguidos respectivamente, das letras G, P e A.

Para a análise dos dados antropométricos consideraram-se para todos os pacientes:

- a tabela de TANNER; WHITEHOUSE para peso e estatura;
- a tabela de NELLHAUS para perímetro cefálico;
- a tabela de FEINGOLD; BOSSERT para distâncias intercantal interna e externa, medidas auriculares, comprimento das mãos e dos dedos médios
- o esquema proposto por SEDANO *et al* (1970) para cálculo do índice cantal, medindo-se a distância entre os cantos internos e entre os cantos externos e aplicando-se a fórmula:

$$\text{Índice Cantal} = \frac{\text{distância intercantal interna}}{\text{distância intercantal externa}} \times 100$$

Sendo que o limite superior de normalidade do índice cantal é 38.

Os heredogramas foram confeccionados de acordo com as normas do “The Pedigree Standardization Task Force” (BENNETT *et al*, 1995).

De acordo com o protocolo de investigação estabelecido, foram solicitados exames de imagem do sistema nervoso central (ultra-som transfontanelar, tomografia computadorizada de crânio, e/ou ressonância magnética de crânio), raio X de coluna e mãos, no serviço de escolha da família, sendo os resultados vistos pessoalmente pela autora.

Os estudos citogenéticos, com banda G e resolução de pelo menos 400 bandas, utilizados como critério de inclusão, foram realizados conforme rotina do Laboratório de Citogenética Humana da UNICAMP.

Procedeu-se ao estudo dismorfológico para tentativa diagnóstica, conforme padronizado por Aase in “*Diagnostic Dysmorphology*” (1990), utilizando revisão de literatura específica e programas computadorizados de auxílio diagnóstico (POSSUM, LDDDB, OMIM), sendo realizados, quando indicados, outros exames complementares.

Os pacientes e(ou) seus familiares foram fotografados quando concedida a autorização.

Tendo em vista a heterogeneidade da casuística, os resultados são apresentados de maneira descritiva.



6. RESULTADOS

Descrição Clínica, Radiológica e Tomográfica dos Indivíduos Estudados

GRUPO I: Indivíduos com Hidrocefalia sem outros sinais do Espectro da Doença L1

CASO 1:

Identificação: EMSS, sexo masculino, 23 dias de vida.

Antecedentes Gestacionais e do Parto: A mãe refere que apresentou febre alta por cerca de uma semana entre o sétimo e o oitavo mês de gestação, devido a quadro “gripal”; nega outras intercorrências. Nasceu de parto normal, pesou 3175g (50<P<75), estatura 49cm (P=50), perímetro cefálico 34cm (2<P<50), Apgar 9 e 10.

DNPM: Desenvolvimento neuropsicomotor normal para a idade.

Antecedentes Pessoais: Com cerca de quinze dias de vida apresentou desvio conjugado do olhar e aumento do perímetro cefálico, sendo então realizada tomografia computadorizada de crânio que detectou hidrocefalia, sendo realizada derivação ventrículo-peritoneal com vinte e três dias de vida.

Antecedentes Familiares: é o terceiro filho de um casal não-consangüíneo, cujos dois outros filhos são normais; pai normal, mãe IIIG IIIP, normal. Há referência de uma sobrinha materna que nasceu com meningomielocle e hidrocefalia (Figura 21).

Exame Físico: dados antropométricos: peso 4300g (P=50), estatura 52cm (10<P<25), perímetro cefálico 41cm (P>98), distância intercantal interna 2,8cm (P>97), distância intercantal externa 7,5cm (75<P<97), índice cantal 37,3, mão 7,0cm (P=50), dedo médio 3,1cm (50<P<75), proporção do dedo médio (porcentagem) em relação à mão 44,2% (50<P<75). Discreta macrocefalia, fronte pouco abaulada, sem sinais dismórficos. (Figura 22 e 22.1)

Exames Complementares:

- Sorologias: realizadas ao nascimento, mostraram IgG+ para rubéola, citomegalovírus e herpes 1 e 2.
- Tomografia computadorizada de crânio: evidenciou espaço pericerebral e cisternas basais conservadas, dilatação ventricular supratentorial com dreno adjacente ao corno posterior do ventrículo lateral direito; parênquima cerebelar e tronco cerebral de densidade normal, coeficiente de atenuação normal do parênquima cerebral. (Figura 22.2)
- Raio-X de coluna: normal.
- Raio-X de Mãos: normal.
- Cariótipo: 46,XY.
- Avaliação Oftalmológica: normal.
- Avaliação Auditiva: normal.

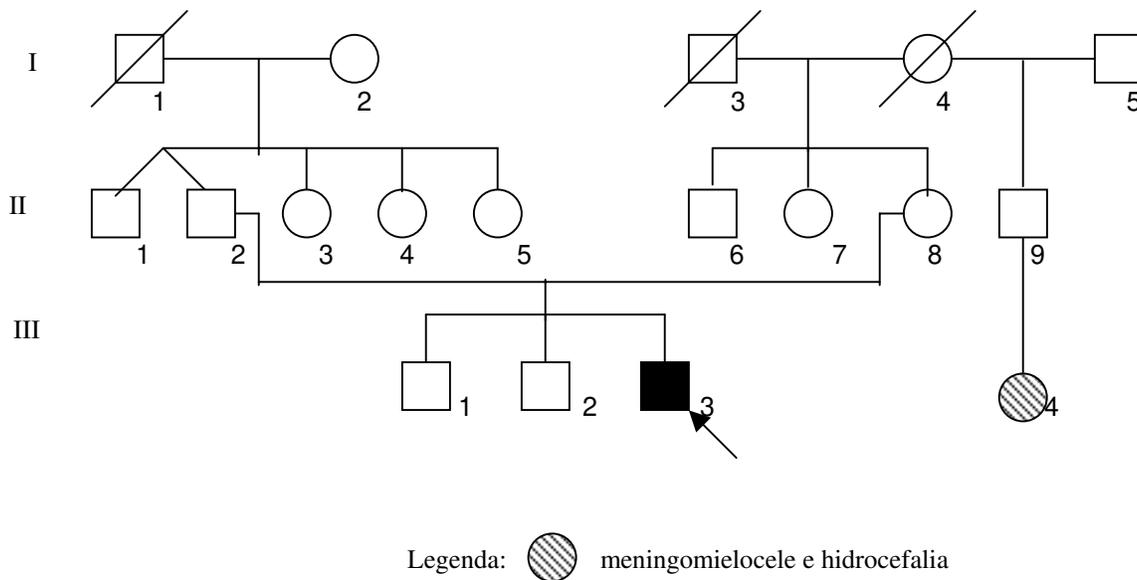


Figura 21: Heredograma da família do paciente EMSS.



Figura 22: Face do paciente EMSS.



Figura 22.1: Mão do paciente EMSS.

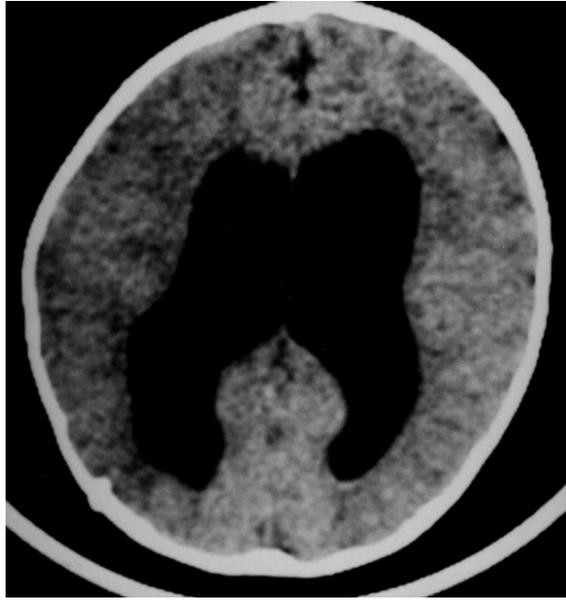


Figura 22.2: Tomografia de crânio do paciente EMSS.

CASO 2:

Identificação: ROC, sexo feminino, 2 anos e 6 meses.

Antecedentes Gestacionais e do Parto: Nega intercorrências gestacionais. Ao realizar ultrassonografia de rotina foi detectada a hidrocefalia no terceiro mês de gestação. Nasceu de parto cesáreo, pesou 3690g (P=75), estatura 50,5cm (50<P<75), perímetro cefálico 41cm (P>98). Realizou derivação ventrículo-peritoneal com sete dias de vida.

DNPM: Apresentou atraso moderado do desenvolvimento neuropsicomotor.

Antecedentes Pessoais: Com 3 meses de vida realizou a primeira troca de válvula. Com 1 ano e 3 meses a segunda troca. Com 1 ano e 9 meses, após queda acidental, apresentou hematoma epidural e começou a apresentar crises convulsivas, tendo iniciado o uso de fenobarbital.

Antecedentes Familiares: é a única filha de um casal jovem e não-consanguíneo; pai normal, mãe IG IP, normal. Há referência de uma meia-irmã do pai com hidrocefalia (Figura 23).

Exame Físico: dados antropométricos: peso 13800g (P=50), estatura 87cm (P=50), perímetro cefálico 53cm (P>98), distância intercantal interna 3,2cm (75<P<97), distância intercantal externa 8,5cm (P=97), índice cantal 37,6, mão 11cm (P=75), dedo médio 4,5cm (50<P<75). Macrocefalia com hidrocefalia, presença de epicânticas bilateralmente, estrabismo convergente à direita, alteração discreta da coordenação motora. (Figura 24 e 24.1)

Exames Complementares:

- Sorologias: realizadas aos dois anos, detectou-se IgG+ para rubéola e citomegalovírus.
- Tomografia de crânio: dilatação ventricular com cateter de derivação presente, coleção extra-axial direita de caráter expansivo e hematoma epidural à esquerda (realizada pós queda acidental). (Figura 24.2)
- Raio-X de Coluna: normal.
- Raio-X de Mãos: normal.

- Cariótipo: 46,XX.
- Avaliação Oftalmológica: normal.
- Avaliação Auditiva: normal.

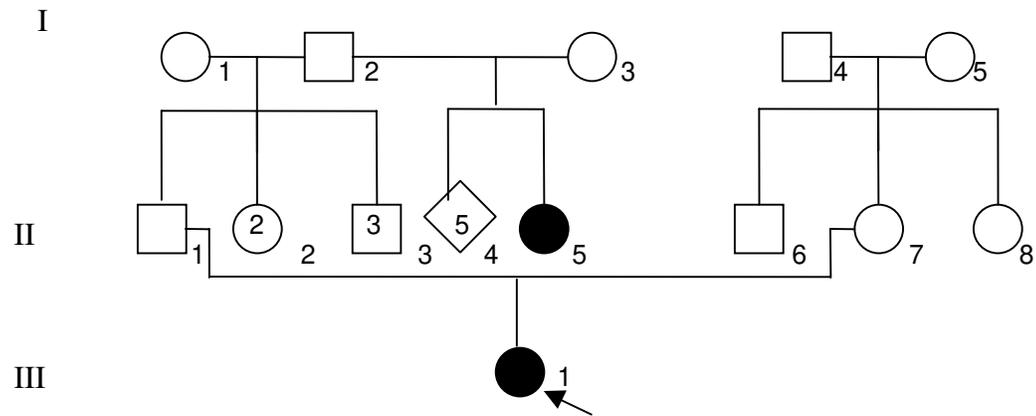


Figura 23: Heredograma da família de ROC.



Figura 24: Face da paciente ROC.

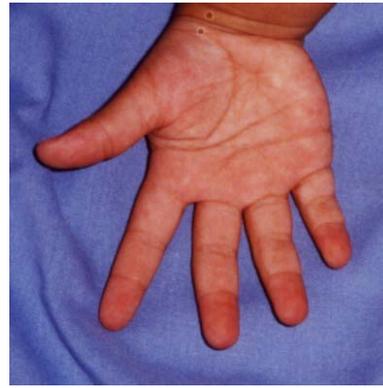


Figura 24.1: Mão da paciente ROC.

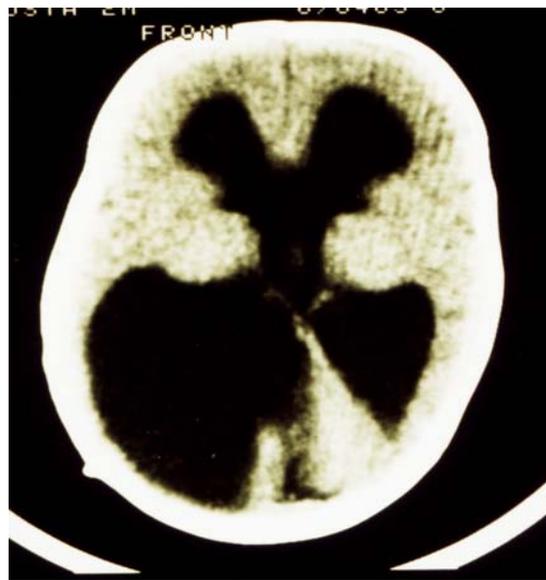


Figura 24.2: Tomografia de crânio da paciente ROC.

CASO 3:

Identificação: EVRR, sexo feminino, 4 dias de vida.

Antecedentes Gestacionais e do Parto: A mãe refere que apresentou quadro febril no sétimo mês de gestação em decorrência de quadro gripal; no quarto mês de gestação ao realizar uma ultrassonografia de rotina foi detectada a hidrocefalia fetal. Nasceu de parto cesáreo, pesou 2440g (P<3), estatura 47,5cm (P=10), perímetro cefálico 34cm (P=50), Apgar 9 e 10. Realizou ultra-som transfontanelar no primeiro dia de vida que evidenciou hidrocefalia moderada sem sinais de hipertensão intracraniana.

DNPM: com quatro meses seu desenvolvimento neuropsicomotor era levemente atrasado.

Antecedentes Pessoais: Necessitou realizar derivação ventrículo-peritoneal com 3 meses de vida.

Antecedentes Familiares: é a primeira filha de um casal jovem e não-consanguíneo; pai normal, mãe IG IP, normal. Sem história familiar digna de nota. (Figura 25)

Exame Físico: dados antropométricos: peso 2400g (P<3), estatura 47,5cm (P=10), perímetro cefálico 36cm (50<P<98), distância intercantal interna 2,6cm (P>97), distância intercantal externa 6,4cm (75<P<97), índice cantal 40,6, mão 6,2cm (25<P<50), dedo médio 2,8cm (P=50). Macrocefalia com fronte abaulada, orelha direita de baixa implantação e pouco rodada para trás, polegar tendendo à adução, presença de mancha acinzentada em região sacral, presença de fóvea coccígea, hipotonia discreta generalizada. (Figuras 26 e 26.1)

Exames Complementares:

- Sorologias: IgG+ para rubéola.
- Raio-X de coluna: normal.
- Raio-X de mãos: normal.
- Cariótipo: 46,XX / 46,XX,22s que corresponde a uma variante da normalidade (região satélite).

- Avaliação Oftalmológica: normal.
- Avaliação Auditiva: normal.

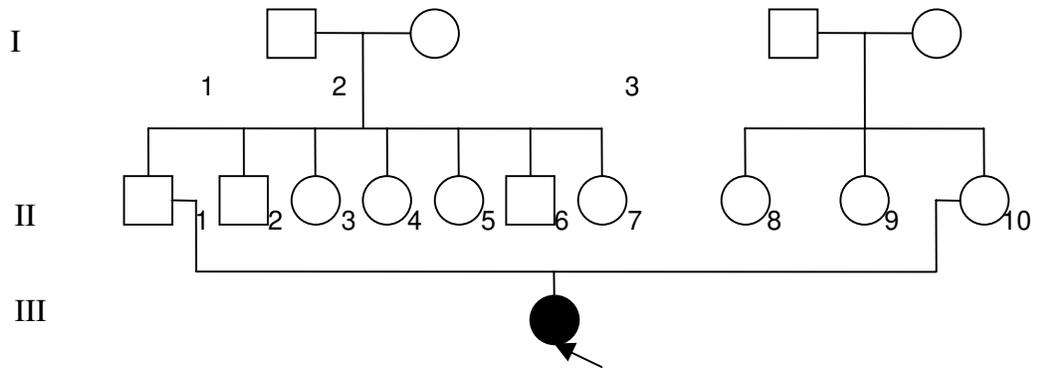


Figura 25: Heredograma da família de EVRR.



Figura 26: Face da paciente EVRR.



Figura 26.1: Mão da paciente EVRR.

CASO 4:

Identificação: BTM, sexo feminino, 9 meses.

Antecedentes Gestacionais e do Parto: Em relação aos antecedentes gestacionais a mãe refere que apresentou infecção urinária no primeiro trimestre de gestação, tendo sido tratada com medicamento não mencionado; no sétimo mês ao realizar ultrassonografia de rotina foi detectada hidrocefalia fetal. Nasceu de parto normal, pesou 2110g (P=10), estatura 44cm (3<P<10), Apgar 7 e 8, tônus diminuído, com sucção fraca, apresentou vômitos biliosos no quinto dia de vida sendo submetida à cirurgia por estenose no íleo distal. Foi detectado logo após o nascimento a presença de sopro sistólico, sendo realizado ecocardiograma que identificou a presença de tetralogia de Fallot, hipoplasia de anel pulmonar, arco aórtico esquerdo com canal arterial pérvio e desvio do septo infundibular.

DNPM: Apresentou atraso moderado do desenvolvimento neuropsicomotor.

Antecedentes Pessoais: Com 15 dias de vida foi submetida à cirurgia para correção de atresia em íleo terminal e divertículo de Meckel. Foi realizado ultra-som de fontanela durante o primeiro mês de vida que detectou dilatação ventricular occipital.

Antecedentes Familiares: é a primeira filha de um casal jovem e consanguíneo (primos em segundo grau, F=1/32). Pai normal, mãe IG IP, normal. Há referência de um sobrinho da mãe com hidrocefalia e espinha bífida que faleceu com 45 dias de vida (Figura 27).

Exame Físico: dados antropométricos: peso 5950g (P<3), estatura 63,5cm (P<3), perímetro cefálico 41,5cm (P=2), distância intercantal interna 2,5cm (50<P<75), distância intercantal externa 7,0cm ((25<P<50), índice cantal 35,7, mão 7,3cm (P=3), dedo médio 3,1cm (3<P<25). Hidrocefalia compensada, palato alto e estreito, nariz pequeno, orelhas de baixa implantação com discreta rotação posterior da orelha esquerda, estrabismo convergente, polegares tendendo à adução, hipoplasia da região ténar direita e esquerda e hipotenar à direita, presença de prega transversal em região ténar direita, coxins adiposos salientes nos dedos das mãos e dos pés, levemente hipotônica.(Figuras 28 e 28.1)

Exames Complementares:

- Sorologias: A avaliação sorológica foi negativa.
- Tomografia computadorizada de crânio: parênquima cerebral com coeficiente de atenuação normal, sem sinais de áreas isquêmicas ou hemorrágicas, dilatação do sistema ventricular supra-tentorial, linha média centrada, ausência de calcificações (figura 28.2)
- Raio-X de coluna: fusão dos corpos vertebrais de L5-S1 e S3-S4, e última vértebra mais alargada (Figuras 28.3 e 28.4)
- Raio-X de mãos normal.
- Cariótipo: 46,XX.
- Avaliação Oftalmológica: fundoscopia normal; presença de miopia discreta em ambos os olhos.
- Avaliação auditiva: normal.

