

HIPOPLASIAS CEREBELOSAS

Marta Maia SAFRONOVA, Clara BARBOT, Jorge RESENDE PEREIRA

RESUMO

As hipoplasias cerebelosas são malformações em que o cerebelo se apresenta pequeno mas totalmente formado. Dividem-se em focais e difusas ou generalizadas. Por vezes, torna-se difícil a distinção entre atrofia cerebelosa (condição progressiva) e hipoplasia (condição não progressiva). As hipoplasias focais restringem-se a um hemisfério cerebeloso ou ao vermis. As hipoplasias difusas englobam ambos os hemisférios e o vermis cerebelosos. Se cursam com aumento do IV^o ventrículo integram o complexo Dandy-Walker, um contínuo de anomalias quísticas da fossa posterior.

É feita uma revisão das hipoplasias cerebelosas e diferentes patologias associadas, ilustrada com 22 casos que incluem hipoplasias cerebelosas focais e difusas, malformações de Dandy-Walker e sua variante, quisto da bolsa de Blake persistente, megacisterna magna, síndrome de PEHO (encefalopatia progressiva com edema, hipsarritmia e atrofia óptica), síndrome de Joubert, doença congénita de glicosilação tipo Ia, hipoplasias pontocerebelosas de Barth tipo I e II, heterotopias subcorticais em banda, entre outros.

O achado de anomalias estruturais cerebelosas num exame de imagem encefálica conduz frequentemente à dúvida diagnóstica porque as anomalias em si são muitas vezes inespecíficas, facto que quase sempre implica uma extenuante investigação analítica e genética. O seu conhecimento e a sua classificação podem ser proveitosos na orientação da investigação laboratorial.

SUMMARY

CEREBELLAR HYPOPLASIAS

Cerebellar hypoplasias are cerebellar malformations with small but completely formed cerebellum. They can be divided in focal and in diffuse or generalized. It is sometimes difficult to make distinction between cerebellar atrophy (progressive condition) and hypoplasia (not progressive condition). Focal hypoplasias are restricted to one cerebellar hemisphere or to the vermis. Diffuse hypoplasias refer to both cerebellar hemispheres and vermis. If there is associated IVth ventricle enlargement, hypoplasias occur in the context of Dandy-Walker complex, a continuum of posterior fossa cystic anomalies. A revision of cerebellar hypoplasias and associated pathology is done, illustrated with 22 cases that include focal and diffuse cerebellar hypoplasias, Dandy-Walker malformations and its variant, persistent Blake's pouch cyst, megacisterna magna, PEHO syndrome (progressive encephalopathy with oedema, hipsarrhythmia and optic atrophy), Joubert syndrome, congenital disorder of glycosylation type Ia, pontocerebellar hypoplasias Barth type I and II, diffuse subcortical heterotopia.

The imaging finding of structural cerebellar anomalies frequently leads to diagnostic uncertainty as the anomalies are mostly unspecific, implying an extenuating analytical and genetic workup. Their knowledge and classification may be useful to decide the patient adjusted laboratorial workup.

M.M.S., J.R.P.: Serviço de Neurorradiologia. Hospital Pedro Hispano. Matosinhos
C.B.: Serviço de Neurologia Pediátrica. Centro Hospitalar do Porto. Porto

© 2010 CELOM

INTRODUÇÃO

As malformações cerebelosas resultam de anomalias do normal desenvolvimento do cerebelo que cursam isoladas ou associadas a anomalias do desenvolvimento do tronco cerebral e do cérebro. Têm fisiopatologia desconhecida e prognóstico incerto uma vez que, nas classificações de malformações cerebelosas que têm vindo a ser esquematizadas, é dada ao cérebro a primazia do prognóstico dos défices neurológicos e cognitivos¹⁻⁴, apesar de se ter vindo a tornar cada vez mais claro que o cerebelo contribui de modo significativo para a função motora e cognitiva⁵⁻⁸.

Em 2002, Patel e Barkovich⁴ sistematizaram as malformações cerebelosas, propondo uma classificação imagiológica que as divide em hipoplasias e displasias e em focais e difusas. Ao agrupar malformações similares de acordo com um sistema de classificação, é possível organizar as malformações em grupos mais homogêneos e facilitar a identificação de mutações causais⁹⁻¹¹. No futuro, uma classificação biológica molecular, como sugerida por Sarnat¹² e por Parisi e Dobyns¹³, baseada na função dos genes mutados nos mecanismos de desenvolvimento cerebral, poderá vir a ser, tal como o disse Barkovich⁴, a mais prática para classificar as anomalias encefálicas, quer cerebrais, quer cerebelosas. A classificação proposta por Patel e Barkovich permitiu constatar que todos os doentes com displasia cerebelosa difusa têm displasia cerebral associada, enquanto que os doentes com hipoplasia ou com displasia focal têm um cérebro normal⁴.

Nas hipoplasias cerebelosas, o cerebelo está incom-

pletamente formado ou, estando-o, é pequeno, apresentando-se as fissuras cerebelosas de tamanho normal se comparadas com as *folia*. Pelo contrário, nas atrofias cerebelosas as *folia* cerebelosas apresentam-se enrugadas e com grandes fissuras, constatando-se uma perda volumétrica resultante de patologia degenerativa e não de malformação propriamente dita. Nas displasias, há um desenvolvimento desorganizado do cerebelo que se traduz, por exemplo, por um padrão anómalo das *folia* cerebelosas ou pela presença de nódulos heterotópicos de substância cinzenta¹⁴ Figura 1.

A aplasia cerebelosa completa é incompatível com a vida. O termo agenesia cerebelosa deverá apenas ser aplicado a doentes com cerebelo diminuto, restrito a remanescentes dos pedúnculos cerebelosos inferiores, lóbulos vermianos anteriores e flóculo, associados a marcada hipoplasia da ponte^{15,16}. A sua patogénese é desconhecida.

HIPOPLASIAS CEREBELOSAS

Os cerebelos hipoplásicos resultam da redução ou da cessação prematura de produção ou migração celular, ou resultam da apoptose excessiva ocorrida no cerebelo em desenvolvimento. A redução celular não é necessariamente generalizada uma vez que a depleção de células de Purkinje condiciona redução dos grãos do cerebelo¹⁷. A causa pode ser primária genética ou secundária a evento pré-natal adquirido como seja uma infecção (em particular por citomegalovírus) ou exposição a agentes teratogénicos³. As crianças com hipoplasia cerebelosa apre-



Fig. 1 – A) Criança do sexo masculino, 5 meses de idade, com dismorfia facial, incapacidade de fixação visual, hipotonia axial, espasmos em flexão a quem foi feito o diagnóstico de encefalopatia progressiva com edema, hipsarritmia e atrofia óptica (PEOH). Corte sagital em T1 SE: hipoplasia marcada do vermis cerebeloso e menos marcada do tronco cerebral. O vermis apresenta-se pequeno mas não se verifica alargamento das fissuras cerebelosas. B) Criança do sexo feminino, 10 anos de idade, com ataxia congénita e história familiar materna de dificuldade da marcha. Corte sagital em T1 SE: marcada atrofia do vermis cerebeloso, com notório alargamento das suas fissuras. C) Criança do sexo masculino, 12 meses de idade, com síndrome de Joubert. Corte sagital em T1 SE: agenesia do vermis inferior com medialização das amígdalas cerebelosas, horizontalização dos pedúnculos cerebelosos superiores e coleção quística retrocerebelosa.

