

CITOMEGALIA E MALFORMAÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

RELATO DE DOIS CASOS ASSOCIADOS A AGENESIA DO CORPO
CALOSO E ENCEFALOPATIA CISTICA

PAULO F. L. BECKER *

Os primeiros casos de citomegalia no Brasil, em necropsopias de rotina, foram assinalados por Faria¹⁸ e a sua incidência entre nós, averiguada por Brito & Milanesi⁷.

Em cerca de 8-10% das formas generalizadas compromete o sistema nervoso central⁶⁹. Neste, sob o ponto de vista anátomo-patológico, trata-se, de acordo com Diezel¹², de uma "encefalite necrosante disseminada" com calcificação das paredes dos ventriculos laterais. Tem sido referida a sua associação com várias malformações locais: microencefalia^{40, 41, 56, 65, 69}; porencefalia⁴⁷; hidrocefalia interna^{12, 28, 56, 61, 63, 69}; microgiria^{10, 12, 40, 65}; anomalias no arranjo dos giros dos hemisférios^{28, 40}; aplasia de hemisférios cerebelares e agenesia do bulbo e tracto olfativo¹²; "encephalodystrophia neonatorum"¹⁸.

Nos poucos casos em que se comprovou a citomegalia no sistema nervoso central, pela demonstração de suas inclusões virais próprias, as alterações microscópicas se caracterizam por: (a) preferência das lesões necróticas pelas áreas subependimárias dos ventriculos laterais^{12, 21, 28, 41, 47, 56, 63, 65}, com depósitos de sais de cálcio e de ferro na glia, nos neurônios e em segmentos de fibras nervosas das adjacências²¹; (b) lesões pouco importantes nas demais estruturas do sistema nervoso central, por vezes havendo extensão das áreas necróticas aos núcleos cinzentos da base²⁹ ou das áreas de calcificação ao subcortex e cortex²⁸, num caso tendo sido evidenciadas hemorragias, calcificações e intensa gliose nos bulbos e tractos olfativos²¹; (c) reação inflamatória predominante linfocitária nas proximidades das lesões²⁹, também

* Professor Adjunto do Departamento de Patologia (Prof. Fritz Köberle), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP), São Paulo, Brasil.

notada na leptomeninge^{21, 28}, com ocasionais neutrófilos e eosinófilos de permeio²¹, infiltrados linfo-plasmocitários nos espaços perivasculares subependimários²⁸, às vezes presentes no subcortex²⁹, entremeados de macrófagos contendo hemossiderina²¹, existência de “microgranulomas” constituídos de células epitelióides sem áreas de necrose central nem gigantócitos nas imediações⁶⁹, neoformação capilar proeminente^{21, 28}, vasos de parede fibrosada²¹, bem como espessamentos locais na leptomeninge²⁸; (d) reação glial adjacente — astro e microglial²⁸ — denominada de “nódulos microgliais entremeados de astrogliose” por Farber & Craig¹⁷ e Wolf & Cowen⁶⁹, particularmente intensa²¹, originando projeções intraventriculares sem revestimento ependimário nos ventrículos laterais, raras no 3.º e 4.º ventrículos, ausentes no aqueducto de Sylvius e no canal ependimário medular²¹, em ocasiões invadindo francamente as estruturas vizinhas dos centros semiovais dos hemisférios e discretamente o cortex²¹; (e) tumefação neuronal e glial sem graves lesões regressivas, redução numérica ou retardo na maturação neuronal, ocorrendo, entretanto, hiperplasia da matriz subependimária²¹.

As inclusões virais no sistema nervoso central foram encontradas nas proximidades de áreas necróticas^{17, 29}, no interior do núcleo ou do citoplasma de células gliais^{12, 21, 47, 70, 71, 72}, de astrócitos gigantes junto ao epêndima, subcortex e cortex²⁸, de células do SRE^{12, 21, 61, 70} e mesmo de neurônios^{12, 21, 47, 70}. As “células citomegálicas” aumentam de volume, o núcleo fica enorme e contém inclusões granulares (acidófilas ou basófilas), cercadas de halo claro, acumulando-se a cromatina sob a membrana nuclear⁶⁹. No citoplasma, as inclusões são menores, múltiplas e basófilas⁶⁹. As suas afinidades tintoriais foram minuciosamente estudadas por Haymacker & col.²¹. Evidenciam-se melhor pelo método da hematoxilina fosfotúngstica de Mallory, o PAS e o tricrômico de Masson⁶³.

Não encontramos na literatura médica compulsada, qualquer referência sobre a associação da citomegalia com a agenesia do corpo caloso, verificando apenas a citação de Faria¹⁸ de sua associação com a “encephalopathia neonatorum”.

OBSERVAÇÕES CLÍNICAS

CASO 1 (A. 69/60, registro no HC da FMRP, USP, n.º 13.971). — CMF, sexo masculino, branco, 5 meses de idade, 6.300 g, 58 cm, nascido de gestação a termo, de parto normal (2.550 g, 50 cm). Há cerca de 1½ mês, anorexia, com oscilações térmicas inexplicáveis, associadas à crises convulsivas (duração de 30 minutos) que se iniciavam com contraturas do lado direito, reviramento dos olhos e, então, se disseminavam. Choro comum e prolongado. Apatia, crises de apnéia e cianose frequentes. *Exame neurológico* — Opistótono, hiperreflexia generalizada, clonus da rótula. Kernig e Babinski presentes; nistagmo (mais acentuado à esquerda) e discreta midríase. Fundos oculares normais. Líquido cefalorraqueano: ligeira hiperproteinose (com predomínio de linfócitos) e discreta hiperproteinose e hiperglicorraquia; ausência de germes. O paciente faleceu no 11.º dia de internação, após crise de apnéia, com cianose seguida de parada cardíaca irreversível.

CASO 2 (A. 483/63, registro no HC da FMRP, USP, n.º 39.114). — MC de J, sexo masculino, branco, internado no 14.º dia de vida, devido à desidratação, crises convulsivas prolongadas (10 minutos), cianose perioral e periorbitária, associadas à oscilações térmicas inexplicáveis. Mãe teve edema generalizado no final da gravidez e trabalho de parto de mais de 50 horas. Recém-nascido animado com manobras de ressuscitação insistentes, sendo obtido choro fraco após 20 minutos. *Exame neurológico* — Profunda apatia, reflexo de sucção presente, hipertonia generalizada (predominante nos membros inferiores que se acham em semiflexão permanente); nistagmo vertical com pupilas fixas em miose; reflexos superficiais hipoativos e os profundos hiperativos com resposta clônica (mais acentuada à esquerda); clono do pé direito; Babinski bilateral presente. Líquido cefalorraqueano normal. EEG: foco convulsivógeno ativo na região parietal esquerda sem depressão do ritmo. Durante a internação continuaram as mesmas manifestações iniciais. Após várias crises de apnéia associadas à cianose e convulsões seguiu-se parada cardíaca e óbito aos 4 meses de idade.

ESTUDO ANATOMO-PATOLÓGICO

Os achados macro e microscópicos serão apresentados em estudo conjunto.