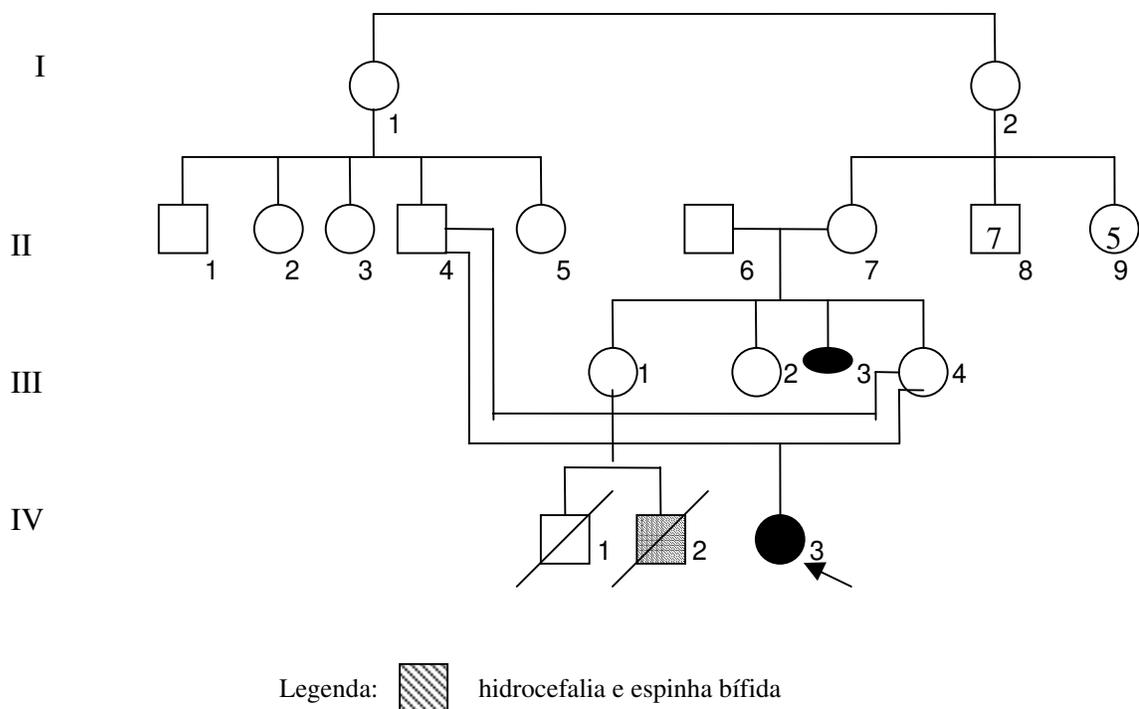


Figura 27: Heredograma da família de BTM.



Figura 28: Face da paciente BTM.



Figura 28.1: Mão da paciente BTM.

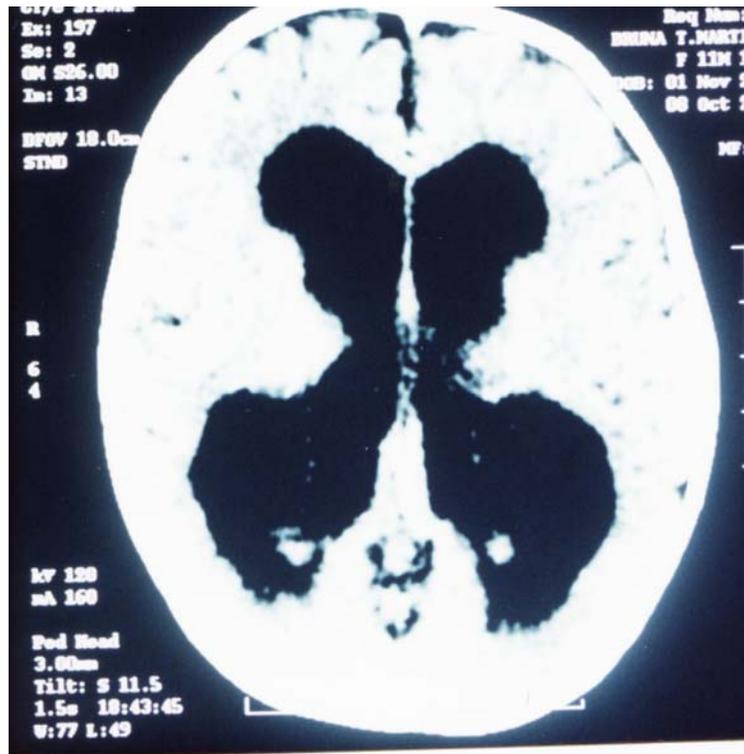


Figura 28.2: Tomografia de crânio da Paciente BTM.



Figura 28.3: Raio-X de coluna da paciente BTM mostrando fusão de L5-S1.



Figura 28.4: Raio-X de coluna da paciente BTM mostrando fusão de S3-S4.

CASO 5:

Identificação: EPHM, sexo feminino, 13 anos e 4 meses.

Antecedentes gestacionais e do Parto: A mãe refere ter apresentado infecção do trato urinário no segundo mês de gestação, tendo sido tratada com medicamento não mencionado. Nasceu de parto cesáreo, pesou 3015g (P=50), estatura 54cm (90<P<97), não há referência ao Apgar, chorou logo ao nascer, tônus normal.

DNPM: Apresentou atraso acentuado do desenvolvimento neuropsicomotor.

Antecedentes Pessoais: Com quatro meses de idade devido ao aumento do perímetro cefálico foi realizada a tomografia de crânio e detectada a hidrocefalia, sendo realizada a derivação ventrículo peritoneal com oito meses de idade.

Antecedentes Familiares: é a única filha de um casal não-consangüíneo. O pai é normal; a mãe IIIG IP IIA, normal. Nega a ocorrência de problemas familiares semelhantes (Figura 29).

Exame Físico: dados antropométricos: peso 52kg (50<P<75), estatura 137cm (P<3), perímetro cefálico 57cm (P>98), distância intercantal interna 3,8cm (P>97), distância intercantal externa 11,0cm (P>97), índice cantal 34,5, mão 15cm (P<3), dedo médio 6,0cm (P<3). Macrocefalia com braquicefalia e hidrocefalia, fronte alta e achatada (figura 30), acentuada cifose sacral e lordose lombar, braquidactilia (figura 30.1), espasticidade em membros inferiores, presença de paraplegia, displasia de quadril à direita.

Exames Complementares:

- Sorologias: realizadas com 13 anos, presença de IgG+ para rubéola.
- Tomografia computadorizada de crânio: identificou crânio de aspecto braquicefálico; assimetrias das regiões frontais (plagiocefalia); extremidade proximal de cateter ventricular localizado em região parietal subcortical esquerda; parênquima cerebral com coeficiente de atenuação dentro dos padrões da normalidade; ventrículos dismórficos, com aumento dos

diâmetros nas porções anteriores dos corpos ventriculares e cornos frontais, alargamento dos sulcos cerebrais; tronco cerebral e quarto ventrículo de formas e dimensões normais; ausência de calcificações.

- Raio-X de coluna: normal.
- Raio-X de Mãos: normal; idade óssea de 16 anos.
- Cariótipo: 46,XX.
- Avaliação Oftalmológica: normal.
- Avaliação Auditiva: normal.

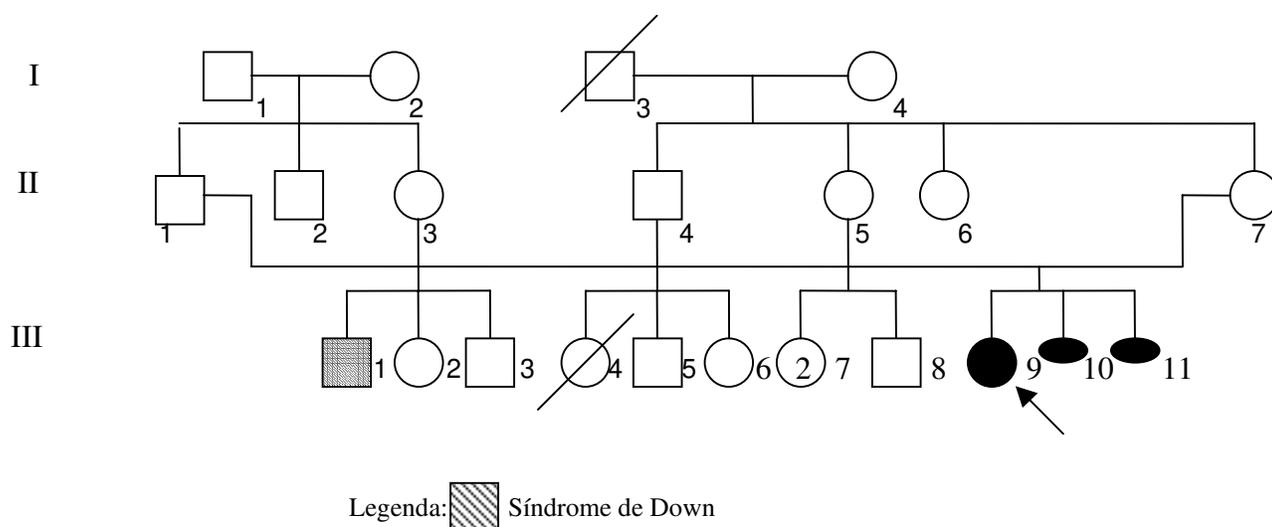


Figura 29: Heredograma da família de EPHM.



Figura 30: Face da paciente EPHM.



Figura 30.1: Mão da paciente EPHM

CASO 6:

Identificação: VGC, sexo feminino, 6 meses.

Antecedentes Gestacionais e do Parto: A mãe refere que apresentou “infecção urinária” diagnosticada no quinto mês de gestação, mas não tratada. Nasceu de parto normal, pesou 2105g (3<P<10), com fisometria, Apgar 4 e 7.

DNPM: Evoluiu com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor.

Antecedentes Pessoais: Com dois meses de idade em decorrência do aumento do perímetro cefálico foi realizada tomografia computadorizada de crânio que diagnosticou hidrocefalia. Com quatro meses foi realizada a derivação ventrículo-peritoneal.

Antecedentes Familiares: é a sexta filha de um casal não consanguíneo, cujos outros cinco filhos são normais; pai normal, mãe VIG VIP, normal. Há referência a quatro sobrinhos paternos com fenda labial e palatina, e uma sobrinha materna que faleceu aos sete anos com paralisia cerebral.(Figura 31)

Exame Físico: dados antropométricos: peso 11200g (75<P<90), estatura 77,5cm (75<P<90), perímetro cefálico 54cm (P>98), distância intercantal interna 3,5cm (P>97), distância intercantal externa 8,2cm (P>97), índice cantal 42,6cm, mão 7,8cm (P=3), dedo médio 3,2cm (3<P<25). Macrocefalia com hidrocefalia, fronte abaulada, orelhas de baixa implantação, estrabismo convergente discreto (figura 32), polegares tendendo à adução, pregas palmares incompletas bilateralmente (figura 32.1), hipotonia discreta.

Exames Complementares:

- Sorologias: apenas IgG + para citomegalovírus e rubéola.
- Tomografia computadorizada de crânio: mostrou atrofia dos lobos cerebrais com compressão pelos ventrículos e com grande dilatação de todos os ventrículos, presença de cateter.
- Raio-X de coluna: normal.
- Raio-X de Mãos: normal.
- Cariótipo: 46,XX.
- Avaliação Oftalmológica: normal.
- Avaliação auditiva: não realizou.

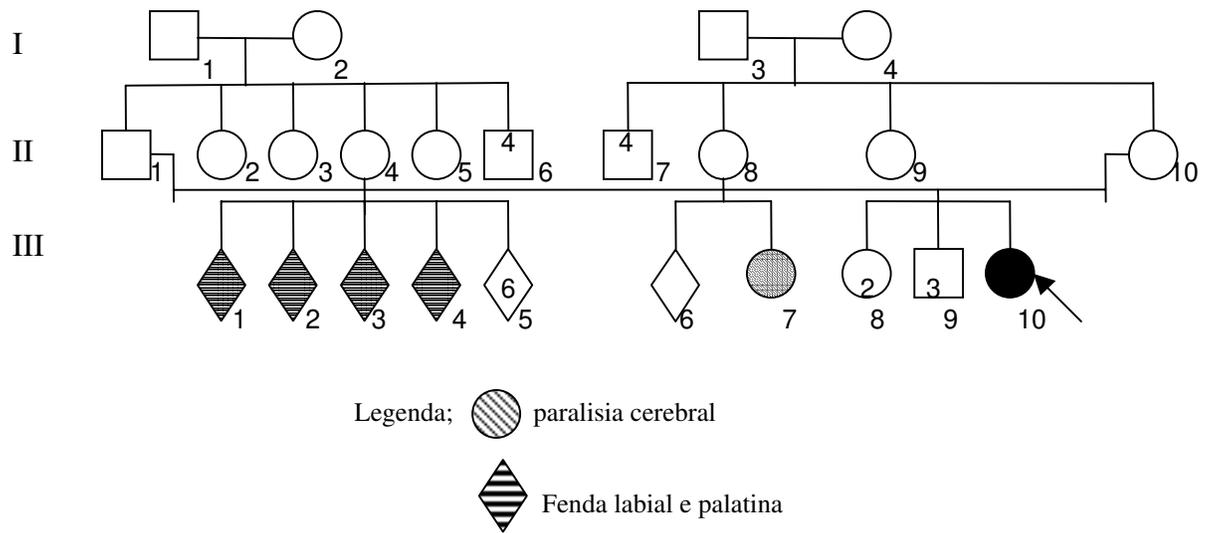


Figura 31: Heredograma da família de VGC.



Figura 32: Face da paciente VGC.



Figura 32.1: Mão da paciente VGC.

CASO 7:

Identificação: JPSP, sexo masculino, 5 anos e 7 meses.

Antecedentes Gestacionais e do Parto: A mãe refere que no sétimo mês de gestação ao realizar uma ultrassonografia de rotina foi detectada a hidrocefalia fetal. Nasceu de parto cesáreo, pesou 2870g (P=10), estatura 47cm (P=3), perímetro cefálico 37cm (50<P<98), Apgar 8 e 9. Foi realizada derivação ventrículo-peritoneal no sétimo dia de vida.

DNPM: Apresentou atraso leve do desenvolvimento neuropsicomotor.

Antecedentes Pessoais: Com cerca de três anos de idade ao realizar um ultrassom de abdome e vias urinárias solicitado pelo pediatra, foi observada a presença de apenas um rim. Com cinco anos foi realizada cirurgia para correção de hidrocele.

Antecedentes familiares: é o segundo filho de um casal não-consangüíneo. Pai normal e mãe IIG IIP, normal. Há referência de uma irmã do pai com síndrome de Down. (Figura 33)

Exame Físico: dados antropométricos: peso 17000g (P=25), estatura 107cm (P=25), perímetro cefálico 51,5cm (P=50), distância intercantal interna 3,5cm (P>97), distância intercantal externa 9,0cm (P>97), índice cantal 38,8, mão 12,7cm (P=50), dedo médio 5,5cm (50<P<75). Macrocefalia com fronte abaulada (figura 34). Presença de discreta escoliose dorsal, prega palmar única à direita e incompleta à esquerda, clinodactilia de dedo mínimo bilateralmente (figura 34.1), presença de hidrocele à direita. Coordenação motora discretamente alterada.

Exames Complementares:

- Sorologias: todas negativas.
- Tomografia computadorizada de crânio: presença de hidrocefalia moderada com colpocefalia. (Figura 34.2)

- Raio-X de coluna: fusão em C6-C7; espinha bífida em T1,T2 e S1; costela cervical (C7) à esquerda; irregularidade de alguns corpos vertebrais (últimas vértebras torácicas e primeiras lombares) com hemivértebra em T11; e 11 costelas à esquerda. (Figura 34.3).
- Ultra-som de abdome e vias urinárias: rim esquerdo ausente.
- Cariótipo: 46,XY.
- Avaliação Oftalmológica: normal.
- Avaliação Auditiva: normal.

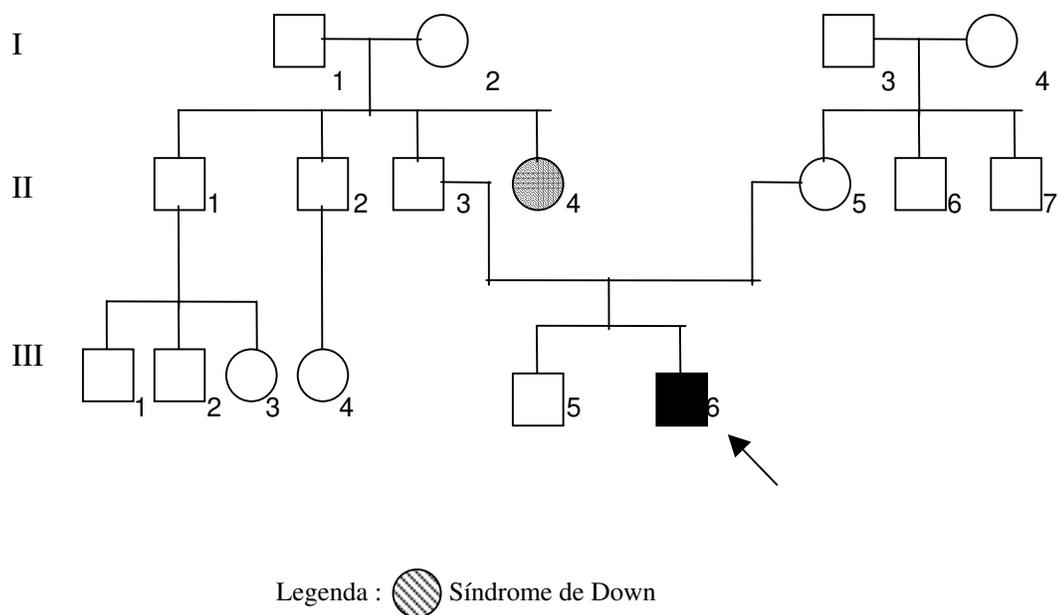


Figura 33: Heredograma da família de JPSP.



Figura 34: Face do paciente JPSP.

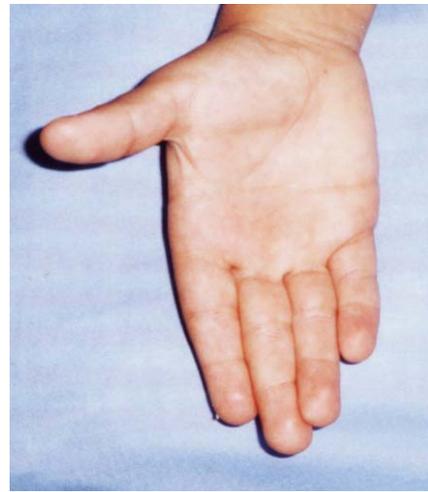


Figura 34.1: Mão do paciente JPSP.

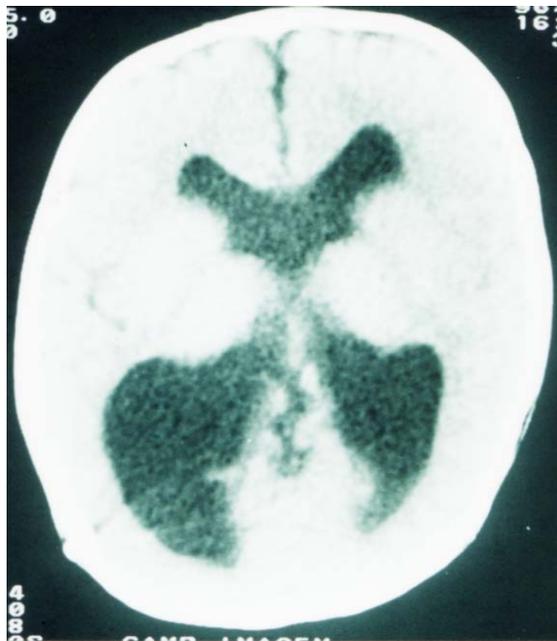


Figura 34.2: Tomografia de crânio do paciente JPSP.

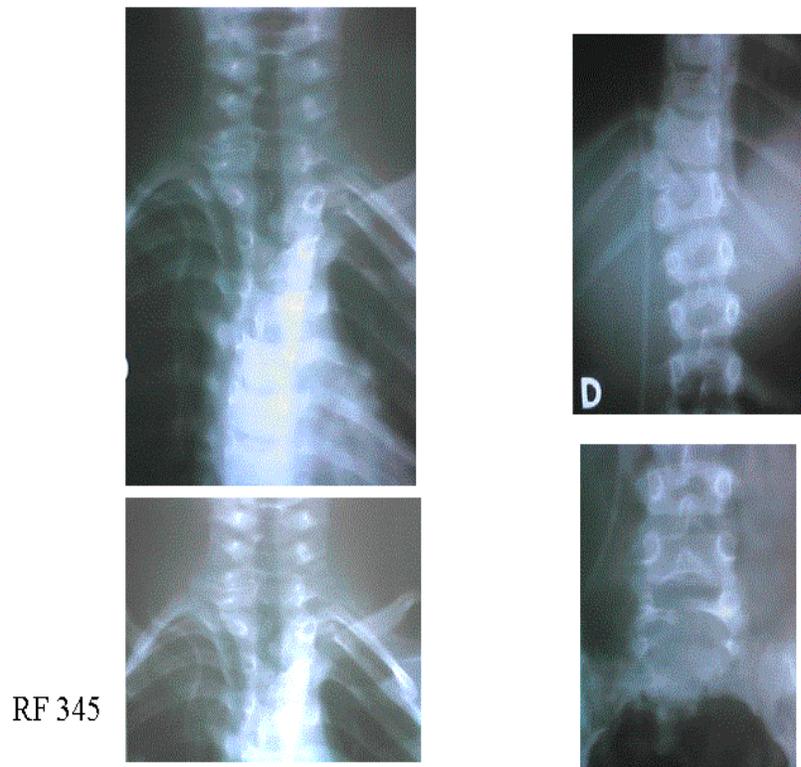


Figura 34.3: Raios-X de coluna do paciente JPSP mostrando espinha bífida em T1, T2 e S1; hemivértebra em T11; costela cervical em C7; fusão de C6-C7.