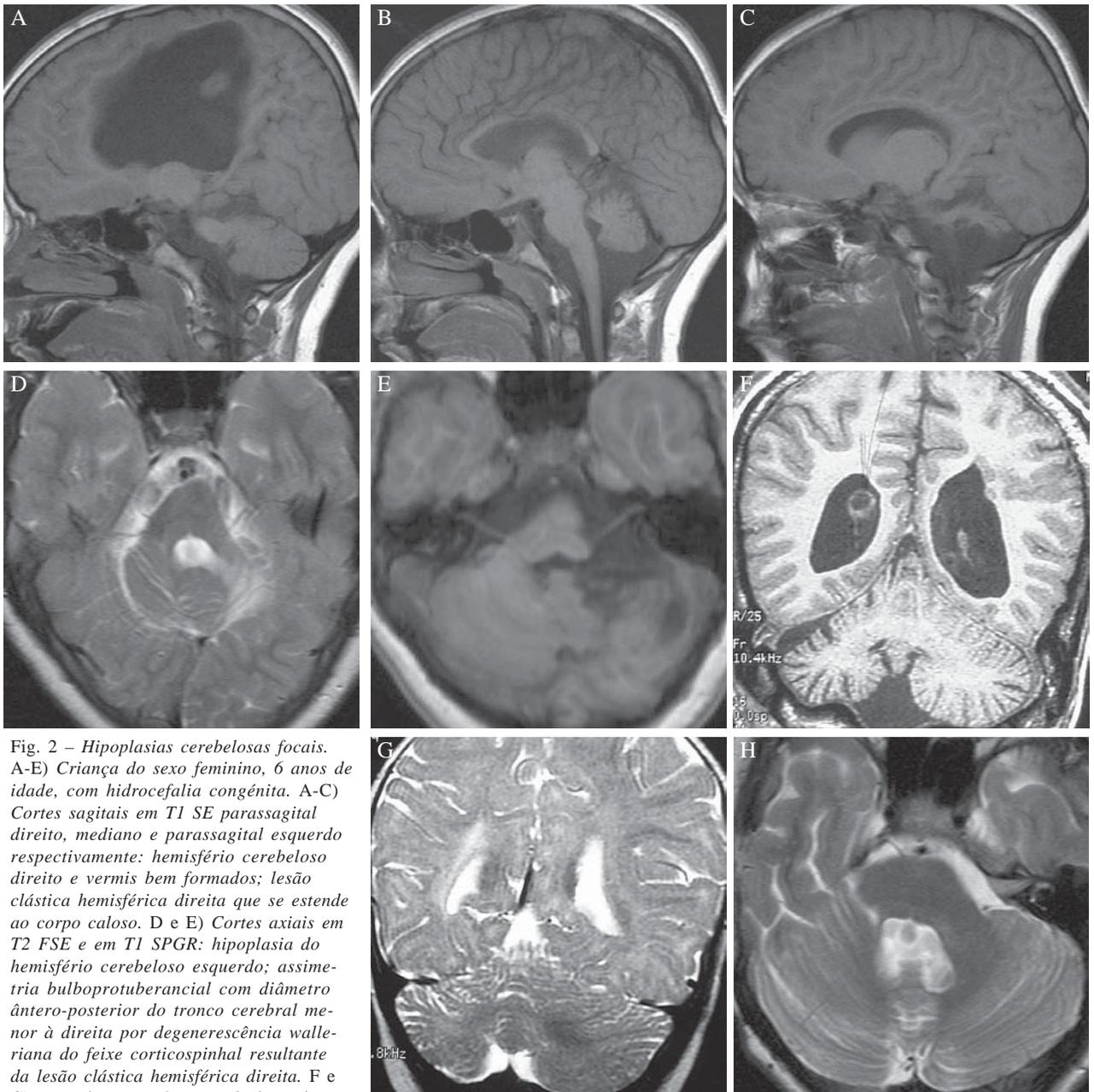


Fig. 2 – Hipoplasias cerebelosas focais. A-E) Criança do sexo feminino, 6 anos de idade, com hidrocefalia congénita. A-C) Cortes sagitais em T1 SE parassagital direito, mediano e parassagital esquerdo respectivamente: hemisfério cerebeloso direito e vermis bem formados; lesão clástica hemisférica direita que se estende ao corpo caloso. D e E) Cortes axiais em T2 FSE e em T1 SPGR: hipoplasia do hemisfério cerebeloso esquerdo; assimetria bulboprotuberancial com diâmetro ântero-posterior do tronco cerebral menor à direita por degenerescência walleriana do feixe corticospinal resultante da lesão clástica hemisférica direita. F e G) Hipoplasias unilaterais do hemisfério cerebeloso direito numa menina com síndrome de Aicardi (F) e numa menina com atraso grave, ptose e alterações da oculomotricidade. F) Corte coronal em T1 SPGR: hipoplasia do hemisfério cerebeloso direito com certo alargamento das fissuras cerebelosas; agenesia do corpo caloso; displasia cortical focal do córtex parietal esquerdo associada a heterotopias subependimárias no trajecto da migração neuronal. G) Corte coronal em T2 FSE: hipoplasia do hemisfério cerebeloso direito; alargamento global das vias de circulação de líquido. H) Doente do sexo feminino com 30 anos. Corte axial em T2 FSE: hipoplasia do pedúnculo cerebeloso médio direito.

sentam-se precocemente com hipotonia muscular que simula muitas vezes uma doença neuromuscular; têm atraso de desenvolvimento psicomotor⁵⁻⁸ e desenvolvem mais tarde sinais cerebelosos clássicos³.

A hipoplasia é focal se restrita a um hemisfério cerebeloso ou ao vermis. As hipoplasias difusas implicam o envolvimento do vermis e de ambos os hemisfé-

rios cerebelosos^{4,14}. Na maioria dos doentes com hipoplasia, a malformação está limitada à fossa posterior⁴.

Hipoplasias focais

A hipoplasia hemisférica unilateral pode ser devida a lesão fetal precoce ou a mutações genéticas com mosaïcismo somático¹⁸ Figura 2.



Fig. 3 – Criança do sexo feminino, 17 anos de idade. Corte sagital em T1 SE: Agenesia do corpo caloso e hipoplasia do vermis inferior.

No estudo de Ramaekers², as anomalias cerebelosas unilaterais não se associavam a uma causa genética conhecida; já nos doentes com hipoplasia pontocerebelosa ou com atrofia cerebelosa progressiva, encontrou-se uma causa genética, frequentemente neurometabólica. Apesar de por vezes se constatar alargamento das fissuras nas hipoplasias unilaterais, considera-se que não se trata de atrofia uma vez que esta deverá ser global por resultar de lesão sistémica, muitas vezes metabólica. A hipoplasia isolada do vermis inferior é considerada uma variante do normal¹⁴ Figura 3.

Hipoplasias difusas

As hipoplasias difusas podem ou não cursar com aumento das dimensões do IV^o ventrículo. Se se associam a dilatação quística do IV^o ventrículo, ocorrem no contexto da malformação ou do complexo de Dandy-Walker. Se o tamanho ventricular é normal, torna-se relevante apreciar a volumetria do tronco cerebral, da ponte em particular, com vista a categorizar a malformação, ou não, numa das hipoplasias pontocerebelosas.

Malformação/Complexo de Dandy-Walker

A malformação de Dandy-Walker parece depender de uma predisposição genética porque a taxa de recorrência familiar é de 6%¹⁹ e porque muitas malformações associadas, como a agenesia do corpo caloso, são documentadamente genéticas, a maioria de transmissão autossómica recessiva³. A malformação de Dandy-Walker está descrita em várias anomalias cromossómicas como as trissomias 9, 13 e 18, nas triploidias e em várias duplicações parciais e deleções cromossómicas¹³. O seu mecanismo patogénico é mal compreendido. A malformação de Dandy-Walker apresenta-se clinicamente com atraso de desenvolvimento, aumento do perímetro cefálico e sinais e/ou sintomas de hidrocefalia. A apresentação clínica depende da combinação das anomalias de desenvolvimento que se associem à malformação de Dandy-Walker. Setenta a 90% dos doentes têm hidrocefalia supratentorial, considerada uma complicação e não parte do complexo malformativo uma vez que 80% têm ventrículos normais ao nascer e apenas quando completam um ano de idade 80% se apresentam com ventriculomegalia. Imagiologicamente, esta malformação cursa com agenesia ou hipoplasia do vermis cere-



Fig. 4 – Criança do sexo feminino, 11 anos de idade com atraso e epilepsia. Malformação de Dandy-Walker. A) Cortes sagitais em T1 SE: Discreta hipoplasia do vermis cerebeloso, o qual se encontra rodado no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio. A fossa posterior está aumentada, notando-se posição alta da tórula e da tenda do cerebelo. B e C) Cortes axiais e coronais em T1 SE: Dilatação do IV^o ventrículo em parte devida à hipoplasia do vermis inferior.