Achados macroscópicos — Crânio, seios venosos da dura-mater, bem como o polígono arterial de Willis, tem conformação habitual e são íntegros. O peso do encéfalo oscilou entre 185 g (caso 2) e 255 g (caso 1). A leptomeninge, via de regra acha-se hiperêmica, principalmente sobre os lobos frontais (caso 2), algo opaca e leitosa com espaços aracnóides cheios de material gelatinoso (caso 2), ligeiramente espessada no território da cisterna quiasmática (caso 1). Os giros são pouco distintos (caso 2), ou então de espessura muito irregular e separados por sulcos amplos e profundos (caso 1). O tuber cinéreo e o infundíbulo hipofisário proeminam. Aos cortes frontais (Fig. 1, 2, 3 e 4) não se reconhecem a ínsula e o corno de Ammon. Vêem-se formações cavitárias às vezes saculares, simétricas originadas por delaminação no subcortex ou de localização para-ventricular substituindo às vezes todo o centro semioval (caso 2) e estendendo-se do pólo frontal ao occipital (caso 2). Este acha-se mais poupado no caso 1. Essas cavidades — isoladas ou confluentes de diâmetro variável (alguns mm a 4 cm de diâmetro) e sem relação com o sistema ventricular — estão em sua maioria cheias de material cremoso ou gelatinoso brilhante, em ocasiões, apresentando parede trabeculada coberta de material amarelado e untuoso ou/e branco acinzentado cretáceo. O cortex nas adjacências é frágil, membranáceo e sanfonado. Há persistência da lâmina *reuniens* com a sua transformação cística, *cavum septi pellucidi* cístico e fornix rudimentar. Os núcleos opto-estriados são mal distinguidos, podendo aí encontrar-se lacunas ou pequenas cavidades também contendo material gelatinoso. Claustro ausente. Massa intermédia filamentososa e tensa. O sistema ventricular acha-se distendido (hidrocéfalo interno *ex vacuo*), ocorrendo permeabilidade do aqueducto de Sylvius e dos foramens de Lushka e Magendie do 4.º ventrículo. As veias terminais e os plexos corioides são hiperêmicos e estes podem estar comprimidos e achatados contra as paredes ventriculares (caso 2). Enquanto as demais estruturas do SNC não oferecem particularidades no caso 1, no caso 2, todavia os pedúnculos superiores (cerebrais) são reduzidos em sua espessura e as pirâmides bulbares pouco aparentes. Outros achados macroscópicos coexistentes foram: enterite crônica, broncopneumonia (com ou sem edema pulmonar e *cor pulmonale* agudo), depleção lipóide da cortical das adrenais e hiperemia dos pulmões, fígado, baço e rins.

Achados microscópicos — Os fragmentos para exame histológico foram fixados em formol a 10% neutro, e os cortes corados pela hematoxilina-eosina, von Kossa e vermelho neutro para núcleos, Perls, Sudan IV (cortes obtidos pelo criostato), Holmes, PAS, hematoxilina fosfotúngstica de Mallory e Well-Weigert.



Fig. 1 — Caso 1. Encéfalo com 255 g. Cortes frontais notando-se giros de espessura irregular, com sulcos amplos e profundos. Cortex membranácea e sanfonada, cobrindo formações císticas de diâmetro variável no subcortex. Hemisférios saculares nos lobos temporais e occipitais. Persistência da lâmina reuniens, em transformação cística sobre cavum septi pellucidum cístico. Fornix rudimentar. Sistema ventricular distendido. Núcleos opto-estriados pouco distintos. Cláustro ausente.

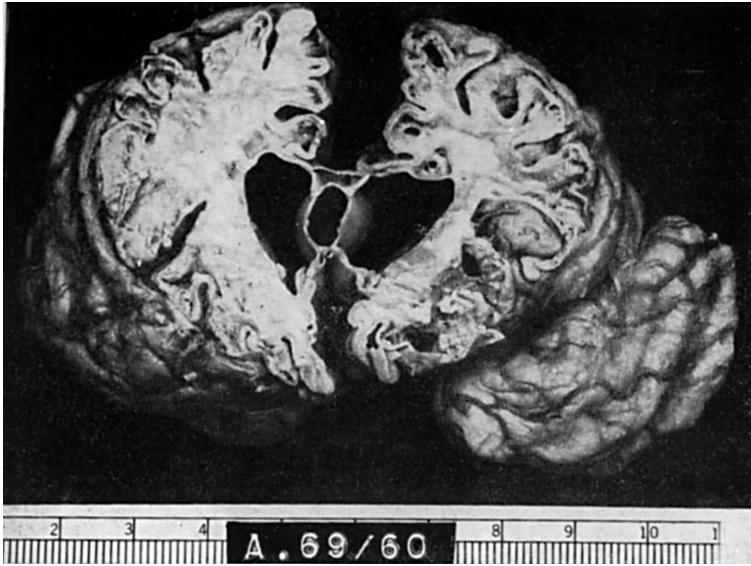


Fig. 2 — Caso 1. Corte frontal em plano anterior ao assinalado com estrela na figura 1. Note-se a formação cística na lâmina reuniens acima do cisto do vacum septi pellucid.

No cortex, há praticamente substituição total da citoarquitetura habitual por astrócitos hialinizados (gliose). Em áreas a gliose afrouxa-se e comparecem figuras bizarras calcificadas (v. Kossa e “Kernechtrot” — positivas) ou/e ferrificadas (Perls-positivas) sugerindo pré-existência de neurócitos ou gliócitos com as suas expansões correspondentes (Fig. 5). A gliose é intensa na lâmina *reuniens* (Fig. 6) e nos septos pelúcidos, estendendo-se às áreas periventriculares e aos núcleos opto-estriados, desarranjando aí a sua textura neuronal, tendendo a ser peri-ependimária na protuberância, no bulbo e na medula espinhal.

Em qualquer hipótese, os escassos neurônios que ainda persistem no cortex e demais estruturas do sistema nervoso central, são ora contraídos, ora tumefeitos, associando-se-lhes oligodendrócitos baloniformes. No cerebelo as células de Purkinje, por vezes além de contraídas e picnóticas, mostram-se tumefeitas e hialinizadas.

O revestimento endimário acha-se ausente em segmentos do sistema ventricular. No caso 2 associa-se a esporões gliais às vezes císticos na base, que se projetam para a luz ventricular (ependimite granulosa), encontrando-se nas imediações de vasos próximos, ninhos de células neuroepiteliais, simulando infiltrados linfocitários.

As cavidades císticas são internamente cobertas por gliose. Em ocasiões surgem esporões gliais, vasos sangüíneos (capilares e vénulas) sem apoio das proximidades ou participando da proliferação conjuntivo-vascular mais externa que se projetam para o interior das cavitações. Na parede ocorre escassa infiltração linfo-monocitária entremeada por eventuais células sangüíneas imaturas (da linha granulocitária), macrófagos vacuolizados (Sudan-positivos) e células multinucleadas difíceis de identificar se gliais ou mesenquimais, contendo no núcleo ou no cito-

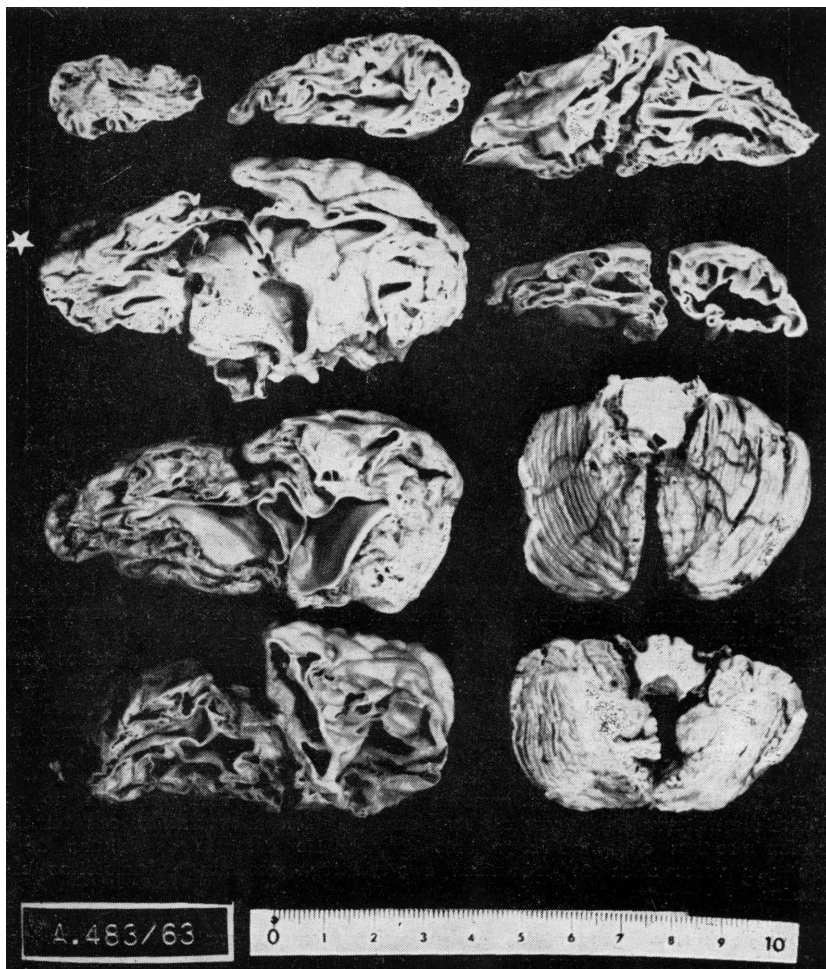


Fig. 3 — Caso 2. Encéfalo com 185 g. Cortes frontais evidenciando-se giros e sulcos pouco diferenciados. Numerosas cavidades císticas isoladas ou confluentes comprometendo ambos os hemisférios. Demais características semelhantes às do caso 1 (fig. 1).

