



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

Porencefalia no século XXI A propósito de um caso clínico

Maria Inês Tomás de Sousa Matos

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Professora Doutora Maria Assunção Vaz Patto

Covilhã, maio de 2017

“Isn’t it a bit unnerving that doctors call what they do ‘practice?’”

- George Carlin

Agradecimentos

Ao ter a possibilidade de embarcar nesta viagem considerei-me a pessoa mais sortuda do universo. Sentia-me pronta, adulta, capaz e sem receios, afinal de contas este era o meu sonho e estava no caminho certo para o alcançar, eram só seis anos! Superar os obstáculos parecia brincadeira de criança.

Ao ser lançada à universidade, numa cidade diferente, num outro país, longe da realidade e das pessoas que sempre conheci e que constituíam a pedra angular do meu Eu, caí. Os seis anos que pareciam tão fáceis estavam recheados de obstáculos e de provas que sabia que não ia ultrapassar. Mas afinal, consegui. Consegui não apenas por mérito próprio, mas pelas pessoas que estiveram sempre lá, pelas novas amizades que construí e pelas experiências que me foram proporcionadas.

Por tudo isso gostaria de agradecer a quem me apoiou, mas em especial,

À Professora Doutora Assunção Vaz Patto, por me guiar e acreditar que conseguiria;

À minha mãe, por ser incansável e nunca desistir de mim, mesmo quando eu o fiz;

Ao meu pai, por ser um porto seguro e um mar de calma;

Ao meu irmão, por me aturar quando pedi;

Aos meus avós e tios, por me receberem quando precisei;

Ao meu melhor amigo, por estar sempre lá, mesmo longe;

Aos amigos que ganhei no percurso, por me acompanharem sempre, com conselhos e calma;

Ao MedUBI e às suas pessoas, por me fazerem crescer e me darem uma segunda família.

Um verdadeiro obrigado a todos!

Resumo

A porencefalia é um distúrbio raro que se define como uma anomalia do sistema nervoso central caracterizada por quistos preenchidos por líquido cefalorraquidiano, de tamanho variável, no parênquima cerebral, que se associam a hemorragias e isquemia. A prevalência exata é desconhecida, mas vários estudos mostraram que é semelhante no sexo masculino e feminino. A leucomalácia periventricular constitui o *hallmark* da doença.

Etiologicamente divide-se em congénita ou adquirida e classifica-se como esporádica ou hereditária. A maioria dos casos são esporádicos, resultando de hemorragia, isquemia cerebral, obstrução do fluxo sanguíneo e infeções, alterações que ocorrem como consequência de múltiplas condições, sendo a mais comum o enfarte hemorrágico periventricular. Por outro lado, a porencefalia hereditária tende a desenvolver-se num contexto pós-hemorrágico em indivíduos com trombofilias hereditárias ou com mutações dos genes COL4A1 ou COL4A2. Estes genes são transmitidos de forma autossómica dominante, com penetrância incompleta, sendo importantes para a criação do colagénio tipo IV, um componente essencial à estrutura das membranas extracelular e basal.

A idade de início, os sintomas específicos, a progressão e a severidade da porencefalia variam de indivíduo para indivíduo e dentro da mesma família. As manifestações clínicas dependem da localização e do tamanho da lesão tendo, na maioria dos casos, início na infância.

O diagnóstico de porencefalia é imagiológico, definindo-se como um defeito cerebral circunscrito, revelado na tomografia computadorizada ou na ressonância magnética. Em casos com história familiar positiva é importante testar as mutações do COL4A1 e COL4A2.

Não existe uma terapêutica específica para a doença, sendo o tratamento essencialmente de suporte. As intervenções precoces são importantes para assegurar que as crianças atingem o seu potencial de desenvolvimento máximo.

O prognóstico é pobre na maioria dos casos, não sendo dependente da causa, mas sim da localização e extensão da lesão.

O caso clínico apresentado alerta para a dificuldade do diagnóstico diferencial imagiológico desta patologia. A doente estudada, com 85 anos, do sexo feminino, apresentou-se nas consultas de neurologia após descoberta incidental de um quisto intracerebral, num contexto de cefaleias intensas e de longa duração. O diagnóstico diferencial é difícil e coloca-se entre um quisto aracnóide, um quisto neuroepitelial e um quisto porencefálico. Com as informações descritas nos relatórios imagiológicos é complexo definir-se um diagnóstico definitivo da patologia, o que demonstra a falta de contacto com a mesma pela comunidade médica.

Palavras-chave

Porencefalia; Quisto porencefálico; Quisto aracnóide; Quisto neuroepitelial.

Abstract

Porencephaly is a rare disorder defined as an anomaly of the central nervous system characterised by cerebrospinal fluid-filled cysts, of variable size, in the brain parenchyma, associated with haemorrhages and ischemia. The exact prevalence is unknown, but multiple studies showed it to be similar in males and females. Periventricular leukomalacia is the hallmark of the disease.

Etiologically it is divided into congenital and acquired, being classified as sporadic or hereditary. Most cases are sporadic, developing as a result of cerebral haemorrhage or ischemia, obstruction of blood flow and infections, changes that occur as consequence of multiple conditions, the most common being the periventricular hemorrhagic stroke. On the other hand, hereditary porencephaly tends to develop in a post-hemorrhagic context in individuals with hereditary thrombophilias or with mutations in the genes COL4A1 and COL4A2. These genes are transmitted as autosomal dominant, with incomplete penetrance. They are important for the production of type IV collagen, an essential structural component of extracellular and basal membranes.

The age of onset, the specific symptoms, the progression and the severity of porencephaly differ from one individual to another and between family members. The clinical manifestations depend on the location and size of the lesion. Most cases have their onset during infancy.

The diagnosis of porencephaly is imagiological and the lesion constitutes a circumscribed cerebral defect, that appears on computed tomography and magnetic resonance. In cases with positive familial history it is important to test for COL4A1 and COL4A2 mutations.

There is not a specific therapy for the disease, so patients get supportive treatment. Early interventions are important in assuring that children reach their full potential for development.

The prognosis is bad in most cases. It does not depend on the cause, but on the location and volume of the lesion.

The clinical case presented sheds light on the difficulty of the imagiological differential diagnosis of this disease. The patient in question, a 85 year old female, visited the neurologist after incidental discovery of an intracerebral cyst, in the context of long-term, intense headaches. The differential diagnosis is complex and is made between an arachnoid cyst, a neuroepithelial cyst and a porencephalic cyst. With the information provided in the imagiological reports it is difficult to propose a definitive diagnosis for the pathology, which puts into evidence the lack of contact of the medical community with this disease.

Keywords

Porencephaly; Porencephalic cyst; Arachnoid cyst; Neuroepithelial cyst.

Índice

1. Capítulo I: Introdução	1
i. Objetivos	1
ii. Metodologia	1
2. Capítulo II: Desenvolvimento	3
i. Revisão bibliográfica / teórica	3
a. Definição	3
b. Epidemiologia	3
c. Etiologia e Classificação	3
d. Fisiopatologia	8
e. Neuropatologia	10
f. Tipos	10
g. Manifestações clínicas	12
h. Fenótipos COL4A1 e COL4A2	14
i. Diagnóstico	16
j. Diagnóstico Diferencial	18
k. Tratamento	24
l. Prognóstico	27
ii. Caso clínico	28
a. Apresentação	28
b. Discussão	37
3. Capítulo III: Conclusões	39
4. Lista de Referências	41
5. Anexos	45
i. Aprovação do estudo de caso pelo Presidente do Conselho de Administração do Hospital Sousa Martins, Guarda	45
ii. Relatórios de exames complementares de diagnóstico realizados	46
a. TC-CE (04/12/2007)	46
b. TC-CE (08/08/2012).....	47
c. RMN-CE RMN-CE (03/11/2016)	48

Lista de Figuras

Figura 1 - Porencefalia	16
Figura 2 - Porencefalia	17
Figura 3 - Quisto neuroglial	19
Figura 4 - Quisto aracnóide	20
Figura 5 - Quisto ependimário	20
Figura 6 - Malformação de Dandy-Walker	21
Figura 7 - Agenesia do corpo caloso	22
Figura 8 - Holoprosencefalia semi-lobar	22
Figura 9 - Esquizecefalia	23
Figura 10 - Hidranencefalia	24
Figura 11 - RMN-CE da doente em estudo	37
Figura 12 - Diagrama proposto como sistema de orientação imagiológico	40

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Sintomas de porencefalia esporádica e familiar	12
Tabela 2 - Sinais de porencefalia esporádica e familiar	13
Tabela 3 - Alterações anatómicas de porencefalia esporádica e familiar	13
Tabela 4 - Alterações analíticas de porencefalia esporádica e familiar	13
Tabela 5 - Alterações imagiológicas de porencefalia esporádica e familiar	13

Lista de Acrónimos

α	Alfa
ADN	Ácido Desoxirribonucléico
ATP	Trifosfato de Adenosina
AVC	Acidente Vascular Cerebral
B	Beta
CADASIL	<i>Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy</i> - Arteriopatia Autossômica Dominante Cerebral com Enfartes Subcorticais e Leucoencefalopatia
CE	Crânio-encefálico
CK	Creatina-quinase
CMV	Citomegalovírus
CO	Monóxido de Carbono
DTI	Imagem por tensor de Difusão
DWI	Imagem Ponderada de Difusão
ECoG	Electrocorticografia
EEG	Electroencefalograma
E.V.	Endovenosa
FLAIR	<i>Fluid Acquisition Inversion Recovery</i> - Sequência Inversão Recuperação Atenuada de Fluido
HANAC	<i>Hereditary Angiopathy with Nephropathy, Aneurysms, and muscle Cramps</i> - Angiopatia Hereditária com Neuropatia, Aneurismas e Câibras musculares
HSM	Hospital Sousa Martins
IgG	Imunoglobulina G
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
MB	Membrana Basal
MEC	Matriz Exta-Celular
MEG	Magnetoencefalografia
MEGSS	Fontes de Picos de Magnetoencefalografia
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
NORD	<i>National Organization for Rare Disorders</i>
OATD	<i>Open Access Theses and Dissertations</i>
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMNf	Ressonância Magnética Nuclear Funcional
SNC	Sistema Nervoso Central
TC	Tomografia Computorizada

Capítulo I: Introdução

Esta dissertação surge no âmbito da conclusão do Mestrado Integrado em Medicina, da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior.

O tema apresentado e discutido, Porencefalia, pertence ao domínio da Neurologia. Este tema foi escolhido após apresentação do caso de uma doente com porencefalia, pela Professora Doutora Maria Assunção Vaz Patto, durante uma aula do módulo de Patologia no 3º ano do Mestrado Integrado em Medicina. Por ser uma patologia rara procurámos saber mais sobre a mesma e o interesse subsequente levou ao desenvolvimento desta dissertação, na qual apresentamos o estado da arte sobre o tema e colocamos em perspectiva a teoria à luz da prática.

A porencefalia é um distúrbio raro que se define como uma anomalia do sistema nervoso central caracterizada por cavidades ou quistos preenchidos por líquido cefalorraquidiano (LCR), de tamanho variável, no parênquima cerebral, que se associam a hemorragias e isquemia. Os sintomas associados, bem como a severidade dos mesmos, dependem da localização exata e do tamanho das lesões, criando um espectro de apresentações clínicas.

Este trabalho está dividido em três componentes essenciais:

- **Introdução:** contextualizamos o trabalho, apresentamos os seus objetivos e a metodologia utilizada na sua criação.
- **Desenvolvimento:** realizamos a revisão bibliográfica e teórica do tema, apresentamos e discutimos os dados recolhidos da doente diagnosticada com possível porencefalia, seguida pelo serviço de neurologia do Hospital Sousa Martins, Guarda.
- **Conclusão:** salientamos as novas informações sobre o problema clínico em questão e propomos um sistema de orientação para a análise de casos duvidosos.

1. Objetivos

- Sistematizar o conhecimento existente sobre o conceito, epidemiologia, etiologia, classificação, fisiopatologia, apresentação clínica e imagiológica, diagnóstico, tratamento e prognóstico da porencefalia.
- Apresentar um caso de uma doente diagnosticada com possível porencefalia.
- Apresentar uma proposta de orientação imagiológica para casos duvidosos.

2. Metodologia

Foi elaborada uma revisão extensa da literatura, que teve por base a recolha de artigos que abordem o tema "Porencefalia" em bases de dados, como a PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), Orphanet (www.orpha.net), OMIM (www.omim.org) e NORD (rarediseases.org), em bancos de teses (OATD), livros com mérito científico e literatura cinzenta.

Os critérios de seleção de artigos incluíram:

- Idioma: português e inglês;
- Espécie: seres humanos;
- Data de publicação: após o ano 2000;
- Termos (inglês ou o equivalente português): *porencephaly* ou *congenital porencephaly* ou *porencephalic cyst* ou *familial porencephaly* ou *sporadic porencephaly*, no título. Para além disto foi usado o MeSH (enciclopédia de vocabulário controlado para indexar artigos na PubMed), do termo *porencephaly*.

Com base nestes critérios foram encontrados os seguintes artigos:

- PubMed: 59 artigos - 47 foram obtidos;
- Orphanet: 1 referência;
- OMIM: 2 entradas, com os números fenotípicos - 175780 e 614483;
- NORD: 2 referências, porencefalia esporádica e porencefalia autossómica dominante tipo 1.

Após leitura e análise dos artigos obtidos, 12 foram excluídos por não terem informação relevante para a dissertação aqui apresentada, tendo sido utilizado um total de 35 artigos.

Foram ainda avaliadas 2 teses relativas ao tema.

Para além destes artigos foram recolhidos e utilizados outros artigos e documentos para esclarecimento de conceitos apresentados, nomeadamente no âmbito da fisiopatologia e do diagnóstico diferencial.

Procedeu-se ainda à recolha de dados referentes a uma doente diagnosticada com possível porencefalia e acompanhada no serviço de neurologia do Hospital Sousa Martins, Guarda, após aprovação pelo Presidente do Conselho de Administração deste hospital e pela respectiva comissão de ética (ver Anexo 1). Esta recolha fez-se a partir da consulta do processo clínico e da avaliação presencial da doente. Este caso foi, posteriormente, analisado com base na informação obtida pela pesquisa bibliográfica. O anonimato da doente estudada será mantido ao longo do trabalho.

Capítulo II: Desenvolvimento

1. Revisão Bibliográfica

a. Definição

A Porencefalia corresponde a um distúrbio ou anomalia do sistema nervoso central, associado a destruição do parênquima cerebral, caracterizado por cavidades ou quistos, de tamanho variável, preenchidos por LCR e revestidos por substância branca. Estes resultam de insultos encefaloclásticos locais (hemorragia e isquemia) e podem localizar-se em qualquer lobo cerebral, sendo o envolvimento de ambos os hemisférios cerebrais muito raro. (1-5)

Assim, a porencefalia corresponde a uma lesão hipóxico-isquémica cerebral que resulta de doença vascular obstrutiva e necrose tecidual (a sua localização frequentemente corresponde a territórios supridos por artérias cerebrais), (6-7) formando defeitos corticais extensos que comunicam com o sistema ventricular e/ou com o espaço subaracnóideo. (8) Desta forma definimo-la como interna, se comunicar com os ventrículos, ou externa, se comunicar com o espaço subaracnóideo. (2)

Pela alteração localizada na substância branca, nomeadamente o seu amolecimento, podemos definir esta patologia como uma área de leucoencefalomalácia focal, sendo a leucomalácia periventricular o *hallmark* da mesma. (6,9)

b. Epidemiologia

A porencefalia é uma doença rara com prevalência exata desconhecida. (10)

Alguns estudos realizados demonstraram uma prevalência de:

- 2,5%, numa revisão de autópsias de 1000 bebés com anomalias intracerebrais (Gross, Simanyu). (4,9)
- 3,5 por 100.000 nados-vivos no Texas, EUA e Japão (Husain T, *et al*). (11)
- até 6.8% nos doentes com paralisia cerebral nascidos a termo (Jaw TS, Jong YJ, Sheu RS, *et al*). (12)
- 68% nos doentes com epilepsia e hemiparesia vascular congénita (Carreno M, Kotagal P, Perez Jimenez A, *et al*). (12)

Existem pelo menos 10 famílias com porencefalia familiar descritas na literatura. (10)

A maioria dos estudos refere uma prevalência semelhante no sexo masculino e feminino. (13)

No entanto, Husain T, *et al* encontraram maior prevalência no sexo masculino, (11) apesar de, com base na restante bibliografia, tal não se verificar.

c. Etiologia e Classificação

Quanto à etiologia a porencefalia divide-se em (7):

- Congénita - resulta de um processo destrutivo *in utero*, causado por infeção (como CMV), eventos cerebrovasculares ou trauma antenatal.

- Adquirida - resulta de uma lesão que ocorre mais tardiamente na vida do indivíduo, como trauma, infecção, cirurgia ou oclusão vascular.

Quanto à classificação esta patologia divide-se em:

- Esporádica.
- Hereditária.