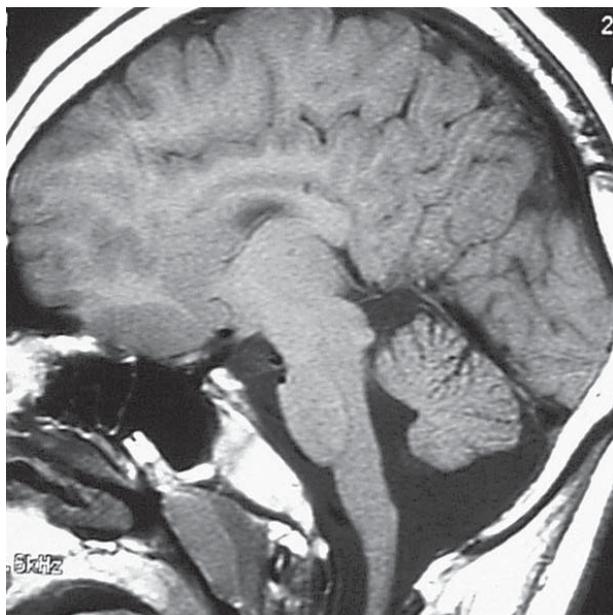


Fig. 5 – Variante de Dandy-Walker em criança do sexo feminino, com 14 anos de idade. Corte sagital T1 SE: Fossa posterior de tamanho normal. Discreta hipoplasia do vermis inferior associada a discreta rotação vermiana no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio.

beloso, dilatação quística do IV^o ventrículo e alargamento da fossa posterior (posição alta da tenda, seios laterais e tórcula)³ Figura 4. A malformação de Dandy-Walker pode associar-se a malformações cerebrais de grande importân-

cia prognóstica, nomeadamente a encefalocelo occipital (16%), a polimicrogiria e a heterotopias (5 a 10%)³.

O complexo de Dandy-Walker é considerado um contínuo de anomalias do desenvolvimento¹⁴, um contínuo de anomalias quísticas da fossa posterior que resultam da desembrionogénese do rombencéfalo por malformação do tecto do IV^o ventrículo, mais precisamente da sua área membranosa anterior²⁰, ou por malformação primária do vermis cerebeloso se se admitir que a área membranosa anterior involui antes da permeabilização dos *foramina* ventriculares²¹. O complexo de Dandy-Walker integra a malformação de Dandy-Walker acima definida e a variante de Dandy-Walker. Esta última, cursa com hipoplasia variável do vermis (em geral do inferior) e dilatação quística variável do IV^o ventrículo sem que se verifique alargamento da fossa posterior Figura 5. Contudo, este termo deveria ser evitado uma vez que quando a fossa posterior é suficientemente grande para classificar a anomalia como malformação de Dandy-Walker, deverá ser esta a entidade designada e, se não o é, se apenas se verifica hipoplasia do vermis, deverá ser esta a designação^{13,14}.

Uma anomalia da área membranosa posterior resulta no complexo de Blake¹⁴, que integra a bolsa de Blake persistente e a mega cisterna magna. A bolsa de Blake persistente resulta de uma imperfuração da área membranosa posterior e na consequente ausência do *foramen* de Magendie. A mega cisterna magna traduz a presença de colecção retro-

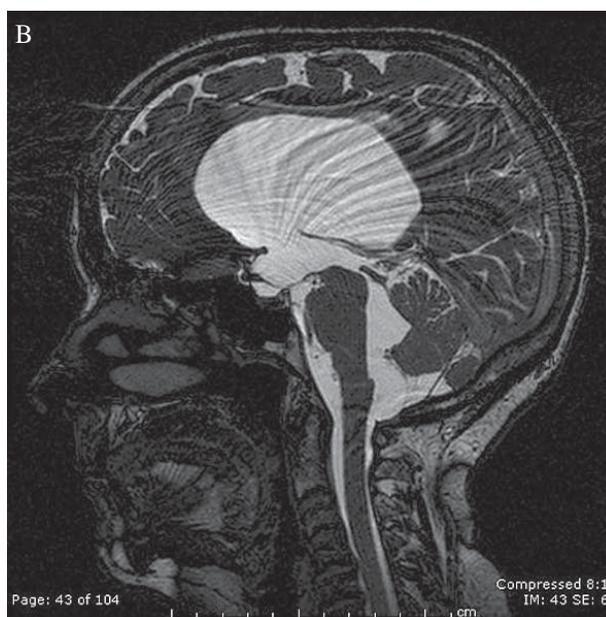
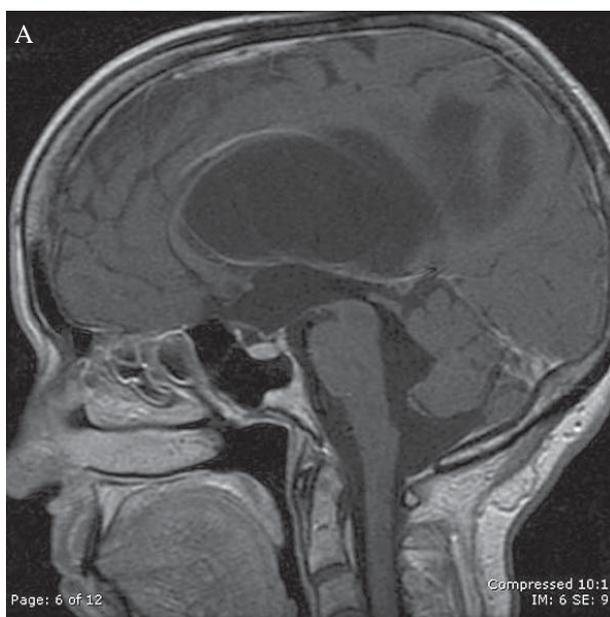


Fig. 6 – Quisto da Bolsa de Blake persistente. A) Corte sagital em T1 SE contrastado: Ventriculomegalia tetraventricular em doente do sexo feminino com 59 anos de idade. A horizontalização da placa quadrigeminal faz supôr a presença de tensão no IV^o ventrículo. Plexo coroideu do IV^o ventrículo posicionado sob o vermis cerebeloso e não ao longo do véu medular inferior. B) Corte sagital em T2 3D FIESTA: Definição da parede fina que contorna quisto retrobulbar comunicante com o IV^o ventrículo. Plexo coroideu do IV^o ventrículo ao longo da parede superior da colecção quística.