CASO 8:

Identificação: TCNC, sexo feminino, 5 anos e 3 meses.

Antecedentes gestacionais e do Parto: A gestação transcorreu sem intercorrências. Nascida de parto normal, não há referência ao peso e à estatura. Chorou logo ao nascer, sem intercorrências neonatais.

DNPM: Apresentou atraso moderado do desenvolvimento neuropsicomotor.

Antecedentes Pessoais: Com dois meses de idade iniciou-se o aumento acentuado do perímetro cefálico, ocasião em que se detectou a hidrocefalia, sendo então encaminhada para derivação ventrículo-peritoneal. Entre os dois meses e os dois anos de idade apresentou várias internações, realizando no total 8 cirurgias para troca de válvula, sendo que com 1 ano e 11 meses teve quadro de meningite.

Antecedentes Familiares: é a segunda filha de um casal jovem e não-consanguíneo; pai normal, mãe IIIG IIIP, normal. Há referência de um irmão mais novo com hidrocefalia e uma irmã mais velha normal. Nega outros casos na família. (Figura 35)

Exame Físico: dados antropométricos: peso 30000g (P>97), estatura 126cm (P>97), perímetro cefálico 56,5cm (P>98), distância intercantal interna 3,3cm (75<P<97), distância intercantal externa 9,5cm (P>97), índice cantal 34,7, mão 14,5cm (P>97), dedo médio 6,0cm (75<P<97). Macrocefalia com hidrocefalia, estrabismo divergente à direita (figura 36), clinodactilia da última falange do dedo mínimo bilateralmente, pregas palmares incompletas bilateralmente (figura 36.1), telarca e pubarca, marcha ceifante em perna esquerda.

Exames Complementares:

- Sorologias: IgG+ para rubéola.
- Tomografia computadorizada de crânio: dilatação do sistema ventricular supratentorial, IV ventrículo com amplitude diminuída. (Figura 36.2).
- Raio-X de coluna: normal.
- Raio-X de mãos: normal.
- Cariótipo: 46,XX.

- Avaliação oftalmológica: discreta palidez de papila temporal.
- Avaliação auditiva: normal.

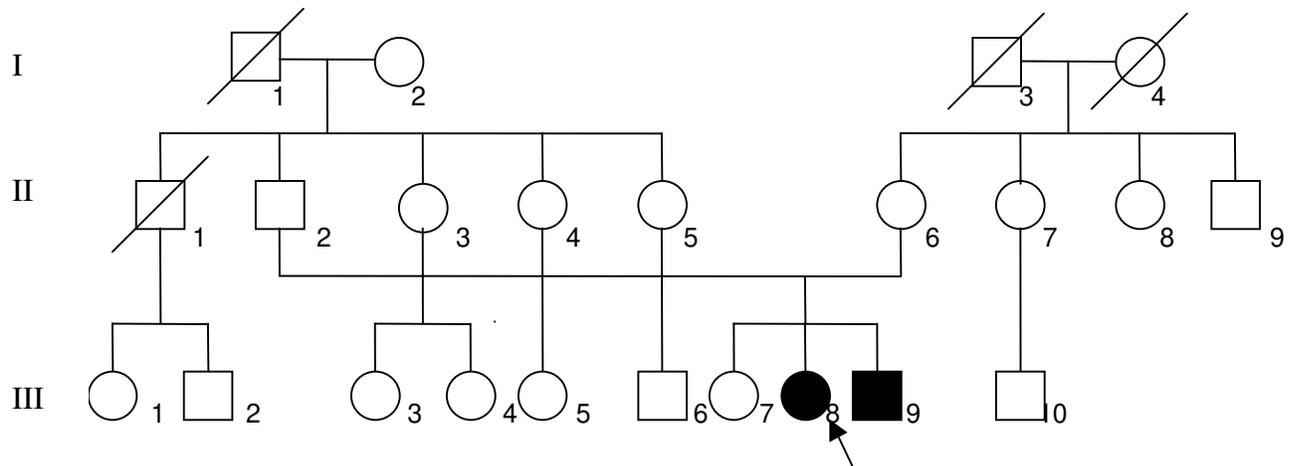


Figura 35: Heredograma da família de TCNC.



Figura 36: Face da paciente TCNC.



Figura 36.1: mãos da paciente TCNC.

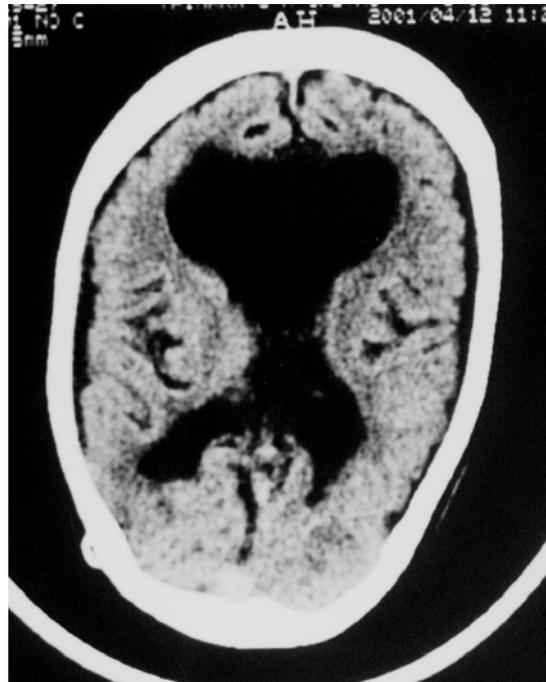


Figura 36.2: Tomografia de crânio da paciente TCNC.

CASO 9:

Identificação: CCNC, sexo masculino, 3 anos e 6 meses.

Antecedentes gestacionais e do Parto: Em relação aos antecedentes gestacionais a mãe refere que apresentou sangramento discreto no terceiro mês, que cedeu espontaneamente. Nasceu de parto normal. Não há referência quanto ao peso e estatura. Não chorou ao nascer, refere cianose generalizada ao nascimento. Permaneceu oito dias internado devido a problemas respiratórios.

DNPM: apresentou atraso moderado do desenvolvimento neuropsicomotor.

Antecedentes pessoais: No primeiro mês de vida, devido ao aumento do perímetro cefálico, realizou tomografia computadorizada de crânio que evidenciou dilatação ventricular acentuada, sendo que, ao final do primeiro mês, realizou derivação ventrículo-peritoneal. No total foram realizadas 9 cirurgias para troca de válvula, ora por entupimento, ora por rejeição e uma das vezes por perfuração intestinal. A última cirurgia foi realizada com 9 meses de idade.

Antecedentes familiares: paciente é irmão da paciente do caso 4. Os antecedentes familiares já foram referidos anteriormente no caso 4. (Figura 37)

Exame físico: dados antropométricos: peso: 17000g (75<P<90); estatura 105cm (P=90); perímetro cefálico 52cm (P=98), distância intercantal interna 3,0cm (75<P<97), distância intercantal externa 9,0cm (P>97), índice cantal 33,3 mão 12cm (P=75), dedo médio 5,4cm (75<P<97). Macrocefalia, fronte abaulada, prega epicântica discreta à direita (figura 38), palato alto, pregas palmares incompletas bilateralmente (figura 38.1), aderência bálano-prepucial.

Exames Complementares:

- Sorologias: IgG+ para rubéola.
- Tomografia computadorizada de crânio: dilatação do sistema ventricular supratentorial.
- Raio-X de coluna: espinha bífida em L1-L2 (figura 38.2).
- Raio-X de mãos: normal.

- Cariótipo: 46,XY.
- Avaliação oftalmológica: normal
- Avaliação auditiva: normal

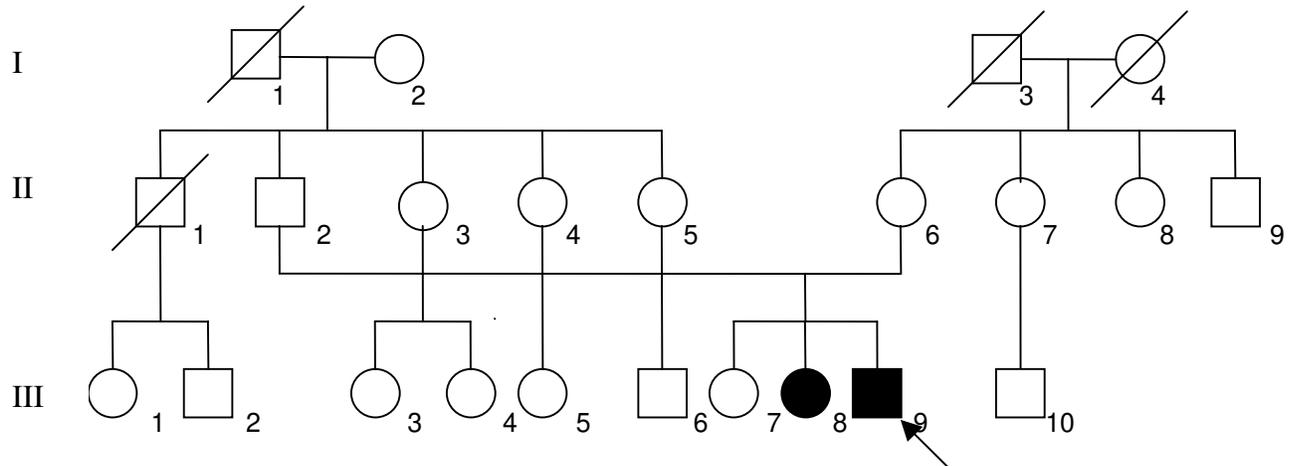


Figura 37: Heredograma da família de CCNC.

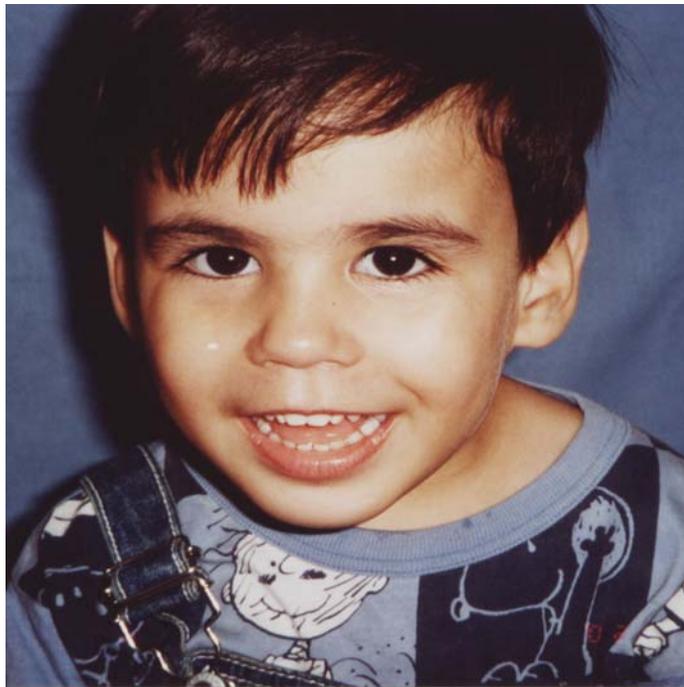


Figura38: Face do paciente CCNC.

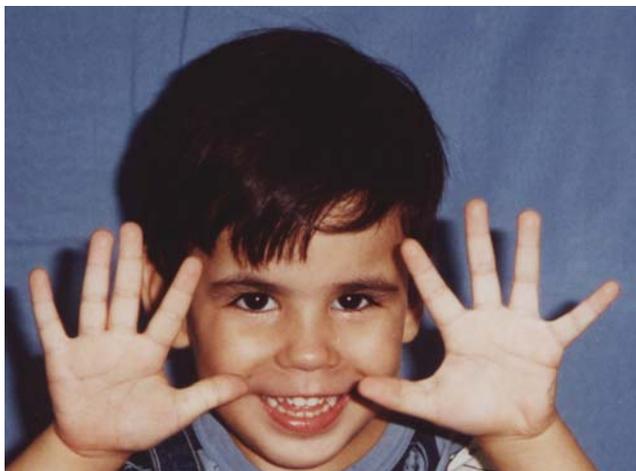


Figura 38.1: Mãos do paciente CCNC.



Figura 38.2 : Raio-X de coluna do paciente CCNC mostrando espinha bífida em L1-L2.

A tabela A evidencia os pacientes expostos a intercorrências gestacionais e os seus respectivos períodos de detecção da hidrocefalia.

Tabela A: DESCRIÇÃO DOS FATORES PRÉ-NATAIS E ÉPOCA DE DETECÇÃO DA HIDROCEFALIA

| PACIENTES | EVENTO | ÉPOCA EVENTO GESTACIONAL | PERÍODO DE DETECÇÃO DA HIDROCEFALIA |
|-----------|-------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 1 | FEBRE COM QUADRO GRIPAL | 7 ^o e 8 ^o meses | 1 ^o mês de vida pós- natal |
| 3 | FEBRE | 7 ^o mês | 4 ^o mês de gestação |
| 4 | ITU SEM FEBRE | 3 ^o mês | 7 ^o mês de gestação |
| 5 | ITU SEM FEBRE | 2 ^o mês | 4 ^o mês de vida pós-natal |
| 6 | ITU SEM FEBRE | 5 ^o mês | 2 ^o mês de vida pós-natal |

Os pacientes 1, 4, 5 e 6 têm antecedente gestacional que pode ter influência na gênese de hidrocefalia. Na tabela D são descritos os sinais clínicos detectados neste grupo.

Tabela B: FREQUÊNCIA DE SINAIS DISMÓRFICOS NOS PACIENTES COM HIDROCEFALIA DETECTADA APÓS INTERCORRÊNCIAS GESTACIONAIS

| SINAIS CLÍNICOS | PACIENTES | | | | FREQUÊNCIA EM NÚMERO ABSOLUTO |
|--|-----------|---|---|---|-------------------------------------|
| | 1 | 4 | 5 | 6 | |
| MACROCEFALIA | X | X | X | X | 5 / 4 |
| HIDROCEFALIA | | X | X | X | 4 / 4 |
| BRAQUICEFALIA | | | X | | 1 / 4 |
| FRONTE ABAULADA | X | | | X | 3 / 4 |
| PREGAS EPICÂNTICAS | | | | | 1 / 4 |
| ESTRABISMO | | X | | X | 3 / 4 |
| ORELHAS DE BAIXA IMPLANTAÇÃO | | X | | X | 3 / 4 |
| ALTERAÇÃO DE COLUNA AO EXAME FÍSICO | | | X | | 1 / 4 |
| BAIXA ESTATURA | X | X | X | | 3 / 4 |
| BRAQUIDACTILIA | | | X | | 1 / 4 |
| “FINGER PADS” | | X | | | 1 / 4 |
| PREGAS PALMARES ÚNICAS OU INCOMPLETAS | | | | X | 1 / 4 |
| HIPOTONIA | | X | | | 2 / 4 |
| ALTERAÇÃO DA COORDENAÇÃO | | | | | 1 / 4 |
| PARAPLEGIA | | | X | | 1 / 4 |
| CARDIOPATIA | | X | | | 1 / 4 |

GRUPO II: Indivíduos com Hidrocefalia e sinais clínicos sugestivos do Espectro da Doença L1

CASO 10:

Identificação: EAAS, masculino, 7 anos e 5 meses

Antecedentes Gestacionais e do Parto: nega intercorrências gestacionais. Nascido de parto cesáreo e a termo, pesou 2400g (10<P<25). Não há referência sobre a estatura e o perímetro cefálico. Demorou para chorar ao nascer. Referência a tônus diminuído ao nascimento.

Desenvolvimento Neuropsicomotor (DNPM): atraso moderado

Antecedentes pessoais: com cerca de três anos de idade, em decorrência do aumento do perímetro cefálico, realizou tomografia computadorizada de crânio que evidenciou a presença de hidrocefalia compensada.

Antecedentes Familiares: é o terceiro filho de um casal não-consanguíneo; pai saudável e mãe IIIG IIIP, com deficiência mental leve. Tem uma irmã que apresenta dificuldade escolar e apresentou atraso leve no desenvolvimento neuropsicomotor. O irmão mais velho é normal. (Figura 39)

Exame Físico: dados antropométricos: peso 20kg (10<P<25); estatura 120cm(25<P<50), perímetro cefálico 50,5cm (2<P<50), distância intercantal interna 3,0cm (50<P<75), distância intercantal externa 8,8cm (75<P<97), índice cantal de 34 , mão 13cm (P=25), dedo médio 5,0cm (3<P<25). Foi também observada macrocefalia com fronte ampla (figura 40), orelha esquerda de implantação baixa, pectus escavatum, polegares com tendência à adução, camptodactilia em mão direita (figura 40.1), pés planos bilateralmente, reflexo ósteo-tendíneo patelar menos intenso à direita.

Exames complementares:

- Sorologias: Realizadas aos 7 sete anos de idade, IgG+ para rubéola e citomegalovírus.

- Tomografia Computadorizada de Crânio: dilatação ventricular simétrica dos ventrículos laterais, com IV ventrículo mediano e de aspecto normal, sem calcificações, com acentuação das cisternas e sulcos encefálicos.
- Raio-X de coluna: presença de espina bífida em coluna lombar (L5) (Figura 40.2).
- Raio-X de mãos: normal.
- Cariótipo: 46,XY com pesquisa de X-frágil negativa.
- Avaliação auditiva: normal.
- Avaliação Oftalmológica: normal.

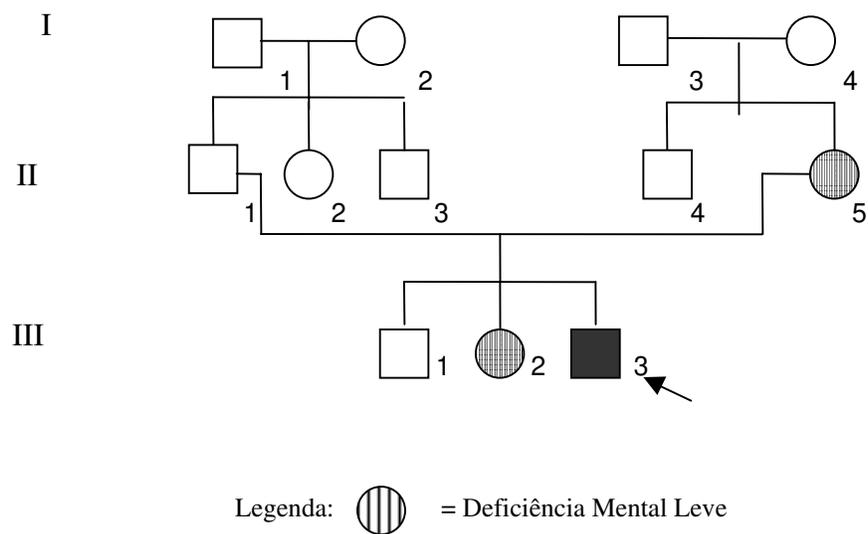


Figura 39: Heredograma da família de EAAS



Figura 40: face do paciente EAAS.



Figura 40.1: Mão do paciente EAAS.



Figura 40.2: Raio-X de coluna do paciente EAAS, mostrando espinha bífida em L5.

CASO 11:

Identificação: GDNC, sexo masculino, 1 ano e 9 meses.

Antecedentes gestacionais e do Parto: Nega intercorrências gestacionais. Com seis meses de gestação ao realizar ultrassonografia de rotina foi detectada a hidrocefalia fetal. Nascido de parto cesáreo, pesou 2570g ($25 < P < 50$), estatura 47cm ($P = 10$), Apgar 7 e 7, com tônus diminuído ao nascimento. Alta aos 20 dias de vida após derivação ventrículo-peritoneal.