Porencefalia esporádica

Corresponde à maioria dos casos de porencefalia. (14)

Este distúrbio resulta de lesões dos hemisférios cerebrais que conseqüentemente promovem a formação de cavidades ou quistos preenchidos por fluído na superfície cerebral. (14) A etiologia das lesões que caracterizam a porencefalia (dano ou perda do tecido cerebral) tem por base três mecanismos essenciais:

- Hemorragia intracerebral. (11,14,15)
- Isquemia cerebral, resultante de obstrução ou interrupção do fluxo sanguíneo. (14,15)
- Infecção. (14)

Estes mecanismos podem ser causados por uma variedade de condições, nomeadamente:

- Enfarte hemorrágico periventricular - constitui a causa mais frequente e associa-se a congestão ou oclusão venosas. Ocorre mais frequentemente em bebés pré-termo após hemorragia da matriz germinativa e intraventricular (poderá causar obstrução das veias terminais). (16) A hemorragia da matriz germinativa antes das 34 semanas de gestação comprime as veias intraparenquimatosas, causando um enfarte venoso local da substância branca periventricular (leucomalácia quística periventricular) limitada ao território venoso intraparenquimatoso. Este enfarte venoso periventricular sofre degeneração quística; enfartes particularmente extensos, criam quistos porencefálicos no parênquima com comunicação com os ventrículos (a maioria destes casos deixa a camada cortical intacta). Para além disso, esses enfartes venosos extensos podem provocar hipoperfusão arterial ipsilateral que secundariamente destrói o córtex sobrejacente, o que se assemelha a um enfarte da artéria cerebral média. (11)
- AVC isquémico-arterial após as 24 semanas de gestação - que implica porencefalia cortico-arterial. (11)
- Gravidez gemelar monocoriónica com síndrome de transfusão feto-fetal - alguns autores postulam que esta situação leva a perturbações hemodinâmicas induzidas pela transfusão inter-fetal. (8)
- Condições que causam trombofilia - promovem a formação de coágulos sanguíneos, aumentando o risco de trombos oclusivos com conseqüente isquemia cerebral (um dos mecanismos etiológicos da porencefalia):

- Fator V Leiden (16) - corresponde a um distúrbio herdado da coagulação. Esta mutação faz com que o fator V não possa ser inativado normalmente, aumentando o tempo de coagulação e a probabilidade de desenvolvimento de coágulos. (17)
- Défice de proteína C (16) - distúrbio congénito ou adquirido. A proteína C é uma proteína anti-coagulante, pelo que o seu défice se associa a um aumento do risco de formação de coágulos sanguíneos. (18)
- Condições que causam coagulopatias - associam-se a uma disfunção na capacidade do sangue em formar coágulos, o que implica aumento do risco hemorrágico (um dos mecanismos etiológicos da porencefalia):
 - Doença de von Willebrand (16) - distúrbio hemorrágico hereditário mais comum resultante de uma diminuição plasmática, ou defeito, no fator de von Willebrand. Este factor é responsável pela agregação plaquetária e pela formação do tampão plaquetário que, em momentos de lesão hemorrágica, impede a hemorragia. Se ele estiver alterado, ocorrerá hemorragia após uma lesão. (19)
 - Trombocitopenia aloimune neonatal - distúrbio mediado por IgG que ocorre após exposição e aloimunização materna contra antigénios plaquetários fetais incompatíveis herdados do pai. (16,20) Os antigénios capazes de desencadear esta doença são transportados por glicoproteínas da membrana plaquetária. A interação destas glicoproteínas com o sistema imune materno pode resultar numa resposta imune contra os antigénios plaquetários com desenvolvimento de aloanticorpos que ultrapassam a placenta e causam trombocitopenia fetal. (21) Na maioria das vezes, ela é ligeira, mas em casos severos pode causar hemorragia intracraniana. Na literatura existe um caso descrito de dilatação ventricular pós-hemorrágica e enfarte parenquimal hemorrágico extenso com formação de quisto porencefálico, num feto com diagnóstico antenatal deste distúrbio. (16,20)
 - Terapia anticoagulante materna (varfarina): a embrionopatia por varfarina constitui um complexo bem definido de anomalias fetais que parece resultar principalmente de exposição ao fármaco no 1º trimestre gestacional, pelo que se recomenda uso de heparina no 1º trimestre, antagonistas da vitamina K no 2º e 3º trimestre e heparina e.v. ou percutânea às 36 semanas, pois esta evita o risco de hemorragia intracraniana neonatal. Na literatura está descrito um caso de hemorragia intracraniana fetal severa no início do 3º trimestre de gestação, numa gestante com válvula cardíaca mecânica medicada com varfarina, que evoluiu para atrofia cerebral e porencefalia. (16,22)
- Diabetes materna (14): apesar de estar descrita como causa, não existe uma justificação na literatura para a associação entre esta patologia e a porencefalia. No entanto, a diabetes materna associa-se a hipoxia fetal crónica, que causa um aumento da eritropoiese fetal e poliglobulia secundária. Apesar da causa da asfixia fetal não ser conhecida, sabe-se que a hiperglicemia e a hiperinsulinemia fetais provocam um aumento no consumo de oxigénio com concomitante diminuição do conteúdo deste gás na artéria umbilical. (23) Quer a hipoxia, com conseqüente possibilidade de isquemia cerebral, quer

a poliglobulia, com aumento do risco de estase sanguínea e consequente formação de trombos oclusivos, poderão estar na origem da porencefalia.

- Abuso materno de drogas (como cocaína): provoca vasculopatias e aumenta o risco de hemorragia intracerebral. (16)
- Abuso materno de álcool: não existe associação específica na bibliografia. (14)
- Trauma como amniocentese, trauma materno abdominal, biópsia de vilosidades coriônicas, trauma no parto e contusão cerebral (14,16,24): todas estas situações estão associadas à possibilidade de hemorragia cerebral fetal, com eventual desenvolvimento de porencefalia.
- Asfixia perinatal: estudos neuropatológicos demonstraram que, em bebés pré-termo, lesões por asfixia provocam necrose neuronal nos gânglios da base, tálamo e tronco cerebral com pouca evidência de necrose no córtex dos hemisférios cerebrais e cerebelo. A evidência mostra que 5 a 10% das lesões por asfixia em cada período reprodutivo são inicialmente sub-letais, contribuindo para défices nos bebés que sobrevivem. Tonni G, *et al* realizaram um estudo com 250 bebés de muito baixo peso à nascença e determinaram que o momento de cavitação cerebral ocorreu em 33% dos casos no período antenatal, em 42% no periparto e em 25% no período neonatal. Para além disso, este estudo indicou que os eventos que provocam a degeneração quística poderão ter ocorrido em 75% dos casos no período antenatal, pelo menos 1 a 2 semanas antes. Estas evidências sugerem que o dano causador da porencefalia tem as suas origens, provavelmente, antes do início do trabalho de parto. (6,14)
- Intoxicação por monóxido de carbono (CO): o CO tem a capacidade de ultrapassar a barreira placentária e entrar na circulação sanguínea fetal, quer diretamente (difusão) quer indiretamente (mediado por transportadores). Dois mecanismos são responsáveis pela sua toxicidade: a hipoxia tecidual e a ação direta nas proteínas que contêm heme (como mioglobina e citocromos). Os efeitos tóxicos dependem do momento em que a intoxicação ocorre. Se a mesma se verificar em períodos críticos do desenvolvimento cerebral pode culminar com lesões hipóxico-isquémicas, diminuição do tamanho encefálico, disgenesia telencefálica (heterotopia, paquigiria e esquizencefalia), entre outras alterações. Após a intoxicação devem ser realizadas ecografias seriadas para avaliação da anatomia fetal. (9) Na literatura está descrito um caso de porencefalia secundária a intoxicação por CO. (9)
- Complicação pós-operatória de *shunt* ventricular ou reservatório Ommaya: a porencefalia constitui uma complicação rara deste procedimento e resulta de obstrução do catéter distal, especialmente em crianças com ventrículos estreitos. O LCR flui ao longo do catéter e penetra no local de entrada do mesmo na parede ventricular, expandindo a

substância branca circundante e formando uma cavidade porencefálica. Quando esta cavidade se forma, não se resolve espontaneamente porque o fluxo do LCR é unidirecional. A progressão do edema para porencefalia depende de múltiplos fatores fisiológicos, como a velocidade da obstrução do *shunt*, a tensão da parede ventricular, o grau de gliose pericatéter e a *compliance* do parênquima cerebral. O prognóstico geral é bom após a remoção do catéter, uma vez que essa remoção pode levar à resolução completa. A RMN mostra hipointensidade em T1 e hiperintensidade em T2 da lesão. O FLAIR permite diferenciar entre edema e porencefalia, com a porencefalia apresentando baixa intensidade na imagem. (25)

Porencefalia hereditária

A maioria dos casos resultam de hemorragia (7), nomeadamente:

- Trombofilia hereditária - maioritariamente por Factor V de Leiden. (7)
- Porencefalia familiar - distúrbio extremamente raro, descrito em apenas 10 famílias no mundo inteiro. (26) Até ao momento, a porencefalia familiar foi descrita como tendo por etiologia 2 mutações:
 - do gene COL4A1.
 - do gene COL4A2.

Na porencefalia familiar ambos os genes são transmitidos de forma autossómica dominante, com penetrância incompleta (em 1990, Sensi *et al* descreveram uma família com porencefalia por mutações do COL4A2, com hereditariedade ligada ao Y, ou seja, de homem-para-homem). (26-28) Ambos os genes estão localizados no braço longo do cromossoma 13 (13q34), (27-30) e contêm informação para a criação de uma proteína, o colagénio tipo IV. (14,31)

O colagénio tipo IV constitui um componente *major* da Membrana extracelular (MEC) e das Membranas Basais (MB), (1) sendo uma proteína essencial à integridade destas estruturas. (3,32) Ele é formado por seis cadeias alfa (α) codificadas por genes distintos e localizados *tandem* nos cromossomas:

- 13q (COL4A1 e COL4A2); (6,33)
- 2q (COL4A3 e COL4A4); (6,33)
- Xq (COL4A5 e COL4A6); (6,33)

Cada par de genes produz 2 péptidos α geneticamente idênticos. (6,33)

O COL4A1 e o COL4A2 codificam as cadeias de pró-colagénio α -1 e α -2 (os outros genes codificam as cadeias de pró-colagénio α -3, α -4, α -5 e α -6). (31)

Todos os α -péptidos descritos acima organizam-se em heterotrímeros (tripla-hélice) com a seguinte estequiometria: α 1 α 1 α 2, α 3 α 4 α 5 e α 5 α 5 α 6. (1,29) Este domínio tripla-hélice consiste em longas cadeias de repetições Gly-Xaa-Yaa (onde Xaa e Yaa são aminoácidos), com interrupções frequentes entre as repetições. Pensa-se que estas interrupções sejam importantes para a flexibilidade do colagénio da membrana basal. (5) Após a secreção para a matriz extracelular, as moléculas de colagénio tipo IV auto-associam-se para formar uma rede supra-molecular que constitui a estabilidade biomecânica da membrana basal. (34) Apenas os

genes COL4A1 e COL4A2 são expressos ubiquamente, (1,3,29,33) sendo os mais abundantes e os responsáveis por conferir força e integridade estrutural à membrana basal. (16)

Nos seres humanos a maioria das mutações do COL4A1 e COL4A2 ocorre em resíduos de glicina altamente conservados na repetição Gly-Xaa-Yaa do domínio tripla-hélice, tendo um efeito negativo dominante na formação do heterotrímero. (3,33) Estas aberrações no heterotrímero podem levar a doenças genéticas e adquiridas. (33)

Assim as mutações dos genes COL4A1 e COL4A2 resultam em disfunção da integridade vascular, que afeta as membranas basais de múltiplos epitélios e endotélios (1,32). Esta disfunção torna os vasos estruturalmente fracos, pelo que fatores ambientais, como trauma, têm maior probabilidade de causar ruptura ou dano vascular. Se isto ocorrer no parênquima cerebral resultará em hemorragia ou isquemia cerebral e, conseqüentemente, dano do tecido com formação de cavidades ou quistos, que caracterizam a porencefalia. (1,13,16) Verbeek E, *et al* afirmam que as mutações COL4A1 predisõem a hemorragia da matriz germinal no final da gravidez ou perto do nascimento, o que pode levar a enfarte venoso profundo com conseqüente necrose tecidual e cavitação. (1)

Visto que as mutações em ambas as cadeias apresentam transmissão autossômica dominante, elas podem estar associadas a portadores assintomáticos e provavelmente serão necessários outros fatores (ambientais ou epigenéticos concomitantes, como trombofilia), para além da mutação, como desencadeantes do evento patológico. (1,26)

d. Fisiopatologia

Porencefalia Esporádica

Como referido acima, os três mecanismos essenciais para a formação da porencefalia são:

- Isquemia dos hemisférios cerebrais. (14,15)
- Hemorragia intracerebral. (11,14,15)
- Infecção. (14)

Fisiopatologicamente estas condições provocam um conjunto de alterações que culminam com a formação de quistos porencefálicos:

- A isquemia resulta de diminuição do fluxo sanguíneo para um dado tecido, o que implica diminuição do suprimento de oxigénio (via aeróbia de produção de energia) e, para além disso, diminuição do suprimento de substratos para a glicólise (via anaeróbia de produção de energia). Quando os substratos presentes no tecido esgotam ou quando a glicólise é inibida pela acumulação de metabólitos, a via anaeróbia cessa. As anomalias celulares daí resultantes consistem na diminuição da produção de ATP (fonte de energia celular), dano mitocondrial e acumulação de espécies reativas de oxigénio. A perda de ATP culmina com a falha de sistemas celulares dependentes de energia, incluindo bombas iónicas (provocando edema celular e influxo de cálcio), depleção das reservas de glicogénio e acumulação de ácido láctico (diminuindo o pH intracelular) e redução da síntese proteica.

Se a isquemia persistir ocorre lesão irreversível que se associa a edema mitocondrial severo, dano extenso às membranas plasmáticas e edema dos lisossomas. As espécies reativas de oxigénio acumulam-se na célula e ocorre influxo massivo de cálcio. A morte celular ocorre maioritariamente por necrose (tipo de morte celular associado a perda da integridade da membrana e extravasamento do conteúdo celular que elicitam inflamação local, culminando na dissolução celular, resultante maioritariamente da ação degradante de enzimas nas células letalmente lesionadas). Quando o processo necrótico se desenvolve no tecido cerebral resulta num tipo particular de necrose, denominada necrose liquefactiva. Neste processo as células mortas são completamente digeridas, transformando o tecido numa massa líquida viscosa. Eventualmente esse tecido será removido por fagócitos, deixando uma área amolecida com um centro liquefeito, que contém detritos necróticos. Com o tempo desenvolve-se uma parede quística, formada por capilares em proliferação, células inflamatórias e gliose. (35)

É importante ter em consideração que o impacto isquémico não se limita aos tecidos que circundam o quisto, podendo envolver áreas para além do território arterial ocluído. (36)

- A hemorragia intracerebral aguda é caracterizada por sangue extravasado que comprime o parênquima adjacente. Com o tempo, a hemorragia é convertida numa cavidade com uma fronteira castanha e descolorada. Microscopicamente, as lesões iniciais consistem em sangue coagulado circundado por tecido cerebral com neurónios anóxicos, alterações gliais e edema. Eventualmente ocorre resolução do edema e surgem macrófagos pigmentados e repletos de lípidos e a proliferação de astrócitos reactivos torna-se visível na periferia da lesão. Os eventos celulares seguintes seguem o mesmo curso que os observados após isquemia cerebral, culminando com a formação de um quisto. (35)
- Infecção (congénita ou adquirida) - não existe uma explicação definitiva para a associação entre infeções e porencefalia. Explicações possíveis incluem trombose ou hemorragia intracraniana e um efeito destrutivo primário do agente infeccioso, com a evolução fisiopatológica específica de cada situação. (37)

Independentemente da etiologia, o desenvolvimento de uma lesão quística ocorre mais facilmente após lesão no cérebro imaturo, uma vez que este apresenta um conjunto de factores que o tornam propenso à dissolução e cavitação, nomeadamente (38):

- alto conteúdo de água;
- resposta astrogliol deficitária.

Um período de 2 a 6 semanas decorre entre o estadio agudo de necrose de substância branca e o desenvolvimento de lesões quísticas. (6)

Porencefalia Familiar

Mutações *missense* e de *splicing* no domínio da tripla-hélice, de diferentes tipos de colagénio, são altamente patogénicas e podem levar a doenças genéticas e adquiridas. (5,33)

Nos seres humanos, a maioria das mutações do COL4A1 e COL4A2 ocorre em resíduos de glicina altamente conservados na repetição Gly-Xaa-Yaa do domínio tripla-hélice, tendo um efeito negativo dominante na formação do heterotrímero. Estas mutações provavelmente desestabilizam a formação do heterotrímero levando à acumulação intracelular de cadeias de pró-colagénio. Esta acumulação ativa a resposta de proteínas *misfolded* e provoca subsequente stress crónico no retículo endoplasmático. (3,33) O stress sobre o retículo endoplasmático é um desencadeante conhecido de apoptose. No entanto, estudos que suportam este mecanismo como causador de porencefalia em seres humanos são escassos. (33)

O domínio da tripla-hélice é essencial à integridade estrutural macromolecular, pelo que a sua desestabilização pode provocar uma diminuição da resistência da parede vascular a estímulos mecânicos, o que poderá constituir o mecanismo fisiopatológico que provoca enfarte e porencefalia associados a estas mutações. (31,39)

Existe uma fragilidade particular dos vasos cerebrais em doentes com mutações COL4A1/A2. Esta fragilidade cerebral aumentada não deveria verificar-se, uma vez que estes genes são expressos ubiquamente. Foi postulado que ela poderá dever-se a uma expressão selectiva em subtipos de endotélio vascular cerebral. (33) Alternativamente, ou adicionalmente, poderá resultar do facto das MBs mutantes aumentarem o risco hemorrágico em momentos de stress e, durante o parto, o stress mecânico sobre o crânio poderá justificar esta predisposição. (5)

e. Neuropatologia

As características neuropatológicas da porencefalia incluem as seguintes:

- fenda ou defeito do parênquima cerebral, frequentemente unilateral, mas ocasionalmente bilateral. (8)
- cavidade preenchida por LCR e de paredes lisas (se congénita) ou irregulares compostas por astrócitos (se adquirida). (7,8)
- comunicante com os ventrículos cerebrais medialmente e/ou com o espaço subaracnóideo lateralmente. (8)
- revestida por substância branca gliótica. (7)
- substância cinzenta sobrejacente normal (deve-se, em parte, à manutenção das leptomeninges independentes e da circulação anastomótica local). (38)
- adaptação funcional dos circuitos interneuronais locais. (38)

Na maioria dos casos, 95% em alguns estudos, existe atrofia da amígdala e do hipocampo em associação à porencefalia. Esta atrofia pode ser bilateral, mesmo em casos de porencefalia unilateral. (7,8)

f. Tipos

A terminologia referente à porencefalia utilizada na literatura tende a causar certa confusão. Alguns autores dividem a porencefalia em dois tipos, ambos com origem antenatal (11,40):

- Tipo 1, denominada porencefalia encefaloclástica, é causada pela disrupção do tecido cerebral normal, (9,37) devido a um evento vascular (hemorragia ou isquemia

intracerebral) ou infecções do sistema nervoso central. (4,9,40) Isto provoca lesões unilaterais da substância branca cerebral e cavidades degenerativas, que podem aumentar sem comunicar com outras estruturas. (5,9,37) O tamanho do quisto depende do tamanho do insulto. (40) Osquistos porencefálicos tipo 1 são considerados, por alguns autores, como quistos pseudo-porencefálicos. (9,37)

- Tipo 2, denominada porencefalia esquizecefálica, é causada por uma anomalia do desenvolvimento, (26) nomeadamente da migração neuronal, (40) representando um defeito primário na morfogénese da neuroectoderme. Tal provoca lesões simétricas e bilaterais, cobertas por tecido endimário, (4,9) normalmente comunicantes com os ventrículos laterais, e também com a superfície cerebral cortical e o espaço subaracnóideo. (9,37) Ocorre principalmente na área da fissura/sulco lateral (de Sylvius) e frequentemente começa na área fronto-temporal de um ou ambos os ventrículos laterais. A fenda próxima das fissuras cerebrais primárias está revestida por substância cinzenta paquíglírica ou polimicroglírica. (26) Osquistos porencefálicos tipo 2 são considerados, por alguns autores, como quistos verdadeiros. (9,37)

Atualmente alguns autores consideram que estas duas entidades, causadas por insultos encefaloclásticos associados a lesões cerebrais, (24) deverão ser definidas separadamente:

- Porencefalia tipo 2 é definida como esquizecefalia (11);
- Porencefalia tipo 1 é definida como porencefalia (11).