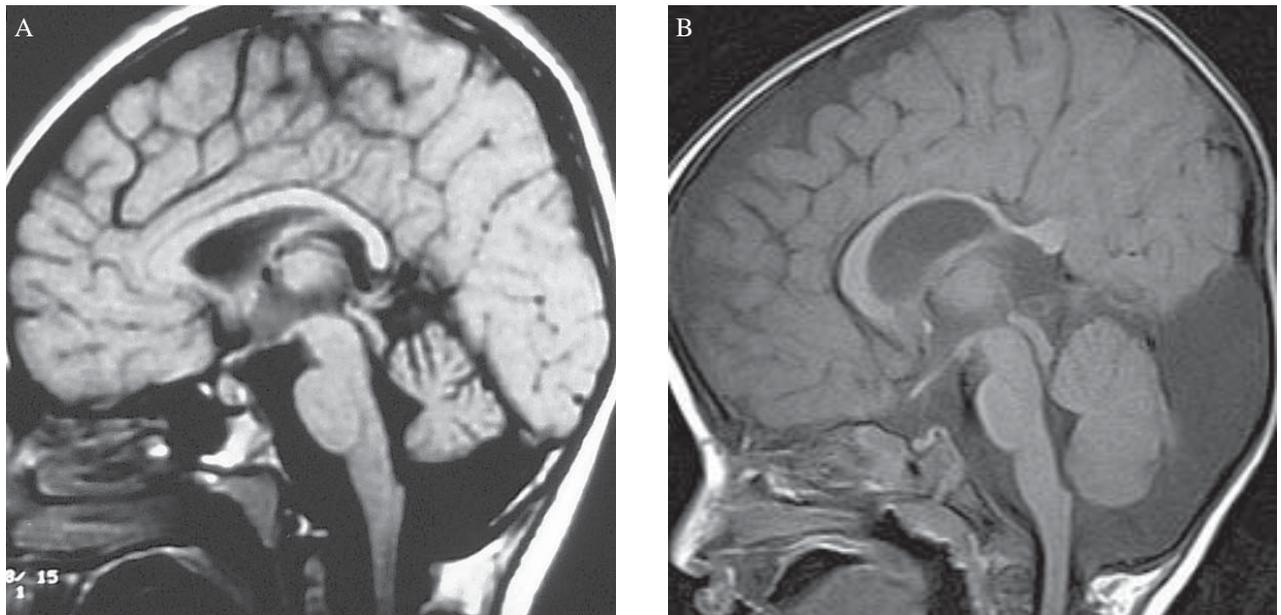


Fig. 7 – Mega cisterna magna em dois casos diferentes. Corte sagital em T1 SE: Coleção retrocerebelosa de liquor comunicante com o IVº ventrículo, resultante de dilatação quística da cisterna magna.

cerebelosa de liquor (por alargamento quístico da cisterna magna) que comunica com o IVº ventrículo via *foramen* de Magendie. Nestas duas entidades, a fossa posterior poderá ou não estar alargada mas o cerebelo e o IVº ventrículo são normais. Na Bolsa de Blake persistente Figura 6, a ausência de buraco de Magendie resulta em hidrocefalia, a qual é condicionadora da apresentação clínica e se corrige com colocação de derivação ventricular.

A mega cisterna magna é regra geral um achado inci-

dental que não requer tratamento Figura 7.

A pista imagiológica para distinguir entre anomalias da área membranosa anterior e posterior é a presença, nas primeiras, de rotação de um vermis cerebeloso hipoplásico no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio.

O quisto aracnoideu da fossa posterior Figura 8 é uma malformação das meninges e não uma malformação do tecto do IVº ventrículo, pelo que não deverá ser incluído no complexo de Dandy-Walker²².

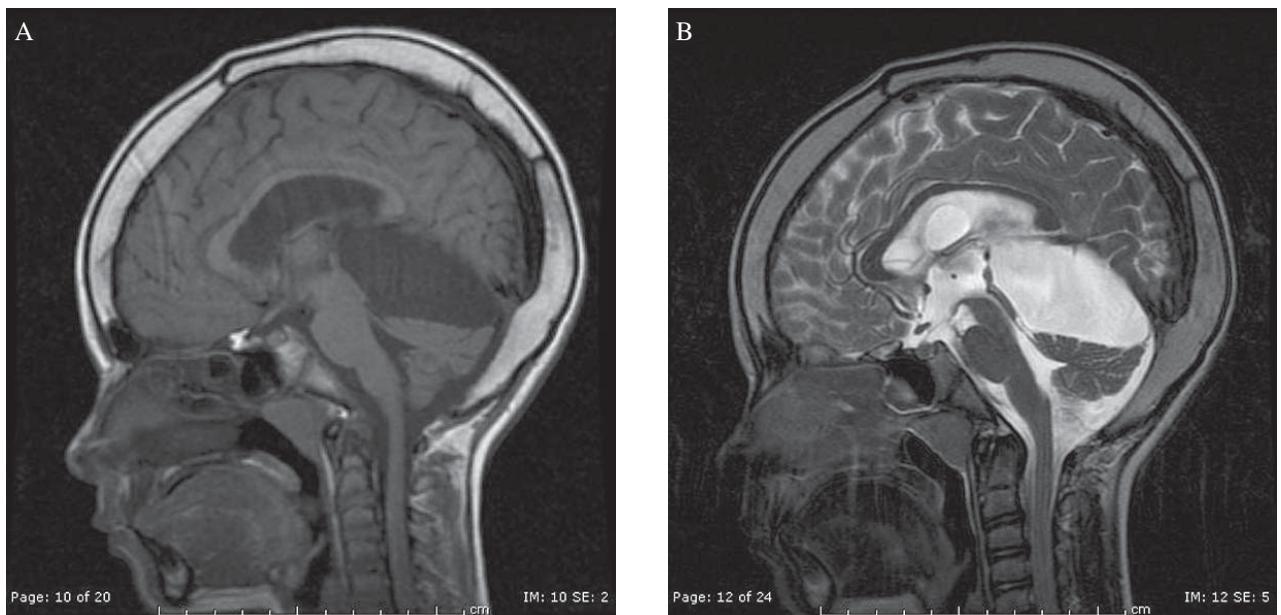


Fig. 8 – Quisto aracnoideu da fossa posterior em criança do sexo masculino. Sete anos de idade, com hidrocefalia compensada por derivação ventrículo-peritoneal. Cortes sagitais em T1 SE (A) e em T2 FSE (B): Volumoso quisto aracnoideu supra-cerebeloso com marcado efeito de massa sobre as estruturas adjacentes, nomeadamente sobre o aqueducto cerebral.

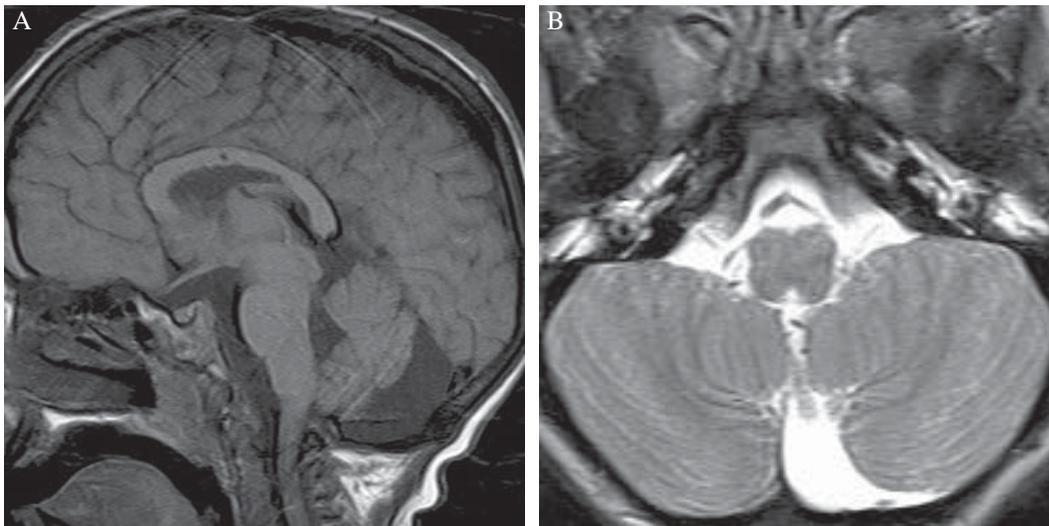


Fig. 9 – Quisto aracnoideu retrocerebeloso em criança do sexo masculino com Mucopolissacaridose tipo II. Cortes sagitais em T1 SE (A) e axiais em T2 FSE (B) revelam coleção quística retrovermiana paramediana esquerda não comunicante com o IV^o ventrículo, de paredes imperceptíveis e conteúdo com evolução de sinal paralela à do liquor. O quisto retrocerebeloso molda o vermis cerebeloso sem o comprimir.

