



Anomalias do sistema nervoso central: Proposta de investigação de etiologia genética em diagnóstico pré-natal

1. Definição

As anomalias do sistema nervoso central (SNC) são alterações estruturais congénitas do desenvolvimento cerebral ou medular que ocorrem durante a embriogénese e organogénese. A suspeita clínica geralmente ocorre na avaliação ecográfica do segundo trimestre, ainda que situações mais graves possam ser identificadas na ecografia do primeiro trimestre. A neurosonografia e a ressonância magnética são complementos importantes para a precisão diagnóstica e prognóstico.

2. Incidência

Afeta cerca de 3 em 1000 gestações (0,3%) e até 1% dos recém-nascidos. Diferentemente dos outros órgãos, o desenvolvimento das estruturas do SNC ocorre ao longo da gestação e após o nascimento, motivo pelo qual este órgão está exposto a alterações em qualquer idade gestacional, sendo heterogénea a etiologia das diversas alterações. No entanto, frequentemente estão associadas a causas monogénicas e cromossómicas.

3. Classificação e etiologia consoante a estrutura/anatomia envolvida

3.1. Defeitos do tubo neural (DTN): encerramento incompleto do tubo neural com exposição total ou parcial das estruturas cerebrais e/ou da medula espinhal.

Etiologia: quando isolados são, por norma, de etiologia multifatorial (interação entre fatores genéticos e ambientais), não sendo necessária investigação etiológica.

3.2. Defeitos da linha média

3.2.1. Agenesia ou disgenesia do corpo caloso (ACC): ausência total ou parcial da principal estrutura comissural do cérebro.

3.2.2. Disgenesia do cavo do septo pelúcido (CSP): ausência da fina lâmina de tecido que separa os ventrículos laterais.

3.2.3. Holoprosencefalia: falha na divisão do prosencéfalo em hemisférios (formas: alobar, semilobar, lobar).

Etiologia: frequentemente associados a síndromes genéticas, mesmo nas situações de agenesia isolada do CC. Na holoprosencefalia tanto cromossomopatias (nomeadamente trissomia 13) como causas monogénicas (com o envolvimento mais frequente dos genes *SHH*, *ZIC2*, *SIX3* e menos frequente dos genes *TGIF*, *GLI2*, *GLI3*, *PTCH1*, *FOXH1*, *FGF8* e *NODAL*) são geralmente identificadas. Nas anomalias isoladas do CSP as causas genéticas raramente estão presentes, mas variantes causais nos genes *HESX1*, *SOX1*, *SOX2*, *SOX3*, *OTOX2* e *FGF8* têm sido implicadas.

3.3. Anomalias cerebelar e da fossa posterior

3.3.1. Megacisterna Magna: medida da fossa posterior >10mm

3.3.2. Complexo de Dandy-Walker: agenesia completa ou parcial do vérmis cerebelar, dilatação quística do 4º ventrículo e alargamento da fossa posterior com posição anómala do tentório

3.3.3. Hipoplasia ou displasia cerebelar: com envolvimento de um ou ambos os hemisférios



Etiologia: frequentemente associadas a cromossomopatia e a causas monogénicas. As anomalias que envolvem o cerebelo suscitam a possibilidade de doenças metabólicas e doenças do grupo das ciliopatias, como a síndrome de Joubert. A megacisterna magna, quando isolada, não está associada a causa genética específica, sendo geralmente uma variante do normal.

3.4. Ventriculomegalia

Definida por dilatação dos ventrículos cerebrais ≥ 10 mm, sendo ligeira entre 10–12 mm; moderada de 13–15 mm e grave: ≥ 15 mm. É um achado relativamente frequente em pré-natal.

Etiologia: risco acrescido de alterações cromossómicas e síndromes monogénicas (ex: *L1CAM*, *ARID1A*, *CDH7*, outros genes), ainda que nas situações ligeiras e isoladas não esteja claramente estabelecido o papel das causas monogénicas.

3.5. Malformação do desenvolvimento cortical

Decorrentes de distúrbios na proliferação, migração ou organização dos neurónios:

- 3.5.1. Microcefalia: Perímetro cefálico abaixo de -2SD
- 3.5.2. Megalencefalia: síndrome de crescimento excessivo generalizado, localizado num dos hemisférios (hemimegalencefalia) ou focal (displasia cortical focal)
- 3.5.3. Polimicrogiria: excesso de pequenos giros cerebrais.
- 3.5.4. Lisencefalia: ausência de giros, córtex liso.
- 3.5.5. Heterotopia: neurónios em posição ectópica.