Estas entidades são diferenciadas pelo momento do desenvolvimento em que o insulto ocorre.

- Esquizecefalia - o insulto ocorre antes ou durante a migração neuronal (15-18 semanas de gestação), pelo que o córtex cerebral tem um desenvolvimento anormal. A displasia cortical pode ser generalizada e associada a redes neuronais anormais. As fendas são revestidas por substância cinzenta anormal. (6,11,24) A cavidade comunica medialmente com o sistema ventricular e lateralmente com a pia-máter.
- Porencefalia - o insulto ocorre após a migração neuronal, (24) o que implica que o córtex cerebral tem um desenvolvimento normal (6) e os circuitos neuronais nas áreas circundantes poderão estar relativamente intactos. (24) As fendas são revestidas por substância branca e não por substância cinzenta. No entanto, em enfartes extensos, que surgem após os 6 meses de gestação, lesões encefaloclásticas podem formar cavidades ou fendas, limitadas por polimicroglia. (11) A lesão tem, na maioria, origem vascular pré-natal ou perinatal (encefalopatia hipóxico-isquémica). (6) A porencefalia extensa comunica do espaço subaracnóideo até aos ventrículos. (24)

Tanto a porencefalia como a esquizecefalia podem ser causadas por mutações do COL4A1, o que sugere o mesmo mecanismo patológico para ambas. (27)

Para efeitos deste trabalho, e seguindo a linha dos últimos artigos publicados, a esquizencefalia é considerada como uma entidade separada da porencefalia, não sendo aqui explorada.

g. Manifestações Clínicas

A idade de início, os sintomas específicos, a progressão da doença e a severidade da mesma variam muito de indivíduo para indivíduo sendo que, nos casos de porencefalia familiar, essa variação também ocorre dentro da mesma família. (13) Na maioria dos indivíduos as manifestações de doença têm início na infância.

As manifestações clínicas da porencefalia dependem da localização e do tamanho do quisto. (24) Elas encontram-se no espectro de uma síndrome piramidal, variando desde hemiplegia ligeira a tetraplegia severa, epilepsia, deficiência intelectual (26) e, quando envolve estruturas da linha média, defeitos ópticos (como defeitos do campo visual, estrabismo, nistagmo (41)) e hipotalâmico-pituitários. (26) Para além disso, Ryzenman JM, *et al* (40) apresentam um caso de otorráquia em associação com uma porencefalia.

Existem casos de doentes que vivem muitos anos com pouca ou nenhuma indicação de disfunção motora ou cognitiva. (41)

Tabela 1. Sintomas presentes na porencefalia esporádica e familiar.

	Sintomas				
	Alteração da fala	Anomalias cognitivas neuro-psicológicas	Atraso do crescimento	Atraso mental	Catarata congénita
Porencefalia Esporádica	x	x	x	x	
Porencefalia Familiar COL4A1	x	x	x	x	x
Porencefalia Familiar COL4A2	x	x	x	x	
	Contracturas musculares	Distonia	Enxaquecas	Epilepsia	Exotropia
Porencefalia Esporádica	x	x		x	
Porencefalia Familiar COL4A1	x	x	x	x	x
Porencefalia Familiar COL4A2	x	x	x	x	
	Hemiplegia	Hipotonia	Paralisia cerebral	Paresia facial	Tetraparesia
Porencefalia Esporádica	x	x	x		x
Porencefalia Familiar COL4A1	x	x	x	x	x
Porencefalia Familiar COL4A2	x	x	x		x

Tabela 2. Sinais presentes na porencefalia esporádica e familiar.

	Sinais			
	Defeitos campos visuais	Espasticidade	Hiperreflexia	Respostas plantares extensoras
Porencefalia Esporádica	x	x	x	x
Porencefalia Familiar COL4A1	x	x	x	x
Porencefalia Familiar COL4A2	x	x	x	x

Tabela 3. Alterações anatómicas na porencefalia esporádica e familiar.

	Alterações Anatómicas			
	Anomalia Axenfeld-Rieger	Hidrocéfalo	Micro ou macrocefalia	Tortuosidade das artérias retinianas
Porencefalia Esporádica		x		
Porencefalia Familiar COL4A1	x	x	x	x
Porencefalia Familiar COL4A2		x		

Tabela 4. Alterações analíticas na porencefalia esporádica e familiar.

	Alterações Analíticas		
	Anemia hemolítica	Aumento da CK	Hematuria
Porencefalia Esporádica			
Porencefalia Familiar COL4A1	x	x	x
Porencefalia Familiar COL4A2			

Tabela 5. Alterações imagiológicas na porencefalia esporádica e familiar.

	Alterações Imagiológicas				
	Aneurismas vasculares	Atrofia cerebelar e de substância branca	Calcificações	Deposição de hemossiderina	Displasia cortical focal
Porencefalia Esporádica		x			x
Porencefalia Familiar COL4A1	x	x	x	x	x
Porencefalia Familiar COL4A2	x	x			x
	Enfarte isquémico	Leuco-encefalopatia	Micro-hemorragias	Ventrículos aumentados	
Porencefalia Esporádica		x		x	

	Alterações Imagiológicas			
	Enfarte isquémico	Leuco-encefalopatia	Micro-hemorragias	Ventrículos aumentados
Porencefalia Familiar COL4A1	x	x	x	x
Porencefalia Familiar COL4A2	x	x	x	x

Epilepsia

O envolvimento epileptogénico do córtex cerebral pode ser determinado pelo mecanismo patogénico da porencefalia no período pré e perinatal, resultando numa zona extensa de epileptogénese, comparada com a localização epileptogénica pequena, limitada e perilesional vista em lesões adquiridas, como tumores cerebrais. Esta zona pode estender-se da margem do quisto e incluir as lesões visíveis, como a gliose. A gliose desenvolve-se se o insulto causador da porencefalia ocorrer após o início do 3º trimestre, apesar de insultos tão precoces como às 20 semanas de gestação a poderem causar. (2,36)

Em Shimizu M, *et al* (24) os pacientes com porencefalia limitada em termos de volume, raramente apresentavam epilepsia, o que pode ser explicado pela normal migração do córtex.

Em crianças foram descritos (24):

- Síndrome de West - eventos destrutivos precoces e extensos entre os períodos embrionícos e perinatais podem contribuir para o início desta síndrome, quer independentemente quer sinergicamente.
- Síndrome de Lennox-Gastaut.
- Convulsões generalizadas - a maioria dos doentes apresenta epilepsia generalizada com dominância unilateral inicialmente.
- Convulsões parciais (mais raramente).

Os episódios epilépticos generalizados são, na maioria dos casos, seguidos por epilepsia focal e convulsões unilaterais à medida que o doente envelhece. (24)

h. Fenótipos COL4A1 e COL4A2

Mutações COL4A1 (42):

- Porencefalia familiar autossómica dominante.
- Doença cerebral dos pequenos vasos autossómica dominante hemorrágica - caracterizada pelo seguinte:
 - Envolvimento cerebral dos pequenos vasos: enfartes lacunares, micro-hemorragias, espaços perivasculares dilatados, calcificações intracerebrais, hemorragias intracerebrais profundas e leucoencefalopatia periventricular difusa.
 - Ausência de quistos porencefálicos.

- Manifestações neurológicas heterogêneas: variam de enxaquecas com aura isoladas até hemiparesia infantil com epilepsia.
 - Anomalias oculares concomitantes: tortuosidade das artérias retinianas, cataratas congênicas e disgenesia do segmento anterior do tipo Axenfeld-Rieger.
 - Raramente anomalias sistêmicas: aumento do CK com ou sem câibras musculares e envolvimento renal.
- Síndrome HANAC - os sintomas sistêmicos associados a esta patologia raramente estão presentes na porencefalia ou na doença cerebral dos pequenos vasos autossômica dominante hemorrágica. As manifestações da doença consistem em:
 - Envolvimento cerebral: não existe porencefalia, mas existe doença dos pequenos vasos associada a enfartes lacunares, micro-hemorragias, espaços perivasculares dilatados, leucoencefalopatia e aneurismas intracranianos.
 - Manifestações renais: a expressão é altamente variável, tendo sido descritos espessamento anormal da MB da cápsula de Bowmann, dos túbulos e dos capilares intersticiais, quistos corticais e medulares, hematúria micro e macroscópica.
 - Câibras musculares: manifestam-se antes dos 3 anos. A electromiografia e a biópsia são normais. Todos os doentes apresentam CK sérico constantemente elevado.
 - Alterações oculares: tortuosidade das artérias retinianas em todos os doentes.
 - Fenómeno de Raynaud, arritmia supra-ventricular e quistos hepáticos: presentes de modo variável.
 - Tortuosidade das artérias retinianas: existe tortuosidade marcada em artérias retinianas de segunda e terceira ordem, com as de primeira ordem e as veias retinianas normais. Os indivíduos afetados apresentam perda transitória visual decorrente de hemorragia retiniana. Desenvolve-se em todos os doentes com HANAC e de forma variável em doentes com porencefalia ou doença cerebral dos pequenos vasos autossômica dominante hemorrágica. O prognóstico visual é excelente.
 - Catarata congênita não sindrômica autossômica dominante - ocorre de forma isolada ou associada a outras anomalias oculares do tipo Axenfeld-Rieger em famílias com porencefalia ou doença cerebral dos pequenos vasos autossômica dominante hemorrágica.

Atualmente está bem estabelecido que estes fenótipos clínicos podem sobrepôr-se: uma correlação genótipo-fenótipo é apenas parcialmente estabelecida. Esta sobreposição de fenótipos levou à proposta do termo "doença relacionada com COL4A1". (34)

Mutação COL4A2 (28):

- Porencefalia familiar autossômica dominante.
- Suscetibilidade aumentada a hemorragia intracerebral.

As mutações do COL4A1 estão associadas a uma severidade fenotípica superior à das mutações COL4A2. Foi estabelecida a hipótese que essa diferença resultaria da estequiometria $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$ do heterotrímero. Uma mutação COL4A2 heterozigótica levará a 50% dos heterotrímeros COL4A1/A2 com péptidos mutados, enquanto que uma mutação heterozigótica do COL4A1 implicará 75% dos heterotrímeros mutados.

A localização da variante patogénica e a sua relação com diferentes domínios funcionais dos péptidos COL4A1/A2 também influencia o resultado clínico: mutações não-glicina dentro da região tripla-hélice e no domínio não-colagénio têm maior probabilidade de ser de baixa penetrância, com alelos de risco para hemorragia intracraniana de início tardio e com bom prognóstico de sobrevivência (um fenótipo diferente das mutações glicina). (33)

Pode-se assim concluir que existe uma variabilidade significativa na expressão clínica de doenças da membrana basal relacionadas com COL4A1 e COL4A2. Nos distúrbios autossómicos dominantes, a variabilidade intrafamiliar constitui a regra e não a exceção. (43)

i. Diagnóstico

O diagnóstico clínico de porencefalia define-se como um defeito cerebral circunscrito em qualquer território das artérias cerebrais, revelado na TC ou na RMN. (36)

A leucomalácia periventricular corresponde ao *hallmark* da porencefalia. (6)

Em casos de porencefalia, com história familiar positiva, pode ser importante testar as mutações do COL4A1 e COL4A2. (44) Nestes casos o diagnóstico estabelece-se se existirem características sugestivas e se identificar uma variante patogénica heterozigótica do COL4A1 ou COL4A2. Para identificar essa variante utilizam-se testes genéticos moleculares, que consistem em examinar o ADN de um doente para a presença da mutação desses genes. (13)

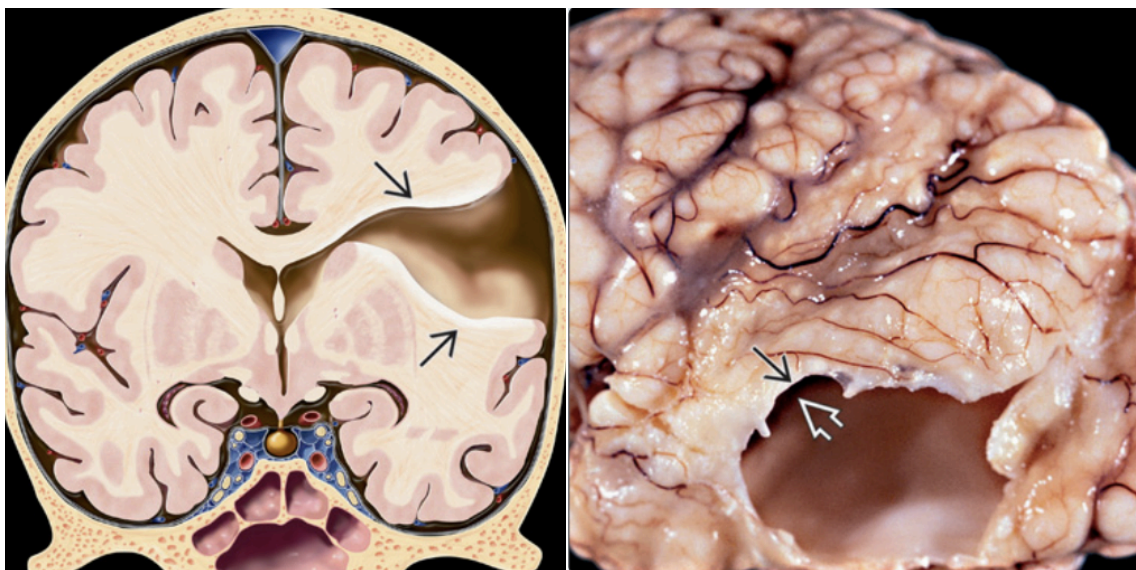


Figura 1. Porencefalia - (Esquerda) Cavidade intra-parênquima, preenchida por LCR, que comunica com o ventrículo lateral esquerdo e o espaço subaracnóideo. Está revestido por substância branca gliótica (setas). (Direita) Cérebro autopsiado com quisto porencefálico no lobo temporal. O quisto estende-se da superfície cerebral (seta preta) ao do corno temporal (seta branca). (7)

Exames Complementares de Diagnóstico

Os exames de diagnóstico mais importantes incluem:

- TC - os quistos porencefálicos surgem como quistos intracranianos com limites bem definidos e acentuação central similar à do LCR. A maioria não causa efeito de massa (excepto se muito extenso - efeito de massa local). Não apresentam realce com contraste nem componentes sólidos. (2,27)
- RMN - corresponde ao exame de eleição. (7) O quisto é bem definido correspondendo, na maioria, a um território vascular. Ele é revestido por substância branca, com ou sem gliose. Nunca é revestido por substância cinzenta e, tipicamente, comunica com os ventrículos e/ou com o espaço subaracnóideo. O conteúdo do quisto é similar ao do LCR em todas as sequências: T1 - baixa intensidade; T2 - alta intensidade; FLAIR - supressão da intensidade do sinal do fluido; DWI - sem restrição da difusão. (27)

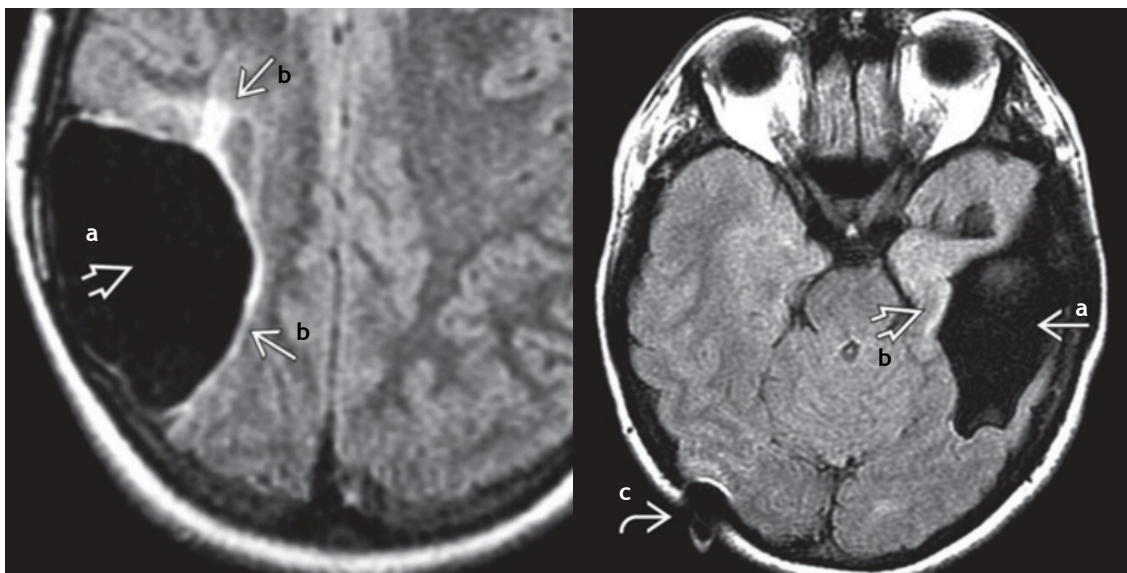


Figura 2. Porencefalia - (Esquerda) FLAIR axial mostra fluido dentro de uma lesão parietal direita que se suprime completamente (a), sendo rodeado de substância branca gliótica hiperintensa (b). (Direita) FLAIR axial revela um defeito parenquimal isointenso ao LCR em todas as sequências (a), associado a gliose da substância branca (b). Em (c) encontra-se um artefacto por *shunt* de ventriculostomia. (7)

Outros exames que podem ser importantes incluem:

- Ecografia - o quisto porencefálico aparece tipicamente como uma área ecogénica de tamanho variável e localização intracerebral (9), que comunica com o ventrículo ipsilateral. (8) A linha média está presente não existindo, normalmente, efeito de massa associado. Algum tecido cortical encontra-se preservado. (9) O quisto é visível a partir do 3º trimestre de gestação na ecografia. (2) Pulu *et al* (9) reportaram que lesões internas da massa cerebral sem evidência de fluxo sanguíneo são indicativas de porencefalia. (9) Apresentações menos típicas incluem quistos pequenos que não comunicam com o sistema ventricular nem com o espaço subaracnóideo. (8)

- EEG - este exame, frequentemente, mostra distribuições generalizadas/bilaterais/difusas de descargas ictais e interictais, podendo não ser suficiente para localizar o foco epiléptico ou mesmo para fazer um diagnóstico de epilepsia focal. (45) Pode apresentar aumento das ondas teta e delta nas áreas circundantes aos locais da lesão. (2) A localização do foco epileptogénico por EEG é difícil nesta patologia devido às diferenças de condutividade elétrica entre o quisto, o córtex atrofico, o LCR, o osso e a pele. De facto, as descargas epileptiformes ictais e/ou interictais no EEG podem ser localizadas contralateralmente à lesão. A razão para tal é desconhecida, mas pode corresponder a uma manifestação de epileptogénese secundária, potencialmente reversível, causada pela interação da lesão inicial e do cérebro em desenvolvimento. (45) O EEG mostra que os paroxismos epilépticos não se localizam sempre nos locais do defeito ou da fenda, o que sugere que a porencefalia extensa é consequência de um insulto destrutivo massivo que afeta outras áreas ou o hemisfério contralateral em desenvolvimento. (24)
- MEG - exame importante na avaliação pré-cirúrgica de indivíduos com epilepsia refratária à terapêutica médica, que permite predizer a zona epileptogénica. Os campos magnéticos, contrariamente às descargas elétricas, são pouco afetados pela diferente condutividade elétrica do cérebro, LCR, crânio e pele. Isto implica que a MEG pode localizar com precisão as fontes de correntes elétricas intraneuronais que contribuem para campos magnéticos extracranianos. Tal é particularmente relevante na presença de várias lesões cerebrais patológicas. As fontes de picos epilépticos na MEG (MEGSS) permitem delinear a extensão da zona epileptogénica adjacente e assimétrica à porencefalia. (45)

De referir que Nelson AS, *et al* (46) sugerem que se forem descobertos incidentalmente quistos porencefálicos frontais, os mesmos devem ser investigados profundamente para a presença de um osteoma que pode não ser visível na RMN standard ou na TC. Um alto nível de suspeita é necessário e as consequências podem ser graves se não tratado.