O quisto é em geral retrocerebeloso Figura 9 mas não comunicante, desloca o IV^o ventrículo e o cerebelo anteriormente e exerce efeito de massa, nomeadamente sobre o vermis e os hemisférios cerebelosos, podendo distorcê-los. A fossa posterior está normalmente alargada mas não há anomalias do cerebelo propriamente ditas. A distinção desta entidade nosológica é essencial porque a terapêutica cirúrgica difere – a derivação é do quisto e não do IV^o ventrículo.

Neste conceito de contínuo de anomalias quísticas

do IV^o ventrículo.

Hipoplasia cerebelosa difusa

A hipoplasia cerebelosa difusa não associada a hipoplasia da ponte surge por exemplo na doença congénita de glicosilação tipo Ia (CDG-Ia) Figura 10. As doenças congénitas de glicosilação (CDG), previamente apelidadas síndromes de glicoproteínas deficientes em carboidratos (CGDS) são doenças hereditárias que re-

da fossa posterior, o prognóstico do complexo Dandy-Walker está relacionado não com a extensão da anomalia cerebelosa mas com a extensão das anomalias cerebrais associadas e com o controlo do hidrocéfalo. Trata-se de uma mistura de diferentes malformações cerebelosas ofuscadas pela associação com um quisto

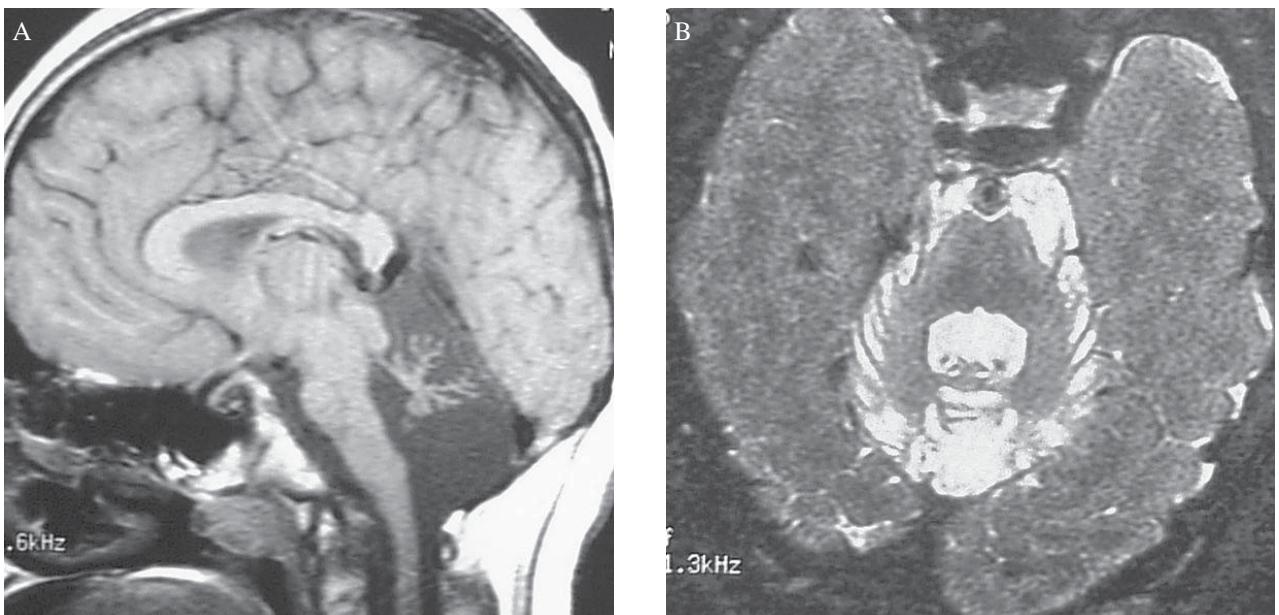


Fig. 10 – Criança do sexo feminino, 13 anos de idade, com doença congénita de glicosilação tipo Ia. Cortes sagitais em T1 SE (A) e axiais em T2 FSE (B): cerebelo totalmente formado mas muito pequeno e marcadamente atrofiado. Nota-se também atrofia da ponte.

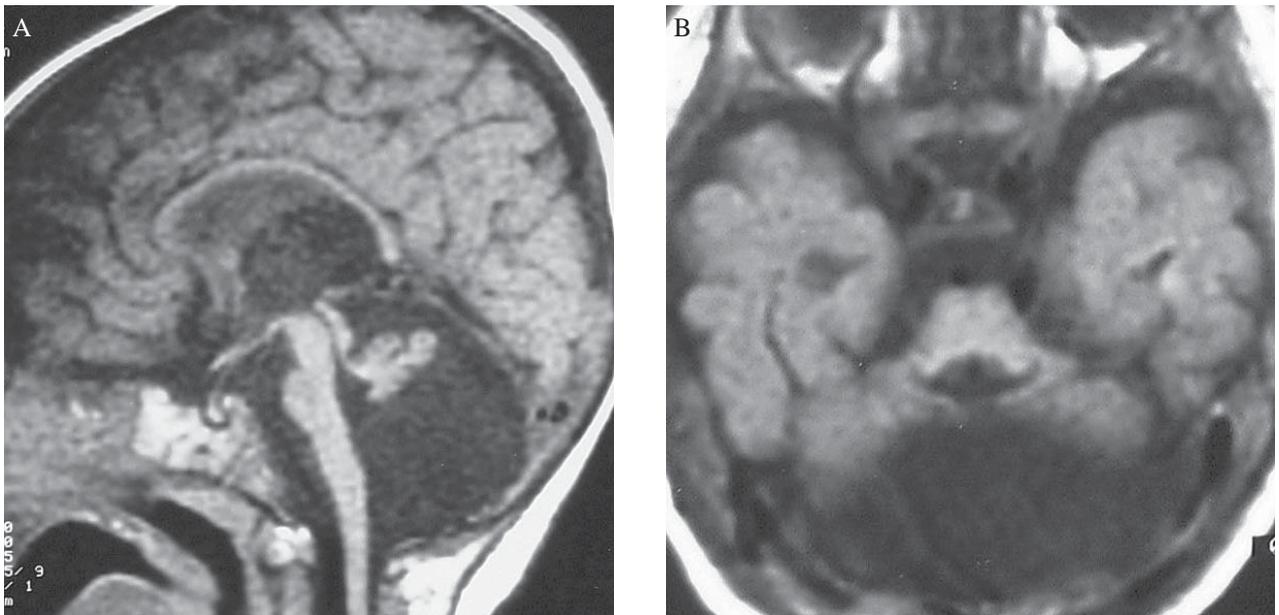


Fig. 11 – Hipoplasia pontocerebelosa tipo 1 (de Norman). Lactente do sexo masculino com atraso muito grave e sinais piramidais. Cortes sagitais (A) e axiais (B) em T1 SE: Marcada hipoplasia pontocerebelosa.

sultam de defeitos na biossíntese de glicoconjugados e que se apresentam habitualmente como doenças multissistémicas incluindo défices neurológicos e atraso do desenvolvimento psicomotor²³. A CDG-Ia é a mais frequente, é de transmissão autossómica recessiva, e resulta de um defeito da N-glicosilação por deficiência de fosfomanomutase. As principais características neurológicas são atraso mental, ataxia e neuropatia dos membros inferiores lentamente progressiva²⁴. O estudo por RM revela

atrofia do vermis e dos hemisférios cerebelosos, com vermis pequeno, apresentando folia enrugadas e fissuras aumentadas, mas sendo também possível a atrofia cerebral supratentorial²⁵. Mas porque as alterações metabólicas se iniciam ainda *in utero*, numa fase em que o cerebelo ainda se está a formar, não se verifica formação completa do cerebelo. Há, assim, uma hipoplasia cerebelosa marcada com atrofia sobreposta (que se dá maioritariamente antes do nascimento), sendo que o vermis an-