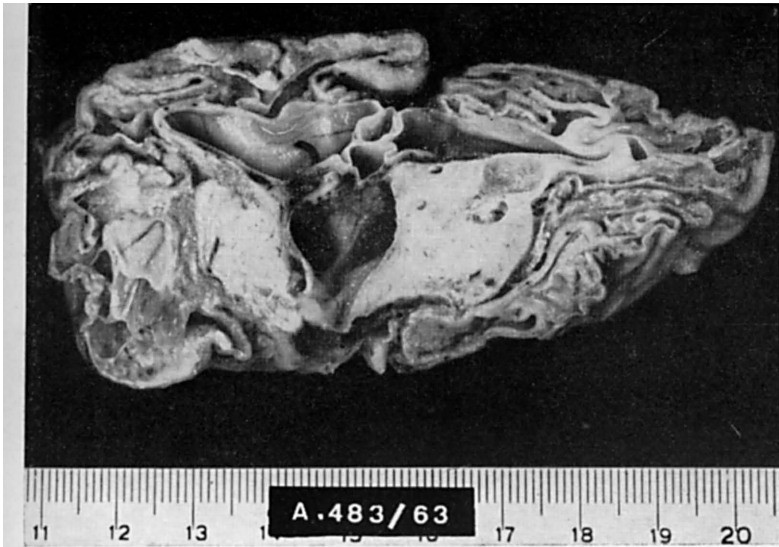


Fig. 4 — Caso 2. Corte frontal em plano anterior ao assinalado com estrela na figura 3. Aspecto análogo ao caso 1 (fig. 2).

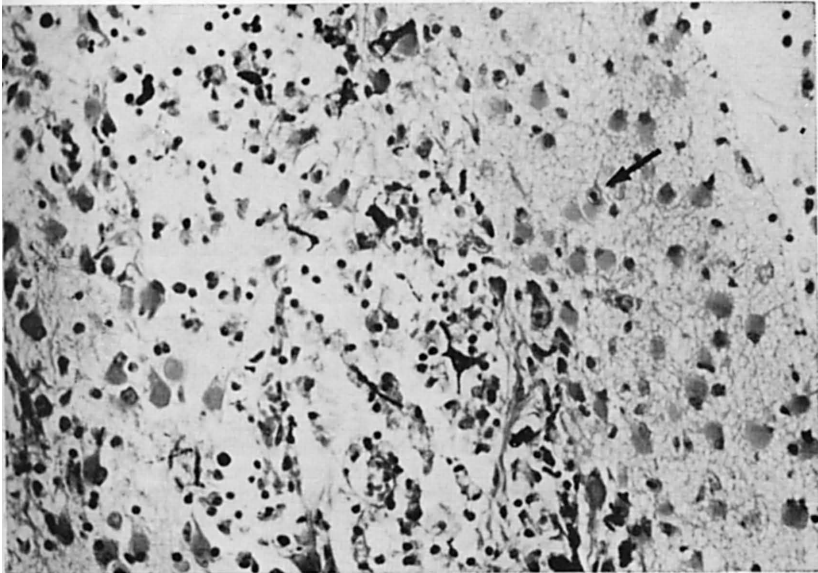


Fig. 5 — Caso 1. Parede da cavidade cística, evidenciando a gliose (com astrócitos hialinizados), rarefação tecidual com figuras bizarras calcificadas. A seta indica uma inclusão viral intranuclear, aparentemente no interior de um astrócito. H.E., aumento médio.

plasma inclusões citomegálicas em geral únicas, basófilas, elipsóides, ovóides ou esferóides, cercadas por halo claro (Fig. 7 e 8). As fibras nervosas acham-se ausentes em toda extensão da lâmina *reuniens*, escassas e deformadas no cortex e subcortex nas áreas comprometidas.

Os vasos da leptomeninge (no caso 2, com arranjos glomerulóides, sugerindo dispositivos glômicos), e dos plexos corioides são, via de regra, hiperêmicos, às vezes, envoltos por infiltrados linfo-monocitários. Nos espaços aracnóides observam-se ocasionais macrófagos vacuolizados (Sudan-positivos) ou contendo grânulos de hemossiderina (Perls-positivos), tendo raros neutrófilos de permeio. Cortes histológicos dos ramos arteriais do polígono de Willis não revelam presença de trombos recentes ou antigos.

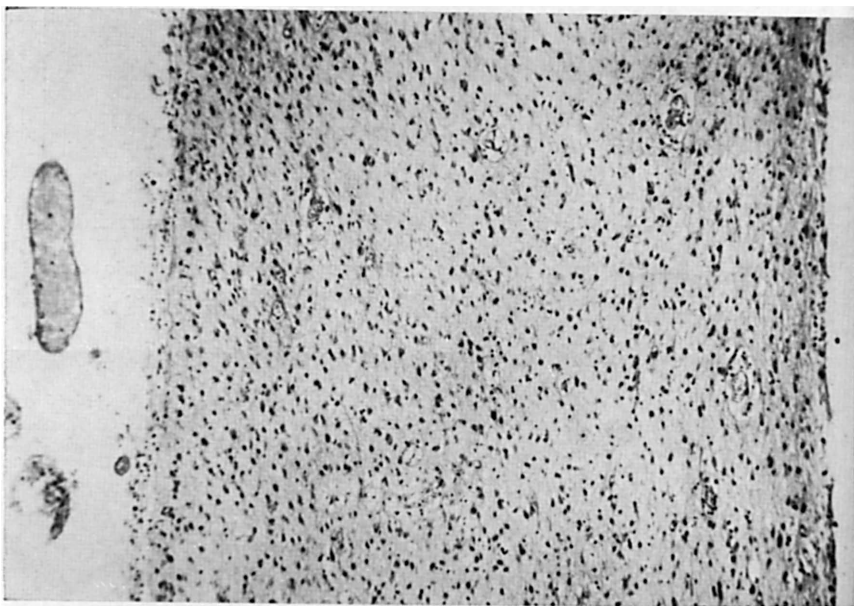


Fig. 6 — Caso 1. Gliose ao nível da lâmina reuniens. Os vasos sangüíneos à esquerda assinalam o sulco inter-hemisférico. H.E., pequeno aumento.

Outros achados histopatológicos dignos de referência foram: (a) no caso 1, tendência à transformação fibrocitária dos centros germinativos dos folículos linfóides dos linfonodos e do baço além de pseudoatopias celulares e nucleares associadas à exagero de mitoses típicas nas glândulas mucosas do intestino grosso; (b) no caso 2, encontro de inclusões citomegálicas no epitélio dos túbulos renais (Fig. 9) associadas à nefrite intersticial plasmocitária.