Vilain C, *et al* (47) referem que a RMN falha em identificar os portadores assintomáticos (47), uma vez que, nem todos os portadores obrigatórios de porencefalia familiar apresentam porencefalia na neuro-imagem (16). No entanto, Breedveld G, *et al* (29) sugerem que lesões da substância branca subcorticais e periventriculares, semelhantes à gliose, estão presentes nesses portadores e podem ajudar à deteção dos mesmos (lesões na substância branca podem ser consideradas uma expressão, talvez até um fator de risco, para mutações COL4A1). Assim, concluímos que, a RMN permite detetar lesões da substância branca que podem ser utilizadas para encontrar portadores assintomáticos, (26) apesar de a imagem cerebral ainda não ser confiável como método definitivo para detetar esses portadores. (2,47)

j. Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial dos quistos porencefálicos é extenso e pode ser feito a partir da imagiologia e/ou dos sinais e sintomas apresentados pelo doente.

Diagnóstico diferencial imagiológico:

- Quisto neuroglial - quisto preenchido por fluído que ocorre no neuroaxis, principalmente no lobo frontal. Apresenta as seguintes características (7):
 - Não comunica com os ventrículos ou com o espaço subaracnóideo.
 - Localizado dentro da substância branca.
 - Benigno, com fronteiras lisas, redondas e bem-definidas.
 - Sem edema ou gliose circundante e sem calcificação.
 - TC: bem definido, baixa densidade e unilocular, sem calcificações ou realce.
 - RMN: T1 hipo e T2 hiperintenso, FLAIR suprime-se (isointenso) e DWI não se restringe.

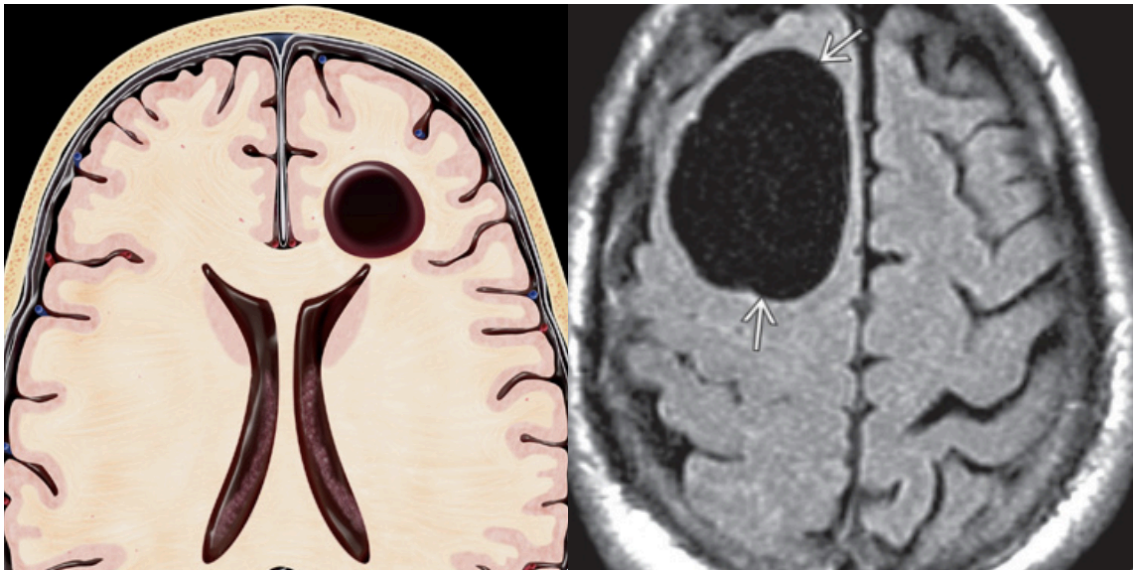


Figura 3. Quisto neuroglial - (Esquerda) Lesão bem delimitada, unilocular, que não comunica com os ventrículos e contém fluído transparente, sendo o cérebro circundante normal. (Direita) RMN FLAIR axial num jovem adulto com cefaleias, que mostra um quisto frontal, similar ao LCR (setas). (7)

- Quisto aracnóide - quisto preenchido por fluído que ocorre na membrana aracnóide cerebral ou espinhal, correspondendo a uma estrutura extra-axial. (14) Apresenta as seguintes características:
 - Revestido por substância cinzenta sem alterações. (2)
 - Assimétrico e com margens recortadas. (7)
 - Mais comum no sexo masculino, prevalência 3-5:1. (7)
 - Bem definido, com uma parede fina e impercetível. (7)
 - Comunica com o espaço subaracnóideo e não comunica com os ventrículos laterais. (7)
 - Apresenta efeito de massa. (8)
 - TC: isodenso com o LCR. (7)
 - RMN: em T1, T2 e FLAIR isointenso com o LCR e não se restringe no DWI. (7)

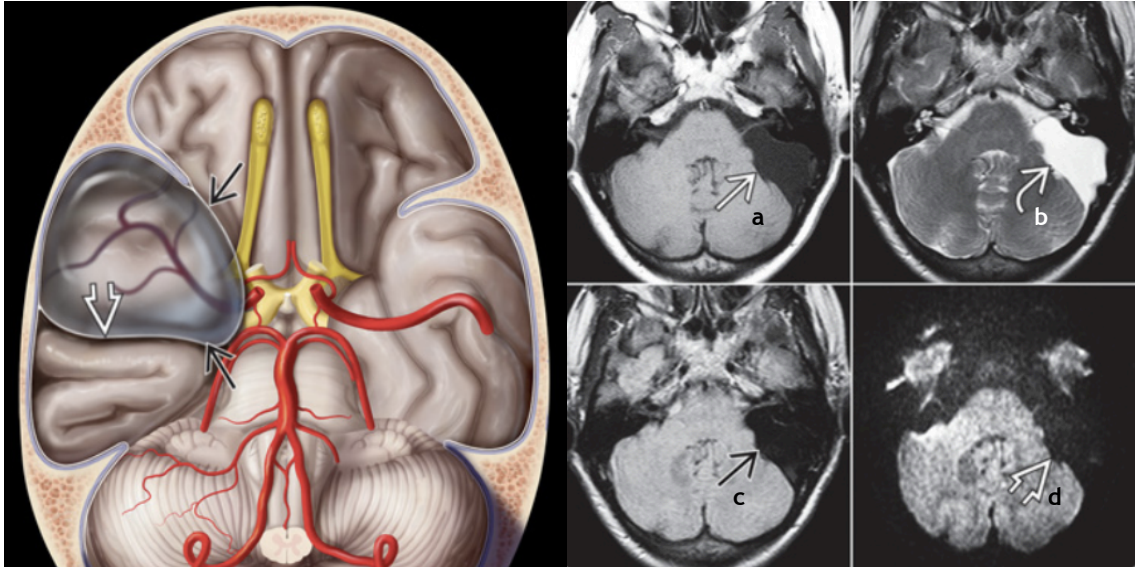


Figura 4. Quisto aracnóide - **(Esquerda)** Quisto aracnóide da fossa craniana média. A aracnóide separa-se (seta preta) e contém o LCR. A fossa média está expandida e o osso mais fino. O lobo temporal está deslocado posteriormente (seta branca). **(Direita)** Imagem composta de um quisto aracnóide da fossa posterior com isointensidade do LCR em T1 (a) e T2WI (b). Suprime-se completamente no FLAIR (c) e não se restringe no DWI (d). (7)

- Quisto endimário - quisto neuroepitelial assintomático. Caracteriza-se por (7):
 - Apresentação em adultos jovens, mais no sexo masculino.
 - Bem definido, pequeno (2 a 3 mm) e de paredes finas.
 - Revestido por células endimárias.
 - Maioria é intra-ventricular, mais frequentemente nos ventrículos laterais.
 - TC: isodenso com o LCR.
 - RMN: isointenso com o LCR em todas as sequências.

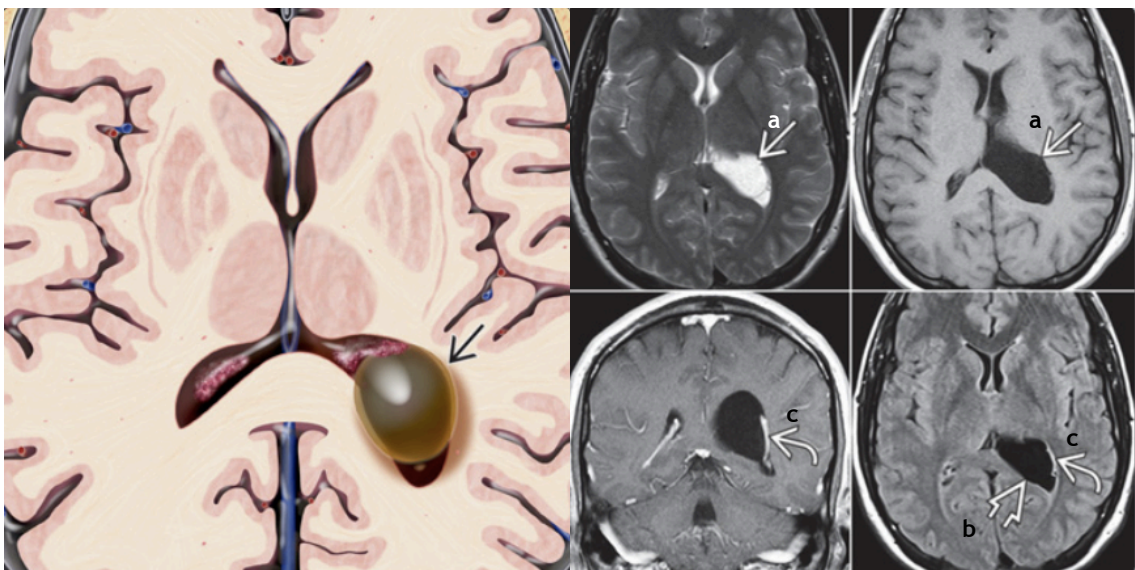


Figura 5. Quisto endimário - **(Esquerda)** Quisto endimário do ventrículo lateral esquerdo (seta) que contém LCR e desloca o plexo coróide circundante. **(Direita)** RM mostra que o quisto endimário se comporta como o LCR em todas as sequências (a), sendo suprimido completamente no FLAIR (b). O plexo coróide (c) circundante está deslocado à volta do quisto. (7)

- Malformação de Dandy-Walker - malformação mais comum da fossa posterior, que comunica com o 4º ventrículo e é caracterizada pela seguinte tríade (7):
 - Hipoplasia do vérmis cerebelar, com rotação cefálica e elevação do mesmo, estando em contacto com a tenda.
 - Dilatação quística do 4º ventrículo extendendo-se posteriormente.
 - Aumento da fossa posterior.

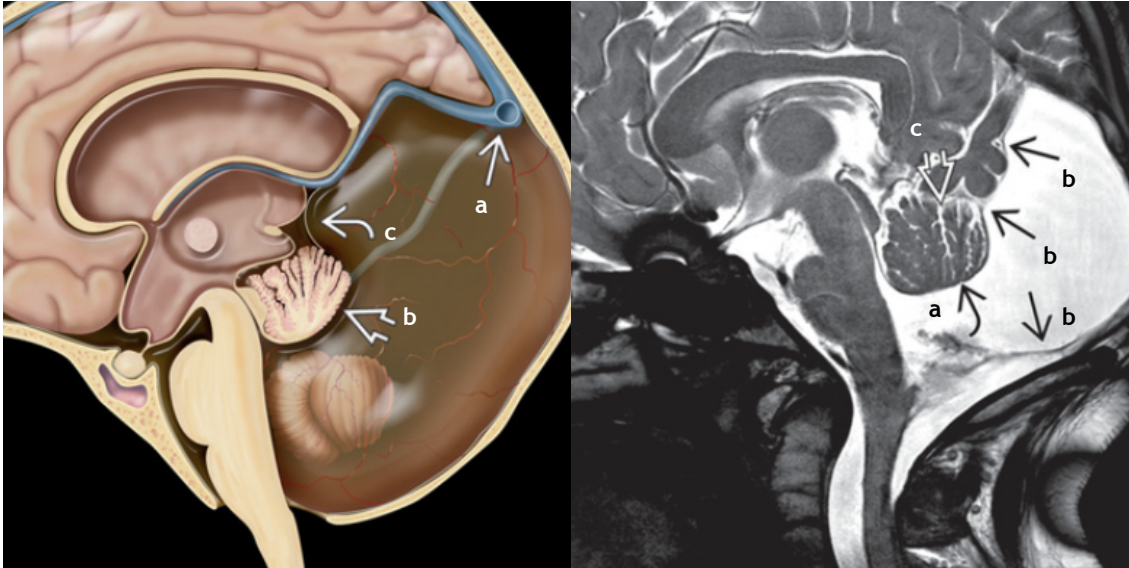


Figura 6. Malformação de Dandy-Walker - (Esquerda) Aumento da fossa posterior, confluência dos seios elevada (a), rotação superior do vérmis cerebelar hipoplásico (b), 4º ventrículo dilatado com paredes finas (c) e hidrocéfalo. (Direita) RM T2DWS mostra um vérmis rodado e hipoplásico (a) e lobulação incompleta vermiana dos lóbulos posteriores (b). A parede quística é pouco visível (c). (7)

- Agenesia do corpo caloso - representa uma anomalia do desenvolvimento *in utero* em que não existe formação do corpo caloso. Resulta de um insulto que ocorre entre as 8 e 12 semanas de gestação. Associa-se a múltiplas anomalias, como síndromes aneuplóides e não-aneuplóides, polimicrogiria, holoprosencefalia, porencefalia, entre outras e a erros inatos do metabolismo. Apresenta como características (7):
 - Quisto preenchido por LCR que se estende cefálicamente a partir do 3º ventrículo.
 - Ventriculos laterais com aparência paralela.
 - Fácies dismórfica, principalmente com hipertelorismo.
 - Colpocefalia - dilatação dos cornos occipitais e porções posteriores dos cornos temporais dos ventrículos laterais.

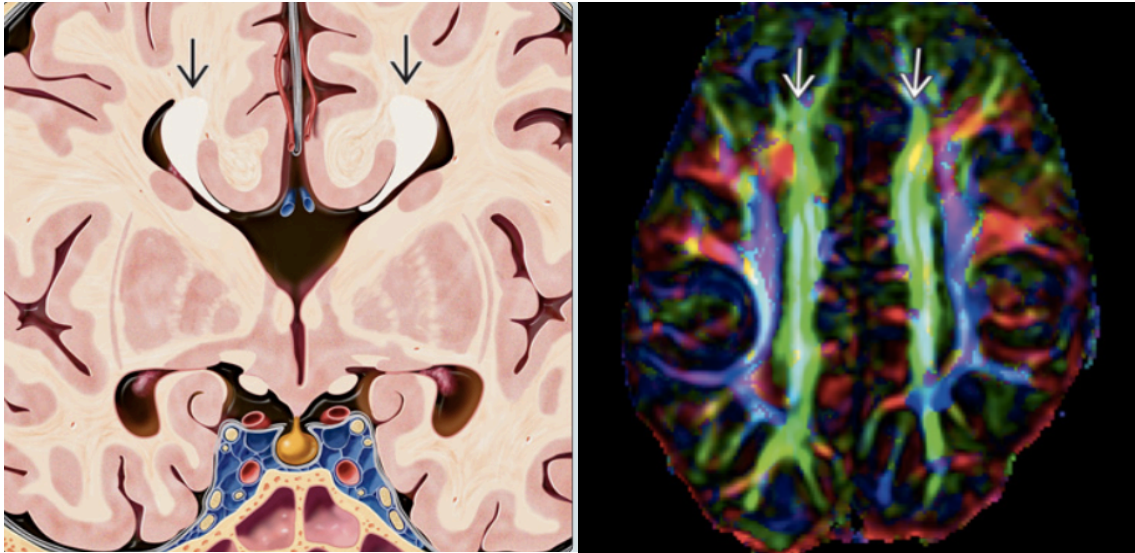


Figura 7. Agenesia do corpo caloso - **(Esquerda)** Perda do corpo caloso transverso e ventrículos laterais separados. A fissura interhemisférica estende-se até ao 3º ventrículo. O feixe de Probst (setas) contém as fibras do corpo caloso redirecionadas. **(Direita)** DTI axial de uma agenesia completa do corpo caloso mostra o feixe de Probst (a verde) como fibras do corpo caloso não cruzadas. (7)

- Distúrbios cefálicos - grupo de distúrbios caracterizados por dano ou desenvolvimento anormal do sistema nervoso central (maioria no período fetal). Os sintomas e severidade variam de acordo com a localização das anomalias. (14) Alguns destes distúrbios incluem:
 - Holoprosencefalia semi-lobar - constitui um tipo de holoprosencefalia (separação neuronal anormal, com falha na separação hemisférica), (2) caracterizado por (7):
 - Divisão incompleta do prosencéfalo - a estrutura base dos lobos cerebrais está presente, mas estes estão fundidos (mais anteriormente e no tálamo) e existe um divertículo parcial cerebral (quisto dorsal).
 - Anomalias faciais ligeiras, como hipotelorismo e lábio leporino.