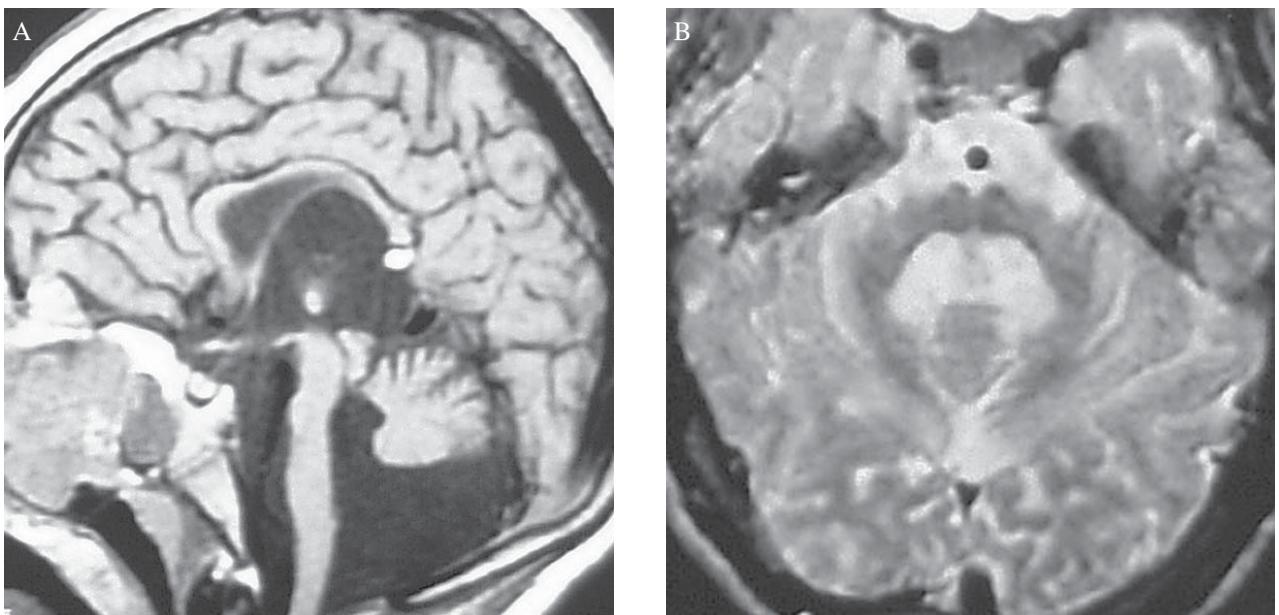


Fig. 12 – Hipoplasia pontocerebelosa tipo 2 (de Barth). Lactente do sexo masculino com atraso muito grave, epilepsia não controlada, dismorfia facial, hipotonia axial e distonia global. Cortes sagitais em T1 SE (A) e axiais em T2 FSE (B): Marcada hipoplasia pontocerebelosa. Sinusite eseno-etmoidal.



Fig. 13 – Criança do sexo masculino, 3 meses de idade, com atraso psicomotor, espasmos infantis e atrofia nervo óptico e degenerescência retiniana. Cortes sagitais em T1 SE (A) e coronais em T2 FSE (B) revelam hipoplasia pontocerebelosa. C) Criança do sexo masculino. 5 meses de idade, com dismorfia facial, hipotonia axial, espasmos em flexão e incapacidade de seguimento visual de objectos. Cortes sagitais em T2 FSE revelam hipoplasia pontocerebelosa e agenesia parcial do corpo caloso (da porção posterior do corpo, do esplénio e do rostrum).

terior é o mais afectado¹⁴. A CDG-Ia pode também cur-sar com hipoplasia da ponte²⁶.

Hipoplasia cerebelosa associada a hipoplasia da ponte

Dado que muitos neurónios cerebelosos enviam e recebem axónios dos núcleos ventrais da ponte, dado que na hipoplasia cerebelosa muitos dos núcleos ventrais da ponte não se formam ou sofrem apoptose e que muitos neurónios da ponte ventral e dos núcleos olivares inferiores se geram nos mesmos lábios rômnicos que geram os neurónios cerebelosos²⁷, é de esperar que na hipoplasia cerebelosa a ponte seja pequena. No entanto, nem todos os doentes com cerebelo e ponte pequenos se apresentam com a entidade clínica conhecida como Hipoplasia Pontocerebelosa de Barth¹⁴.

A hipoplasia pontocerebelosa (PCH) é uma forma de hipoplasia cerebelosa difusa na presença de uma ponte pequena e uma apresentação clínica característica. Barth et al dividiu inicialmente esta entidade em dois grupos²⁸: Hipoplasia Pontocerebelosa tipo 1 (PCH-1) descrita inicialmente por Norman e Goutières e Hipoplasia Pontocerebelosa tipo 2 (PCH-2) descrita clinicamente por Pfeiffer e Pfeiffer.

A PCH-1 Figura 11 tem transmissão autossómica recessiva e cursa com doença do neurónio motor, apresentando-se clinicamente no período neonatal com polihidramnios, microcefalia, insuficiência respiratória, epilepsia, contracturas dos membros, sinais motores centrais e periféricos progressivos, levando à morte no primeiro ano de vida²⁶.

A PCH-2 Figura 12, mais prevalente, cursa com coreia ou distonia por envolvimento do sistema extrapiramidal, epilepsia, microcefalia progressiva e atraso grave do de-

envolvimento psicomotor e leva também à morte em criança²⁹. Em ambas as condições se observa, nos estudos de imagem encefálica, marcada hipoplasia do vermis e, mais marcada ainda, dos hemisférios cerebelosos, bem como da ponte, sendo o diagnóstico diferencial clínico e não imagiológico (se bem que a PCH2 tenha habitualmente envolvimento adicional, gliótico, da substância branca³).

Em 2003 Rajab et al descreveram uma nova forma de PCH que denominaram, paradoxalmente, de atrofia cerebelosa com microcefalia progressiva (CLAM)³⁰, com locus mapeado no cromossoma 7q11-21. Esta forma apresenta curso clínico similar ao da PCH-2 mas a CLAM não se acompanha de manifestações extrapiramidais como coreia ou distonia e está associada a atrofia óptica. A CLAM é caracterizada por atrofia do cerebelo, tronco cerebral e cérebro, com microcefalia progressiva. Dado que se trata, então, de uma atrofia, não deverá, segundo a opinião dos autores, ser incluída na categoria das hipoplasias cerebelosas, das pontocerebelosas em particular.

Classificadas também na categoria de hipoplasias pontocerebelosas estão entidades clínico-imagiológicas como encefalopatia progressiva com edema, hipsarrítmia e atrofia óptica (PEHO) ou a síndrome das glicoproteínas deficientes em carboidratos (CDGS) tipo I (Figura 10).