DNPM: Apresentou atraso acentuado do desenvolvimento neuropsicomotor.

Antecedentes familiares: é o único filho de um casal jovem e não-consangüíneo; pai normal e mãe IG IP, normal. Há referência de um irmão materno que faleceu com 1 ano e 7 meses de vida com hidrocefalia e um irmão da avó materna que faleceu com 24 horas de vida também com hidrocefalia. (Figura 41).

Antecedentes Pessoais: realizou troca da válvula de derivação ventrículo-peritoneal por 3 vezes, por obstrução desta.

Exame Físico: dados antropométricos: peso 8000g ($P < 3$), estatura 76cm ($25 < P < 50$), perímetro cefálico 50cm ($P > 98$), distância intercantal interna 3,1cm ($P > 97$), distância intercantal externa 9,0cm ($P > 97$), índice cantal 34,4, mão 7,9cm ($P < 3$), dedo médio 3,5cm ($3 < P < 25$). Macrocefalia com hidrocefalia e fronte abaulada, nistagmo (figura 42), polegares adutos (figura 42.1), pregas palmares únicas bilateralmente. Atitude assimétrica e hipotonia generalizada. Alteração da coordenação motora.

Exames complementares:

- Sorologias: IgG+ para citomegalovírus.
- Tomografia computadorizada de crânio: presença de ventrículos laterais assimétricos verticalizados e paralelos com perda da morfologia própria, alargamento do ventrículo lateral esquerdo, acentuação das cisternas da base, IV ventrículo preservado. (Figura 42.2).

- Ressonância magnética de crânio: hipoplasia de corpo caloso, colpocefalia posterior, afilamento da substância branca, implantação alta de III ventrículo até a fissura interhemisférica.
- Raio-X de coluna: normal.
- Raio-X de mãos mostrando apenas os polegares aduzidos.
- Cariótipo: 46,XY, inv(9)(p11;q12), que corresponde a uma variação da normalidade.
- Avaliação auditiva: perda auditiva leve em ouvido direito.
- Avaliação oftalmológica: atrofia do nervo óptico.

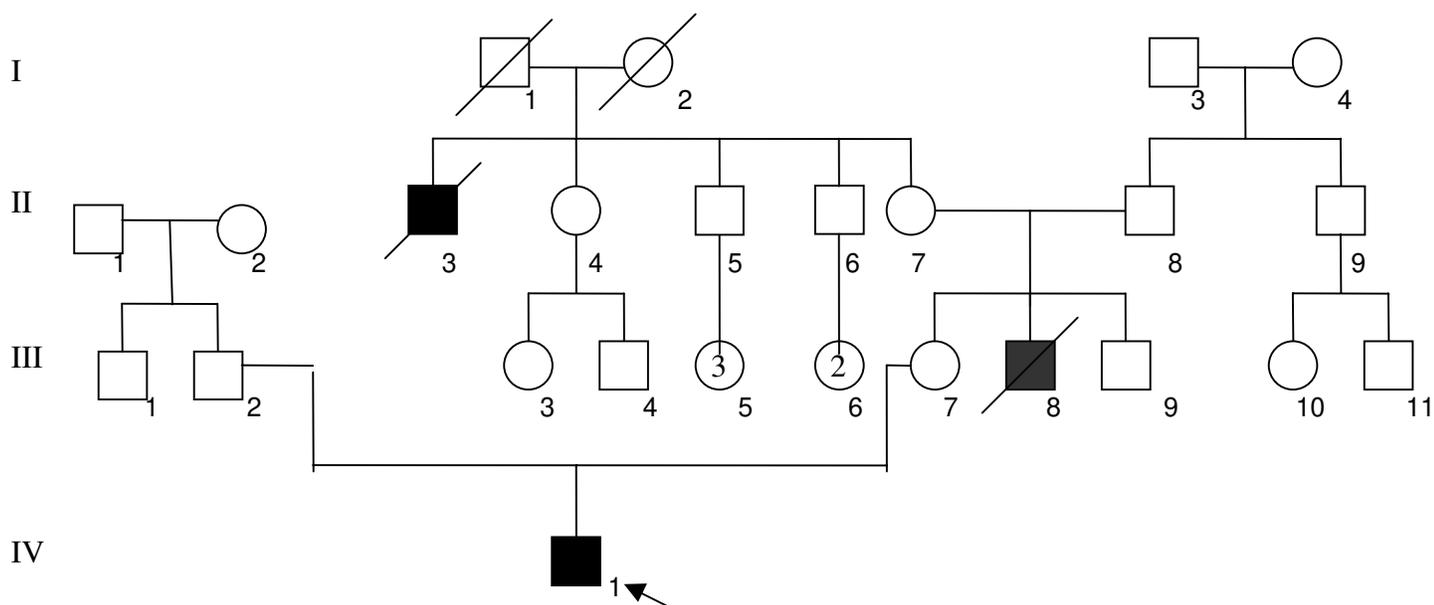


Figura 41: Heredograma da família de GDNC



Figura 42: Face do paciente GDNC.



Figura 42.1: Mão do paciente GDNC.

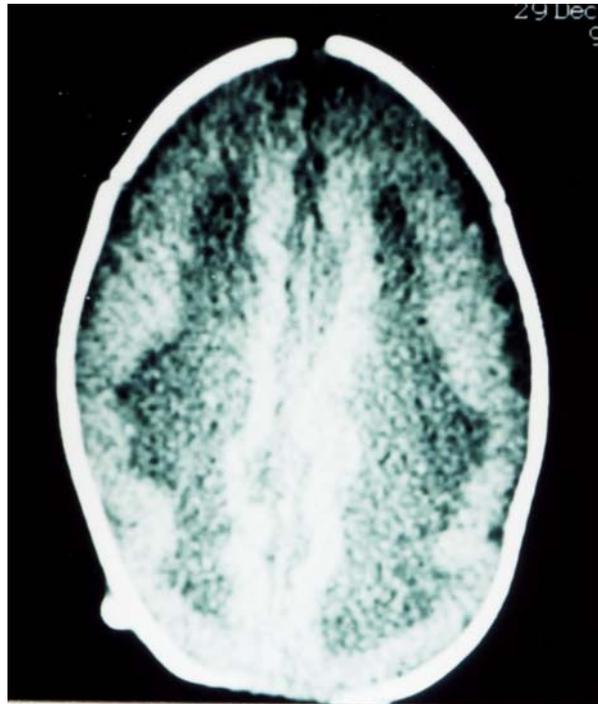


Figura 42.2: Tomografia de crânio do paciente GDNC.

CASO 12:

Identificação: IWS, sexo masculino, 2 anos e 1 mês.

Antecedentes Gestacionais e do Parto: A mãe refere ser epilética desde os 15 anos de idade e fez uso de Depakene 300mg por dia, durante toda a gestação. Nascido de parto cesáreo, pesou 3500g (P=50), estatura 50cm (P=25), perímetro cefálico 38cm (P=98), Apgar 10 no quinto minuto.

DNPM: Apresentou atraso acentuado do desenvolvimento neuropsicomotor.

Antecedentes Pessoais: Durante sua evolução, com mais ou menos um ano de idade, foi realizada tomografia computadorizada de crânio que evidenciou dilatação ventricular moderada.

Antecedentes familiares: é o único filho de um casal jovem e não-consangüíneo; pai normal e mãe IIG IP IA, com epilepsia. Há referência de um sobrinho materno com atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, e um primo materno com epilepsia e deficiência mental (Figura 43).

Exame Físico: dados antropométricos: peso 9300g (P<5), estatura 83cm (P<3), perímetro cefálico 44cm (P<2), distância intercantal interna 2,5cm (25<P<50), distância intercantal externa 8,0cm (75<P<97), índice cantal 31,25, mão 9,5cm (3<P<25), dedo médio 3,0cm (P<3). Braquicefalia, orelhas de baixa implantação, epicanto bilateralmente (figura 44), presença de cifose dorsal, braquidactilia, polegares adutos em ambas as mãos, pregas palmares únicas bilateralmente (figura 44.1), sindactilia entre o segundo e o terceiro dedos dos pés, hálux levemente retraído, mancha acinzentada em região glútea, presença de sopro sistólico leve em mesocárdio; hipotonia, alteração da coordenação motora.

Exames Complementares:

- Sorologias: IgG+ para rubéola e citomegalovírus.
- Tomografia de crânio: sugeriu a possibilidade de estenose do aqueduto de Sylvius (Figura 44.2)

- Ressonância magnética de crânio: mostrou apenas dilatação ventricular leve, sem estenose do aqueduto.
- Raio-X de coluna: evidenciou diminuição discreta do espaço discal entre L1-L2.
- Raio-X de mãos normal.
- Cariótipo: 46,XY
- Ecocardiograma: forame oval patente sem repercussão hemodinâmica.
- Avaliação oftalmológica: normal.
- Avaliação auditiva: normal.

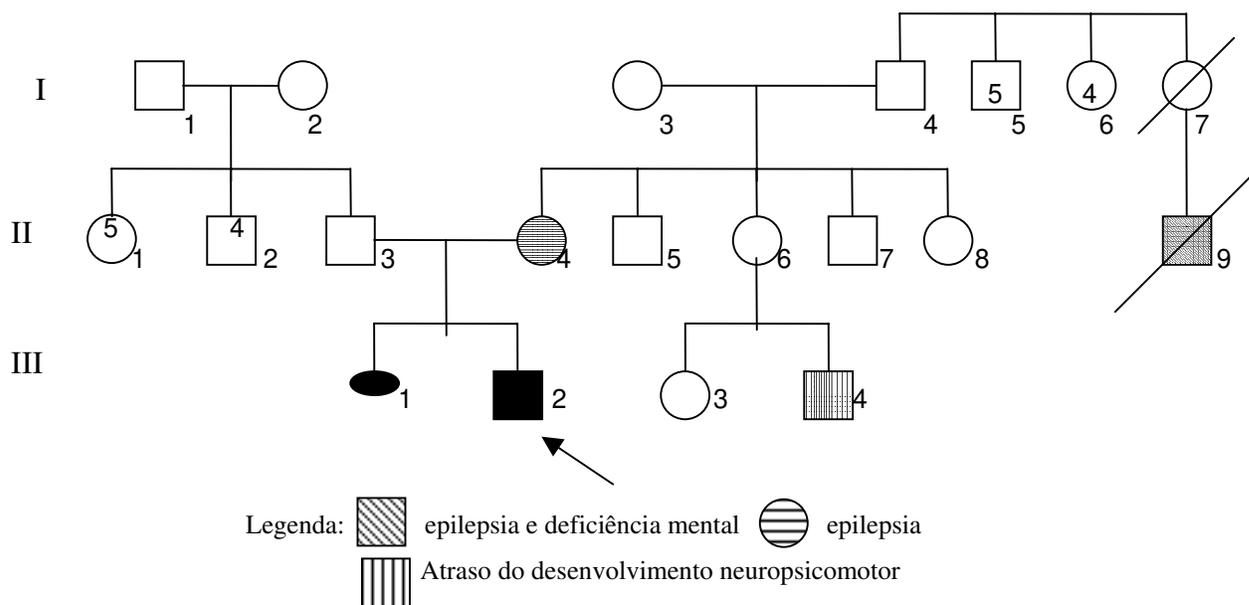


Figura 43: heredograma da família de IWS.



Figura 44: Face do paciente IWS.



Figura 44.1: Mão do paciente IWS.

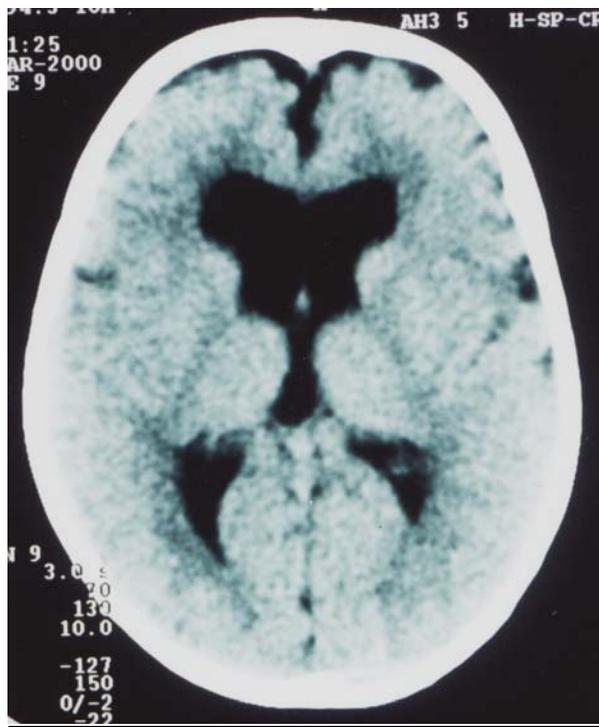


Figura 44.2: Tomografia de crânio do paciente IWS

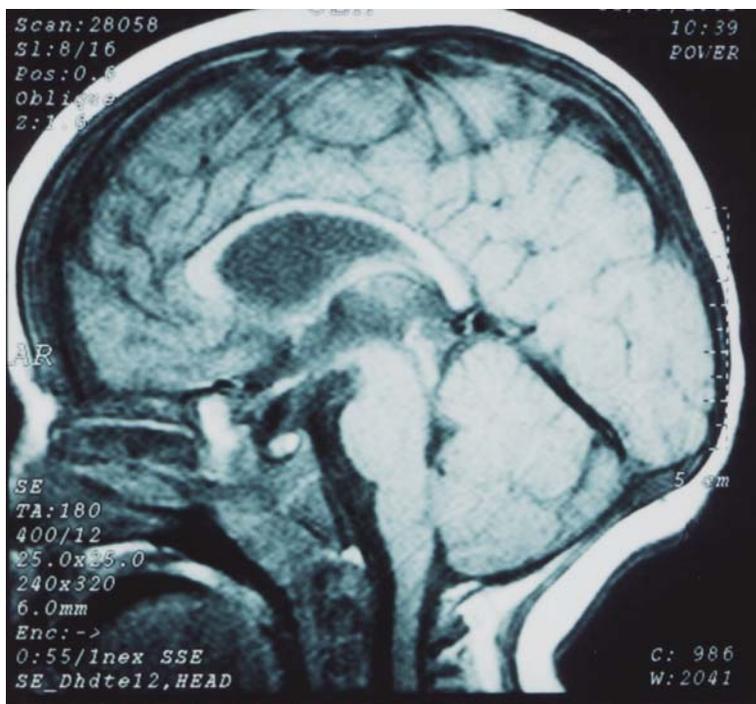


Figura 44.3: Ressonância Magnética de crânio do paciente IWS

CASO 13:

Identificação: JPB, sexo masculino, um ano e sete meses.

Antecedentes Gestacionais e do Parto: A gestação transcorreu sem intercorrências; com oito meses uma ultrassonografia de rotina detectou hidrocefalia fetal. Nascido em 2000, parto cesáreo, pesou 4120g (P=97), estatura 52cm (P=90), Apgar 7 e 9, tônus diminuído ao nascimento. Realizou derivação ventrículo peritoneal com 14 dias de vida.

DNPM: Apresentou atraso acentuado do desenvolvimento neuropsicomotor.

Antecedentes pessoais: Com 14 dias de vida fez a primeira cirurgia para derivação ventrículo-peritoneal. Com dois meses, apresentou quadro de meningite e realizou troca da válvula. Após essa cirurgia apresentou cinco outras cirurgias para troca de válvula devido à rejeição.

Antecedentes Familiares: é o primeiro filho de um casal jovem e não consanguíneo. Pai normal, mãe IG IP, normal. Há referência de dois primos paternos com deficiência mental (Figura 45)

Exame Físico: dados antropométricos: peso 10505g (P=97), estatura 79cm (75<P<90), perímetro cefálico 52cm (P>98), distância intercantal interna 3,0cm (75<P<97), distância intercantal externa 7,8cm (75<P<97), índice cantal 38,4, mão 8,8cm (25<P<50), dedo médio 4,0cm (P=75). Macrocefalia com hidrocefalia, fronte abaulada, presença de estrabismo convergente, presença de nistagmo, polegares aduzidos mais intensamente à esquerda, pregas palmares únicas, hálux levemente retraído bilateralmente, hipotonia, atitude assimétrica, alteração da coordenação motora (Figuras 46 e 46.1)

Exames Complementares:

- Sorologias: Realizadas com 1 ano de idade, IgG+ para rubéola e citomegalovírus.
- Tomografia computadorizada de crânio: dilatação ventricular importante com parênquima comprimido na periferia. Presença de cateter em ventrículo lateral, em corno posterior.

- Raio-X de coluna: normal.
- Raio-X de mãos:normal.
- Cariótipo: 46,XY.
- Avaliação Oftalmológica: fundoscopia normal; presença de estrabismo.
- Avaliação auditiva: normal.

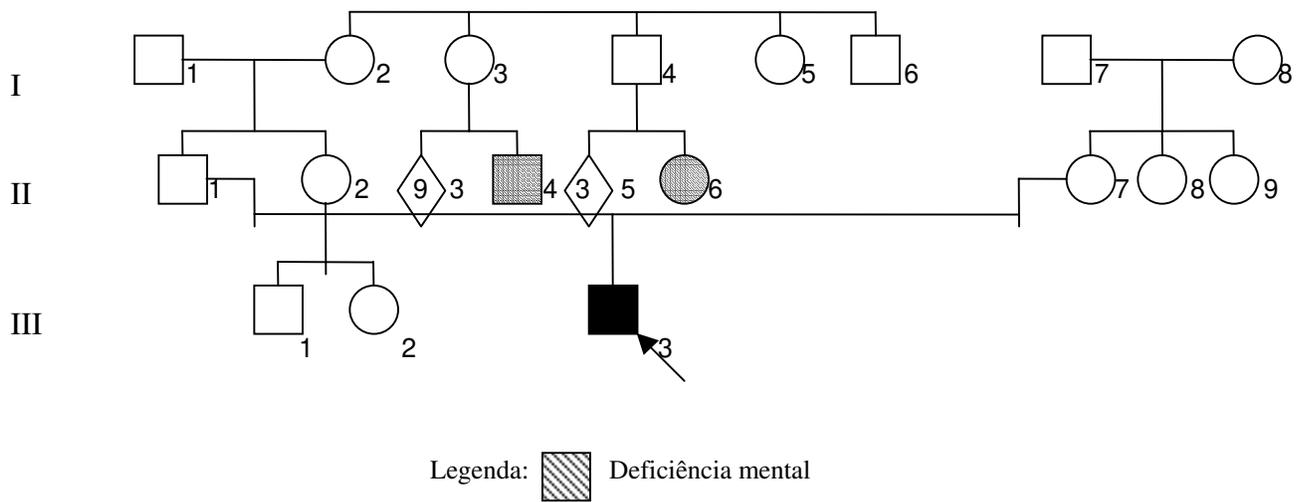


Figura 45: Heredograma da família de JPB

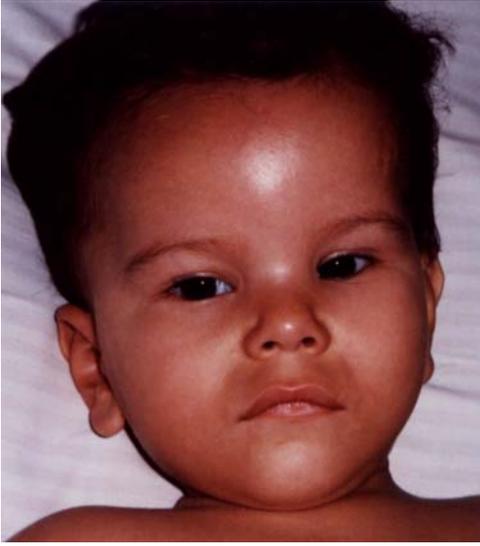


Figura 46: Face do paciente JPB.



Figura 46.1: Mão do paciente JPB.

CASO 14:

Identificação: MCG, sexo masculino, 1 ano e 5 meses.

Antecedentes Gestacionais e do Parto: A mãe refere que entre o sétimo e o oitavo mês de gestação ao realizar uma ultrassonografia de rotina foi detectada a hidrocefalia fetal. Nasceu de parto cesáreo, pesou 4420g (P=97), estatura 56cm (P>97), perímetro cefálico 44,5cm (P>98), Apgar 1 e 8. No segundo dia de vida foi realizada derivação ventrículo-peritoneal.