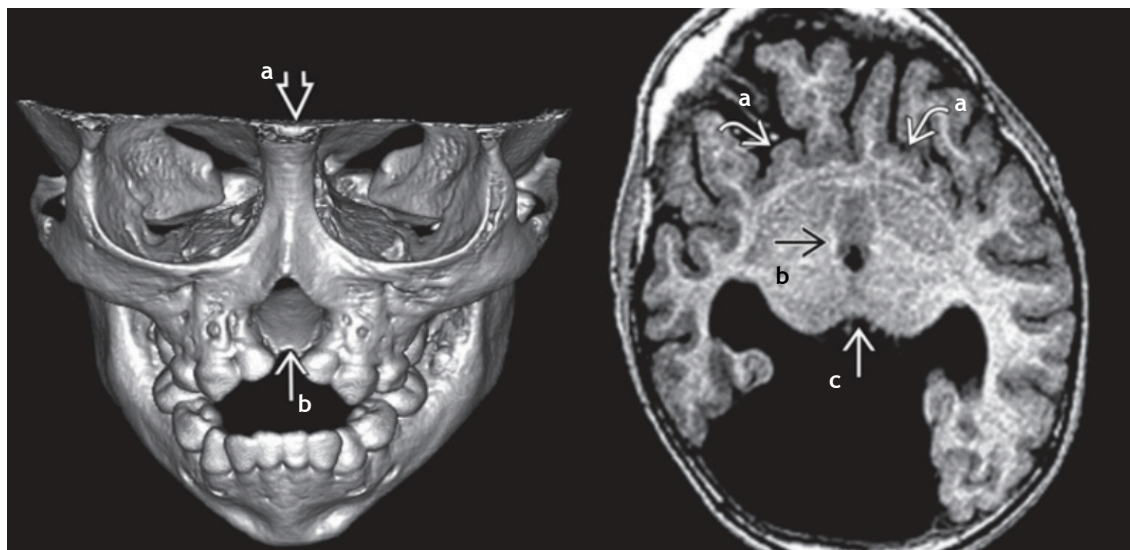


Figura 8. Holoprosencefalia semi-lobar - **(Esquerda)** Reconstrução 3D dos ossos faciais de um recém-nascido com fenda palatina e do palato, com hiperterolismo severo (a) e um defeito da linha média da maxila que se estende para o palato duro e septo nasal (b). **(Direita)** RM T1WI mostra falta de divisão interhemisférica. As fissuras silvianas (a) são antero-mediais devido à hipoplasia frontal. O estriato antero-basal (b) e o tálamo medial (c) não estão divididos e os átrios ventriculares abrem-se para o quisto dorsal. (7)

- Esquizencefalia - quisto preenchido por LCR, que representa uma malformação cerebral verdadeira. Apresenta as seguintes características:
 - › Revestido por substância cinzenta anormal (polimicrogíria). (11)
 - › Resulta de migração neuronal anormal. (7)
 - › Frequentemente associa-se a outras anomalias cerebrais, como displasia septo-óptica, heterotopia da substância cinzenta e ausência do septo pelúcido. (7)
 - › Estende-se da superfície cerebral endimária até à pia-máter. (7)
 - › Divide-se em lábio aberto (as paredes da cavidade estão separadas) e lábio fechado (as paredes estão em aposição). (44)

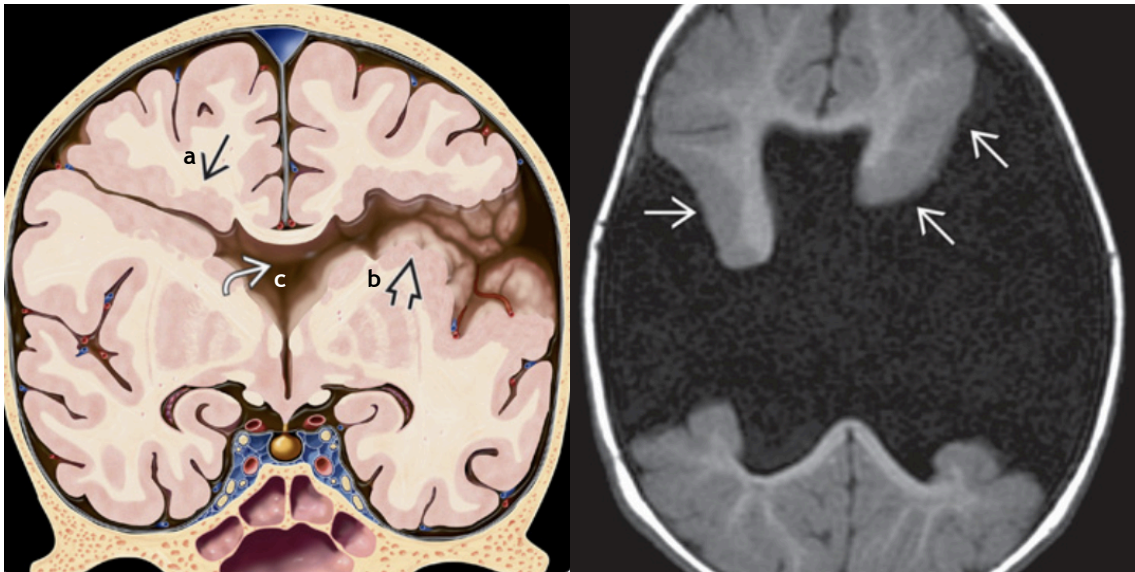


Figura 9. Esquizencefalia - (Esquerda) Esquizencefalia direita de lábio fechado (a) e esquerda de lábio aberto (b), revestidas por substância cinzenta. Existe ausência do septo pelúcido (c). (Direita) RMN T1WI mostra um córtex anormalmente espesso e sem características, que reveste as fendas esquizencefálicas (setas). Ausência do septo pelúcido. (7)

- Hidranencefalia - encefalopatia rara que ocorre *in utero* e corresponde a um processo destrutivo precoce do cérebro em desenvolvimento. Pode ser causada por infeções (toxoplasmose, CMV), oclusão arterial, leucomalácia, necrose cerebral hipóxico-isquémica difusa, entre outras causas. (44) Caracteriza-se por (7):
 - › Ausência completa dos hemisférios corticais e, ocasionalmente, da foice.
 - › Tálamo e fossa posterior preservados.
 - › Córtex e substância branca destruídos e substituídos por quistos preenchidos por LCR e revestidos por leptomeninges.

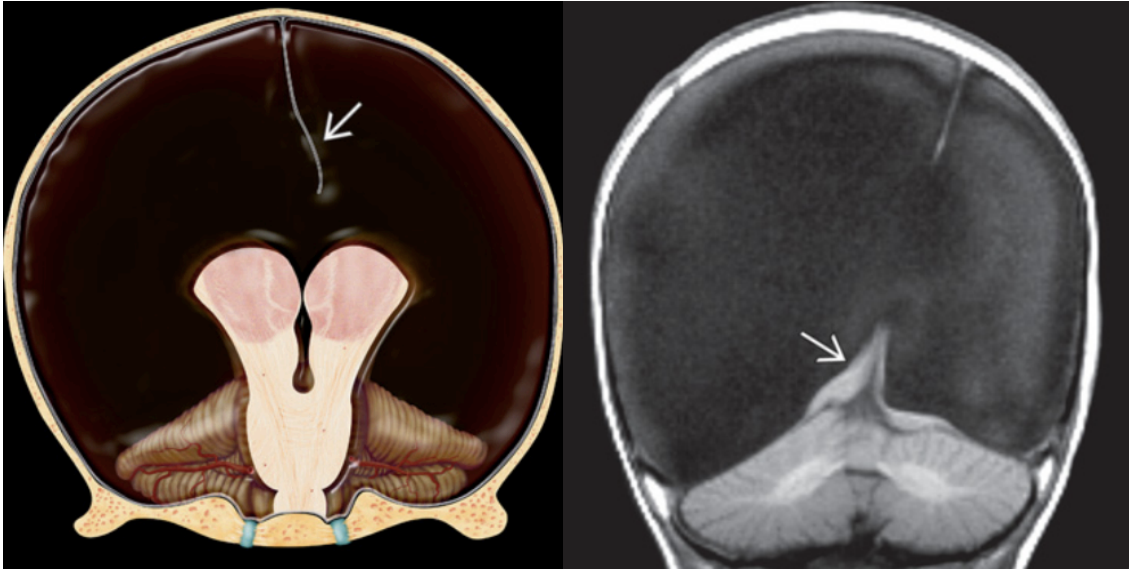


Figura 10. Hidranencefalia - (Esquerda) Os hemisférios cerebrais estão praticamente ausentes, mas o tálamo, tronco cerebral e cerebelo estão intactos. O foice cerebral (seta) parece "flutuar" na caixa craniana rostral preenchida por fluido. (Direita) RM T1 coronal mostra os espaços expandidos, preenchidos por LCR, com quantidades residuais tecido cerebral (seta). (7)

Diagnóstico diferencial por sinais e sintomas:

- CADASIL - constitui um distúrbio genético raro caracterizado por danos dos vasos de pequeno e médio calibre, especialmente os cerebrais. Progredir causando demência. Causado por mutações do gene NOTCH3 localizado no cromossoma 19. (14)
- Doenças relacionadas com COL4A1 - são um grupo de distúrbios raros caracterizados por danos nos pequenos vasos, incluindo os cerebrais. Dois desses distúrbios são importantes no diagnóstico diferencial da porencefalia familiar. (42) São eles:
 - Síndrome HANAC - apresenta envolvimento cerebral (sem porencefalia e com doença dos pequenos vasos) associado a doença sistémica, podendo envolver os rins (apresentação variável), músculos (todos os doentes apresentam CK sérico constantemente elevado) e pequenos vasos oculares (todos os doentes apresentam tortuosidade das artérias retinianas). Também pode apresentar fenómeno de Raynaud, arritmia supra-ventricular e quistos hepáticos. (14,42)
 - Doença cerebral dos pequenos vasos autossómica dominante hemorrágica - caracterizada por sintomas neurológicos, que variam de enxaquecas com aura isoladas até hemiparesia infantil com epilepsia e envolvimento cerebral dos pequenos vasos, mas ausência de quistos porencefálicos. (42)

k. Tratamento

Não existe nenhuma terapêutica específica para a porencefalia. (48) Assim, o tratamento é essencialmente de suporte (incluindo apoio prático, emocional e aconselhamento), sendo individualizado para o doente e a família e dirigido para os sintomas específicos. (14)

Nas crianças as intervenções precoces são importantes para assegurar que elas atinjam o seu potencial máximo de desenvolvimento. (13)

O tempo específico entre consultas varia de acordo com a severidade e o tipo de sintomas. Uma avaliação clínica anual poderá ser suficiente. (42)

Tratamento sintomático e de suporte

O tratamento deve ser sempre individualizado, podendo incluir fisioterapia, terapia da fala, medicação anticonvulsivante e um *shunt* para tratar o hidrocéfalo (apesar da pressão do LCR normalmente não estar aumentada). (14,48)

Epilepsia:

Nos indivíduos com epilepsia refratária, apesar do uso de terapia com múltiplas drogas, existe evidência limitada que esta seja melhor que a monoterapia. Shimizu, *et al* (24) demonstraram que 60 a 70% dos doentes com epilepsia recém-diagnosticada entram em remissão com monoterapia. Se drogas anti-epilépticas inapropriadas e excessivas puderem ser removidas com segurança do regime medicamentoso dos doentes a frequência da epilepsia poderá melhorar. Isto indica que, moderar a politerapia pode ser benéfico na infância e mais tarde. A maioria dos doentes com epilepsia extensa consegue alcançar controlo com monoterapia ou uso de terapia dupla com valproato e outro fármaco anti-epiléptico. (24)

Em casos de epilepsia refratária à terapêutica médica a cirurgia poderá constituir uma opção viável e que promove a melhoria da qualidade de vida. Se a cirurgia constituir a escolha apropriada, é necessário realizar exames complementares de modo a garantir a escolha do melhor procedimento cirúrgico e a obtenção do melhor resultado possível. Para além disso, o estado neurológico também auxilia na determinação do procedimento cirúrgico. (36)

No processo intraoperatório o uso de ECoG permite localizar o córtex epiléptico, mesmo quando múltiplos tipos de epilepsia e anomalias difusas no EEG estão presentes. No entanto, apresenta algumas desvantagens: a gravação é curta, maioritariamente interictal, ocorre sob anestesia e não cobre todo a área cerebral. Assim, é necessário obter e analisar outras informações antes da realização do ECoG intraoperatório, como video-EEG, semiologia e outra informação não-invasiva, de modo a assegurar a compilação da máxima informação relativa à extensão da zona epiléptica. (36)

Outro exame crucial na avaliação pré-cirúrgica é a MEG. As fontes de picos epilépticos na MEG permitem delinear a extensão da zona epileptogénica adjacente e assimétrica à porencefalia. A MEG também permite localizar, com precisão, a área de função motora primária e somatossensorial, fornecendo a relação espacial entre o córtex funcional e áreas epilépticas, direcionando a estratégia cirúrgica. Assim, a cirurgia pode ser planeada com base na relação entre o foco epiléptico, determinado por EEG ictal, interictal e MEGSS interictais, e a localização da área sensoriomotora funcional, determinada pelo MEG pré-cirúrgico. (45)

Existem variados procedimentos cirúrgicos que podem ser realizados em casos de epilepsia refratária à terapêutica médica, nomeadamente:

- Hemisferectomia: constitui o tratamento clássico da epilepsia refratária à terapêutica, secundária à porencefalia e associada a hemiparesia congénita total ou quase-total ou hemianopsia. Estes critérios limitam os doentes elegíveis. (36) O procedimento consiste em lobectomia temporal, resseção do córtex supra-silviano central, desconexão das projeções de substância branca para os lobos frontais e occipitais e calosotomia completa. (22) Kokkinos V, *et al* (49) sugerem que pode ser importante realizar, no pré-cirúrgico, exames como RMNf, RMNf-EEG e DTI, de modo a garantir que não serão candidatos a resseções mais restritas.
- Hemisferectomia parcial ou resseção cortical com excisão multilobar: usada em casos de hemiparesia ligeira com movimento útil de dedos ou campos visuais preservados. Estes procedimentos permitem preservar função motora e campos visuais. (36)
- Lesionectomias, corticotomia epileptogénica focal ou lobectomias: utilizadas em casos em que o quisto porencefálico se associa a epilepsia do lobo temporal ou a epilepsia focal extratemporal. É importante considerar que a área epileptogénica tende a ser superior à área ocupada pelo quisto propriamente dito, pelo que estes procedimentos podem não ser suficientes para eliminar o estímulo epileptogénico. (36)
- Lobectomia temporal: alguns doentes, em que a esclerose hipocampal coexistente com a porencefalia extratemporal, e em que a clínica e o EEG são concordantes com epilepsia com origem no lobo temporal, beneficiaram deste procedimento. No entanto, a maioria acaba por ter de ser submetido a hemisferectomia funcional. (36) A esclerose hipocampal, em associação a porencefalia extra-temporal congénita, é denominada de patologia dual (co-existência de esclerose temporal mesial e lesões extra-hipocampais). Ela ocorre em 31% dos doentes com porencefalia. Na maioria, a atrofia hipocampal é ipsilateral ao quisto porencefálico, mas pode ser bilateral ou mesmo contralateral. A esclerose hipocampal pode ser a causa da epilepsia refratária ao tratamento nestes doentes. Uma via patogénica comum para as duas lesões pode ser possível: a oclusão perinatal da artéria cerebral posterior pode implicar necrose tecidual e cavitação, resultando em porencefalia e isquemia concorrente do hipocampo. Doentes, especialmente crianças, com porencefalia congénita e epilepsia intratável devem ser avaliados precocemente e considerados para lobectomia temporal se a clínica, RMN e EEG apoiarem o diagnóstico de epilepsia com início no lobo temporal. (50)
- Remoção da parede externa do quisto (*uncapping*) ou *uncapping* com fenestração do quisto para o ventrículo lateral e resseção do córtex cerebral gliótico e atrófico circundante ao quisto subcortical: estes procedimentos são realizados em bebés com epilepsia heterogénea associada a porencefalia. No entanto, os resultados não são comparáveis aos obtidos por resseção das áreas epileptogénicas. (36)

Tratamento em casos de mutações COL4A1 e COL4A2

Para além da terapêutica referida acima, é importante considerar que indivíduos com porencefalia familiar apresentam algumas características que exigem atenção particular.

Meuwissen *et al.* (2015) recomendaram a realização de uma avaliação inicial em famílias com a mutação COL4A1, incluindo rastreios neurológicos, oftalmológicos, renais e cardíacos nos portadores da mutação e em familiares de primeiro grau (risco de 50% de ter a mutação). (27) Estes doentes e as suas famílias devem ser acompanhados por um geneticista clínico. (42)

O trauma e a trombofilia podem constituir fatores que influenciam a ocorrência de hemorragia cerebral em indivíduos com mutações COL4A1. Deste modo, sugere-se que famílias em risco de hemorragia cerebral sejam testadas para mutações COL4A1, de modo a auxiliar o aconselhamento e promover cuidados perinatais adicionais para evitar partos traumáticos. (29) Em gravidezes em que o feto está em risco de ter mutações COL4A1 recomenda-se a realização de cesariana para prevenir a lesão vascular cerebral. (42)

O risco de AVC também está aumentado nestas famílias, o que implica a necessidade de controlo adequado da hipertensão arterial. É ainda importante evitar o consumo de tabaco, a participação em atividades físicas que aumentam o risco de trauma crânio-encefálico e o uso de anti-coagulantes. (13)

Na literatura não foram encontradas as mesmas recomendações para a mutação COL4A2.

Aconselhamento genético

Nos casos de porencefalia sem história familiar positiva e sem fatores de risco para um estado de hipercoaguabilidade, o risco de recorrência é muito baixo, pelo que o aconselhamento genético não é recomendado. (48)

Por outro lado, nos casos de porencefalia familiar o aconselhamento genético é importante, devido à penetrância variável com fenótipos múltiplos e diferentes fatores de risco.