COMENTÁRIOS

Trata-se, nestes dois casos, de uma agenesia total do corpo caloso associada à transformação cística da lâmina *reuniens* (estendendo-se ao teto do

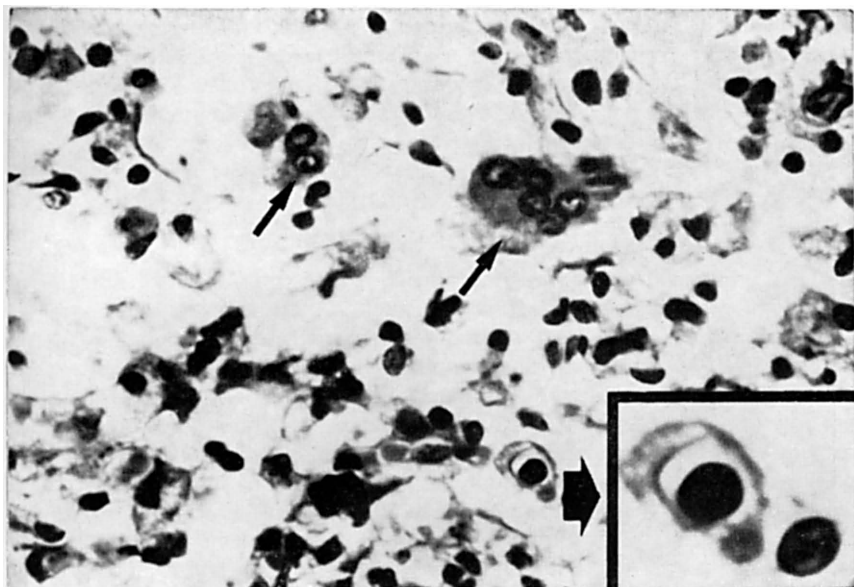


Fig. 7 — Caso 1. Células multinucleadas algumas com corpúsculos virais intranucleares (seta). H.E., aumento médio. No retângulo à direita, inclusão intranuclear em maior aumento. H.E., grande aumento.

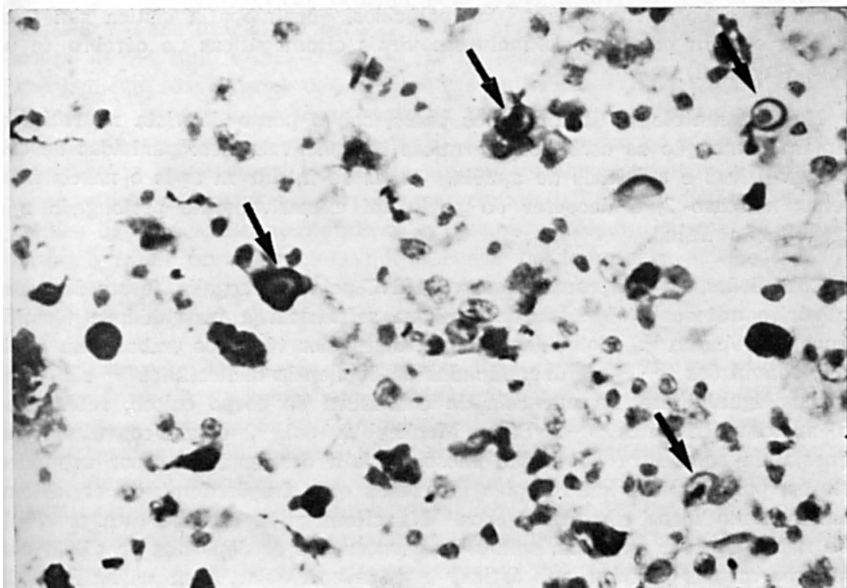


Fig. 8 — Caso 2. Inclusões virais (setas) em meio à áreas de rarefação tecidual. H.E., aumento médio.

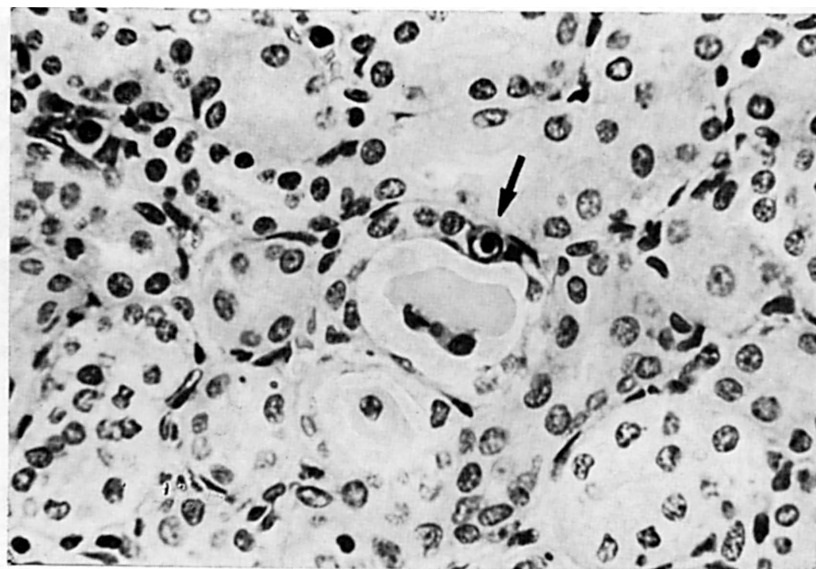


Fig. 9 — Caso 2. Inclusão viral no núcleo de célula do epitélio do túbulo renal distal. H.E., aumento médio.

diencefalo) e do *cavum* dos septos pelúcidos, encefalopatia cística simétrica pós-infarto, com presença de inclusões virais citomegálicas no cérebro (e no rim, no caso 2).

Na sintomatologia de ambos os casos, sob o ponto de vista neurológico, chamam a atenção as oscilações térmicas inexplicáveis, acompanhadas de crises convulsivas e episódios de apnéia. Essas se iniciaram após o nascimento. Apenas no caso 2, o decorrer do parto foi excessivamente prolongado e a ressuscitação difícil.

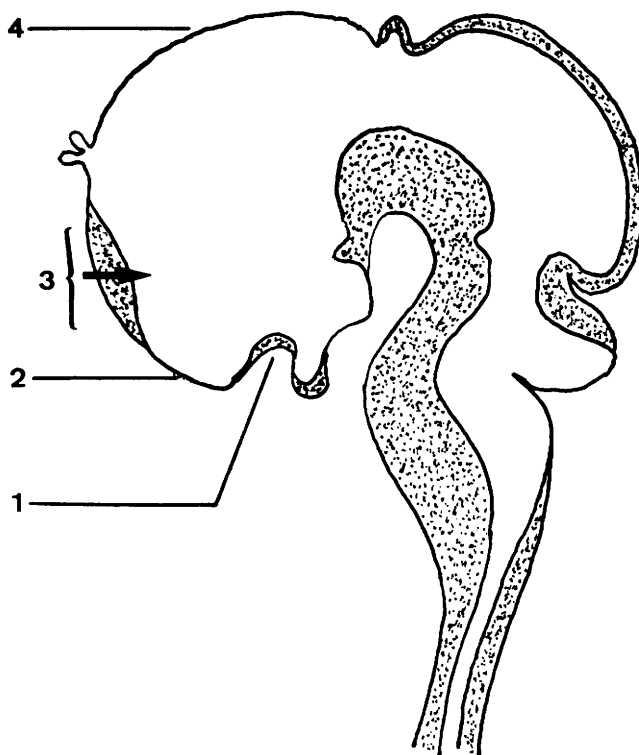
Convulsões, no comprometimento do SNC pela citomegalia, foram descritas por vários autores^{56, 63, 69}, encontrando-se referência à instabilidade térmica apenas em Verron⁶⁵. Coincidentemente, distúrbios térmicos embora em adultos⁵⁷, convulsões^{9, 81, 35, 39}, denominadas de “epilepsia diencefálica”⁵³ são mencionados, igualmente, na agenesia da comissura do corpo caloso, refratárias aos anticonvulsivantes^{34, 39}. Para Menkes & col.³⁹, essas convulsões na agenesia da comissura do corpo caloso, seriam desencadeadas por estímulos motores, partidos das heterotopias neuronais que, freqüentemente, coexistem, atuando como focos convulsivógenos. Na citomegalia, embora esta possibilidade não possa ser excluída, somos de parecer que os depósitos de cálcio que compõem nas regiões subcortical e paraventricular, tem capacidade de provocá-las, condicionando fenômenos vasomotores. Além dessas manifestações na agenesia da comissura do corpo caloso ainda se constata distúrbios nos reflexos, no tonus, na coordenação muscular bem como defeitos visuais⁹.