A síndrome PEHO Figura 13 foi caracterizada inicialmente por hipotonia progressiva, perda de fixação visual, edema periférico e espasmos infantis³¹. Em 1993, Somer estabeleceu critérios diagnósticos necessários e de suporte³². Os critérios clínico-imagiológicos necessários são: hipotonia infantil, habitualmente neonatal; crises convulsivas (crises mioclónicas ou espasmos infantis); atraso psicomotor profundo com grave hipotonia; au-

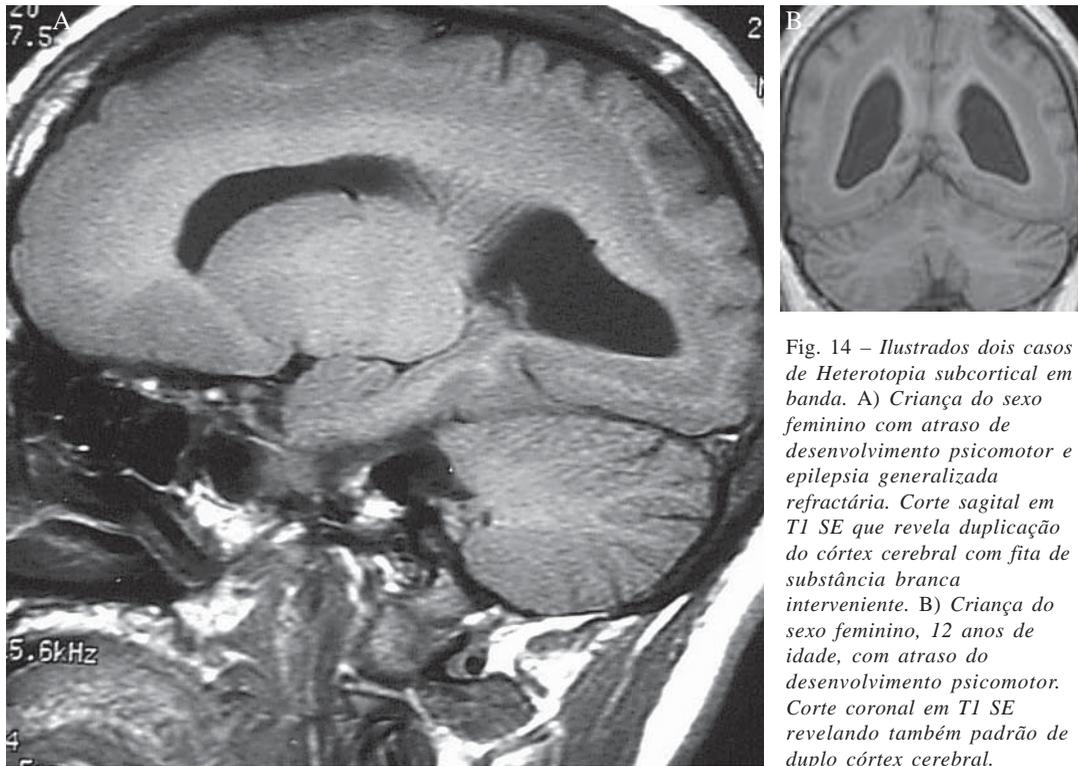


Fig. 14 – Ilustrados dois casos de Heterotopia subcortical em banda. A) Criança do sexo feminino com atraso de desenvolvimento psicomotor e epilepsia generalizada refractária. Corte sagital em T1 SE que revela duplicação do córtex cerebral com fita de substância branca interveniente. B) Criança do sexo feminino, 12 anos de idade, com atraso do desenvolvimento psicomotor. Corte coronal em T1 SE revelando também padrão de duplo córtex cerebral.

gene *LIS1* (localizado no cromossoma 17) ou com gradiente de predomínio anterior quando há inativação do *DCX* (ou *XLIS*, no cromossoma X)³⁷.

A mutação do gene *LIS1* condiciona uma lissencefalia de transmissão autossômica dominante com atingimento posterior mais grave e que se associa a microcefalia, a corpo caloso e a cerebelo nor-

mais ou hipoplásicos e, por vezes, a hipoplasia do vérmis cerebeloso³⁶.
 Quando o defeito genético que atinge o gene *LIS* engloba também o gene 14-3-3 μ , por terem ocorrido deleções extensas ou mais próximas do telómero 17p, surge o grave síndrome de Mieller-Dieker com lissencefalia, agiria, paquigiria, hipoplasia dos núcleos da ponte e das olivas inferiores, heterotopia olivar, hipoplasia do cerebelo, hipoplasia do corpo caloso, displasia das estruturas corticais, calcificação da linha média, epilepsia e paraplegia espástica, microcefalia, facies característico, atraso do desenvolvimento psicomotor, anomalias dos rins, coração (ducto arterioso patente, defeito septal ventricular) ou tracto gastrointestinal³⁸.
 A mutação do gene *DCX* condiciona agiria ou lissencefalia com maior atingimento anterior nos indivíduos de sexo masculino, microcefalia, por vezes hipoplasia do vérmis cerebeloso, têmporas escavadas e maxilar inferior pequeno³⁷. Nas doentes do sexo feminino heterozigóticas, a mutação do *DCX* causa heterotopia subcortical em banda ou duplo córtex³⁷ Figura 14.

sência ou perda precoce da fixação visual, com atrofia óptica estabelecida até aos dois anos; potenciais evocados visuais abolidos, e neuroimagem com atrofia cerebral progressiva, preferentemente do cerebelo e do tronco cerebral. Os critérios de suporte são: dismorfia facial; edema da face e membros; reflexos osteotendinosos vivos; potenciais somato-sensoriais anómalos; velocidade de condução lenta na criança com mais idade e dismielinização constatada em estudo por RM. Os estudos neuropatológicos mostram uma marcada atrofia cerebelosa, com perda grave neuronal na camada granular interna do cerebelo e atrofia dos nervos ópticos³³. A presença de casos familiares sugere uma hereditariedade autossômica recessiva e o seu curso progressivo uma origem metabólica³⁴. O defeito genético ou bioquímico ainda não foi identificado mas poderá revelar-se já *in utero* uma vez que estudos por RM realizados numa fase precoce do curso clínico demonstram haver primariamente hipoplasia vermiana, à qual se sobreporá atrofia progressiva³⁵. Situação semelhante ocorre na CDG, como já mencionado.

Para além das PCH's consideradas na classificação de Patel e Barkovich, há outras situações em que ocorre PCH, nomeadamente nas Lissencefalias com hipoplasia cerebelosa (LCH) tipos a, c, d, e, f de Ross³⁶.

A LCHa engloba a lissencefalia clássica, cursando com espessamento de 10 a 20 mm do córtex cerebral com gradiente de predomínio posterior quando há inativação do

mais ou hipoplásicos e, por vezes, a hipoplasia do vérmis cerebeloso³⁶.

Quando o defeito genético que atinge o gene *LIS* engloba também o gene 14-3-3 μ , por terem ocorrido deleções extensas ou mais próximas do telómero 17p, surge o grave síndrome de Mieller-Dieker com lissencefalia, agiria, paquigiria, hipoplasia dos núcleos da ponte e das olivas inferiores, heterotopia olivar, hipoplasia do cerebelo, hipoplasia do corpo caloso, displasia das estruturas corticais, calcificação da linha média, epilepsia e paraplegia espástica, microcefalia, facies característico, atraso do desenvolvimento psicomotor, anomalias dos rins, coração (ducto arterioso patente, defeito septal ventricular) ou tracto gastrointestinal³⁸.

A LCHc, autossômica recessiva, cursa com hipoplasia grave do cerebelo e hipoplasia do tronco, microcefalia extrema com agiria difusa ou paquigiria, defeitos craniofaciais da linha média e morte neonatal.

A LCHd, autossômica recessiva, cursa com hipoplasia difusa do cerebelo e do tronco cerebral e associa-se a micro-

cefalia com perímetro cefálico inferior a três desvios padrões e a agiria ou a paquigiria. Na LCHe, também esta de transmissão autossômica recessiva, há hipoplasia do vermis cerebeloso e microcefalia com agiria frontal e simplificação da giração posterior associadas. Na LCHf observa-se hipoplasia do cerebelo associada a ligeira hipoplasia do tronco cerebral, a microcefalia inferior a três desvios padrões e a agiria ou paquigiria, bem como a agenesia do corpo caloso³⁶.