O risco para os familiares de um doente com mutações COL4A1 consiste em (42):

- Progenitores - 50% dos indivíduos apresentam um progenitor afetado. 27% dos indivíduos podem apresentar uma variante patogénica *de novo*.
- Irmãos - o risco depende do estado genético dos progenitores, pelo que se um progenitor estiver afetado, o risco para irmãos será de 50%.
- Filhos - cada filho tem um risco de 50% de herdar a mutação.

O planeamento familiar é crucial nestas famílias. O momento ideal para determinar o risco genético e discutir testes pré-natais é antes da gravidez. Também é adequado oferecer aconselhamento genético a adultos jovens afetados ou em risco. (42)

Após a deteção da variante patogénica do COL4A1, o teste pré-natal e o diagnóstico genético pré-implantação numa gravidez de alto risco de doença são opções viáveis. (42)

I. Prognóstico

O prognóstico é pobre na maioria dos casos, sendo que a maioria das crianças morre em poucas semanas ou meses. (2)

O prognóstico não é dependente da causa, mas sim da localização e extensão do quisto. Assim, um doente com porencefalia com defeitos limitados apresenta um neuro-desenvolvimento relativamente normal em comparação com outro doente com porencefalia com defeitos extensos que apresenta um mau neuro-desenvolvimento. (24,40) Crianças com porencefalia apresentam um prognóstico relativo ao neuro-desenvolvimento muito pior que crianças sem alterações cerebrais ecográficas. (51)

Sherlock R, *et al* (51) avaliaram os resultados a longo prazo em neonatos com porencefalia e concluíram que, em todas as idades, os casos tiveram uma performance pior que os controlos em todos os parâmetros avaliados (paralisia cerebral e disfunção cognitiva, visual, auditiva ou de aprendizagem) e também uma taxa superior de disfunção global. A função cognitiva avaliada nos casos diminuiu significativamente dos 4 meses aos 8 anos. A avaliação posterior das trajetórias do desenvolvimento ao longo do tempo demonstrou um padrão diferente entre casos e controlos, com um maior declínio das pontuações cognitivas para casos. A trajetória de desenvolvimento ao longo do tempo é importante para o aconselhamento dos pais. (51)

Sherlock R, *et al* (51) apresentam evidências de Picciolini O, *et al* que reportam que os resultados das avaliações em bebés aos 3 meses predizem as pontuações aos 36 meses. (51)

Apesar dos indivíduos com porencefalia apresentarem uma ou mais disfunções e serem significativamente diferentes dos controlos, os sobreviventes com esta patologia tendem a ser doentes de ambulatório, ir à escola, auxiliar em casa com tarefas, ter trabalho remunerado, sendo pouco provável que estejam envolvidos em comportamentos de risco. (51)

Nos casos de porencefalia familiar a existência de um meio confiável de deteção de portadores assintomáticos é essencial para o aconselhamento genético efetivo. Atualmente, este teste não está disponível, mas o mapeamento genético da porencefalia poderá trazer novas perspetivas. (47)

2. Caso Clínico

a. Apresentação

Identificação

Nome: P. J.

Idade: 85 anos (Data de Nascimento: 03/02/1932).

Sexo: Feminino.

Raça: Caucasiana.

Naturalidade: Guarda.

Residência: Lar de Santo António de Pinhel.

Data da colheita da história: 24/03/2017.

Motivo da ida à consulta de Neurologia

Encaminhada do centro de saúde de Pinhel por cefaleias e alterações da TC-CE.

História da doença

P. J., de 85 anos de idade, foi encaminhada para a consulta externa de neurologia do HSM, Guarda, pelo médico assistente do centro de saúde de Pinhel, a 6 de Maio de 2005, por um quadro de cefaleias holocranianas, de longa duração, estudadas por um TC-CE que revelou "dilatação do corno occipital direito, com sinais de tensão. Não se define com segurança nenhum quisto intra-ventricular, nem há alterações significativas após contraste, mas a configuração do corno occipital sugere fortemente a existência de quisto intra-ventricular, eventualmente do plexo coróide. Verifica-se também lesão hipodensa estriato-capsular esquerda, devendo corresponder a enfarte profundo antigo. Sem outras alterações." A doente apresentava ainda um quadro depressivo profundo.

Pelo quadro apresentado iniciou seguimento na consulta externa de neurologia do HSM.

Em Novembro de 2007, a doente referiu agravamento do quadro de cefaleias, apesar da medicação. Repetiu a TC-CE (anexo 2.a) para excluir aumento de volume do quisto, tendo esta revelado "alargamento localizado do trígono e corno occipital direitos, regiões onde o ventrículo mede cerca de 4cm de diâmetro - pode tratar-se de dilatação porencefálica secundária a lesão clástica antiga ou, mais provavelmente, alargamento pela presença de quisto neuroepitelial."

Há um intervalo em que não tem seguimento em neurologia por não haver médico disponível.

Em Junho de 2012, a doente muda de neurologista, tendo sido realizada nova TC-CE por manter as queixas de cefaleias holocranianas, com aumento progressivo da intensidade, acompanhadas por náuseas e vômitos, que impossibilitavam a realização de atividades da vida diária e para controlo do quisto presente. Nesta destaca-se (anexo 2.b) "estrutura quística adjacente ao átrio ventricular direito, não se conseguindo determinar se tem comunicação com o conteúdo intra-ventricular. Arredondada, de limites bem definidos, estendendo-se até à substância branca profunda parietal esquerda, rodeada de discreta hipodensidade. O efeito de massa é pouco significativo apesar do volume da lesão. Deve corresponder a uma lesão antiga com alguma tensão mas sem importante compressão estrutural - porencéfalo ou, menos provavelmente, volumoso quisto neuroepitelial. Existe alargamento do átrio ventricular adjacente por dificuldade de drenagem local mas sem sinais de hidrocefalia descompensada." Na primeira consulta foi medicada com protiadene® (cloridrato de dosulepina) 75 mg id, medipax® (clorazepato dipotássico) 5 mg id, beta-histina 24 mg id, omeprazol 20 mg id e sibelium® (cloridrato de flunarizina) 5 mg id. Com a toma da medicação melhorou.

Foi sugerida consulta de neurocirurgia mas a doente recusou.

Em Outubro de 2013, volta à consulta por novo agravamento do quadro de cefaleias. Acrescentou-se o ibuprofeno 600 mg em SOS, à medicação anterior.

Em Fevereiro de 2014, retorna à consulta por um quadro confusional, sem cefaleias, associada a humor lábil e depressivo. Ao exame neurológico apresentava perda de reflexos posturais, sem aparente alteração da sensibilidade, com Romberg instável sem queda preferencial. O plano terapêutico proposto consistiu em fisioterapia da marcha, revisão da incontinência urinária e consulta de psiquiatria. Abandonou a consulta tendo ido viver com a filha em Lisboa.

Em Setembro de 2016 regressa à consulta de Neurologia no HSM, após ter sido "seguida por 2 anos pelo médico assistente em Lisboa" (*sic*). Vem com diagnóstico, por parte do Hospital Tondela Viseu, de um volumoso prolactinoma na asa do esfenóide, com invasão da sela turca, associado a perda de visão à esquerda e visão à direita de 1/10. Pela idade da doente não foi realizada cirurgia ou radioterapia, tendo realizado tratamento conservador com cabergolina 0,5 mg. Nessa consulta iniciou deflazacorte 6 mg 2id e realizou RMN-CE (anexo 2.c) que mostrou "volumosa lesão expansiva centrada no corpo do esfenóide, ocupando o seio esfenoidal e a sela turca e ainda com extensão para as células etmoidais posteriores, para os seios cavernosos, para a cisterna supressellar e para a cisterna pré-óptica. A lesão mede 36x34mm no plano axial e 28mm de dimensão vertical. A face superior da lesão contacta a região anterior do quiasma óptico, sem compressão dos nervos ópticos. Verifica-se ainda alargamento assimétrico do trígono ventricular direito, provavelmente por quisto aracnóide intraventricular, menos provavelmente por dilatação porencefálica secundária a lesão clástica antiga."

Motivo de seguimento na consulta de Neurologia

Estudo e vigilância do quisto intra-ventricular e das cefaleias.

Antecedentes Pessoais

Doenças da infância

- Não consegue precisar doenças da infância.

Doenças do adulto

- Síndrome depressivo crónico, marcado.
- Cataratas bilaterais, com cegueira à esquerda e diminuição da acuidade visual à direita.
- Hipoacusia marcada bilateralmente.
- Bronquite asmática.
- Gastrite.
- Hérnia do hiato.
- Incontinência urinária.
- Leucoencefalopatia isquémica.
- Prolactinoma na asa do esfenóide, com invasão da sela turca.
- Quistos renais peri-centimétricos bilaterais.

Cirurgias e internamentos anteriores

- Internamento no serviço de neurocirurgia do Hospital Tondela Viseu, entre Julho e Setembro de 2016, para decisão terapêutica sobre prolactinoma da asa do esfenóide, com invasão da sela turca.
- Biópsia transnasal da lesão esfenoidal a 26 de Julho de 2016.

Acidentes/Traumatismos

- Nega acidentes ou traumatismos de relevo, incluindo quedas.

Medicação Habitual

- Omeprazol, 20 mg id em jejum.
- Pravastatina, 20 mg id, ao jantar.
- Deflazacorte, 30 mg, 1/2 comprimido id, ao pequeno-almoço.
- Cloridrato de amitriptilina, 25 mg id, ao jantar.
- Clorazepato dipotássico, 5 mg, id, ao deitar.
- Sertralina, 50 mg id, ao pequeno-almoço.
- Clozapina, 25 mg id, ao deitar.
- Donepezilo, 10 mg id, ao jantar.
- Cabergolina, 0,5 mg id, às quartas-feiras e sábados.

Imunizações, Transfusões e Alergias

- Apresenta o plano nacional de vacinação atualizado. Nega reações adversas.
- Nega transfusões sanguíneas.
- Nega alergias.

Hábitos e Viagens

- Nega hábitos tabágicos e alcoólicos.
- Nega consumo de substâncias psicotrópicas.
- Nega exposição a doenças contagiosas e residência em ambientes tropicais, no último ano.

Antecedentes Familiares

Pai: nega doenças relevantes ou similares.

Mãe: nega doenças relevantes ou similares.

Marido: nega doenças relevantes ou similares.

Filha: nega doenças relevantes ou similares.

Filho: nega doenças relevantes ou similares.

História Sócio-epidemiológica:

Doente residente no Lar de Santo António de Pinhel, viúva, com o 1º ano de escolaridade.

Queixas da doente à minha observação no dia 24/03/2017

Astenia.

Alterações do sono.

Cefaleias holocranianas intensas, associadas a náuseas, sem vômitos.

Perda da visão à esquerda e diminuição significativa à direita.

Diminuição marcada da audição bilateralmente.

Obstrução nasal, acompanhada por rinorreia de coloração amarela.

Dores nos seios maxilares e frontais.

Tosse, com expectoração esverdeada, com raias de sangue.

Desconforto torácico com os movimentos respiratórios, principalmente à inspiração profunda.

Nega outras queixas ou alterações.

Exame objetivo

Avaliação Somatométrica

- Doente do sexo feminino, 85 anos, 51 kg de peso e 145 cm de altura, com IMC de 24,3.

Parâmetros Vitais

- Tensão arterial: 130/75 mmHg.
- Frequência Cardíaca: 65 bpm.
- Frequência Respiratória: 15 rpm.
- Temperatura timpânica: 36,8°C.

Estado Geral

- A doente apresenta um bom estado geral e nutricional.
- Encontra-se consciente, orientada e colaborante.
- Deambula com dificuldade, necessitando de ajuda.

Pele e Fâneros

- Pele e mucosas coradas e ligeiramente desidratadas. Acianóticas e anictéricas.
- Implantação pilosa normal, sem áreas de alopecia.
- Verifica-se a presença de múltiplos nevos em toda a superfície corporal.
- Não se verifica edema do tecido subcutâneo.
- Não se verificam feridas, cicatrizes e tumefações.
- Não se verificam equimoses, dermatoses, petéquias, urticária, infeções cutâneas, exantemas, estrias e acantose nigricans.
- Não se verificam alterações do sistema piloso e das unhas.
- Não se verificam sinais confluentes com fenómeno de Raynaud.

Sistema linfático

- Sem gânglios palpáveis em todos os grupos ganglionares.

Cabeça

- Crânio: conformação e dimensão normais e simétrico. Sem alterações aparentes.
- Face: simétrica e com boa mobilidade, sem edema, lesões, cicatrizes ou deformações. Fáceis incharacterística.
- Olhos: implantação normal, com ptose e oftalmoparésia à esquerda, sem outras alterações visíveis. Cílios e supracílios sem alterações. Escleróticas anictéricas. Pupilas anisocóricas com pupila esquerda maior que pupila direita e isorreactivas. Sem exsudados ou derrames. Não se realizou fundoscopia.
- Nariz: pirâmide nasal normal, simétrica e sem desvios do septo nasal. Seios perinasais dolorosos. Presença de rinorreia e ausência de epistáxis.
- Ouvidos: pavilhões auriculares simétricos, com configuração e implantação normais e corretamente alinhados, sem lesões visíveis. Sem otorreia, otorragia ou otalgia.

Hipoacusia marcada bilateralmente. Região mastóide dolorosa à palpação. Não foi realizada otoscopia.

- Boca: mucosa hidratada e corada, sem aftas ou vesículas, com comissuras labiais simétricas, coradas e sem lesões. A língua encontra-se centrada, seca e sem exsudados, com movimentos conservados e simétricos, sem atrofia ou fasciculações. Gengivas sem hemorragias ou exsudados. Sem peças dentárias na arcada superior e inferior, usando prótese dentária. Orofaringe sem alterações.

Pescoço

- Inspeção: Pescoço de altura intermédia, simétrico, sem cicatrizes. Mobilidade passiva e ativa conservada em todos os sentidos e sem dor ou massas visíveis. Sem ingurgitamento jugular.
- Palpação: Pulso carotídeo palpável, amplo, rítmico, com frequência cardíaca de 65 bpm e simétrico bilateralmente. Sem massas ou frêmitos palpáveis. Traqueia centrada. Tiróide centrada, sem dor à palpação, de dimensões e consistência normais, sem nódulos palpáveis e sem frêmitos. Tônus muscular diminuído.
- Auscultação: Sem sopros.

Tórax

- Inspeção: Tórax de conformação normal, simétrico, com pilosidade normal, sem deformações. Movimentos respiratórios tóraco-abdominais de amplitude normal, rítmicos, simétricos e sem tiragem, com frequência de 15 rpm. Sem rede venosa superficial, massas ou lesões cutâneas visíveis. Com mamilos de implantação normal, sem secreções aparentes e com retração do mamilo esquerdo.
- Palpação: Transmissão das vibrações vocais diminuída bilateralmente. Com mobilidade e expansibilidade normais em ambos os hemitóraxes. Sem dor, enfisema subcutâneo, massas ou frêmitos. Sem alterações da elasticidade ou resistências torácicas.
- Percussão: Som claro pulmonar diminuído e simétrico em ambos os hemitóraxes.
- Auscultação cardíaca: S1 e S2 audíveis, normofônicos, rítmicos, com frequência de 65 bpm. Sem sopros ou extra-sons audíveis.
- Auscultação pulmonar: Murmúrio vesicular presente e simétrico em ambos os hemitóraxes, com roncos e ferveores bilaterais, sem aumento do tempo expiratório e com frequência respiratória de 15 rpm.

Abdómen

- Inspeção: Abdómen globoso, simétrico e sem sinais inflamatórios. Móvel com os movimentos respiratórios e sem peristaltismo intestinal visível. Sem rede venosa superficial visível. Pilosidade normal. Cicatriz umbilical centrada, sem herniação ou sinais inflamatórios. Ausência de cicatrizes cirúrgicas.
- Auscultação: Ruídos hidro-aéreos presentes nos 4 quadrantes. Ausência de sopros vasculares.
- Percussão: Sem alterações. Murphy renal bilateral negativo.

- Palpação: Abdómen indolor à palpação superficial e profunda nos 4 quadrantes. Sem organomegalias ou massas palpáveis. Sem sinais de irritação peritoneal. Blumberg e Murphy vesicular negativos.

Região Perineal e Genitais Externos

- Pulsos femorais palpáveis, rítmicos, amplos e simétricos.
- Genitais e região anorrectal não avaliados, por não se reunirem condições de privacidade.

Membros

- Superiores: diminuição das massas musculares e mobilidade articular reduzida bilateralmente. Ossos longos não dolorosos à palpação. Ausência de tumefações, massas, úlceras, rede venosa superficial ou pulsações anormais. Não se detetam edemas, cianose, sinais inflamatórios ou diferença de temperatura entre os membros. Sem hipocratismo digital ou alterações ungueais. Não se palpam pontos dolorosos ou adenomegalias. Pulsos radiais palpáveis, rítmicos, amplos e simétricos. Articulação do ombro esquerdo dolorosa à mobilização, sem outros sinais inflamatórios. Articulações dos dedos das mãos deformadas bilateralmente, sem sinais inflamatórios, consistente com artroses múltiplas.
- Inferiores: diminuição das massas musculares e mobilidade articular reduzida bilateralmente. Ossos longos não dolorosos à palpação. Não se observam úlceras, pulsações anormais, cianose ou edemas periféricos. Sem hipocratismo digital ou alterações ungueais. Pulsos femorais e popliteus palpáveis, rítmicos, amplos e simétricos. Pulsos pediais palpáveis, rítmicos, pouco amplos e simétricos. Articulações das ancas e dos joelhos ligeiramente dolorosas à mobilização, sem outros sinais inflamatórios, consistente com artrose.
- Coluna vertebral: sinais de cifose dorsal ligeira.

Exame neurológico

- Doente consciente, colaborante, orientada no espaço, no tempo e em relação a si.
- Capacidade cognitiva e atenção sem alterações.
- Mini-Mental: pontuação de 25/30, por errar 3 perguntas na secção "orientação", 1 na secção "atenção e cálculo" e 1 na secção "evocação".
- Discurso: coerente e adequado, com boa articulação verbal.
- Equilíbrio:
 - Romberg com olhos abertos: instável e com base alargada, mas sem queda.
 - Romberg com olhos fechados: instável, com queda não preferencial.
- Marcha: marcha de pequenos passos e cautelosa.
- Motricidade:
 - Motilidade activa: hipocinética.
 - Tónus muscular:
 - Palpação: indolor, com diminuição da massa muscular em todos os membros. Diminuição ligeira do tónus em todos os segmentos avaliados.