Outra característica peculiar é que a maioria dos recém-nascidos com essa malformação não apresenta dificuldades na parturição^{9, 39}. Entretanto, essa sintomatologia é incharacterística³¹, podendo ser ocasionada por outras malformações coexistentes³⁵, parecendo-nos ainda prematuro estabelecer a sua conexão com as alterações anatômicas observadas no corpo caloso. Na agenesia desta estrutura a pneumencefalografia é um recurso diagnóstico mais seguro que a angio e a eletrencefalografia⁹.

Sob o ponto de vista da interpretação das malformações do SNC, particularmente às referentes à linha média do telencéfalo, como é o dos nossos casos, esbarra-se de início na nomenclatura variada que usam os embriologistas para denominarem formações idênticas nas etapas precoces do desenvolvimento dessas estruturas. Com finalidade descritiva utilizaremos a seguinte terminologia: (a) *lâmina terminal* — área que se continua abaixo com a placa quiasmática e acima com (b) a *lâmina "reuniens"* — região onde vai ocorrer uma invaginação — o sulco médio — prolongamento do sulco inter-hemisférico, destinada a se diferenciar em (c) *placa ou massa comissural* — porção onde alguns embriologistas distinguem duas áreas — ventral ou área precomissural e, outra, dorsal ou área comissural (Esquema 1). No que tange à morfogênese da comissura do corpo caloso existem numerosos trabalhos, salientando-se, pela sua atualização, os de Hewitt²², Loeser & Alvord Jr.³⁶ e, principalmente, o de Rakic & Yakovlev⁵⁰.

Na formação da comissura do corpo caloso admite-se, pacificamente, que as fibras inter-hemisféricas cruzam pelo plano médio sagital, à medida que se realiza a maturação do cortex. Nesta região são visualizadas já em embriões de 84 mm vertex-cocix ou 12-14 semanas²², sucedendo-se, pois, ao aparecimento das fibras das comissuras anterior e hipocampal (fornix)²². Disputa-se, entretanto, o local exato da travessia dessas fibras calosas. Duas hipóteses essenciais são consideradas⁵⁰: (a) passagem ao nível de uma área diferenciada no segmento dorsal da lâmina terminal primitiva a lâmina *reuniens*, ponto de vista aceito pela maioria e (b) prévia fusão das paredes médias das vesículas telencefálicas em placa comissural acima da comissura anterior (área precomissural) que serviria de leito para a decussação das fibras calosas. Por sua vez, a constituição dos septos pelúcidos (e do seu *cavum*) achar-se-ia na dependência do aparecimento da comissura calosa⁵⁰.

A formação dos septos pelúcidos inicia-se a partir de um prolongamento sacular antero-posterior do sulco inter-hemisférico — o sulco médio — acompanhando a invaginação da lâmina *reuniens*⁵⁰. De começo o sulco médio é preenchido pela meninge primitiva⁵⁰. Da fusão gradual das margens dessa bolsa, ao nível da lâmina *reuniens*, origina-se a placa comissural, que marca o *situs* da passagem das futuras fibras da comissura do corpo caloso⁵⁰. A separação definitiva da continuidade do sulco médio com o sulco inter-hemisférico, realiza-se pelo desenvolvimento do rostro do corpo caloso em embriões de 90-170 mm vertex-cocix ou 13-20 semanas de acordo com Rakic & Yakovlev⁵⁰. Após o fechamento do sulco médio, os componentes da meninge primitiva que permaneceram enclausurados no seu interior, diferen-



ESQUEMA 1

Esquema 1 — Esquema ligeiramente modificado da fig. 6, página 110 de Rochstetter²⁴: 1 — placa quiasmática, 2 — lâmina terminal, 3 — lâmina reuniens (a seta indica o local de formação do sulco médio) e 4 — teto do diencéfalo.

ciam-se em parte, em elementos da linha glial (espongioblastos) e, em parte, se lisam, ocasionando o aparecimento de uma cavidade — o *cavum* dos septos pelúcidos — de situação subcalosa, delimitadas por paredes relativamente espessas no início, os septos pelúcidos⁵⁰. Dada à rápida aceleração do crescimento caudal dos hemisférios e do corpo caloso, esses septos adelgaçam-se e o *cavum* expande-se e se alonga, respectivamente, nos seus diâmetros transversal e antero-posterior⁵⁰. O *cavum* é praticamente constante nos prematuros³³ achando-se, via de regra, reduzido a simples fenda nos recém-nascidos a termo e nos adultos^{55, 58}.

Em resumo, de acordo com Rakic & Yakovlev⁵⁰, a gênese dos septos pelúcidos (e do seu *cavum*), depende: (a) da formação oportuna de um prolongamento sacular ântero-posterior do sulco inter-hemisférico para o in-

terior da lâmina *reuniens* (porção do telencéfalo médio) e não da fusão das vesículas telencefálicas e (b) do desenvolvimento do rostró da comissura do corpo caloso, ocasionando a separação definitiva do sulco médio do sulco inter-hemisférico.

Entre as principais causas das disgenesias da comissura do corpo caloso citam-se: (a) genéticas^{39, 46} de caráter recessivo aloossômico ("sex linked") verificada no sexo masculino³⁹; (b) distúrbios congênitos na irrigação da lâmina terminal, pela ausência da artéria calosa anterior⁴³; (c) falta de fechamento do neuróporo anterior⁴³; (d) presença de neoplasias embrionárias no sulco inter-hemisférico⁴³, de cistos no III ventrículo ou da aracnóide^{34, 73}; (e) malformações vasculares^{1, 62}; (f) processos inflamatórios^{2, 30}; (g) traumatismos³⁰. Em qualquer hipótese, essas causas devem atuar, particularmente no decorrer do "período vulnerável"¹³ que corresponde ao 1.º trimestre de gestação^{2, 43} ou 6.º momento patogênico de Maffei³⁷, pois o desenvolvimento da comissura do corpo caloso inicia-se nas primeiras 12-14 semanas embrionárias²². Evidentemente, atuando em época temporal precoce ou não, produzem-se malformações mais ou menos acentuadas das comissuras inter-hemisféricas e de suas estruturas conexas, particularmente dos septos pelúcidos (e do seu *cavum*), consideradas por Loeser & Alvord Jr.³⁶, Marburg³⁸, Baiz & Jakoby¹ e Echternacht & Campbell¹⁵ como variantes de manifestações disgenéticas da linha média telencefálica.

Assim, a agenesia da comissura do corpo caloso pode ocorrer isolada ou associada a outras anomalias do SNC^{2, 9, 16, 27, 32, 37, 39, 42, 44, 59, 62, 64}, em particular a modificações na forma e distribuição dos giros e sulcos hemisféricos, ausência parcial ou total de outras comissuras inter-hemisféricas e dos septos pelúcidos, neoplasias embrionárias do sulco inter-hemisférico podendo, mesmo, acompanhar-se de alterações faciais^{4, 34}.

De modo geral distinguem-se²: (a) agenesias parciais (38%) com eventual presença de septos pelúcidos e (b) totais (62%), acrescentando Rakic & Yakovlev⁵⁰ uma variante — a falsa agenesia — caracterizada pela presença do feixe caloso longitudinal (de Probst), representando as fibras calosas não decussadas^{36, 50}. Uma das características constantes é a dilatação dos cornos posteriores dos ventrículos laterais e do III ventrículo, este passando a ocupar quase totalmente o espaço inter-hemisférico^{2, 36}, tendo uma expressão pneumencefalográfica patognomônica desde os estudos de Davidoff & Dyke¹¹ e Penfield & Hyndman⁴⁸, além de aspectos peculiares à carotido-angiografia²⁵, associando-se à hidrocefalia em 50% dos casos³⁴.