Etiologia: Heterogénea, envolvendo causas infecciosas, tóxicas, traumáticas e genéticas. As causas genéticas são complexas, com múltiplos genes envolvidos, muitos dos quais com hereditariedade autossómica recessiva. A hemimegalencefalia é causada por alteração genética na via PIC3K-AKT-mTOR (genes *PIC3CA*, *IK3R2*, *CCND2* e *AKT3*) em mosaico e pode não ser identificados em DNA extraído de líquido amniótico.

3.6. Lesões complexas ou múltiplas

- 3.6.1. Complexas: presença de mais de uma anomalia dentro do SNC (ex: ACC + ventriculomegalia + malformação cortical).
- 3.6.2. Múltiplas: associação de malformações do SNC com anomalias extracranianas (cardíacas, renais, esqueléticas).

Etiologia: maior probabilidade de causas cromossómicas e monogénicas, sendo as situações em que o diagnóstico genético tem maior rentabilidade.

4. Prognóstico

Bastante variável e geralmente difícil de estabelecer com segurança em situações de anomalia estrutural única do SNC. No entanto, as anomalias estruturais acarretam risco elevado de alterações do neurodesenvolvimento e epilepsia.

5. Proposta de investigação de etiologia genética:

5.1 Defeitos do tubo neural isolado: Sem indicação para teste genético

5.2 Megacisterna magna isolada: Sem indicação para teste genético

5.3 Hemimegalencefalia: painel de genes envolvidos na via PIC3K-AKT-mTOR com elevada cobertura vertical



5.4 Ventriculomegalia ligeira isolada:

- 5.4.1 QF-PCR para aneuploidias, cultura celular e/ou armazenamento de DNA para eventual estudo genético posterior;
- 5.4.2 Se identificada aneuploidia por QF-PCR, realizar cariótipo para esclarecer se se trata de trissomia livre ou translocação não equilibrada (associados a diferentes riscos de recorrência);
- 5.4.3 Nas situações em que o QF-PCR é normal, realizar array cromossómico

5.5 Outras situações:

- 5.5.1 QF-PCR para aneuploidias, cultura celular e/ou armazenamento de DNA para eventual estudo genético posterior;
- 5.5.2 Se identificada aneuploidia por QF-PCR, realizar cariótipo para esclarecer se se trata de trissomia livre ou translocação não equilibrada (associados a diferentes riscos de recorrência);
- 5.5.3 Nas situações em que o QF-PCR é normal, realizar exoma em trio com rastreio de CNVs

Nota¹: A utilização de painéis de genes associados às anomalias do SNC é desencorajada. Os painéis exigem atualizações frequentes e podem não contemplar genes que causam síndromes com envolvimento multissistémico, mas que no período pré-natal têm fenótipo mais limitado.

Nota²: Nos casos em que é realizada interrupção da gravidez o estudo genético pode ser protelado até resultado da anatomia-patológica; é, contudo, fundamental que seja efetuada colheita de produtos fetais para posterior investigação (extração de DNA). No caso particular da hemimegalencefalia deve ser realizada colheita de material da região cerebral afetada para extração de DNA.

6. Referenciação à consulta da especialidade de Genética Médica:

Sempre que o teste genético for positivo ou nas situações de anomalias múltiplas

7. Bibliografia

- 7.1 Marchionni, E., et al. (2024). Prenatal Genome-Wide Sequencing analysis (Exome or Genome) in detecting pathogenic Single Nucleotide Variants in fetal Central Nervous System Anomalies: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Human Genetics*, 32, 759–769.
- 7.2 Yaron, Y., et al. (2022). Exome sequencing as first-tier test for fetuses with severe central nervous system structural anomalies. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 60, 59–67.
- 7.3 Baptiste, A., et al. (2022). Fetal central nervous system anomalies: When should we offer exome sequencing? *Prenatal Diagnosis*, 42, 736–743.
- 7.4 Guseva, A., et al. (2025). Application of Whole-Exome Sequencing (WES) for Prenatal Determination of Causes of Fetal Abnormalities. *Genes*, 16(5), Article 547.
- 7.5 Tan, W., et al. (2022). Evaluation of prenatal central nervous system anomalies: obstetric management, fetal outcomes and chromosome abnormalities. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 22(1), Article 210.
- 7.6 SMFM, Fox, N. et al. (2018). Mild fetal ventriculomegaly: diagnosis, evaluation, and management. Society for Maternal-Fetal Med



**ORDEM
DOS MÉDICOS**

13 de março de 2026

Direção do Colégio da Especialidade de Genética Médica da Ordem dos Médicos

Direção do Colégio da Subespecialidade de Medicina Materno-Fetal da Ordem dos Médicos