DNPM: Evoluiu com atraso acentuado do desenvolvimento neuropsicomotor.

Antecedentes Pessoais: Necessitou trocar a válvula aos 9 meses de idade. Com 1 ano e 5 meses apresentou quadro infeccioso e necessitou derivação externa, seguida de nova troca de válvula.

Antecedentes familiares: é o primeiro filho de um casal jovem e não-consanguíneo; pai normal e mãe IIIG IIP, normal. Há referência a um filho da primeira união da mãe que faleceu com hidrocefalia e doença de Hirschsprung. O meio-irmão mais velho é normal. (Figura 47)

Exame Físico: dados antropométricos: peso 10000g (25<P<50), estatura 78cm (P=75), perímetro cefálico 53,3cm (P>98), distância intercantal interna 3,0cm (75<P<97), distância intercantal externa 8,0cm (75<P<97), índice cantal 37,5, mão 8,0cm (P=3), dedo médio 3,5cm (P=25). Macrocefalia com hidrocefalia, assimetria craniana com parietal direito saliente, presença de pregas epicânticas, presença de estrabismo divergente à direita (figura 48), presença de nistagmo, polegares adutos bilateralmente (figura 48.1), sindactilia entre o segundo e o terceiro dedos dos pés, hipotonia acentuada, alteração da coordenação motora.

Exames Complementares:

- Sorologias: IgG+ para rubéola.
- Tomografia computadorizada de crânio: mostrou deformidade da calota craniana, sonda de derivação ventrículo-paritoneal, acentuada dilatação do sistema ventricular supra-tentorial, com grande redução do parênquima cerebral, especialmente na região têmporo-parietal. (Figura 48.2).
- Raio-X de coluna: normal.
- Raio-X de mãos: normal.
- Cariótipo: 46,XY.
- Avaliação auditiva: hipoacusia à esquerda.
- Avaliação oftalmológica: rarefação do epitélio da retina, com palidez de papila bilateralmente.

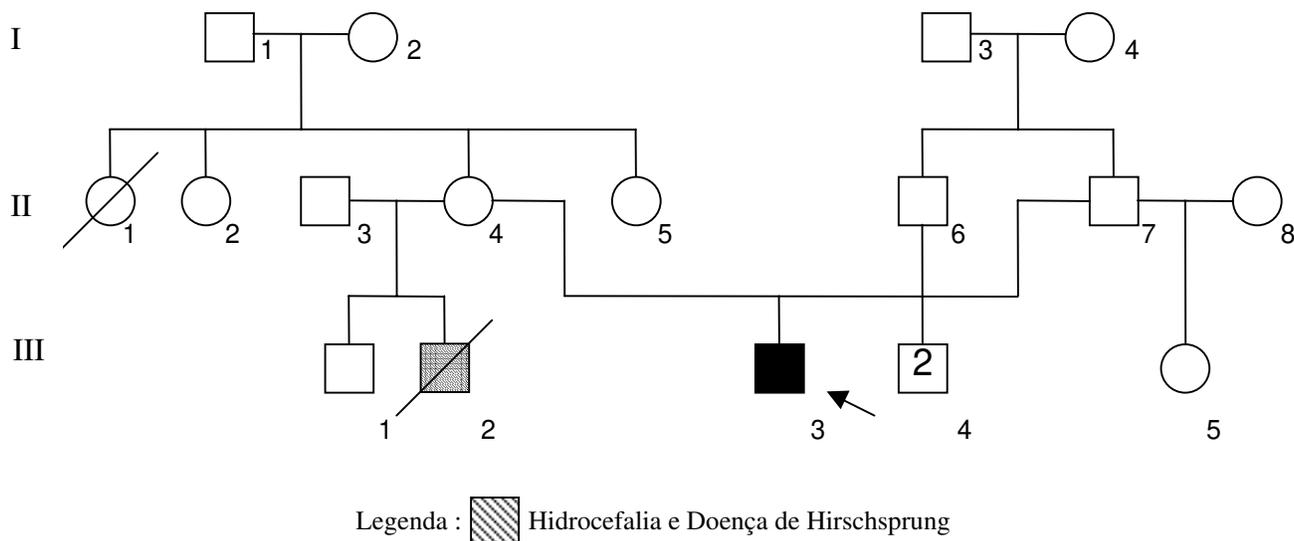


Figura 47: Heredograma da família de MCG.

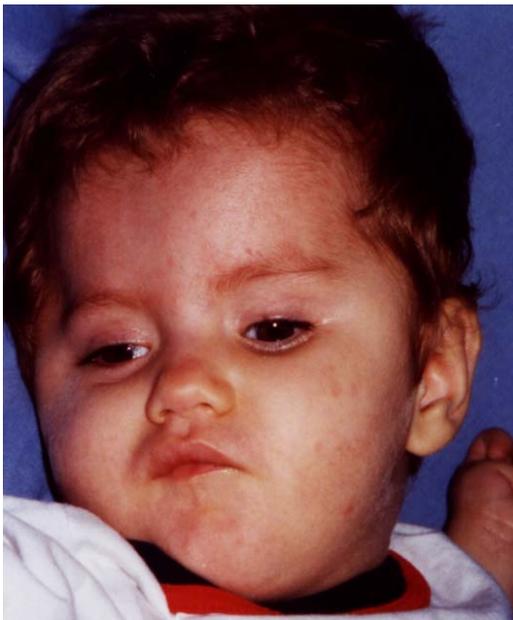


Figura 48: Face do paciente MCG.



Figura 48.1: Mão do paciente MCG.



Figura48.2: Tomografia de crânio do paciente MCG.

CASO 15:

Identificação: DAPCA, sexo masculino, 4 anos e 1 mês.

Antecedentes gestacionais e do Parto: Foi uma gestação sem intercorrências, sendo que no quinto mês ao realizar ultrassonografia de rotina foi detectada a hidrocefalia fetal. Nasceu de parto cesáreo, pesou 3800g (P=75); estatura 49cm (10<P<25); perímetro cefálico 49cm (P>98), não há referência ao Apgar. Após o nascimento foi transferido para outro hospital onde realizou derivação ventrículo-peritoneal, recebendo alta com 17 dias de vida.

DNPM: apresentou atraso acentuado do desenvolvimento neuropsicomotor.

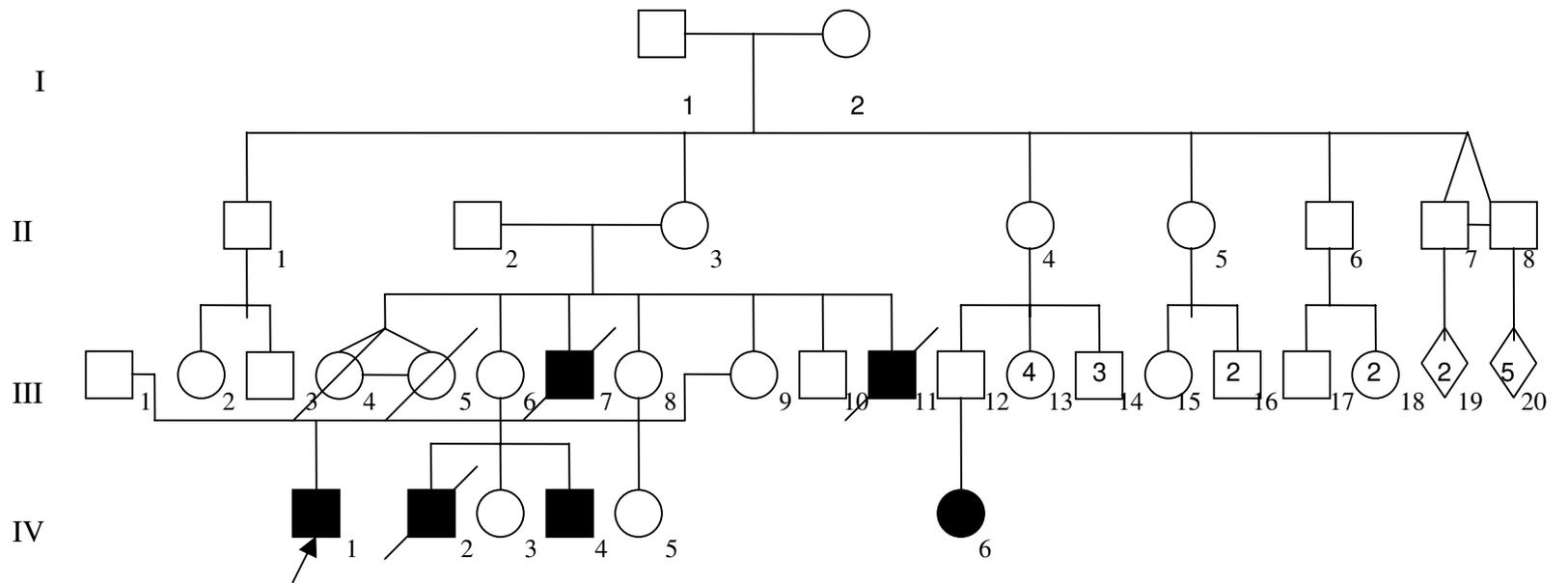
Antecedentes pessoais: Realizou cirurgia para correção de hérnia inguinal entre 8 e 9 meses de idade.

Antecedentes Familiais: é o primeiro filho de um casal jovem e não-consangüíneo; pai normal e mãe IGIP, normal. Vários casos de hidrocefalia congênita pelo lado materno (Figura 49).

Exame Físico: dados antropométricos: peso 11860g (P<3), estatura 88cm (P<3), perímetro cefálico 49,5cm (2<P<50), distância intercantal interna 3,3cm (75<P<97), distância intercantal externa 9,5cm (P>97), índice cantal 34,7, mão 8,5cm (P<3), dedo médio 3,5cm (P<3). Fronte abaulada, orelhas de baixa implantação bilateralmente, pregas epicânticas bilateralmente, estrabismo convergente à esquerda, nistagmo, polegares adutos bilateralmente, hipoplasia da falange média do dedo mínimo bilateralmente, prega palmar única com camptodactilia bilateralmente, genitais normais, tônus diminuído com paraplegia em membros superiores, alteração da coordenação motora (Figuras 50 e 50.1)

Exames Complementares:

- Sorologias: todas negativas.
- Tomografia computadorizada de crânio: estenose do aqueduto de Sylvius.
- Raio-X de coluna: normal.
- Raio-X Mãos: normal.
- Cariótipo: 46,XY.
- Avaliação oftalmológica: atrofia de nervo óptico.
- Avaliação auditiva: normal.



Legenda: ■ ● Hidrocefalia congênita

Figura 49: Heredograma da família de DAPCA



Figura 50: Face do paciente DAPCA.



Figura 50.1: Mão do paciente DAPCA.

CASO 16:

Identificação: MOR, sexo masculino, 4anos e 1 mês.

Antecedentes gestacionais e do parto: Mãe refere que a gestação transcorreu sem intercorrências. O parto foi cesáreo, pesou 3200g (P=50); estatura 51cm (P=50), perímetro cefálico 35cm (P=50). Não há referência ao Apgar. Chorou logo ao nascer, sem intercorrências neonatais.

DNPM: apresentou atraso discreto do desenvolvimento neuropsicomotor.

Antecedentes Pessoais: Com 3 meses de vida começou a apresentar aumento acentuado do perímetro cefálico, sendo então diagnosticada a hidrocefalia. Com 5 meses realizou a derivação ventrículo-peritoneal. Entre 7 e 8 meses de vida necessitou retirar a válvula, ocasião em que apresentou quadro de meningite, permanecendo sem derivação até 1 ano de idade. Com 1 ano e 1mês a válvula foi recolocada. Realizou cirurgia para correção de criptorquidia à esquerda, com 4 anos de idade.

Antecedentes Familiais: é o segundo filho de um casal jovem e não-consanguíneo, cuja irmã mais velha é normal. Pai normal e mãe IIGIIP, normal. Sem história familiar digna de nota (Figura 51).

Exame físico: dados antropométricos: peso 16kg (25<P<50), estatura 102cm (P=25); perímetro cefálico 53,5cm (50<P<98), distância intercantal interna 3,3cm (75<P<97), distância intercantal externa 8,7cm (75<P<97), índice cantal 37,9, mão 11cm (3<P<25), dedo médio 5,2cm (25<P<50). Macrocefalia, com hidrocefalia, presença de redemoinho em região frontal à esquerda, orelhas em abano (Figura 52), presença de coxim adiposo em falanges distais (figura 52.1), genitais normais, tônus muscular simétrico.

Exames Complementares:

- Sorologias: realizadas aos 4 anos de idade, IgG+ para rubéola.
- Tomografia de crânio: presença de cateter de derivação ventrículo-peritoneal à direita, com extremidade proximal posicionada no corno frontal do ventrículo lateral direito. Presença de dilatação assimétrica do sistema ventricular supratentorial, mais acentuada à direita; quarto ventrículo com

dimensões e morfologia normais; imagem sugestiva de estenose do aqueduto de Sylvius (figura 52.2).

- Raio-X de coluna: presença de costela cervical.
- Raio-X de Mãos: normal.
- Cariótipo: 46,XY
- Avaliação oftalmológica: normal.
- Avaliação Auditiva: normal.

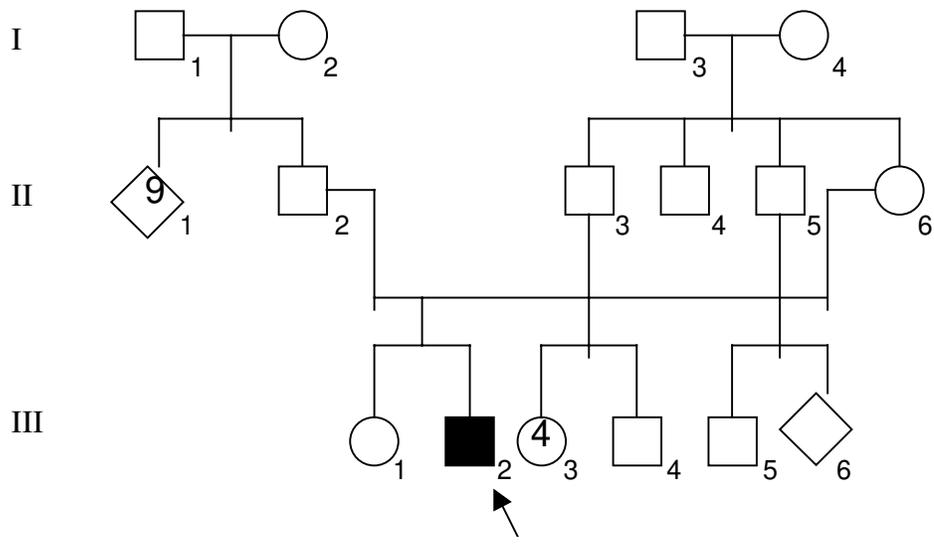


Figura 51: Heredograma da família de MOR.

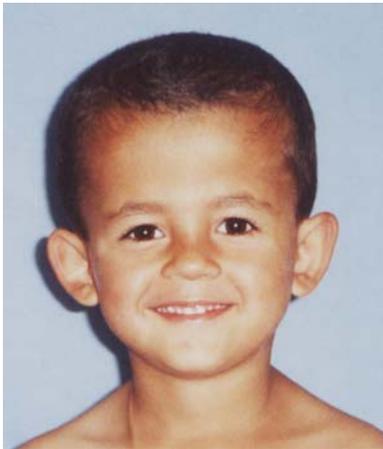


Fig. 52: Face do paciente MOR.



Figura 52.1: Mão do paciente MOR.

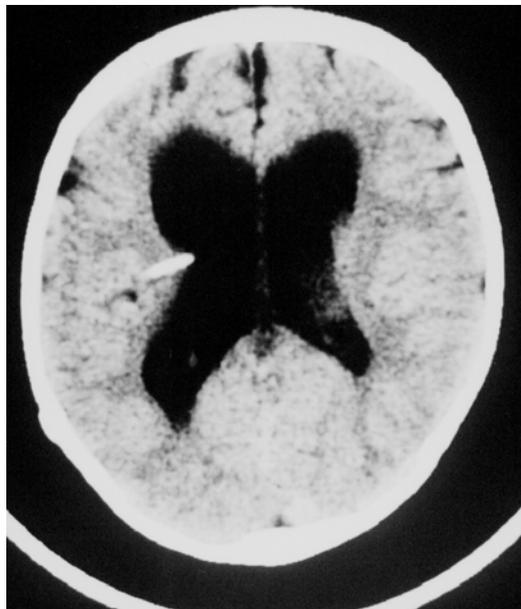


Figura 52.2: Tomografia de crânio do paciente MOR

Os pacientes 10, 11, 12, 13, 14, 15 e 16 apresentam sinais clínicos que sugerem o espectro da doença L1. Na tabela C estão relacionadas a frequência de sinais clínicos destes indivíduos e suas respectivas histórias familiares.

Tabela C: História familiar sugestiva e frequência de sinais dismórficos nos pacientes com provável diagnóstico do espectro da doença L1

| SINAIS CLÍNICOS | PACIENTES | | | | | | | FREQÜÊNCIA EM NÚMERO ABSOLUTO |
|--|-----------|----|----|----|----|----|----|----------------------------------|
| | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | |
| MACROCEFALIA | X | X | | X | X | | X | 5 / 7 |
| HIDROCEFALIA | | X | | X | X | | X | 4 / 7 |
| BRAQUICEFALIA | | | X | | | | | 1 / 7 |
| FRONTE ABAULADA | | X | | X | | X | | 3 / 7 |
| HIPERTELORISMO | | | | | | X | | 1 / 7 |
| PREGAS EPICÂNTICAS | | | X | | X | | | 2 / 7 |
| ESTRABISMO | | | | X | X | X | | 3 / 7 |
| NISTAGMO | | X | | X | X | X | | 4 / 7 |
| ORELHAS DE BAIXA IMPLANTAÇÃO | X | | | | | X | | 2 / 7 |
| ORELHAS EM ABANO | | | | | | | X | 1 / 7 |
| ALTERAÇÃO DE COLUNA AO EXAME FÍSICO | | | X | | | | | 1 / 7 |
| BAIXA ESTATURA | X | X | X | | | X | X | 5 / 7 |
| BRAQUIDACTILIA | | | X | | | | | 1 / 7 |
| CAMPTODACTILIA | X | | | | | X | | 2 / 7 |
| POLEGARES ADUTOS | | X | X | X | X | X | | 5 / 7 |
| “FINGER PADS” | | | | | | | X | 1 / 7 |
| SINDACTILIA EM MÃOS OU PÉS | | | X | | X | | | 2 / 7 |
| PREGAS PALMARES ÚNICAS OU INCOMPLETAS | | X | X | | | X | | 3 / 7 |
| HIPOTONIA | | X | | X | X | X | | 4 / 7 |
| ALTERAÇÃO DA COORDENAÇÃO | | X | X | X | X | X | | 5 / 7 |
| ATITUDE ASSIMÉTRICA | | X | | X | | | | 2 / 7 |
| PARAPLEGIA | | | | | | X | | 1 / 7 |
| ALTERAÇÃO AUDITIVA | | X | | | X | | | 2 / 7 |
| ALTERAÇÃO OFTALMOLÓGICA | | X | | | X | X | | 3 / 7 |
| CARDIOPATIA | | | X | | | | | 1 / 7 |
| ESPINHA BÍFIDA | X | | | | | | | 1 / 7 |
| HISTÓRIA FAMILIAR SUGESTIVA | X | X | | | X | X | | 4 / 7 |

A tabela D evidencia a época gestacional de detecção de hidrocefalia nos casos 2, 3, 4, 7, 11, 13, 14 e 15. Já a época de desenvolvimento de hidrocefalia pós-natal nos casos 1, 5, 6, 8, 9, 10, 12 e 16 é mostrada na tabela E.