- Movimentos passivos: movimentos de amplitude diminuída, que oferecem alguma resistência à mobilização, por degenerescência articular.
- Força muscular:
 - Manutenção postural:
 - Manobra de Barré de membros superiores: força diminuída (4/5).
 - Manobra de Barré de membros inferiores e de Mingazinni: força diminuída (4/5).
 - Prova de oposição de força: força diminuída contra resistência, com fadiga nos grupos musculares avaliados, bilateralmente (4/5).
- Reflexos osteotendinosos dos membros:
 - Bicipitais: +
 - Radiais: +
 - Tricipitais: +
 - Rotulianos: +
 - Aquilianos: 0
- Reflexos cutâneos:
 - Abdominais profundos: 0
 - Cutâneo-plantares: em flexão bilateralmente.
- Coordenação motora:
 - Prova índex-nariz: apropriada.
 - Prova índex-índex: apropriada.
 - Diadococinesia: bradicinético, mas com coordenação mantida.
- Ausência de movimentos ou contracções musculares involuntárias (tremor, tiques, coreia, atetose, balismo, espasmo, convulsões, mioclonias e fasciculações).
- Função sensitiva: não avaliada por ausência de queixas por parte da doente.
- Nervos Cranianos:
 - NC II:
 - Acuidade visual: perda de visão à esquerda, com visão à direita de 1/10.
 - Campos visuais: não avaliados.
 - Fundoscopia: não realizada.
 - NC III, IV e VI:
 - Motilidade intrínseca: pupilas anisocóricas, com esquerda maior que direita e isorreactivas. Diminuição ligeira do reflexo de acomodação bilateralmente.
 - Motilidade ocular extrínseca: midríase, ptose e oftalmoparésia à esquerda (alteração do NC III esquerdo), sem lateralização motora.
 - NC V:
 - Porção motora: masséter, temporal e pterigóides com força mantida e simétrica.
 - NC VII:
 - Simetria facial mantida e movimentos faciais preservados.
 - NC IX e X:
 - Reflexo de vômito conservado.
 - Deglutição coordenada, sem sinais de engasgamento.
 - Úvula centrada.

- NC XI:
 - Massas musculares do trapézio e do esternocleidomastoideo simétricas, mas ligeiramente diminuídas, com tónus, movimento e força diminuídos, bilateralmente, não valorizáveis de acordo com a idade e a patologia da doente.
- NC XII:
 - Língua na linha média, sem fasciculações, com movimentos mantidos e simétricos.
- Sinais Meníngeos ou de irritação radicular: Ausentes.

Lista de Problemas clínicos

- Tosse e desconforto torácico com a respiração.
- Oftalmoparésia esquerda.
- Cataratas bilaterais com cegueira à esquerda e acuidade visual marcadamente diminuída à direita (1/10).
- Hipoacusia marcada bilateralmente.
- Cefaleias holocranianas intensas.
- Depressão crónica em doente muito apelativa.
- Osteoartrose.

Lista de Problemas imagiológicos

- Leucoencefalopatia isquémica.
- Prolactinoma na asa do esfenóide, com invasão da sela turca.
- Quisto cerebral.

Resumo da história e do exame objectivo

Doente do sexo feminino, de 85 anos de idade, seguida na consulta de Neurologia do HSM, por um quadro de cefaleias holocranianas de longa duração, associadas a um quisto intraventricular. A doente manteve seguimento na neurologia com agravamento progressivo das cefaleias. Ao longo do seguimento realizou:

- TC-CE 2007 - "alargamento localizado do trígono e corno occipital direitos", colocando-se a hipótese de porencefalia secundária a lesão clástica antiga ou de quisto neuroepitelial.
- TC-CE 2012 - "estrutura quística adjacente ao átrio ventricular direito", com diagnóstico diferencial entre porencéfalo ou volumoso quisto neuroepitelial.

Em Julho de 2016 iniciou um quadro de perda de visão à esquerda, que levou ao diagnóstico de um prolactinoma na asa do esfenóide com invasão da sela turca, apenas com indicação para tratamento conservador com cabergolina. A RMN-CE revelou ainda "alargamento assimétrico do trígono ventricular direito", colocando-se as hipóteses de quisto aracnóide intraventricular ou porencefalia secundária a lesão clástica antiga.

Ao exame objetivo a doente apresentava sinais e sintomas compatíveis com uma infeção do trato respiratório, para além de alterações do NC III (ptose, oftalmoparésia e midríase), hipoacusia marcada bilateral e perda da acuidade visual possivelmente secundárias ao prolactinoma.

b. Discussão

A lesão quística descrita apresenta as seguintes características:

- Arredondada, de limites bem definidos e extensa.
- Estende-se na substância branca profunda parietal esquerda.
- Rodeada de ligeira hipodensidade.
- Discreto efeito de massa, apesar do volume da lesão.
- Adjacente ao átrio do ventrículo direito, com alargamento do mesmo, sem sinais de hidrocefalia descompensada.

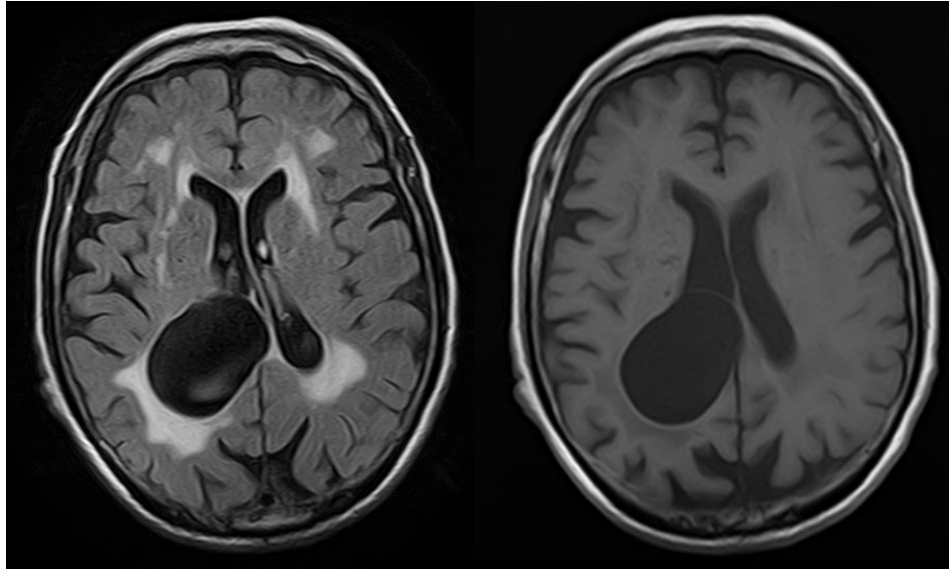


Figura 11. RMN-CE da doente em estudo - Lesão bem definida, arredondada, na região ventricular direita, de grande volume e com ligeiro efeito de massa. Rodeada de hipodensidade.

Com base nessas informações foram colocadas as seguintes hipóteses de diagnóstico:

- Quisto porencefálico:
 - A favor: lesão preenchida por fluído, apresenta apenas um discreto efeito de massa apesar do tamanho, é bem definida, adjacente ao ventrículo, estende-se na substância branca (o que pode significar que é coberta pela mesma), estrutura extensa.
 - Contra: a idade da doente no momento de início das queixas, não existem fatores de risco presentes na história pregressa que apontem para um dos mecanismos da porencefalia, não está descrita gliose.
- Quisto neuroepitelial (quisto ependimário):
 - A favor: lesão preenchida por fluído e bem delimitada.
 - Contra: estrutura extra-ventricular e extensa, sexo feminino, idosa.
- Quisto aracnóide:
 - A favor: quisto preenchido por fluído e bem definido, estrutura extensa.
 - Contra: estrutura extra-axial, de margens lisas, com ligeiro efeito de massa, revestido por substância cinzenta, sexo feminino.

Diagnóstico Definitivo

Com base nas informações acima apresentadas e, tendo em conta que a porencefalia corresponde a um diagnóstico imagiológico, não podemos concluir com certeza qual o

diagnóstico definitivo da lesão que a doente apresenta na região do trígono e do corno occipital direitos. Para tal era importante que os relatórios (presentes em anexo e apresentados acima) respondessem às seguintes questões:

- É intra ou extra-axial (intra ou extra-parênquima)?
- Comunica com o espaço subaracnóideo ou com os ventrículos?
- Qual o revestimento da lesão: substância branca ou cinzenta?
- Está circundada por gliose?

Estratégia de seguimento e Plano Terapêutico

Uma vez que não se pode definir com certeza a patologia da doente o seguimento da mesma deve ser cuidado. O plano terapêutico proposto consiste em:

- Imediato:
 - Realizar raio-X do tórax, pelos sintomas respiratórios.
 - Encaminhar a doente para o serviço de urgência para realização de análises de controlo e para tratamento do quadro respiratório.
- Curto-prazo:
 - Encaminhar a doente para uma consulta de otorrinolaringologia para avaliação da acuidade auditiva.
 - Encaminhar a doente para uma consulta de oftalmologia para avaliação das cataratas.
 - Recomendar o início de aulas de hidroginástica da terceira idade para melhoria das queixas decorrentes das artroses.
- Médio-prazo:
 - Realização de TC-CE anualmente:
 - Vigiar o crescimento do quisto e do prolactinoma.
 - Vigiar surgimento de efeito de massa.
 - Vigiar desenvolvimento de hidrocéfalo.
 - Consulta de neurologia bi-anual:
 - Vigiar sintomas e sinais de alarme - sinais de hipertensão intra-craniana, convulsões, alterações de consciência, perda de visão total, parésias ou plegias.
 - Controlar cefaleias.
 - Vigiar prolactinoma.
 - Manter a medicação atual.
 - Consulta de neurocirurgia para avaliação do quisto, se surgir hidrocefalia com necessidade de colocação de *shunt*.

Prognóstico

O quisto aparenta ter uma evolução lenta, sem grandes alterações desde a sua deteção em 2005. Podemos assim assumir que se trata de uma lesão benigna, que não afeta a esperança média de vida da doente, nem a sua qualidade de vida.

Capítulo III: Conclusões

A porencefalia é um distúrbio raro que se define como uma anomalia do sistema nervoso central caracterizada por cavidades ou quistos preenchidos por LCR, de tamanho variável, no parênquima cerebral, que se associam a hemorragias e isquemia.

Etiologicamente divide-se em congénita ou adquirida e classifica-se em esporádica ou hereditária, sendo a maioria dos casos esporádicos.

A idade de início, os sintomas específicos, a progressão e a severidade da doença variam de indivíduo para indivíduo e dentro da mesma família e dependem da localização exata e do tamanho das lesões, existindo assim um amplo espectro de apresentações clínicas.

O diagnóstico de porencefalia é imagiológico, sendo a tomografia computadorizada e a ressonância magnética nuclear os exames complementares mais importantes na sua avaliação. Em casos com história familiar positiva é importante testar para mutações do COL4A1 e COL4A2.

Não existe uma terapêutica específica para a porencefalia, sendo o tratamento essencialmente de suporte.

O prognóstico é pobre na maioria dos casos, não sendo dependente da causa, mas sim da localização e extensão da lesão.

No caso clínico apresentado não foi possível estabelecer um diagnóstico definitivo da lesão apresentada pela doente, uma vez que os dados fornecidos pelos relatórios dos exames complementares de diagnóstico não continham a informação necessária para tal conclusão. Mantém-se assim um diagnóstico diferencial entre 3 patologias: quisto porencefálico, quisto aracnóide e quisto ependimário (neuroepitelial).

Com base na revisão bibliográfica realizada, podemos concluir que a terminologia utilizada na literatura tende a causar alguma confusão. Após análise de múltiplos estudos, e de acordo com os últimos artigos publicados sobre o tema, concluímos que a porencefalia se desenvolve após um insulto que ocorre depois da migração neuronal, pelo que o córtex cerebral tem um desenvolvimento normal e os circuitos neuronais circundantes estão relativamente intactos, permitindo assim distingui-la da esquizencefalia, que ocorre antes dessa migração, sendo rodeada de matéria cinzenta anormal e associada a outras alterações. Para além disso, podemos ainda concluir que para o diagnóstico diferencial da porencefalia com outras lesões quísticas, preenchidas por fluído similar ao líquido cefalorraquidiano, é crucial esclarecer certas características imagiológicas da lesão, nomeadamente se a mesma é extra ou intra-axial, se apresenta comunicação com os ventrículos e/ou espaço subaracnóideo, se o tecido cerebral circundante está alterado (gliose, polimicrogiria, paquigiria, entre outras alterações) e qual a substância que reveste a lesão. Desta forma, propomos um sistema de orientação imagiológico para análise de casos duvidosos:

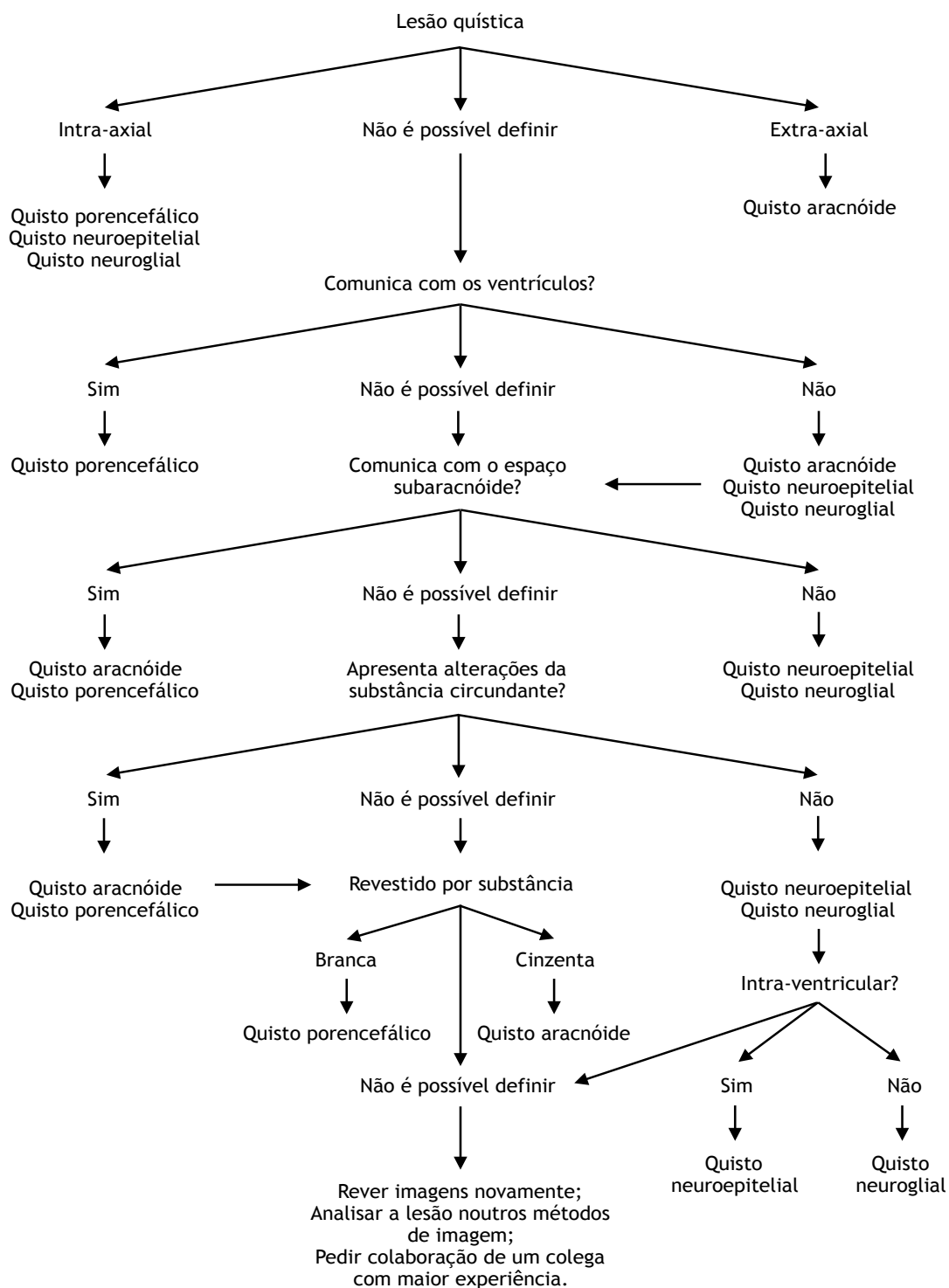


Figura 12. Diagrama proposto como sistema de orientação imagiológico.

Por último é importante salientar as limitações encontradas na tentativa de reavaliação dos exames complementares de diagnóstico da doente apresentada. Foram contactados outros imagiologistas que encontraram as mesmas dificuldades diagnósticas já referidas acima, pelo que, podemos concluir que nem sempre é fácil, na prática médica, oferecer um diagnóstico definitivo a um doente.