Em nossos casos, a causa da agenesia da comissura do corpo caloso, parece residir no fechamento prematuro e anômalo do sulco médio, induzindo à lise extemporânea dos componentes da meninge primitiva que aí se encontravam, complicando-se de "degeneração cística" da lâmina *reuniens*, destinada a se diferenciar em placa comissural. Associou-se-lhe densa transformação espongioblástica parietal, bloqueando eventualmente a comissuração das fibras inter-hemisféricas. Dooling & col.¹⁴ em caso algo semelhante,

interpretam a disgenesia da comissura do corpo caloso associada, como secundária à presença de cisto do *cavum*.

É sem dúvida difícil avaliar o papel desempenhado pela citomegalia. Sabe-se que cerca de 10 vírus são capazes de causarem infecção do feto *in utero* via placentar, com características peculiares e, entre estas, a de persistirem por meses ou anos, isto é, de cronicarem, ao que parece, dada a maior susceptibilidade do tecido embrionário e à relativa imaturidade do sistema imunológico fetal⁵⁶. Os vírus do sarampo⁵⁶ e o da citomegalia^{51, 56} seriam particularmente teratogênicos no SNC caso a infecção se verifique entre o 3.º e o 4.º mês de gestação⁵¹. Falariam a favor dessa ação teratogênica da citomegalia nesse período a localização das lesões e a sua natureza necrosante⁵¹. Também, além do efeito teratogênico do vírus da citomegalia, Naeye⁴⁵ refere a sua atuação sobre o crescimento (órgãos de peso subnormal), considerando como uma das hipóteses viáveis, o bloqueio viral exercido sobre a multiplicação celular que se adicionaria aos seus demais efeitos citopáticos.

Curiosamente, a agenesia da comissura do corpo caloso tem sido descrita, igualmente, associada à várias anomalias da linha média que também acompanham a citomegalia, sugerindo paradas do desenvolvimento do pro-encefalo⁴⁴. Assim, não é absurdo supor-se que a infecção citomegálica *in utero*, no 1.º trimestre do período fetal, possa ter ocasionado a malformação em nossos casos. Outra hipótese é a de se tratar de uma mera coincidência de uma citomegalia instalada em um encéfalo malformado. De qualquer maneira temos a impressão, pelo exame dos cortes histológicos, que a infecção viral no SNC esteja numa fase final, ou melhor, de reparação, visto que as inclusões não são abundantes e principalmente intracitoplásmicas (aparentemente fagocitadas) e ausentes nos demais órgãos exceto no rim do caso 2.

Sob o ponto de vista macroscópico, sem dúvida, as alterações mais impressionantes são as grandes perdas de substância simétricas observadas nos hemisférios cerebrais com formação de cavidades císticas que, em realidade, representam sequelas de focos de infartos múltiplos sucessivos confluentes, em várias fases evolutivas, ao que tudo indica provocadas por fenômenos vasomotores reflexos no período pós-natal. Devem ter sido provocados pelos repetidos episódios convulsivos assumindo a extensão atual devido à sobrevivência. Não é improvável que o ponto de partida desses distúrbios vasomotores sejam as calcificações ou mesmo a presença de heterotopias neuronais coexistentes. Essas necroses ocorrem precocemente (cerca de 3 horas após o distúrbio vascular³) e sugerem de início uma encefalite^{66, 67} ou encefalodistrofia⁶⁰. Os componentes gliais e vasculares que resistiram ao processo necrótico são responsáveis pela gliose e neoformação vascular que se observa nas paredes das cavidades císticas do cérebro e nas estruturas adjacentes, bem como nas paredes justaventriculares e regiões subependimárias.

Este aspecto cístico do cérebro, relativamente raro e aparentemente inusitado, representando as sequelas de infartos sucessivos e confluentes (necroses

de liquefação, dado às peculiaridades bioquímicas existentes no SNC), é designado na literatura médica por uma terminologia confusa⁶⁸ em geral, expressando a concepção patogenética dos autores. Poderiam ser denominadas com melhor propriedade, no estágio final de encefalopatia cística⁵² complementada por encefalopatia simétrica pós-infarto, não expressando uma entidade nosológica definida. Nos indivíduos que conseguem maior sobrevivência, pode ser às vezes difícil traçar os limites entre uma malformação congênita e uma encefalopatia neo ou pós-natal⁶⁹.

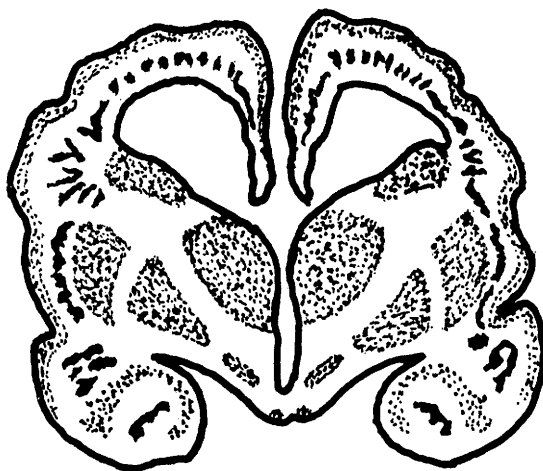
O mecanismo desses infartos simétricos, ao que nos parece, encontra a sua explicação no fato de existir no encéfalo uma irrigação sangüínea de características muito semelhantes à que ocorre nos rins e, provavelmente, nos demais órgãos e que nós denominamos de *sistema de irrigação prioritária*. Tal sistema atua, através de anastomoses artério-arteriais e/ou artério-venosas ou mesmo por fenômenos vasomotores locais no SNC, particularmente dos fetos, recém-nascidos e lactentes, estabelecendo, nos casos de emergência, uma redistribuição do sangue no leito arterial, desviando-o das estruturas corticais para os territórios neurovegetativos homeostáticos de importância vital imediata maior. Esta hipótese é em parte consubstanciada experimentalmente pelas pesquisas de Himwich & col.²³ e Fazekas & col.¹⁹. Contudo, esse sistema de irrigação prioritária, utilizado nas situações de emergência, não pode perdurar, pondo em risco a integridade das estruturas extra-neurovegetativas, devido a ocorrência de distúrbios isquêmicos e as suas consequências — os infartos — resultantes da exclusão dessas áreas do circuito circulatório. Não há, assim, propriamente uma selectividade, vulnerabilidade ou topismo neural como quer Scholtz⁵⁴, mas territórios de irrigação preferencial independentes dos mecanismos de auto-regulação normal do encéfalo, recentemente revistos por Betz⁶.

É preciso mencionar que a hipoxemia do encéfalo, não depende apenas das convulsões e alterações circulatórias associadas, mas também dos distúrbios respiratórios coexistentes.

De acordo com Büchner⁸, este tipo de infartos simétricos que comprometem a substância branca subcortical e, eventualmente, se estendem para o cortex e para a substância branca dos centros semiovais de ambos os hemisférios (Tipo III de Büchner — Esquema 2) são causados por distúrbios circulatórios gerais (oligoemia) associados ao edema cerebral. Dessa maneira preservam-se as estruturas neurovegetativas subcorticais, possibilitando-se uma eventual sobrevivência, a ponto de permitir a absorção de extensas áreas necróticas de tamanho variável devido a sua confluência e o aparecimento de cavidades.

As convulsões uma vez desencadeadas, tendem a se repetir, estabelecendo-se afinal um ciclo vicioso (convulsões — hipoxemia — lesões isquêmicas, ou vice-versa) repercutindo os distúrbios vasomotores locais sobre a dinâmica circulatória e respiratória e as alterações desta, por sua vez, sobre as condições da circulação cerebral, complicando-se o quadro anátomo-clínico.