Tabela D: Frequência de diagnóstico pré-natal da hidrocefalia

| PACIENTES | MÊS DA GESTAÇÃO | | | | | | | | |
|-----------|-----------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | 1º MÊS | 2º MÊS | 3º MÊS | 4º MÊS | 5º MÊS | 6º MÊS | 7º MÊS | 8º MÊS | 9º MÊS |
| 2 | | | X | | | | | | |
| 3 | | | | X | | | | | |
| 4 | | | | | | | X | | |
| 7 | | | | | | | X | | |
| 11 | | | | | | X | | | |
| 13 | | | | | | | | X | |
| 14 | | | | | | | X | | |
| 15 | | | | | X | | | | |

Tabela E: Época da detecção da hidrocefalia pós-natal

| PACIENTES | IDADE DE INÍCIO DO DESENVOLVIMENTO DA HIDROCEFALIA PÓS-NATAL | | | | | |
|-----------|--|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| | 1º MÊS DE VIDA | 2º MÊS DE VIDA | 3º MÊS DE VIDA | 4º MÊS DE VIDA | 1 ANO DE IDADE | 3 ANOS DE IDADE |
| 1 | X | | | | | |
| 5 | | | | X | | |
| 6 | | X | | | | |
| 8 | | X | | | | |
| 9 | X | | | | | |
| 10 | | | | | | X |
| 12 | X | | | | X | |
| 16 | | | | X | | |



7. DISCUSSÃO

De acordo com a literatura, a hidrocefalia é uma anomalia estrutural identificada clinicamente pelo acúmulo de LCR no interior dos ventrículos cerebrais, cuja detecção intra-útero é relativamente fácil quando comparada a outras anomalias congênitas (SALOMÃO, 2000).

No presente estudo, foram avaliados 16 indivíduos portadores de hidrocefalia congênita ou de desenvolvimento pós-natal, sendo que metade da casuística analisada teve o quadro diagnosticado durante o período pré-natal, por meio de ultrassonografia.

Segundo HARROD *et al* (1984), o diagnóstico da hidrocefalia fetal pode ser feito a partir do segundo trimestre de gestação, avaliando-se o tamanho ventricular, entre 17 e 20 semanas.

Clinicamente, a hidrocefalia manifesta-se de forma bastante heterogênea, ocorrendo isolada ou associada a outros defeitos congênitos. Sua etiologia pode ser de origem genética, ambiental ou mista.

Sobre os antecedentes gestacionais da amostra analisada, observa-se que em cinco indivíduos (1, 3, 4, 5 e 6) há relato de febre ou infecção urinária (tabelas C e D). Nesses, à exceção do caso 3, o período de intercorrência gestacional foi anterior ao da detecção da hidrocefalia, porém não se pode afirmar que exista uma correlação entre esses dois fatos. Outras considerações particulares de cada caso são mencionadas abaixo.

No paciente 1, a hidrocefalia foi detectada no final do 1º. mês de vida. Houve relato de um quadro “gripal” com febre nos sétimo e oitavo meses de gestação, e também a história familiar de uma prima materna em primeiro grau, com defeito de fechamento de tubo neural.

Os defeitos de fechamento de tubo neural incluindo anencefalia e espinha bífida cística, assim como espinha bífida oculta, são resultados de anormalidades envolvendo os elementos posteriores das vértebras, que resultam de alterações em qualquer etapa do desenvolvimento embrionário vertebral. Tais anormalidades são relativamente raras como achados isolados, e podem ocorrer em um grande número de desordens causadas por um único gene (STEVENSON, HALL & GOODMAN, 1993). Nesta família, o quadro clínico do paciente não parece estar correlacionado com o defeito de fechamento do tubo neural.

Na paciente 2, existe história de uma meia-irmã paterna com quadro de hidrocefalia. Tendo em vista a frequência populacional desta condição clínica, que é de 0,5 a 2,5/1000 nascidos vivos (VINTZIELOS *et al*, 1983), qualquer conclusão à cerca de uma associação ou recorrência familiar parece ser precipitada.

Nos casos 1 e 3 há relato de febre no terceiro trimestre. Conforme demonstrado por SMITH *et al* (1978) em um estudo que revelou um fenótipo semelhante nas crianças cujas mães haviam apresentado febre durante a quarta até a sexta semana de gestação, a despeito das diferentes causas de infecção, a febre materna age como um importante agente teratogênico. As manifestações mais frequentes seriam deficiência mental grave, convulsões, hipotonia, microftalmia e hipoplasia da face média. Dados epidemiológicos obtidos em outro estudo realizado por LAYDE *et al* (1980), sugerem que a hipertermia materna durante o primeiro trimestre de gestação parece estar correlacionada com defeitos de fechamento do tubo neural.

PLEET *et al* (1981) analisaram 28 recém-nascidos cujas mães haviam apresentado febre no primeiro trimestre de gestação, e detectaram a presença de disfunção do sistema nervoso central, representada por hipotonia e aumento dos reflexos profundos, além de dismorfismos faciais. Da mesma forma, UPFOLD *et al* (1988), por meio da análise de estudos experimentais em animais, que evidenciavam mudanças estruturais na árvore dendrítica, principalmente nas proximidades do corpo celular, sugeriram que muitos casos de retardo mental idiopático na espécie humana, podem ser devidos à febre materna durante um período gestacional precoce e, recentemente, BOTTO *et al* (2002) sugeriram que a utilização de polivitamínicos pode reduzir o efeito teratogênico associado à febre durante a gestação.

Contudo, estudos de revisão sobre hipertermia materna gestacional não mencionam a hidrocefalia como um sinal associado (SMITH *et al* (1978), LAYDE *et al* (1980), PLEET *et al* (1981), UPFOLD *et al* (1988)).

Levando-se em conta o quadro de ITU mencionado na história gestacional dos indivíduos 4, 5 e 6, pode-se aventar a hipótese de uma relação entre este evento e o quadro clínico apresentado por tais pacientes.

Associação de ITU gestacional com paralisia cerebral foi mencionado em estudo de POLIVKA *et al* (1997). Outros estudos de coorte realizados por MCDERMOTT *et al* (2000) e MCDERMOTT *et al* (2001), relacionam ITU no 3º trimestre com retardo mental, retardo de desenvolvimento pós-natal e morte fetal. Apesar desses achados, referência à hidrocefalia não foi mencionada.

Na avaliação clínico-dismorfológica da casuística, observa-se importante heterogeneidade. Por exemplo, o paciente 7 apresenta, além de hidrocefalia, anomalia vertebral e renal. Tais sinais podem sugerir a hipótese diagnóstica para a associação VACTERL-H.

O acrônimo VACTERL significa anomalia vertebral, atresia anal, malformações cardíacas, fístula traqueoesofágica, anomalia renal e anomalia de membro. Trata-se de uma associação, que por definição, apresenta baixo risco e recorrência (QUAN *et al*, 1973).

As associações são condições clínicas descritas associadas a anomalias freqüentes, mas cuja ligação não é forte o suficiente, ou consistente suficiente, para ser justificada como uma síndrome. Assim, são chamadas associações para enfatizar a falta de uniformidade na apresentação clínica de cada caso. A importância desta classificação de defeitos congênitos reside no fato de incitar a pesquisa de anormalidades que possam estar ligadas a um determinado fator etiopatogênico (AASE, 1990).

SUJANSKY & LEONARD (1983) e BRIARD *et al* (1984) relataram a ocorrência familiar de VACTERL com hidrocefalia (VACTERL-H). Inicialmente foi considerada a possibilidade de herança autossômica recessiva (WANG *et al*, 1993), mas em 1996, FROSTER *et al* descreveram a ocorrência em dois irmãos do sexo masculino, sugerindo a possibilidade de herança recessiva ligada ao X. Tal possibilidade foi corroborada pelo relato de LOMAS *et al* (1998), numa família com 4 meninos com hidrocefalia, anormalidade de arco radial, anomalia renal, atresia anal, pênis hipoplásico e testículos anormais, além de anormalidade cardiológica. Nesta família, uma prima materna apresentava fístula traqueoesofágica, representando uma manifestação parcial de uma mulher portadora.

No paciente em questão, considerando que ainda faltam elementos para conclusão diagnóstica e que não existe história familiar ou gestacional relevante, não foi possível uma conclusão. Assim, do ponto de vista clínico, o mais adequado seria a manutenção do seguimento ambulatorial, aguardando a evolução do paciente. Do mesmo modo, o aconselhamento genético não pôde ser realizado com precisão.

Os pacientes 8 e 9, que são irmãos, de sexos diferentes, apresentam um quadro clínico muito semelhante, sugerindo a possibilidade de herança autossômica recessiva ou, ainda, recessiva ligada ao X com expressão em heterozigotas. OPTIZ (1982) questionou a existência de uma forma autossômica recessiva de hidrocefalia. Este autor refere ter observado somente um par de irmão e irmã com hidrocefalia. Em um amplo estudo realizado por HALLIDAY *et al* (1986), analisando a ocorrência de hidrocefalia no período de vinte anos, observou-se a possibilidade de herança autossômica recessiva em apenas 2 famílias dentre as 91 estudadas, o que poderia reforçar a opinião de OPTIZ (1982), porém não afastaria a possibilidade de um gene autossômico recessivo de baixa frequência, ou ainda, de um modelo de transmissão recessivo ligado ao X com expressão em heterozigotos.

Herança autossômica dominante com expressividade variável (HADV) poderia vir a ser investigada nos genitores (VERHAGEN *et al*, 1998). VINCENT *et al* (1994) descreveram a possibilidade da existência de um gene contíguo situado no cromossomo 8q12.2-q21.2, que estaria relacionado com hidrocefalia, síndrome BOR (Brânquio-Oto-Renal) e síndrome Duane (hidrocefalia e agenesia de músculo trapézio). Assim, na família da presente casuística, seria adequado o exame clínico cuidadoso dos genitores, a fim de verificar a possibilidade desses achados. Quanto ao aconselhamento genético, afastando a hipótese de HADV, não está excluída a possibilidade de herança autossômica recessiva, sendo o aconselhamento genético realizado nesse sentido.

Com relação à frequência de sinais dismórficos no grupo de pacientes 1, 4, 5 e 6, observa-se maior frequência de macrocefalia (5/4), hidrocefalia (4/4) e abaulamento frontal (3/4), todos sinais relacionados à própria hidrocefalia.

Os pacientes 10, 11, 12, 13, 14, 15 e 16 parecem ter um quadro clínico sugestivo do Espectro da doença L1. Nesses, observa-se sinais freqüentes como: macrocefalia (5/7), hidrocefalia (4/7), polegares adutos (5/7), baixa estatura (5/7), alteração da coordenação (5/7), nistagmo (4/7) e hipotonia (4/7). Destes, além dos sinais relacionados ao quadro de hidrocefalia, destacam-se a baixa estatura, polegares adutos e alteração da coordenação, como sinais sugestivos desta condição clínica. Nos pacientes 10, 11, 14 e 15 existem fortes indícios de herança ligada ao X, tendo em vista a história familiar.

No paciente 10 observa-se recorrência familiar de deficiência mental, na irmã e na mãe, o que poderia significar a presença de mulheres portadoras, com apresentação clínica mais branda.

O paciente 11 tem história familiar de hidrocefalia em um tio materno e em um tio avô também pelo lado materno, evidenciando a possibilidade da mãe do propósito ser portadora.

Na avaliação do paciente 12 observa-se a presença de sinais dismórficos pouco freqüentes no Espectro da Doença L1, como a braquicefalia, as pregas epicânticas, a braquidactilia e sindactilia, além da cardiopatia. Tais sinais sugeriram, inicialmente, a possibilidade de uma cromossomopatia, descartada pelo cariótipo, que resultou normal. Contudo, este paciente apresenta ainda outros sinais dismórficos freqüentes no Espectro da Doença L1, como a dilatação ventricular moderada, os polegares aduzidos, o comprometimento neurológico intenso e a alteração de coluna. Nessa situação seria adequado o seguimento clínico do propósito e de sua família, incluindo estudo molecular do gene L1CAM.

Após o primeiro relato da síndrome MASA, por BIANCHINE & LEWIS (1974), outros casos foram descritos, acrescentando aos sinais já inicialmente mencionados (retardo mental, polegares aduzidos, paraplegia espástica, afasia); outros achados, tais como baixa estatura e lordose lombar acentuada, conforme foi observado no paciente 12.

O indivíduo 13 não apresenta história familiar digna de nota; o que parece ser significativo neste caso, é o quadro dismórfico, com a presença de sinais tipicamente associados ao Espectro da Doença L1, como, por exemplo, a macrocefalia com hidrocefalia, polegares aduzidos, alteração da coordenação e nistagmo.

Os indivíduos 14 e 15 apresentam história de recorrência familiar de problema semelhante, favorecendo a hipótese de uma heredopatia.

No paciente 14 nota-se o óbito de um meio-irmão materno com hidrocefalia e doença de Hirschsprung. KAPLAN (1983) relatou o caso de um menino com dois anos de idade com quadro da síndrome MASA e doença de Hirschsprung; e FRANSEN *et al* (1998) nos mostram que a isoforma não-neural da molécula L1 expressa-se nas células da cripta intestinal. PARISI *et al* (2002) sugeriram a hipótese de que a molécula L1CAM, por ser uma molécula de adesão celular, pode ser importante para possibilitar as células precursoras ganglionares povoarem o intestino, e portanto uma mutação no gene L1CAM poderia provocar a aganglionose levando à doença de Hirschsprung. Assim, evidencia-se, na família em questão o modo de transmissão ligado ao X.

No paciente 15 nota-se a ocorrência de vários casos de hidrocefalia, todos pelo lado materno, sugerindo a herança recessiva ligada ao X, compatível com O Espectro da Doença L1, que também é compatível clinicamente com o quadro apresentado pelo paciente.

Nos pacientes 10,11,12,13,14 e 15, o aconselhamento genético foi realizado como Espectro da Doença L1, de etiologia recessiva ligada ao cromossomo X.

O indivíduo 16 apresenta um quadro clínico muito sutil, com comprometimento neurológico leve e sem história familiar prévia, porém com imagem tomográfica sugestiva de estenose de aqueduto de Sylvius. Nessa situação, embora o quadro clínico seja frustrado, e o paciente tenha sido mantido em seguimento clínico, o aconselhamento genético foi realizado considerando a hipótese do Espectro da Doença L1.

Observa-se na tabela C que a frequência dos sinais dismórficos no Espectro da Doença L1 foi maior que nos casos em que foi relatado evento pré-natal.

Assim, de uma casuística de 16 indivíduos com hidrocefalia, cujas etiologias não foram determinadas dentre aquelas mais frequentes, observou-se que: em 4 casos (pacientes 1, 4, 5, e 6) existe uma possibilidade, embora pequena, do envolvimento de fatores pré-natais; em 2 indivíduos (pacientes 2 e 3) não há elementos suficientes para

sugerir alguma hipótese diagnóstica; 1 indivíduo (paciente 7) apresentou sinais sugestivos de Associação VACTERL-H, porém não suficientes para conclusão diagnóstica; em uma família (pacientes 8 e 9) houve recorrência de hidrocefalia na irmandade, em indivíduos de sexos diferentes; e, em 7 indivíduos (pacientes 10, 11, 12, 13, 14, 15 e 16) existem sinais sugestivos do Espectro da Doença L1.

Identifica-se, portanto, a heterogeneidade da população estudada. Nos casos onde houve envolvimento de fatores pré-natais, estes não parecem justificar o quadro, nos demais, não se tem uma hipótese diagnóstica concreta, com exceção daqueles com quadro do Espectro da Doença L1.

O Espectro da Doença L1 apresenta uma grande variabilidade clínica intra e extra familiar (FRANSEN *et al*, 1998). A avaliação clínica de portadoras de mutações no gene L1CAM, revelou sinais secundários discretos, tais como polegares aduzidos e inteligência limítrofe (SCHRANDER-STUMPEL & FRYNS, 1998). Assim, a expressão clínica suave em mulheres necessita um exame clínico cuidadoso nas mulheres sob risco, dando especial atenção ao status mental, fenótipo e sintomas neurológicos. Mais importante ainda torna-se esta avaliação quando o aconselhamento genético apresenta-se complicado, pois não se pode ter certeza de que a descendência seja afetada (Fryns *et al*, 1992) (KAEPERNICK *et al*, 1994).

Ressalta-se que, realizando a correlação entre o sítio de mutação e o fenótipo, foi verificado que diferentes pacientes com mutações no mesmo domínio na proteína L1CAM apresentavam fenótipos distintos, tanto do ponto de vista dismorfológico quanto de gravidade (FRANSEN *et al*, 1998). A grande variabilidade de expressão proporciona desde uma hidrocefalia grave, resultando em morte pré ou perinatal, até um retardo mental leve como anomalia única.

Assim, o estudo molecular visando à identificação de mutações no gene L1CAM poderia ser de auxílio diagnóstico em todos os casos estudados, permitindo, dessa forma, um aconselhamento genético específico às famílias, além de estabelecer a incidência da expressão clínica parcial em heterozigotos.



8. CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo permitem concluir que:

- 1) A hidrocefalia é um quadro com grande heterogeneidade clínica etiológica.
- 2) A avaliação clínico-dismorfológica pode ser considerada como um instrumento complementar para investigação de casos de hidrocefalia.
- 3) Estudos epidemiológicos futuros poderiam verificar a real importância dos eventos pré-natais detectados nesta casuística na gênese das hidrocefalias.
- 4) O espectro da doença L1 pôde ser suspeitado em 6 famílias, com orientação genética específica. Nos demais casos, não foi possível estabelecer diagnóstico etiológico e, desse modo, o aconselhamento genético não pôde ser realizado com precisão.
- 5) A análise molecular do gene L1CAM poderá ser útil para elucidação diagnóstica nos pacientes estudados.



***9. REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS***

AASE, J.M. – Principles of Normal and Abnormal Embryogenesis. **In: Diagnostic Dysmorphology**. New York. Library of Congress Cataloging. 1990.

AASE, J.M. – The Physical Examination in Dysmorphology. **In: Diagnostic Dysmorphology**. New York. Library of Congress Cataloging. 1990.

ASHWAL, S.- Defectos Estructurales Congénitos. SWAIMAN. K.F. **In: Neurología Pediátrica. Principios y Prácticas**. Madrid. Morby/Doyma Libros. 1996.

BATES, S.R.; SCALZO, F.M.; FOWLER, K.K.- Drugs and Neurotoxicants. DUCKETT, S. **In: Pediatric Neuropathology**. Malvern. Williams & Wilkins, 1995. p.465 – 478.

BAYER, S.A.; ALTMAN, J.; RUSSO, R.J.; ZHANG, X. – Embriology. DUCKETT, S. **In: Pediatric Neuropathology**. Malvern. Williams & Wilkins, 1995. p.54 – 107.

BENNETT, R.L.; STEINHAUS, K.A.; UHRICH, S.B.; O’SULLIVAN, C.K.; RESTA, R.G.; LOCHNER-DOYLE, D.; MARKEL, D.S.; VINCENT, V.; HAMANISHI, J. – Recommendations for standardized Human Pedigree Nomenclature. **Am J. Med. Genet.** **56**: 745 – 752. 1995.

BIANCHINE, J. W. & LEWIS, R. C. – The MASA Syndrome: a new heritable mental retardation syndrome. **Clin. Genet.** **5**: 298 – 306. 1974.

BICKERS, D. S.; ADAMS, R.D. – Hereditary stenosis of the aqueduct of Sylvius as a cause of congenital hydrocephalus. **Brain.** **72**: 246 – 262. 1949.

BORGES-OSÓRIO, M.R. & ROBINSON, W.M. – **Genética Humana**. 2ª Edição. Porto Alegre. 2001. p.171 – 191.

BOTTO, L.D.; ERICKSON, J.D.; MULLINARE, J.; LYNBERG, M. C.; LIU, Y. – Maternal Fever, Multivitamin use, and selected birth defects: evidence of interaction? **Epidemiology** **13(4)**:485-488.2002.

BRIARD, M. L.; LE MENER, M.; PLAUCHU, H.; DONDIVAL, P.; LAMBOTTE, C.; MORAINÉ, C.; SERVILLE, F. – Association VACTERL et hydrocéphalie: une nouvelle entité familiale. **Ann. Genet.** **27**: 220 – 223. 1984.

CAMP, B.W.; BROMAN, S.H.; NICHOLS, P.L.; LEFF, M. – Maternal and neonatal factors for mental retardation: defining the “at-risk” child. **Early Hum. Dev.** **50(2)**: 159 – 173. 1998.

CARDOSO, S.H. – Hidrocefalia. 2001.

<http://www.epub.org.br/cm/no2/doencas/hidrocephalus.htm>

DE ANGELIS, E.; WATKINS, A.; SCHAFFER, M.; BRUMMENDORF, T.; KENWRICK, S. – Disease-associated mutations in L1CAM interfere with ligand interactions and cell-surface expression. **Hum. Mol. Genet.** **11(10)**: 1 – 12. 2002.