CONCLUSÃO

O achado de anomalias estruturais cerebelosas num exame de imagem encefálica conduz frequentemente à dúvida diagnóstica porque as anomalias em si são muitas vezes inespecíficas. A distinção entre causas primárias, do desenvolvimento, e causas secundárias, lesivas, é da maior importância para o aconselhamento genético. Contudo, tal distinção nem sempre é possível só pela neuroimagem e tem muitas vezes de ser complementada pela clínica. A classificação morfológica das malformações do cerebelo é essencial na orientação da investigação laboratorial e genética; e um passo importante para uma futura classificação genética que permita listar tanto as malformações supra-tentoriais como as infratentoriais com base no papel dos genes mutados nos processos de desenvolvimento cerebral.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

- MACCHI G, BENTIVOGLIO M: Agenesis or hypoplasia of cerebellar structures. In: Myriantopoulos NC, eds. Malformations: Handbook of Clinical Neurology, vol 6. Amsterdam. Elsevier 1987;175-196
- RAMAEKERS VT, HEIMANN G, REUL J, THRON A, JAEKEN J: Genetic disorders and cerebellar structural abnormalities in childhood. *Brain* 1997;120:1739-51
- BOLTSHAUSER E: Disorders of segmentation of the neural tube. Cerebellar hypoplasias. In: Sarnat HB, Curatolo P, eds. Malformations of the Nervous System: Handbook of Clinical Neurology, vol 87 (3rd series). Amsterdam. Elsevier 2007;114-127
- PATEL S, BARKOVICH AJ: Analysis and Classification of Cerebellar Malformations. *AJNR* 2002;23:1074-87
- DOYA K: Complementary roles of basal ganglia and cerebellum in learning and motor control. *Curr Opin Neurobiol* 2000;10:732-9
- DIAMOND A: Close interrelation of motor development and cognitive development of the cerebellum and prefrontal cortex. *Child Dev* 2000;71:44-56
- MIDDLETON FA, STRICK PL: Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *J Neurosci* 2001;21:700-12
- STEINLIN M: Cerebellar Disorders in Childhood: Cognitive Problems. *Cerebellum* 2008;7:607-610
- EKSIOGLU YZ, SCHEFFER IE, CARDENAS P et al: Periventricular heterotopia: an X-linked dominant epilepsy locus causing aberrant cerebral cortical development. *Neuron* 1996;16:77-87
- GLEESON JG, ALLEN KA, FOX JW et al: Doublecortin, a brain-specific gene mutated in human X-linked lissencephaly and double cortex syndrome, encodes a putative signaling protein. *Cell* 1998;92:63-72
- DES PORTES V, PINARD JM, BILLUART P et al: A novel CNS gene required for neuronal migration and involved in X-linked subcortical laminar heterotopia and lissencephaly syndrome. *Cell* 1998;92:51-61
- SARNAT HB: Molecular genetic classification of central nervous system malformations. *J Child Neurol* 2000;15:675-687
- PARISI MA, DOBYNS WB: Human malformations of the midbrain and hindbrain: review and proposed classification scheme. *Mol Genet Metab* 2003;80:36-53
- BARKOVICH AJ: Congenital malformations of the brain and skull. In: Barkovich AJ, eds. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005;291-439
- ZAFEIROU DI, VARGIAMI E, BOLTSHAUSER E: Cerebellar agenesis and diabetes insipidus. *Neuropediatrics* 2004;35:364-7
- RICHTER S, DIMITROVA A, HEIN-KROPP C, WILHELM H, GIZEWSKI E, TIMMANN D: Cerebellar agenesis II: motor and language functions. *Neurocase* 2005;11:103-113
- CHEN S, HILLMAN D: Regulation of granule cell number by a predetermined number of Purkinje cells in development. *Dev Brain Res* 1989;45:137-147
- ROBINS JB, MASON GC, WATTERS J, MARTINEZ D: Case report: cerebellar hemi-hypoplasia. *Prenat Diagn* 1998;181:73-7
- MURRAY JC, JOHNSON JA, BIRD TD: Dandy-Walker malformation: etiologic heterogeneity and empiric recurrence risks. *Clin Genet* 1985;28:272-283
- HART MN, MALAMUD N, ELLIS WG: The Dandy-Walker syndrome: a clinicopathological study based on 28 cases. *Neurology* 1972;22:771-780
- KOLLIAS SS, BALL WS Jr, PRENGER EC: Cystic malformations of the posterior fossa: differential diagnosis clarified through embryologic analysis. *Radiographics* 1993;13:1211-31
- TORTORI-DONATI P, FONDELLI MP, ROSSI A, CARINI S: Cystic malformations of the posterior cranial fossa originating from a defect of the posterior membranous area. Mega cisterna magna and persisting Blake's pouch: two separate entities. *Childs Nerv Syst* 1996;12:303-8
- MARQUARDT T, DENECKE J: Congenital disorders of glycosylation: review of their molecular bases, clinical presentations and specific therapies. *Eur J Pediatr* 2003;162:359-379
- PETERSEN MB, BROSTOM K, STIBLER H, SKOVBY F: Early manifestations of the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *J Pediatr* 1993;122:66-70
- HOLZBACH U, HANEFELD F, HELMS G, HANICHE W, FRAHM J: Localized proton magnetic resonance spectroscopy of cerebral abnormalities in children with carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Acta Paediatr* 1995;84:781-6
- BARTH P: Pontocerebellar hypoplasias: an overview of a group of inherited neurodegenerative disorders with fetal onset. *Brain Dev* 1993;15:411-422

27. RODRIGUEZ CI, DYMECKI SM: Origin of the precerebellar system. *Neuron* 2000;27:475-486
28. BARTH P: Pontocerebellar hypoplasia – how many types? *European Journal of Paediatric Neurology* 2000;4:161-2
29. BARTH P, ARONICA E, DE VRIES L et al: Pontocerebellar hypoplasia type 2: a neuropathological update. *Acta Neuropathol* 2007;114:373-386
30. RAJAB A, MOCHIDA GH, HILL A et al: A novel form of pontocerebellar hypoplasia maps to chromosome 7q11-21. *Neurology* 2003;60:1664-7
31. SALONEN R, SOMER M, HALTIA M, LORENTZ M, NORIO R: Progressive encephalopathy with edema, hypsarrhythmia, and optic atrophy (PEHO syndrome). *Clin Genet* 1991;39:287-293
32. SOMER M. Diagnostic criteria and genetics of the PEHO syndrome. *J Med Genet* 1993;30:932-6
33. HALTIA M, SOMER M: Infantile cerebello-optic atrophy. Neuropathology of the progressive encephalopathy syndrome with edema, hypsarrhythmia and optic atrophy (the PEHO syndrome). *Acta Neuropathol* 1993;85:241-7
34. NIETO-BARRERA M, NIETO-JIMÉNEZ M, DÍAZ-FERNÁNDEZ C, CAMPAGA-MARCHAL, CANDAU FERNÁNDEZ-MENSAQUE R: Progressive encephalopathy with oedema, hypsarrhythmia and optic atrophy (PEHO syndrome). A case report. *Rev Neurol* 2003;36:1044-6
35. D'ARRIGO S, GNIZIA BM, FARAVELLI F, RIVA D, PANTALEONI C: Progressive Encephalopathy With Edema, Hypsarrhythmia, and Optic Nerve Atrophy (PEHO)-Like Syndrome: What Diagnostic Characteristics Are Defining? *J Child Neurol* 2005;20:454-6
36. ROSS ME, SWANSON K, DOBYNS WB: Lissencephaly with Cerebellar Hypoplasia (LCH): A Heterogeneous Group of Cortical Malformations. *Neuropediatrics* 2001;32:256-263
37. KATO M, DOBYNS WB: Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration. *Hum Molecular Genet* 2003;12:R89-R96
38. DOBYNS WB, CURRY CJ, HOYME HE, TURLINGTON L, LEDBETTER DH: Clinical and molecular diagnosis of Miller–Dieker syndrome. *Am J Hum Genet* 1991;48:584-594