Fica-nos a impressão que, dada a possibilidade da existência de “estigmas” da virose citomegálica na placenta (isto é, presença de uma amnioite mais evidente na decídua capsular e inflamação necrosante difusa inespecífica dos vilos coriais⁴⁹) bem como pelo fato de se manterem por longo tempo as inclusões citomegálicas nos fetos macerados, onde eventualmente são vistos^{5, 45, 49}, o exame da placenta e órgãos do feto macerado deve ser obrigatoriamente efetuado pelo patologista, com a finalidade de fornecer ao pediatra dados que poderão, eventualmente, serem utilizados no diagnóstico diferencial. Na clínica o encontro de “células citomegálicas” na urina²⁰ e na saliva²⁶ bem como estudos imunológicos⁴¹ podem auxiliar o diagnóstico da infecção viral.



ESQUEMA 2

Esquema 2 — Esquema algo modificado da figura 120 c, página 157 de Büchner⁸, evidenciando a localização subcortical dos infartos. Corresponde ao seu tipo III, condicionado à oligoemia geral com edema do encéfalo.

RESUMO

Dois casos de citomegalia do sistema nervoso central em lactentes, comprovados pelo encontro de inclusões virais típicas no tecido nervoso, associados à agenesia da comissura do corpo caloso e encefalopatia cística simétrica pós-infarto, são estudados sob o ponto de vista anátomo-clínico. O autor acredita que a agenesia tenha sido causada por transformação cística da lâmina *reuniens* e do sulco médio ocluído inoportunamente no período embrionário. Discute a possibilidade dessa malformação cerebral ter sido ocasionada pela virose, não excluindo, contudo, a hipótese de uma casual ocorrência da

citomegalia num encéfalo previamente anômalo. Atribui a encefalopatia cística simétrica coexistente à uma redistribuição (desvio) do fluxo sanguíneo cerebral através do que denomina de *sistema de irrigação prioritária*. Este sistema, provavelmente, atua independentemente dos mecanismos de auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral e entra em ação em situações de emergência, com a finalidade de suprir os centros neurovegetativos homeostáticos de maior importância vital imediata, preservando-os em detrimento — se prolongado o desvio do fluxo sanguíneo — para os demais territórios do sistema nervoso central excluídos do circuito circulatório. Essas áreas, submetidas a uma isquemia relativa, manifestam infartos com características simétricas e sequelas subseqüentes, se o indivíduo sobreviver tempo suficiente para a reabsorção dos detritos teciduais e substituição por áreas císticas, dada a extensão da necrose.

SUMMARY

*Cytomegaly and central nervous system malformations.
Report of two cases associated with agenesis of the corpus callosum
and cystic encephalopathy.*

Two cases of cytomegaly of the central nervous system of infants, disclosing typical viral inclusions in the brain tissues, associated with agenesis of the corpus callosum and cystic symmetrical post-infarction encephalopathy are reported. It is suggested that the callosal defect was caused by cystic degeneration occurring within the *lamina reuniens* and the prematurely fused *sulcus medianus*, in early intrauterine life. The possibility of cytomegalic etiology of the malformation is discussed. However the occurrence of viral disease in a previous abnormal brain cannot be discarded. The cystic symmetrical encephalopathy is explained through a redistribution (shunting) of the cerebral blood flow, brought about by the existence of a peculiar mechanism which he calls — *priority blood supplying system*. This proposed system probably acts independently of the cerebral blood flow autoregulatory mechanisms in emergency states, shunting the blood to the vitally more important homeostatic neurovegetative centers. This mechanism, in spite of its actual effectiveness, if prolonged, may be deleterious to the excluded territories and produce irreversible damages. The morphologic expression of these damages are the multiple symmetrical brain infarctions. Following occasional survival, the tissue debris of the destroyed structures in the involved areas, are slowly and progressively removed by reabsorption and replaced by unusual symmetrical cavitations.

REFERENCIAS

1. BAIZ, T. C. & JAKOBY, R. K. — Surgical treatment of an arteriovenous malformation associated with agenesis of the corpus callosum. *J. Neurosurg.* 21:306, 1964.
2. BAKER, R. C. & GRAVES, G. O. — Partial agenesis of the corpus callosum. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)* 29:1054, 1933.

3. BANKER, R. Q. & LARROCHE, J. C. — Periventricular leukomalacia of infancy. *Arch. Neurol.* (Chicago) 7:386, 1962.
4. BELL, W. E. & ALLEN, M. V. van — Agenesis of the corpus callosum with associated facial anomalies. *Neurology* (Minneapolis) 9:694, 1959.
5. BELTER, L. F. & CAMILLO, M. — Demonstration of cytomegalic inclusions in autolized fetal tissue. *Am. J. Obst. Gynec.* 78:1243, 1959.
6. BETZ, E. — Cerebral blood flow: its measurement and regulation. *Physiol. Rev.* 52:295, 1972.
7. BRITO, T. de & MILANESI, M. L. — Incidência da doença de inclusão citomegálica em necrópsias de rotina. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 6:119, 1964.
8. BÜCHNER, F. — *Allgemeine Pathologie* (3. Auflage). Urban & Schwarzenberg, München/Berlin, 1959.
9. CARPENTER, M. B. & DRUCKEMILLER, W. H. — Agenesis of the corpus callosum diagnosed during life. *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago) 70:305, 1953.
10. CROME, L. & FRANCE, W. E. — Microgyria and cytomegalic inclusion disease in infancy. *J. Clin. Path.* 12:427, 1959.
11. DAVIDOFF, L. M. & DYKE, C. G. — Agenesis of the corpus callosum; its diagnosis by encephalography. *Am. J. Roentg.* 32:1, 1934.
12. DIEZEL, P. B. — Mykrogyrie infolge cerebraler Speicheldrüsenvirusinfektion im Rahmen einer generalisierten Cytomegalie bei einem Säugling. *Virchows Arch.* 325:109, 1954.
13. DOBBING, J. — Vulnerable periods of brain development. *In* Lipids, Malnutrition and the Developing Brain. (Ciba Foundation Symposium), Elsevier-Excerpta Medica, North-Holland Association of Scientific Publications, Amsterdam, 1972.
14. DOOLING, E. C.; BARLOW, J. F.; MURPHY, J. V. & RICHARDSON, E. P. — Cyst of the cavum septi pellucid. *Arch. Neurol.* (Chicago) 27:79, 1972.
15. ECHTERNACHT, A. P. & CAMPBELL, J. A. — Mid-line anomalies of the brain: their diagnosis by pneumoencephalography. *Radiology* 46:119, 1946.
16. EPPS, E. F. van — Agenesis of the corpus callosum with concomitant malformations, including atresia of the foramina of Luschka and Magendie. *Am. J. Roentg.* 70:47, 1953.
17. FARBER, S. & CRAIG, J. M. — Clinical pathological conference. — Children's Medicine Center (Boston, Massachusetts). *J. Pediat.* 48:800, 1956.
18. FARIA, J. L. de — Citomegalia em crianças: primeiros casos registrados no Brasil. *Rev. paul. Med.* (São Paulo) 50:153, 1957.
19. FAZEKAS, J. F.; ALEXANDER, F. A. D. & HIMWICH, H. E. — Tolerance of the newborn to anoxia. *Am. J. Physiol.* 134:281, 1941.
20. FETTERMAN, G. H. — A new laboratory aid in the clinical diagnosis of inclusion disease in infancy. *Am. J. Clin. Path.* 22:424, 1952.
21. HAYMACKER, W.; GIRDANY, B. R.; STEPHENS, J.; LILLIE, R. D. & FETTERMAN, G. H. — Cerebral involvement with advanced periventricular calcification in generalized cytomegalic inclusion disease in the newborn. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 13:562, 1954.
22. HEWITT, W. — The development of the human corpus callosum. *J. Anat.* (London) 96:355, 1962.
23. HIMWICH, H. E.; BERNSTEIN, A. O.; HERRLICH, H.; CHESLER, A. & FAZEKAS, J. F. — Mechanisms for the maintenance of life in the newborn during anoxia. *Am. J. Physiol.* 135:387, 1942.
24. HOCHSTETTER, F. — *Beiträge zur Entwicklungsgeschichte des menschlichen Gehirns.* F. Deuticke, Wien, 1929.
25. HOLMAN, C. B. & MACARTY, C. S. — Cerebral angiography in agenesis of the corpus callosum. *Radiology* 72:317, 1959.
26. HOOFT, C. & DELBEKE, M. J. — Contribution à l'étude de la maladie des inclusions cytomegalliques. *Arch. franç. Pédiat.* 17:914, 1960.
27. JOSEPHY, H. — Congenital agyria and defect of the corpus callosum. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 2:63, 1944.
28. KIDDER, L. A. — Cerebral and visceral inclusion disease in infancy. *Am. J. Clin. Path.* 22:870, 1952.