DU, J.S.; BASON, L.; WOFFENDIN, H.; ZACKAI, E.; KENWRICK, S. – Somatic and Germ Line Mosaicism and Mutation Origin for a Mutation in L1 Gene in a Family With X-linked Hydrocephalus. **Am. J. Med. Genet.** **75**: 200 – 202. 1998.

DU, Y.Z.; DICKERSON, C.; AYLSWORTH, A.S.; SCHWARTZ, C.E. – A silent mutation, C924T (G308G), in the L1CAM gene results in X linked hydrocephalus (HSAS). **J. Med. Genet.** **35**: 456 – 462. 1998.

DYKEN, P.R. & MAERTENS, P. – Viral Infections. DUCKETT, S. **In: Pediatric Neuropathology**. Malvern. Williams & Wilkins, 1995. p.396 - 434.

EDWARDS, J.H. – The syndrome of sex-linked hydrocephalus. **Arch. Dis. Child.** **36**: 486 – 493. 1961.

EDWARDS, J.H.; NORMAN, R.M.; ROBERTS, J.M. – Sex-linked hydrocephalus. Report of a family with 15 affected members. **Arch. Dis. Child.** **36**: 481 – 485. 1961.

FEINGOLD, M. & BOSSERT, W.H. – Normal Standards. **In: Smith’s Recognizable Patterns of Human Malformation**. 5^a. Edition. Philadelphia. Saunders Company. 1997.

FINCKH, U.; SCHRÖDER, J.; RESSLER, B.; VESKE, A.; GAL, A. – Spectrum and Detection Rate of L1CAM Mutations in Isolated and familial Cases With Clinically Suspected L1-Disease. **Am. J. Med. Genet. 92**: 40 – 46. 2000.

FRANSEN, E.; VAN CAMP, G.; VITS, L.; WILLEMS,P.J. – L1-associated diseases: clinical geneticists divide, molecular geneticists unite. **Hum. Mol. Genet. 6 (10)**: 1625 – 1632. 1997.

FRANSEN, E.; VAN CAMP, G.; D’HOOGHE,R.; VITS, L.; WILLEMS, P.J. – Genotype-phenotype correlation in L1 associated diseases. **J. Med. Genet. 35**: 399 – 404. 1998.

FRIED, K. – X-linked mental retardation and/or hydrocephalus. **Clin. Genet. 3**: 258 – 263. 1972.

FROSTER, U. G.; WALLNER, S.J.; REUSCHE, E.; SCHWINGER, E.; REHDER, H.: VACTERL with hydrocephalus and branchial arch defects: prenatal, clinical, and autopsy findings in two brothers. **Am. J. Med. Genet. 62**: 169 – 172. 1996.

FRYNS, J. P.; SPAEPEN,A.; CASSIMAN, J.J.; VAN DEN BERGHE, H. – X linked complicated spastic paraplegia, MASA syndrome and X linked Hydrocephalus owing to congenital stenosis of the aqueduct of Sylvius: variable expression of the same mutation at Xq28. **J. Med Genet. 28**: 429 – 432. 1991.

FRYNS, J. P.; SCHRANDER-STUMPEL, C.; DE DIE-SMULDERS,C.; BORGHGRAEF, M.; VAN DER BERGHE, H. – MASA Syndrome: Delineation of the Clinical Spectrum at Prepubertal Age. **Am. J. Med. Genet. 43**: 402 – 407. 1992.

GAREIS, F.J. & MASON, J.D. – X-Linked Mental Retardation Associated With Bilateral Clasp Thumb Anomaly. **Am. J. Med. Genet. 17**: 333 – 338. 1984.

HALL, J.G.; FROSTER-ISKENIUS, U.G.; ALLANSON, J.E. – **Handbook of Normal Physical Measurements**. New York. Oxfors University Press, 1989.

HALLIDAY, J.; CHOW, C. W.; WALLACE, D.; DANKS, D.M. – X linked hydrocephalus: a survey of a 20 year period in Victoria, Australia. **J. Med. Genet.** **23**: 23 – 31. 1986.

HAVERKAMP, F.; WÖLFLE, J.; ARETZ, M.; KRÄMER, A.; HÖHMANN, B.; FAHNENSTICH, H.; ZERRES, K. – Congenital Hydrocephalus internus and aqueduct stenosis: aetiology and implications for genetic counselling. **Eur. J. Pediatr.** **158**: 474-478. 1999.

HELSETH, E.; DUE-TONNESSEN, B.; EGGE, A.; EIDE, P.K.; MELING, T.; LUNDAR, T.; FROSLIE, K.F. – Treatment of Hydrocephalus with third ventriculocisternostomy. **Tidsskr Nor Laegenforen.** **122 (10)**: 994 –998. 2002.

HOLMES, L.B.; NASH, A.; ZURHEIN, G. M.; LEVIN, M.; OPTIZ, J.M. – X-Linked Aqueductal Stenosis: Clinical and Neuropathological Findings in Two Families. **Pediatrics.** **51(4)**: 697-704. 1973.

HOLTZMAN, R.N.; GARCIA, L.; KOENIGSBERGER, R. – Hydrocephalus and congenital clasped thumbs: a case report with electromyographic evaluation. **Develop. Med. Child Neurol.** **18**: 521 – 527. 1976.

INGALL, D.; SANCHEZ, P.J.; MUSHER, D. – Syphilis. **In**: REMINGTON, J.S. & KLEIN, J.O. – **Infectious Diseases of the fetus & newborn infant**. New York. Saunders Company, 1995. p.529-564.

JANSEN, J. – Sex-linked hydrocephalus. **Develop Med. Child Neurol.** **17**: 633 – 640. 1975.

JONES, K. L. – **Recognizable Patterns of Human Malformation**. 5^a Edição. Philadelphia. W. B. Saunders Company. 1998. 857p.

JOUET, M.; ROSENTHAL, A.; ARMSTRONG, G. *et al* – X-linked spastic paraplegia (SPG1), MASA syndrome and X-linked hydrocephalus result from mutations in the L1 gene. **Nat. Genet.** **7**: 402 – 407. 1994.

KAEPERNICK, L.; LEGIUS, E.; HIGGINS, J.; KAPRU, S. – Clinical aspects of the MASA syndrome in a large family, including expressing females. **Clin. Genet.** **45**: 181 – 185. 1994.

KANDEL, E.R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSELL, T.M. – Biologia Celular, Anatomia e desenvolvimento do Sistema Nervoso. **In: Fundamentos da neurociência e do Comportamento.** Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 2000.

KAPLAN, P. – X-linked recessive inheritance of agenesis of the corpus callosum. **J. Med. Genet.** **20**: 122 – 124. 1983.

KENWRICK, S.; JOUET, M.; DONNAI, D. – X linked hydrocephalus and MASA syndrome. **J. Med. Genet.** **33**: 59 – 65. 1996.

LANDRIEU, P.; NINANE, J.; FERRIERE, G.; LYON, G. – Aqueductal stenosis in X-linked hydrocephalus: a secondary problem? **Develop. Med. Child Neurol.** **21**: 637 – 652. 1979.

LANDRIEU, P.; COMOY, J.; ZERAH, M. – Hidrocefalias Del Niño. **In: Enciclopedia Médico-Quirúrgica.** Paris. S.G.I.M. 1988.

LAYDE, P.M.; EDMONDS, L.D.; ERICKSON, J.D. – Maternal fever and neural tube defects. **Teratology.** **21 (1)**: 105 – 108. 1980.

LEESTMA, J.E. – Forensic Neuropathology. DUCKETT, S. **In: Pediatric Neuropathology.** Malvern. Williams & Wilkins, 1995. p.256 –257.

LEGIUS, E.; KAEPERNICK, L.A.; HIGGINS, J.V.; GLOVER, T.W. – Fine mapping of X-linked clasped thumb and mental retardation (MASA Syndrome) in Xq28. **Clin. Genet.** **45**: 165 – 168. 1994.

LOMAS, F.E.; DAHLSTROM, J.E.; FORD, J.H. – VACTERL With Hydrocephalus: Family With X-Linked VACTERL-H. **Am.J.Med.Genet.**, **76**: 74-78,1998.

MACHADO, A.- Capítulos: II, IV, V e IX. **In: Neuroanatomia Funcional.** 2^a. Edição. São Paulo. Editora Atheneu. 1993.

MACIAS, V. R.; DAY, D.W.; KING, T.E.; WILSON, G. – Clasped-thumb mental retardation (MASA) syndrome: confirmation of linkage to Xq28. **Am. J. Med Genet.** **43:** 408 – 414. 1992.

MARTIN, J. H. – Vascularização do Sistema Nervoso Central e Líquido Cérebro-Espinal. **In: Neuroanatomia. Texto e Atlas.** 2^a Edição. São Paulo. Editora Artes Médicas. 1998. 93 – 121.

MATSUSHITA, H. & ALMEIDA, G.G.M. – Hidrocefalia Congênita. **In: DIAMENT, A. & CYPEL, S., coord. – Neurologia Infantil.** 3^a. Edição. Rio de Janeiro. 1996. 704-726.

MCDERMOTT, S.; CALLAGHAN, W.; SZWEJBKA, L.; MANN, H.; DAGUISE, V. – Urinary tract infections during pregnancy and mental retardation and developmental delay. **Obstet. Gynecol.** **96(1):** 113 – 119. 2000.

MCDERMOTT,S.; DAGUISE, V.; MANN, H.; SZWEJBKA, L.; CALLAGHAN, W. – Perinatal risk for mortality and mental retardation associated with maternal urinary-tract infections. **J. Fam. Pract.****50(5):** 433 – 437. 2001.

MICHAELIS, R.C.; DU, Y.Z.; SCHWARTZ, C.E. – The site of missense mutation in the extracellular Ig or FN domains of L1CAM influences infant mortality and severity of X linked hydrocephalus. **J. Med. Genet.** **35:** 901 – 904. 1998.

MOORE, K.L. & PERSAUD, T.V.N. – Sistema Nervoso. **In: Embriologia Clínica.** 6^a Edição. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro. 1998.543p.

MORI, K.; SHIMADA, J.; KURISAKA, M.; SATO, K.; WATANABE, K. – Classification of Hydrocephalus and Outcome of Treatment. **Brain & Development,** **17:** 338-348, 1995.

NEEDLEMAN, H. L.; ROOT, A.W. – Sex-linked hydrocephalus. Report of two families, with chromosomal study of two cases. **Pediatrics.** **31:** 396 – 399. 1963.

NELLHAUS, G. – Head Circunferences. **In: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation.** 5^a. Edition. Philadelphia. Saunders Company. 1997.

OKAMOTO, N.; WADA, Y.; GOTO, M. – Hydrocephalus and Hirschsprung's disease in a patient with a mutation of L1CAM. **J. Med. Genet.** **34:** 670 – 671. 1997.

ONLINE MENDELIAN INHERITANCE IN MAN (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIN Number *236680: 2001: Word Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>

OPITZ, J.M. – Personal Communication. Helena, Mont., 4/1982. **OMIM.** 2002.

OPITZ, J.M. – Heterogeneity and Minor Anomalies. **Am.J.Med.Genet., 91:** 254-255,2000.

PARISI, M.A.; KAPUR, R.P.; NEILSON, I.; HOFSTRA, R.M.; HOLLOWAY, L.W.; MICHAELIS, R.C.; LEPPIG, K.A. – Hydrocephalus and intestinal aganglionosis: Is L1CAM a modifier gene in Hirschsprung disease? **Am. J. Med. Genet.** **108 (1):** 51 – 56. 2002.

PLEET, H.; GRAHAM, J. M. Jr; SMITH, D. W. – Central nervous system and facial defectes associated with maternal hyperthermia at four to 14 weeks' gestation. **Pediatrics.** **67 (6):** 785 – 789. 1981.

PINSARD, N.; LIVET, M.O.; MANZINI, J. – Maduración Del Sistema Nervioso y Técnica del Examen Neurológico en el Niño. **Enciclopedia Médico-Quirúrgica. Paris. Pediatría,** **E 4090 – A 10 -9:** 1-22. 1984.

POLIVKA, B. J.; NICKEL, J. T.; WILKINS, J. R. 3rd – Urinary tract infection during pregnancy: a risk factor for cerebral palsy? **J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs.** **26(4):** 405 – 413. 1997.

QUAN, L. & SMITH, D. W. – The Vater association, Vertebral defects, Anal atresia, T-E fistula with esophageal atresia, Radial and renal dysplasia: A spectrum of associated defects. **J. Pediatr.** **82:** 104, 1973.

REIS, J. B.; BEI, ^a; REIS F^o., J.B. – Capítulos: I, II, III, IV e VII. **In: Líquido Cefalorraquidiano.** São Paulo. Editora Sarvier. 1980.

REMYINGTON, J. S.; McLEOD, R.; DESMONTS, G. – Toxoplasmosis. **In: REMINGTON, J.S. & KLEIN, J.O. – Infectious Diseases of the fetus & newborn infant.** New York. Saunders Company, 1995. p.140-267.

RIETSCHER, M.; FRIEDL, W.; UHLHAAS, S.; NEUGEBAUER, M.; HEIMANN, D.; ZERRES, K. – MASA Syndrome: Clinical Variability and Linkage Analysis. **Am J. Med. Genet. 41:** 10 – 14. 1991.

ROESSMANN, U. – Congenital Malformations. DUCKETT, S. **In: Pediatric Neuropathology.** Malvern. Williams & Wilkins, 1995. p.123 – 148.

ROSENTHAL, A.; JOUET, M.; KENWRICK, S. – Aberrant splicing of neural cell adhesion molecule L1 mRNA in a family with X-linked hydrocephalus. **Nature Genet. 2:** 107 – 112. 1992.

SALOMÃO, M. A. – Estudo sobre Hidrocefalias Congênitas em um Hospital Universitário Brasileiro. **Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade estadual de Campinas.** Campinas. 2000.

SANTOS, F. & TEMUDO, T. – Hidrocefalia ligada al cromosoma X (síndrome de Brickers-Adams). Presentación de um caso confirmado por la genética molecular. **Rev. Neurol. 31 (11):** 1039 – 1042. 2000.

SATORU, T.; MAKITA, Y.; OKAMOTO, N.; MIYAMOTO, A.; OKI, J. – L1CAM mutation in a Japanese family with X-linked hydrocephalus: a study for genetic counseling. **Brain & Development. 19:** 559 – 562. 1997.

SCHMID, R.S.; PRUITT, W.M.; MANESS, P.F. – A MAP Kinase-Signaling Pathway mediates Neurite Outgrowth on L1 and Requires Src-Dependent Endocytosis. **J. Neurosci. 20 (11):** 4177 – 4188. 2000.

SCHRANDER-STUMPEL, C.; HÖWELER, C.; JONES, M.; SOMMER, A.; STEVENS, C.; TINSCHERT, S.; ISRAEL, J.; FRYNS, J.P. – Spectrum of X-Linked Hydrocephalus (HSAS), MASA Syndrome, and Complicated Spastic Paraplegia (SPG1): Clinical Review With Six Additional Families. **Am. J. Med. Genet.** **57**: 107 – 116. 1995.

SCHRANDER-STUMPEL, C. & FRYNS, J.P. – Congenital Hydrocephalus: Nosology and guidelines for clinical approach and genetic counseling. **Eur. J. Pediatr.**, **157**: 355-362, 1998.

SEDANO, H.O.; COHEN Jr, M.M.; JIRASEK, J.; GORLIN, R.J. – Frontonasal Dysplasia. **The Journal of Pediatrics**, **76**:906-913, 1970.

SERVILLE, F.; LYONNET,S.; PELET, A.; REYNAUD, M.; LOUAIL,C.; MUNNICH, A.; LE MERRER,M. – X linked hydrocephalus: clinical heterogeneity at a single gene locus. **Eur. J. Pediatr.** **151**: 515 – 518. 1992.

SHANNON, M.W.; NADLER, H.L. – X-linked hydrocephalus. **J. Med. Genet.** **5**: 326 – 328. 1968.

SHAW, C.M. & ALVORD Jr, E.C. – Hydrocephalus. DUCKETT, S. **In: Pediatric Neuropathology**. Malvern. Williams & Wilkins, 1995. p.149 – 211.

SMITH, D.W.; CLARREN, S.K.; HARVEY, M.A. – Hyperthermia as a possible teratogenic agent. **J. Pediatr.****92(6)**: 878 – 883. 1978.

SOVIK, O.; VAN DER HAGEN, C.B.; LOKEN, A.C. – X-linked aqueductal stenosis. **Clin. Genet.** **11**: 416 – 420. 1977.

STAGNO, S. – Cytomegalovirus. **In: REMINGTON, J.S. 7 KLEIN, J.O. – Infectious diseases of the fetus & newborn infant**. New York. Saunders Company, 1995. p.312-353.

STEVENSON, R.E.; HALL, J.G.; GOODMAN, R.M. – Brain. **In: Human Malformation**. New York. Oxford University Press. 1993.

STRAIN, L.; GOSDEN, C.M.; BROCK, D.J.H.; BONTHRON, D.T. – Genetic Heterogeneity in X-linked Hydrocephalus: Linkage to Markers within Xq27.3. **Am. J. Med. Genet.** **54**: 236 – 243. 1994.

STRAIN, L.; WRIGHT, A.F.; BONTHRON, D.T. – Fried Syndrome is a distinct X linked mental retardation syndrome mapping to Xp22. **J. Med. Genet.** **34**: 535 – 540. 1997.

STRAUSSBERG, R.; BLATT, I.; BRAND, N.; KESSLER, D.; KATZNELSON, M.B.M.; GOODMAN, R.M. – X-linked mental retardation with bilateral clasped thumbs: report of another affected family. **Clin. Genet.** **40**: 337 – 341. 1991.

SUJANSKY, E. & LEONARD, B. – VACTERL association with hydrocephalus – a new recessive syndrome? **Am. J. Hum. Genet.** **35**: 119A. 1983.

SUMMERS, L.E.; GUTIERREZ, C.M. WALSH, J.W.; NADELL, J.M. – Hydrocephalus. **J. La State Med. Soc.** **154 (1)**: 40 – 43. 2002.

SZTRIHA, L.; FROSSARD, P.; HOFSTRA, R.M.W.; VERLIND, E.; NORK, M. – Novel Missense Mutation in the L1 Gene in a Child With Corpus Callosum Agenesis, Retardation, adducted Thumbs, Spastic Paraparesis, and Hydrocephalus. **J. Child Neurology.** **15 (4)**: 239 – 243. 2000.

TAKAHASHI, S.; MAKITA, Y.; OKAMOTO, N.; MIYAMOTO, A.; OKI, J. – L1CAM mutation in a Japanese family with X-linked hydrocephalus: a study for genetic counseling. **Brain & Development.** **19**: 559 – 562. 1997.

TANNER, J.M. & WHITEHOUSE, R.H. – Normal Standards. **In: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation.** 5^a. Edition. Philadelphia. Saunders Company. 1997.

TEEBI, A.S. & NAGUIB, K.K. – Autosomal Recessive Nonsyndromal Hydrocephalus. **Am. J. Med. Genet.** **31**: 467 – 470. 1988.

UPFOLD, J. B.; SMITH, M. S. – Maternal Hyperthermia as a cause of idiopathic mental retardation. **Med. Hypotheses.** **27(1)**: 89- 92. 1988.

VAN CAMP, G.; FRANSEN, E.; VITS, L.; RAES, G.; WILLEMS, P. J. – A locus-specific mutation database for the neural cell adhesion molecule L1CAM (Xq28). **Hum. Mutation.8**: 391. 1996.

VAN CAMP, G.; FRANSEN, E.; VITS, L.; RAES, G.; WILLEMS, P. J. – <http://dnalab-www.uia.ac.be/dnalab/11/>. 2001.

VÁRADI, V; TÓTH, Z; ÖRÖK, O; PAPP, Z – Heterogeneity and Recurrence Risk for Congenital Hydrocephalus (Ventriculomegaly): A Prospective Study. **Am. J Med Genet**, **29**:305-310, 1988.

VERHAGEN, W.I.M.; BARTELS, R.H.A.M.; FRANSEN, E.; VAN CAMP, G.; RENIER, W.O.; GROTENHUIS, J. A. – Familial congenital hydrocephalus and aqueduct stenosis with probably autosomal dominant inheritance and variable expression. **J. Neurol. Sciences. 158**: 101 – 105. 1998.