Lista de Referências

1. Verbeek E, Meuwissen MEC, Verheijen nFW, et al. COL4A2 mutation associated with familial porencephaly and small-vessel disease. *European Journal of Human Genetics* [internet]. 2012; 20:844-851. DOI: 10.1038/ejhg.2012.20.
2. Suthar P, Patel J, Mehta C, Patel N. Congenital Porencephaly in a New Born Child. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* [internet]. 2014 Nov; 8(11):RJ01-RJ02. DOI: 10.7860/JCDR/2014/9981.5140.
3. Yuriko Y, Kazuhiro H, Hiroshi A, et al. De Novo and Inherited Mutations in COL4A2, Encoding the Type IV Collagen $\alpha 2$ Chain Cause Porencephaly. *The American Journal of Human Genetics* [internet]. 2012, January, 13; 90:86-90. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.11.016.
4. Thauvin-Robinet C, Rousseau T, Durand C, et al. Familial orofaciodigital syndrome type I revealed by ultrasound prenatal diagnosis of porencephaly. *Prenatal Diagnosis* [internet]. 2001; 21:466-470. DOI: 10.1002/pd.92.
5. Gould DB, Phalan F, Breedveld GJ, et al. Mutations in Col4a1 Cause Perinatal Cerebral Hemorrhage and Porencephaly. *Science* [internet]. 2005; 308:1167-1171. DOI: 10.1126/science.1109418.
6. Tonni G, Ferrari B, Defelice C, Centini G. Neonatal porencephaly in very low birth weight infants: Ultrasound timing of asphyxial injury and neurodevelopmental outcome at two years of age. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* [internet]. 2005, December; 18(6):361-365. DOI: 10.1080/14767050400029574.
7. Osborn AG, Salzman KL, Jhaveri MD, Barkovich AD. *Diagnostic Imaging: Brain*. 3rd ed. Amirsys; 2015.
8. Nyberg DA, McGahan JP, Phetorius DH, Pilu G. *Diagnostic Imaging of Fetal Anomalies*. Lipincott Williams and Wilkins; 2003. Capítulo 6, Malformações Cerebrais; p.267-269.
9. Gul A, Gungorduk K, Ceylan Y, et al. Prenatal diagnosis of porencephaly secondary to maternal carbon monoxide poisoning. *Arch Gynecol Obstet* [internet]. 2009; 279:697-700. DOI: 10.1007/s00404-008-0776-3.
10. Familial Porencephaly [internet]. 2011, Setembro. Disponível em: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/familial-porencephaly>.
11. Hino-Fukuyo N, Togashi N, Takahashi R, et al. Neuroepidemiology of Porencephaly, Schizencephaly, and Hydranencephaly in Miyagi Prefecture, Japan. *Pediatric Neurology* [internet]. 2016; 54:39-42.
12. Debus O, Kosch A, Strater R, Rossi R, Nowak-Gottl U. The Factor V G1691A Mutation Is a Risk for Porencephaly: A Case-Control Study. *Ann Neurol* [internet]. 2004; 56:287-290. DOI: 10.1002/ana.20184.
13. NORD (National Organization for Rare Diseases). Autosomal Dominant Porencephaly Type I [internet]. 2010 [última atualização 2016]. Disponível em: <https://rarediseases.org/rare-diseases/autosomal-dominant-porencephaly-type-i/>.





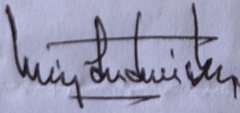
14. NORD (National Organization for Rare Diseases). Sporadic Porencephaly [internet]. 2010 [última atualização 2016]. Disponível em: <https://rarediseases.org/rare-diseases/sporadic-porencephaly/>.
15. Douzenis A, Rizos EN, Papadopoulou A, Papathanasiou M, Lykouras L. Porencephaly and psychosis: a case report and review of the literature. *BMC Psychiatry* [internet]. 2010;10:19. DOI: 10.1186/1471-244X-10-19.
16. van der Knaap MS, Smit LME, Barkhof F, et al. Neonatal Porencephaly and Adult Stroke Related to Mutations in Collagen IV A1. *Ann Neurol* [internet]. 2006; 59:504-511. DOI: 10.1002/ana.20715.
17. Factor V Leiden Thrombophilia [internet]. 2010, Agosto. Disponível em: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/factor-v-leiden-thrombophilia#diagnosis>.
18. Protein C Deficiency [internet]. 2013, Maio. Disponível em: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/protein-c-deficiency>.
19. Bharati KP, Prashanth UR. Von Willebrand Disease: An Overview. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2011;73(1):7-16. doi:10.4103/0250-474X.89751.
20. Williams T, Wilkinson AG, Kandasamy J, Cooper S, Boardman JP. Antenatal diagnosis of intracranial haemorrhage and porencephalic cyst. *BMJ Case Report* [internet]. 2015; DOI: 10.1136/bcr-2014-209130.
21. Espinoza JP, Caradeux J, Norwitz ER, Illanes SE. Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia. *Reviews in Obstetrics and Gynecology*. 2013;6(1):e15-e21.
22. Simonazzi G, Pilu G, Palareti G, Bernardi B, Rizzo N. Foetal cerebral hemispheric atrophy and porencephaly after intrauterine exposure to maternal warfarin for mechanical prosthetic heart valve. *Prenatal Diagnosis* [internet]. 2008; 28:157-159. DOI: 10.1002/pd.1895.
23. Mitanchez D. Foetal and neonatal complications in gestational diabetes: perinatal mortality, congenital malformations, macrosomia, shoulder dystocia, birth injuries, neonatal complications. *Diabetes and Metabolism*. 2010 Dec; 36(6,Pt2):617-627. DOI: 10.1016/j.diabet.2010.11.013.
24. Shimizu M, Maeda T, Izumi T. The differences in epileptic characteristics in patients with porencephaly and schizencephaly. *Brain & Development* [internet]. 2012; 34:546-552. DOI: 10.1016/j.braindev.2011.10.001.
25. Ozeki M, Funato M, Teramoto T, et al. Reversible cerebrospinal fluid edema and porencephalic cyst, a rare complication of ventricular catheter. *Case Reports / Journal of Clinical Neuroscience* [internet]. 2009; 17:658-661. DOI:10.1016/j.jocn.2009.07.122.
26. Mancinia GMS, Coob IFM, Lequinc MH, Arts WF. Hereditary porencephaly: clinical and MRI findings in two Dutch families. *European Journal of Paediatric Neurology* [internet]. 2004; 8:45-54. DOI:10.1016/j.ejpn.2003.10.002.
27. McKusick VA. PORENCEPHALY 1; POREN1 [internet]. 1986, Junho 2 [última atualização 2016, Fev 8]. Disponível em: <https://www.omim.org/entry/175780>.
28. Kniffin CL. PORENCEPHALY 2; POREN2 [internet]. 2012, Fev 15 [última atualização 2016, Junho 1]. Disponível em: <https://www.omim.org/entry/614483>.

29. Breedveld G, de Coe IF, Lequin MH. Novel mutations in three families confirm a major role of COL4A1 in hereditary porencephaly. *J Med Genet* [internet]. 2006; 43:490-495. DOI: 10.1136/jmg.2005.035584.
30. Aguglia U, Gambardella A, Breedveld GJ, et al. Suggestive evidence for linkage to chromosome 13qter for autosomal dominant type 1 porencephaly. *Neurology* [internet]. 2004; 62:1613-1615. DOI: 10.1212/01.WNL.0000123113.46672.68.
31. Yoneda Y, Haginoya K, Kato M, et al. Phenotypic spectrum of COL4A1 mutations: porencephaly to schizencephaly. *American Neurological Association* [internet]. 2013; 73:48-57. DOI: 10.1002/ana.23736.
32. Tsunematsu R, Shinozaki T, Fukushima K, et al. Congenital abdominal aortic aneurysm with porencephaly - a case report. *Fetal Diagnostic Therapy*. 2011; 29:248-252. DOI: 10.1159/000322403.
33. Ha TT, Sadleir LG, Mandelstam SA, Paterson SJ, Scheffer IE, Gecz J, Corbett MA. A Mutation in COL4A2 Causes Autosomal Dominant Porencephaly with Cataracts. *Am J Med Genet* [internet]. 2016; Part A, 170A:1059-1063. DOI 10.1002/ajmg.a.37527.
34. Gasparini S, Quattieri A, Ferlazzo E, et al. Normal immunofluorescence pattern of skin basement membranes in a family with porencephaly due to COL4A1 G749S mutation. *Neuro Sci* [internet]. 2016; 37:459-463. DOI: 10.1007/s10072-015-2435-3.
35. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins Basic Pathology*. 9th ed. Canada: Elsevier Saunders; 2013.
36. Iida K, Otsubo H, Arita K, Andermann F, Olivier A. Cortical Resection with Electroconvulsive Therapy for Intractable Porencephaly-related Partial Epilepsy. *Epilepsia* [internet]. 2005; 46(1):76-83.
37. Moinuddin A, McKinsty RC, Martin KA, Neil JJ. Intracranial hemorrhage progressing to porencephaly as a result of congenitally acquired cytomegalovirus infection—an illustrative report. *Prenatal Diagnosis* [internet]. 2003; 23:797-800. DOI: 10.1002/pd.688.
38. Levene MI, Chervenak FA. *Fetal and Neonatal Neurology and Neurosurgery*. 4th ed. Churchill Livingstone Elsevier; 2008.
39. Lanfranconi S, Markus HS. COL4A1 Mutations as a Monogenic Cause of Cerebral Small Vessel Disease. A Systematic Review. *Stroke*. 2010, Agosto. e513-e518. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.581918 .
40. Ryzenman JM, Rothholtz VS, Wiet RJ. Porencephalic Cyst: A Review of the Literature and Management of a Rare Cause of Cerebrospinal Fluid Otorrhea. *Otology & Neurotology* [internet]. 2007; 28(3):381-386.
41. Danckert J, Mirsattari SM, Danckert S, et al. Spared somatomotor and cognitive functions in a patient with a large porencephalic cyst revealed by fMRI. *Neuropsychologia* [internet]. 2004; 42:405-418. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2003.08.005.
42. Plaisier E, Ronco P. COL4A1-Related Disorders. 2009 Jun 25 [Updated 2016 Jul 7]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7046/>.

43. Takenouchi T, Ohyagi M, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Kosaki K. Porencephaly in a Fetus and HANAC in Her Father: Variable Expression of COL4A1 Mutation. *Am J Med Genet* [internet]. 2015; Part A, 167A:156-158. DOI: 10.1002/ajmg.a.36823.
44. Meuwissen MEC, de Vries LS, Verbeek HA, et al. Sporadic COL4A1 mutations with extensive prenatal porencephaly resembling hydrancephaly. *Neurology* [internet]. 2011; 76:844-846. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31820e7751.
45. Bennett-Back O, Ochi A, Widjaja E, et al. Magnetoencephalography helps delineate the extent of the epileptogenic zone for surgical planning in children with intractable epilepsy due to porencephalic cyst/encephalomalacia. *J Neurosurg Pediatrics* [internet]. 2014; 14:271-278.
46. Nelson AS, Jafari A, Shah P, Eljamel S, O’Riordan JI. Pneumoencephaly following lumbar puncture in association with an ethmoidal osteoma and porencephalic cyst. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [internet]. 2007; 78:1149-1151. DOI: 10.1136/jnnp.2006.097998.
47. Vilain C, Van Regemorter N, Verloes A, David P, Van Bogaert P. Neuroimaging fails to identify asymptomatic carriers of familial porencephaly. *American Journal of Medical Genetics* [internet]. 2002; 112:198-202. DOI: 10.1002/ajmg.10452.
48. Orphanet. Porencephaly. 2006, Abril. Disponível em: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=2940.
49. Kokkinos V, Garganis K, Kontogiannis K, Zountsas B. Hemispherotomy or Lobectomy? The Role of Presurgical Neuroimaging in a Young Case of a Large Porencephalic Cyst with Intractable Epilepsy. *Pediatr Neurosurg* [internet]. 2011; 47:204-209. DOI: 10.1159/000330546.
50. Burneo JG, Faught E, Knowlton RC, et al. Temporal lobectomy in congenital porencephaly associated with hippocampal sclerosis. *Arch Neurol* [internet]. 2003; 60:830-834.
51. Sherlock RL, Synnes AR, Grunau RE, et al. Long-term outcome after neonatal intraparenchymal echodensities with porencephaly. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [internet]. 2008; 93:F127-F131. DOI: 10.1136/adc.2006.110726.

Anexos

Anexo 1 - Aprovação do estudo de caso pelo Presidente do Conselho de Administração do Hospital Sousa Martins, Guarda

	REPÚBLICA PORTUGUESA SAÚDE		SNS SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE	
				
_____	_____	_____	_____	
SUA REFERÊNCIA	SUA COMUNICAÇÃO DE	NOSSA REFERÊNCIA N.º: PROC. N.º:	DATA	
ASSUNTO: Pedido de autorização para consulta de processos				
<p>Em referência ao assunto mencionado em epígrafe e conforme solicitado por V. Exa., vimos informar que, de acordo com o parecer da Comissão de Ética para a Saúde, da ULS da Guarda, E.P.E., nada temos a opor à consulta de processos abaixo referenciados:</p>				
<ul style="list-style-type: none">✓ Processo n.º 20118533✓ Processo n.º 20058218✓ Processo n.º 20119067				
<p>Com os melhores cumprimentos,</p>				
<p>O Diretor Clínico</p>  <p>(Dr. Luís Gil Barreiros)</p>				
<p>LGB/IM</p>				
<p>Unidade Local de Saúde da Guarda, E.P.E Av. Rainha D. Amélia 6301 858 Guarda, PORTUGAL TEL + 351 271 200 200 FAX + 351 271 223 104 EMAIL secretariado.ca@ulsguarda.min-saude.pt www.ulsguarda.min-saude.pt</p>				
<p>ULSG.Imp.002.01 1/1</p>				

Anexo 2 - Relatórios de exames complementares de diagnóstico realizados

a. TC-CE (04/12/2007)

Data: 04/12/2007

T.A.C. CRÂNIO-ENCEFÁLICO

Informação Clínica:

"Doente portadora de quisto neuroepitelial. Refere agravamento. Quisto aumentado de volume?"

RELATÓRIO

Foram realizados cortes contíguos, paralelos ao plano orbito meatal, de 4mm de espessura para estudo da fossa posterior e de 8mm para estudo do compartimento supratentorial.

Não foi administrado produto de contraste.

Fornece-se CD ROM contendo todas as imagens adquiridas.

As imagens revelam alargamento localizado do trigono e corno occipital direitos, regiões onde o ventrículo mede cerca de 4cm de diâmetro – pode tratar-se de dilatação porencefálica secundária a lesão clástica antiga ou mais provavelmente, corresponder a alargamento pela presença de quisto neuroepitelial, tal como sugerido por RMN de 2005 e referido na informação clínica.

Verifica-se também hipodensidade difusa da substância branca peri-ventricular de ambos os hemisférios cerebrais, sugerindo leucoencefalopatia isquémica; no braço anterior da cápsula interna esquerda, coexiste enfarte lacunar antigo.

Os restantes espaços de circulação de liquor estão globalmente alargados, em grau admissível para a idade.

Refere-se hipocelularização da mastóide direita.

b. TC-CE (08/08/2012)

Data: 08/08/2012

T.A.C. CRÂNIO-ENCEFÁLICO

Informação clínica:

“Lesão porencefálica? (...)”

RELATÓRIO

Efetuaram-se cortes axiais paralelos ao plano órbito-meatal, de 4mm de espessura dirigidos à fossa posterior e de 8mm de espessura para o compartimento supratentorial, antes e após injeção endovenosa de produto de contraste.

Observa-se estrutura quística adjacente ao átrio ventricular direito, não se conseguindo determinar se tem comunicação com o conteúdo intra-ventricular. É arredondada, de limites bem definidos e estende-se na substância branca profunda parietal esquerda. Está rodeada de discreta hipodensidade (esta hipodensidade é generalizada e poderá não ter relação com esta estrutura mas traduzir leucoencefalopatia isquémica crónica difusa).

O efeito de massa sobre os sulcos da convexidade é pouco significativo, apesar do volume da lesão. Deve corresponder a lesão antiga com alguma tensão mas sem importante compressão estrutural – porencéfalo ou, menos provavelmente, volumoso quisto neuroepitelial.

Existe alargamento do átrio ventricular adjacente por dificuldade de drenagem local mas sem sinais de hidrocefalia descompensada.

Sugere-se confrontação com exames anteriores.

Observa-se hipodensidade que rodeia a cabeça do núcleo caudado e a região anterior no núcleo lenticular esquerdo que poderá traduzir sequela de enfarte antigo. Múltiplas hipodensidades profundas dos núcleos lenticulares e cápsulas internas poderão corresponder a pequenos enfartes lacunares ou espaços peri-vasculares.

c. RMN-CE (03/11/2016)

Viseu, 3 de Novembro de 2016

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CRÂNIO-ENCEFÁLICA E DA HIPÓFISE

Informação clínica: "Prolactinoma. Avaliação de edema periférico (...)"

RELATÓRIO

Para estudo crânio-encefálico global, foram realizados cortes sagitais ponderados em T1, cortes axiais ponderados em T1, T2 e T2-FLAIR e cortes axiais e coronais ponderados em T1 após contraste.

Especificamente dirigidos à região selar, foram realizados cortes coronais ponderados em T2 sem e com saturação de gordura e coronais e sagitais ponderados em T1 antes e após contraste (com estudo dinâmico).

Verifica-se volumosa lesão expansiva centrada no corpo do esfenóide, ocupando o seio esfenoidal e a sela turca e ainda com extensão para as células etmoidais posteriores, para os seios cavernosos, para a cisterna supraselar e para a cisterna pré-pôntica. A erosão óssea associada (pavimento da sela, restantes paredes do seio esfenoidal, células etmoidais posteriores, dorso da sela, clívus) pode ser mais bem avaliada por TAC.

Não há desvios significativos da haste hipofisária.

No seu conjunto, a lesão mede cerca de 36x34mm no plano axial e cerca de 28mm de dimensão vertical.

A lesão é aproximadamente isointensa com o parênquima em T1 e T2 e capta moderada e homogeneamente o produto de contraste.

Associa-se pequena estrutura hipointensa em T2 e hiperintensa em T1 ocupando uma célula etmoidal posterior direita, podendo corresponder a foco de transformação hemorrágica ou a retenção de líquido de alto teor proteico (existem múltiplas áreas de espessamento mucoso e de possível retenção de secreções dispersas nos seios perinasais).

A face superior da lesão contacta a região anterior do quiasma óptico, insinuando-se entre os dois nervos ópticos, sem aparente compressão dos mesmos.

A invasão dos seios cavernosos deforma ligeiramente os síffes carotídeos, sem repercussões significativas sobre o respetivo calibre.

A lesão descrita é compatível com a informação clínica de prolactinoma (macro-adenoma da hipófise), mas este diagnóstico deve ser correlacionado clínico-laboratorialmente. Em termos estritamente imagiológicos, é admissível, embora menos provável, tratar-se de lesão com ponto de partida no seio esfenoidal ou no clívus (carcinoma, cordoma).

As imagens dirigidas ao parênquima encefálico mostram múltiplas áreas de hipersinal dispersas na substância branca de ambos os hemisférios cerebrais, predominantemente periventricular, sugerindo leucoencefalopatia isquémica e enfartes lacunares.

Os espaços de circulação de líquido estão globalmente alargados, sugerindo atrofia encefálica, embora de valorização incerta neste escalão etário. Refere-se alargamento assimétrico do triângulo ventricular direito, o que parece resultar de quisto aracnoideu intraventricular (com cerca de 40mm de diâmetro); menos provavelmente, pode tratar-se de dilatação porencefálica secundária a lesão clástica antiga.

As imagens interessando os rochedos mostram hipersinal T1 e T2 de ambas as apófises mastoideias, sugerindo hipocelularização; contudo, parece coexistir hipersinal T2 nas caixas do tímpano, mais extensamente à esquerda, sugerindo otite média (a correlacionar com exame de ORL e/ou a esclarecer por TAC dirigido aos ouvidos).

Com os melhores cumprimentos do colega,