VINCENT, C.; KALATZIS, V.; COMPAIN, S.; LEVILLIERS, J.; SLIM, R.; PEREIRA, M.L.; NIVELON, A.; CROQUETTE, M. F.; LACOMBE, D. – A proposed new contiguous gene syndrome on 8q consists of Branchio-Oto-Renal (BOR) syndrome, Duane syndrome, a dominant form of hydrocephalus and trapeze aplasia; implications for the mapping of the BOR gene. **Hum. Mol. Genet. 3(10)**: 1859 – 1866. 1994.

VINTZILEOS, A.M.; INGARDIA, C. J.; NOCHIMSON, D. J. – Congenital hydrocephalus: A review and protocol for perinatal management. **Obst Gynecol 62**: 539-549. 1983.

VITS,L.; VAN CAMP, G.; COUCKE, P.; WILSON, G.; SCHRANDER-STUMPEL, C.; SCHWARTZ, C.; WILLEMS, P. – MASA syndrome is due to mutations in the L1CAM gene. **Nat. Genet. 7**: 408 – 413. 1994.

WELLER, S. & GARTNER, J. – Genetic and clinical aspects of X-linked hydrocephalus (L1 disease): Mutations in L1CAM gene. **Hum. Mutat. 18 (1)**: 1 –12. 2001.

WILLEMS, P. J.; DIJKISTRA, I.; VAN DER AUWERA, B. J.; VITS, L. – Assignment of X-linked hydrocephalus to Xq28 by linkage analysis. **Genomics**. **8**: 367 – 370. 1990.

WILLEMS, P. J.; VITS, L.; RAEYMAEKERS, P.; BEUTEN, J.; COUCKE, P.; HOLDEN, J.J.A.; VAN BROECKHOVEN, C.; WARREN, S.T.; SAGI, M.; ROBINSON, D.; DENNIS, N.; FRIEDMAN, K.J.; MAGNAY, D.; LYONNET, S.; WHITE, B.N.; WITTEWER, B.H.; AYLSWORTH, A.S.; REICKE, S. – Further localization of X-linked hydrocephalus in chromosomal region Xq28. **Am. J. Hum. Genet.** **51**: 307 – 315. 1992.

WINTER, R.M.; DAVIES, K.E.; BELL, M.V.; HUSON, S.M.; PATTERSON, M.N. – MASA Syndrome: further clinical delineation and chromosomal localization. **Hum. Genet.** **82**: 367 – 370. 1989.



10. ANEXOS

**Descrição dos Quadros Mais Frequentes de Anomalias Congênicas Múltiplas
Associadas a Hidrocefalias**

- Síndrome Hidroletal (OMIM *236680)

HERANÇA: autossômica recessiva

QUADRO CLÍNICO: Natimortos ou nascidos-vivos com sobrevida de apenas alguma horas; caracteriza-se por hidrocefalia grave, de início pré-natal e frequentemente associada a ausência de corpo caloso e do septo pelúcido, micrognatia, fenda labial e palatina, base nasal alargada, microftalmia, pescoço alargado, orelhas malformadas, polidactilia pós-axial das mãos e dos pés, pés tortos, cardiopatia, alteração da lobulação pulmonar, malformações de traquéia e brônquios, útero duplicado, hipospádia e malformações de vagina (JONES, 1998).

- Osteocondrodisplasia (OMIM 166990)

HERANÇA: autossômica recessiva

QUADRO CLÍNICO: É letal; caracterizada por ossos frágeis, pancitopenia secundária, fraturas espontâneas, alterações oculares, dentárias, hepatoesplenomegalia, retardo mental e compressão dos nervos cranianos (JONES, 1998). Aqui a hidrocefalia é decorrente do espessamento dos ossos da base do crânio, levando à estenose do forame magno e à obstrução da circulação do LCR.

- Síndrome de Walker-Warburg (OMIM 236670)

HERANÇA: autossômica recessiva.

QUADRO CLÍNICO: também chamada de síndrome de HARD+/-E (*hydrocephalus, agyria, retinal dysplasia, encephalocele*) ou lisencefalia tipo II, é extremamente grave e cursa com manifestações clínicas bastante variáveis, tais como a presença de malformações oculares, distrofia muscular, anomalias genitais no sexo masculino (JONES, 1998).

- Associação VACTERL-H (OMIM 276950 e *314390)

HERANÇA: o padrão de herança tem sido relatado algumas vezes como herança autossômica e outras como sendo ligada ao X.

QUADRO CLÍNICO: A associação de VACTERL (malformação vertebral, imperfuração anal, anomalia cardíaca, malformação traqueo-esofágica, malformação renal e de membros) com hidrocefalia parece ser uma entidade heterogênea.(JONES, 1998) Alguns casos de VACTERL-H têm sido relacionados com um aumento de quebras cromossômicas e troca de cromátides irmãs, induzidas por Mitomicina-C, tais como as observadas na anemia de Fanconi (LOMAS *et al*, 1998).

- Síndrome de Meckel-Gruber (OMIM 249000)

HERANÇA: autossômica recessiva

QUADRO CLÍNICO: como anomalias principais destacam-se a encefalocele occipital, polidactilia e displasia cística renal. As malformações de SNC ocorrem em cerca de 63% dos casos, sendo que a hidrocefalia é uma das malformações que pode se associar ao quadro.(JONES,1998)

- Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (OMIM 270400)

HERANÇA: autossômica recessiva

QUADRO CLÍNICO: O defeito parece estar correlacionado com a biossíntese do colesterol; cursa com a presença de narinas antevertidas, ptose palpebral, sindactilia entre segundo e terceiros dedos da mão, hipospádia e criptorquidia no sexo masculino. Estudos realizados em achados de necropsia revelaram a presença de malformações graves da morfogênese do SNC incluindo a hidrocefalia. (JONES, 1998)

- Mucopolissacaridoses

HERANÇA: Tipo I herança autossômica recessiva; e tipo II herança recessiva ligada ao X.

QUADRO CLÍNICO: A hidrocefalia pode aparecer como anormalidade ocasional na síndrome de Hurler ou mucopolissacaridose tipo I, e na síndrome de Hunter ou mucopolissacaridose tipoII. (JONES,1998)

- **Craniossinostoses (Síndromes de Apert e Crouzon)**

HERANÇA: autossômica dominante

QUADRO CLÍNICO: Na craniossinostose de Apert, caracterizada principalmente por anomalias craniofaciais e de membros, a hidrocefalia progressiva pode aparecer. Na síndrome de Crouzon a hidrocefalia situa-se como uma anormalidade ocasional. (JONES,1998)

- **Espectro Óculo-Aurículo-Vertebral**

HERANÇA: sem etiologia definida

QUADRO CLÍNICO: consiste na associação de anomalias relacionadas com problemas na morfogênese do primeiro e segundo arcos branquiais, algumas vezes acompanhado de anomalias vertebrais e/ou oculares. A hidrocefalia aqui representa uma ocorrência ocasional, muitas vezes associada a outras anormalidades do SNC. (JONES,1998).

- **Síndrome de Patau**

ETIOLOGIA: Trissomia de cromossomo 13

QUADRO CLÍNICO: sua frequência é de 1 em 5000 nascimentos; caracteriza-se principalmente por anomalias oculares, fenda labial e palatina, holoprosencefalia, polidactilia, unhas estreitas e hiperconvexas e alterações cutâneas de couro cabeludo. A frequência de hidrocefalia nestes casos é menor que 50%. (JONES,1998)

- **Síndrome de Edwards**

ETIOLOGIA: Trissomia do cromossomo 18

QUADRO CLÍNICO: é a segunda síndrome mais comum, 3 a cada 1000 nascimentos, apresenta menos de 10% dos casos com hidrocefalia.(JONES,1998)

- Trissomia do Cromossomo 9

ETIOLOGIA: trissomia do cromossomo 9 ou mosaicismo 9p

QUADRO CLÍNICO: apresentam a severidade clínica na dependência da quantidade de material alterado, levando ao aparecimento de hidrocefalia como anormalidade ocasional.(JONES,1998)

- Síndrome da Triploidia

ETIOLOGIA: lote triploide de cromossomos (69 cromossomos)

QUADRO CLÍNICO: Na maioria das vezes resulta em natimorto, óbito neonatal precoce ou abortamento espontâneo(20% dos abortos causados por anomalia cromossômica), leva a ocorrência de placenta grande com tendência a alterações hidatiformes, retardo de crescimento intra uterino, fontanela anterior ampla, alterações oculares, ponte nasal baixa, orelhas malformadas, micrognatia, sindactilia de terceiros e quartos quirodáctilos, prega simiesca, pé eqüinovaro, malformações cardíacas, hipospádia, micropênis, criptorquidia, hidrocefalia, holoprosencefalia e anomalias renais.(JONES,1998).

O grupo dos polimalformados verdadeiros caracteriza-se por sua grande heterogeneidade, com um grande número de combinações possíveis. Na sua maioria, são casos raros, e que merecem uma atenção especial, considerando a importância da identificação de novas síndromes e ação de teratógenos. Neste grupo, encontra-se a maior morbidade quando comparamos com as anomalias congênicas isoladas.(SALOMÃO,2000).

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS DEPARTAMENTO DE GENÉTICA MÉDICA**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, PÁGINA 1 DE 3

Título do Projeto: Estudo do Gene L1CAM em Hidrocefalia Congênita de Etiologia não-esclarecida

Investigadores principais: Érika Cristina Lopes B de Freitas, Dra. Vera Lúcia Gil da Silva Lopes (tel:3788- 8907), Dra. Íscia Lopes Cendes (tel:3788-8907), Dra. Denise Pontes Cavalcanti e Dra. Marta Wey Vieira (3788-8904).

Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas- UNICAMP -tel.3788-8936

Objetivo da pesquisa

Eu entendo que fui / o indivíduo sob minha responsabilidade foi convidado(a) a participar em um projeto de pesquisa envolvendo pacientes e famílias com hidrocefalia. O objetivo geral do estudo é o de detectar alterações clínicas secundárias e mutações responsáveis por essas doenças por meio de exame clínico e métodos de genética molecular. A identificação desses achados pode, eventualmente, melhorar o diagnóstico.

Procedimento

Eu entendo que se concordar em participar desse estudo, os pesquisadores participantes farão perguntas a respeito dos antecedentes médicos e familiares. Eu (ou o indivíduo sob minha responsabilidade) serei / será submetido a exame físico, e exames laboratoriais e radiológicos já rotineiramente utilizados na investigação dessas doenças e tomada de fotografias. Uma amostra de sangue venoso será colhida (20 a 30 ml, o

equivalente a duas colheres de sopa). Hospitalização não será necessária. Os procedimentos acima serão realizados dentro do primeiro ano após o consentimento em participar do estudo, porém a pesquisa laboratorial utilizando as amostras de sangue poderão ser feitas durante um período máximo de 20 anos após a coleta. As amostras de DNA e as células que por ventura forem isoladas do meu sangue serão preservadas para a utilização durante todo o estudo e, depois que ele se completar, serão destruídas.

Risco e Desconforto

Uma coleta de 20 a 30 ml de sangue venoso será efetuada. Os riscos associados a esse procedimento são mínimos, podendo ocorrer dor e manchas roxas (hematomas e equimoses) no local da coleta do sangue. O desconforto será mínimo, pois se trata de uma coleta de sangue, geralmente, da veia do braço, realizado por profissional treinado e devidamente habilitado para realizar esse procedimento.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, PÁGINA 2 DE 3

Título do Projeto: Estudo do Gene LICAM em Hidrocefalia Congênita de Etiologia não-esclarecida

Investigadores principais: Érika Cristina Lopes B de Freitas ,Dra. Vera Lúcia Gil da Silva Lopes (tel:3788-8907), Dra. Íscia Lopes Cendes (tel:3788-8907), Dra. Denise Pontes Cavalcanti e Dra. Marta Wey Vieira (3788-8904).

Comitê de ética da Faculdade de Ciências Médicas- UNICAMP -tel.3788-8936

Vantagens

Eu entendo que não obterei nenhuma vantagem direta com minha participação nesse estudo e que meu diagnóstico e o meu tratamento provavelmente não serão modificados. Contudo, os resultados desse estudo podem, a longo prazo, oferecer vantagens para os indivíduos participantes, possibilitando um melhor diagnóstico e acompanhamento clínico e aconselhamento genético para os interessados.

Sigilo

Eu entendo que as informações médicas, mas não os resultados dos testes genéticos decorrentes desse projeto de pesquisa, farão parte do meu prontuário médico e serão submetidos aos regulamentos do HC-UNICAMP referentes ao sigilo da informação médica. Se os resultados ou informações fornecidas forem utilizadas para fins de publicação científica, nenhum nome será utilizado.

FORNECIMENTO DE INFORMAÇÃO ADICIONAL

Eu entendo que posso requisitar informações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento. A pesquisadora Érika Cristina Lopes B de Freitas e as Dras. Vera Lúcia Gil da Silva Lopes (tel:3788-8907) , Íscia Lopes Cendes (tel:3788-8907), Denise Pontes Cavalcanti e Dra. Marta Wey Vieira (3788-8904) estarão disponíveis para responder minhas questões e preocupações. Em caso de recurso, dúvidas ou reclamações, poderei contatar a secretaria do Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas- UNICAMP (tel:3788-8936).

RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO

Eu entendo que a minha participação é voluntária e que eu posso me recusar a participar ou retirar meu consentimento e interromper a minha participação no estudo a qualquer momento (incluindo a retirada da amostra de sangue) sem comprometer os cuidados médicos que recebo atualmente no futuro no HC-UNICAMP.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, PÁGINA 3 DE 3

Título do Projeto: Estudo do Gene LICAM em Hidrocefalia Congênita de Etiologia não-esclarecida

Investigadores principais: Érika Cristina Lopes B de Freitas ,Dra. Vera Lúcia Gil da Silva Lopes (tel:3788-8907), Dra. Íscia Lopes Cendes (tel:3788-8907), Dra. Denise Pontes Cavalcanti e Dra. Marta Wey Vieira (3788-8904).

Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas- UNICAMP -tel.3788-8936

Eu confirmo que o(a) Dr.(a) _____
me explicou o objetivo do estudo, os procedimentos aos quais serei submetido e os riscos, desconforto e possíveis vantagens advindas desse projeto de pesquisa. Eu li e compreendi esse formulário de consentimento e estou de pleno acordo em participar desse estudo.

Nome do participante ou responsável

Assinatura do participante ou responsável Data

Nome da testemunha

Assinatura da testemunha Data

RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR

Eu expliquei a _____

o objetivo desse estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens que poderão advir desse estudo, usando o melhor de meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia desse formulário de consentimento ao participante ou responsável.

Nome do pesquisador ou associado

Assinatura do pesquisador ou associado

Data

**FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES COM
HIDROCEFALIA**

Data: _____, _____ de _____ de 2001

Nome: _____ Idade: _____ DN: __/__/__

Cor: (B) (P) (A) Sexo: (M) (F) (?) Natural de: _____

Profissão: _____

Mãe: _____ Idade: _____ Cor: (B) (P) (A)

Natural de: _____ Profissão: _____

Escolaridade: _____

Pai: _____ Idade: _____ Cor: (B) (P) (A)

Natural de : _____ Profissão: _____

Escolaridade: _____

Endereço: _____ No. : _____

Bairro: _____ Cidade: _____ Estado: _____

Telefone: _____

QD/HPMA: _____

Antecedentes Gestacionais:

Pré-natal: não() sim() Local: _____ Início: _____
Duração da gestação: _____ Início dos movimentos fetais: _____ Intensidade:
Fortes() Fracos() Normais() Intercorrências: Nega() Hemorragia () _____
Febre() _____ Hipermese() _____ Convulsão() _____
Contágio() _____ Hipotensão() _____ Hipertensão() _____
Enfermidades Agudas: Nega() _____
Enfermidades Crônicas: Nega() _____
Imunizações: Nega() _____
Fatores Físicos: Nega() _____
Fatores Químicos: Nega() Vitaminas() Antibióticos() Anti-heméticos() Analgésicos()
Tranqüilizantes() Corticóides() Especificar as drogas: _____
Período: _____ Fumo: _____ Álcool: _____
Exames Subsidiários: _____

Antecedentes Paternos:

ndn () Enfermidades crônicas:_____

Exposição à radiação até três meses antes da fecundação:_____

Outros:_____

Antecedentes do Parto:

Tipo: Normal() Fórceps() Cesárea() _____

Local: Hospitalar() Domiciliar() Outro() _____

Anestesia: Nega() Local() Peridural/raqui() Geral() Sedação() _____

Trabalho de Parto: ____ horas Ruptura da Bolsa: Oportuna() Precoce() _____

Apresentação: Cefálica() Pélvica() Córmica() ?() Circular de cordão: sim() não() ?()

Líquido amniótico: Claro() Meconial() ?() Obs.: _____

Condições do RN:

Peso: _____ Estatura: _____ PC: _____ Apgar: _____ Choro: imediato () demorado

() não chorou() ?() Cianose: nega() extremidades() generalizada() ?() Sução:

eficiente() débil() ?() Tônus: normal() diminuído() aumentado() ?() Icterícia: Nega()

Nas 1as. 24hs() 48hs() Após 48hs() Fototerapia () _____ Exsangüíneotransfusão ()

Intercorrências: Nega () Febre () Convulsões () Outra _____

Evolução: Sorriso Social: _____ Firmou a cabeça: _____ Sentou com

apoio: _____ Sentou sem apoio: _____ Palavra: _____ Andou sem

auxílio: _____ Frases: _____ Controle Vesical: _____

Controle Anal: _____ Fechou fontanela: _____ Escolaridade:

nenhuma() Classe Especial () Escola Regular () Ambas () Anos de escolaridade: _____

Atualmente na _____ série do _____ grau. Repetiu _____ anos. Frequenta APAE ou

instituições congêneres: não () sim () há _____.

Antecedentes Pessoais:

Antecedentes Familiares:

Recorrência Familiar de problema semelhante: Nega () _____

Recorrência familiar de alguma outra doença: _____

Malformações: Nega () _____

Deficiência Mental: Nega () _____

Consangüinidade entre os pais: não () sim () _____

Genealogia:

EXAME FÍSICO

Biometria e Dados Gerais:

Peso: _____ () Estatura: _____ () PC: _____ cm () PT: _____ cm ()

DICI: _____ cm () DICE: _____ cm () DIM: _____ cm ()

DAP: _____ cm () DBA: _____ cm () Mão: _____ cm () Dedo Médio: _____ cm ()

Bregma: _____ × _____ cm

Crânio e Face:

Macrocefalia: sim () não () _____

Hidrocefalia: sim () não () _____

Fronte abaulada: sim () não () _____

Orelhas:

Implantação Baixa: sim () não () _____

Apêndices pré-auriculares: sim () não () _____

Audição normal: sim () não () _____

Olhos:

Hipertelorismo: sim () não () _____

Pregas epicânticas: sim () não () _____

Estrabismo: sim () não () _____

Nistagmo: sim () não () _____

Avaliação Oftalmológica: _____

Coluna:

Cifose: sim () não () _____

Escoliose: sim () não () _____

Lordose: sim () não () _____

Membros Superiores:

Polegares adutos: sim () não () _____

Hipoplasia da falange média do dedo mínimo: sim () não () _____

Acavalgamento de dedos () _____

Outros: _____

Membros Inferiores:

Genitais e Caracteres Sexuais Secundários masculinos:

Criptorquidía: sim () não () _____

Hipospadia: sim () não () _____

Genitais e Caracteres Sexuais Secundários Femininos:

Genitais normais: sim () não () _____

Exame Neurológico:

Marcha normal: sim () não () _____

Força Muscular normal: sim () não () _____

Paraplegia: sim () não () _____

Paraparesias: sim () não () _____

Tônus Muscular simétrico: sim () não () _____

Equilíbrio normal: sim () não () _____

Coordenação Motora Normal: sim () não () _____

Reflexos Ósteo-tendíneos: _____

Exames Subsidiários

- Sorologias: - Sífilis: IgG_____ IgM_____
- Toxoplasmose: IgG_____ I gM_____
 - Rubéola: IgG_____ IgM_____
 - Citomegalovírus: IgG_____ IgM_____
 - Herpes: IgG_____ IgM_____

Tomografia Computadorizada de Crânio: _____

Raio-X de Coluna: _____

Raio-X de Membros Superiores: _____

Cariótipo: _____