29. KINNEY, D. T. — Intranuclear inclusions in infancy. *Am. J. Path.* 18:799, 1942.
30. KIRSCHBAUM, W. R. — Agenesis of the corpus callosum and associated malformations. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 6:78, 1947.
31. KOCH, F. P. & DOYLE, P. J. — Agenesis of the corpus callosum: report of eight cases in infancy. *J. Pediat.* 50:345, 1957.
32. KRAINER, L. — Die Hirn- und Rückenmarkslipome. *Virchows Arch.* 295:107, 1935.
33. LARROCHE, J. C. & BAUDEY, J. — Cavum septi lucidi, cavum vergae, cavum veli interpositi: cavités de la ligne médiane. *Biol. Neonat.* 3:193, 1961.
34. LAURENCE, K. M. & WEEKS, R. — Abnormalities of the central nervous system. In A. P. Norman (ed.) — *Congenital Abnormalities in Infancy* (2nd. ed.), Blackwell Scientific Publi., Oxford, 1971.
35. LOESER, J. D. & ALVORD Jr., E. C. — Clinico-pathological correlations in agenesis of the corpus callosum. *Neurology (Minneapolis)* 18:745, 1968.
36. LOESER, J. D. & ALVORD Jr., E. C. — Agenesis of the corpus callosum. *Brain* 91:553, 1968.
37. MAFFEI, W. E. — As Bases Anátomo-patológicas da Neuatria e Psiquiatria (vol. I). Imprensa Metodista, São Paulo, 1951.
38. MARBURG, O. — So-called agenesis of the corpus callosum (callosal defect): anterior cerebral dysraphism. *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago) 61:297, 1949.
39. MENKES, J. H.; PHILIPPART, M. & CLARK, D. B. — Hereditary partial agenesis of the corpus callosum. *Arch. Neurol.* (Chicago) 11:198, 1964.
40. MERCER, R. D.; LUSE, S. & GUYTON, D. H. — Clinical diagnosis of generalized cytomegalic inclusion disease. *Pediatrics* 11:502, 1953.
41. MONIF, G. R. G. — *Viral Infections of the Human Fetus*. Collier-MacMillan Ltd., London, 1969.
42. MORSIER, G. de — Les syndromes vasculaires embryonnaires dans les malformations cérébrales. *Schweiz. Arch. f. Neurol. u. Psychiat.* 67:440, 1951.
43. MORSIER, G. de & MOZER, J. J. — Agénésie complète de la commissure calleuse et troubles du développement de l'hémisphère gauche avec hémiparésie droite et intégrité mentale (Le syndrome embryonnaire précoce de l'artère cérébrale antérieure). *Schweiz. Arch. f. Neurol. u. Psychiat.* 35:64, 1935.
44. MOSBERG, W. H. & VORIS, H. C. — An unusual congenital anomaly of the brain: agenesis of the corpus callosum, absence of the septum pellucidum and fusion of the cerebral hemispheres. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 13:369, 1954.
45. NAEYE, R. L. — Cytomegalic inclusion disease: the fetal disorder. *Am. J. Clin. Path.* 47:738, 1967.
46. NAIMAN, J. & FRAZER, F. C. — Agenesis of the corpus callosum. *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago) 74:182, 1955.
47. NAVIN, J. J. & ANGEVINE, J. M. — Congenital cytomegalic inclusion disease with porencephaly. *Neurology (Minneapolis)* 18:470, 1968.
48. PENFIELD, W. & HYNDMAN, O. R. — Agenesis of the corpus callosum with discussion of ventriculograms in two living cases. *Trans. Am. neurol. Ass.* 60:182, 1934.
49. QUAN, A. & STRAUSS, L. — Congenital cytomegalic inclusion disease: observations in a macerated fetus with congenital defect, including study of the placenta. *Am. J. Obst. Gynec.* 83:1240, 1962.
50. RAKIC, P. & YAKOVLEV, P. J. — The development of the corpus callosum and cavum septi in man. *J. Comp. Neurol.* 132:45, 1968.
51. RENNERT, O. M. — Viruses and congenital malformations. In G. R. G. Monif — *Viral Infection of the Human Fetus*. Collier-MacMillan Ltd., London, 1969.
52. RIZZUTO, N. & MARTIN, L. — Le problème de l'encephalopathie foetale kystique survenant au cours du deuxième tiers de la grossesse. *Biol. Neonat.* 11:115, 1967.
53. ROUNER, R. N. & WILLIAMS Jr., G. H. — Diencephalic seizures accompanying agenesis of the corpus callosum. *Trans. Am. neurol. Ass.* 87:232, 1962.

54. SCHOLTZ, W. — Selective neuronal necrosis and its topistic patterns in hypoxemia and oligemia. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 12:249, 1953.
55. SCHWIDDE, J. T. — Incidence of cavum septi pellucidi and cavum vergae in 1032 human brains. *Arch. Psychiat. (Chicago)* 67:625, 1952.
56. SEVER, J. & WHITE, L. R. — Intrauterine viral infections. *Ann. Rev. Med.* 19:471, 1968.
57. SHAPIRO, W. R.; WILLIAMS, G. H. & PLUM, F. — Spontaneous recurrent hypothermia accompanying agenesis of the corpus callosum. *Brain* 92:423, 1969.
58. SHAW, C. M. & ALVORD Jr., E. C. — Cava septi pellucidi et vergae: their normal and pathological states. *Brain* 92:213, 1969.
59. SHEINMEL, A. & LAWRENCE, L. R. — Agenesis of the corpus callosum: lipomas of the corpus callosum. *Radiology* 57:15, 1951.
60. SIEGMUND, H. — Die Entstehung von Porencephalien und Sklerosen aus geburtstraumatischen Hirnschädigungen. *Virchows Arch.* 241:237, 1923.
61. SMITH, M. G. & VELLIOS, F. — Inclusion disease or generalized salivary gland virus infection. *Arch. path. (Chicago)* 50:862, 1950.
62. STEWART, R. M. & ASHBY, W. R. — Angioma arteriale racemosum in an acallosal brain: a clinical and pathological report. *J. Neurol. Psychiat. (Chicago)* 11:289, 1931.
63. THEOBALD, G. D. — Cytomegalic inclusion disease. *Am. J. Opth.* 47 (n.º 5, part II): 52, 1959.
64. TOWBIN, A. — Congenital malformations. *In* J. Minckler (ed.) — *Pathology of the Central Nervous System* (vol. II), MacGraw-Hill Book Co., New York, 1971.
65. VERRON, G. — Klinische Beiträge zur generalisierten Cytomegalie. *Ann. Paediat. (Basel)* 185:293, 1955.
66. VIRCHOW, R. — Zur pathologischen Anatomie des Gehirns. 1. Congenitale Encephalitis und Myelitis. *Virchows Arch.* 38:129, 1867.
67. VIRCHOW, R. — Ueber interstitielle Encephalitis. *Virchows Arch.* 44:472, 1868.
68. WOLF, A. & COWEN, D. — The cerebral atrophies and encephalomalacias of infancy and childhood. *In* Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis. vol. 34 (Neurology and Psychiatry in Childhood), 1954.
69. WOLF, A. & COWEN, D. — Perinatal infections of the central nervous system. *In* J. Minckler (ed.) — *Pathology of the central nervous system* (vol. III). McGraw-Hill Book Co., Springfield (Illinois), 1972.
70. WORTH, W. A. & HOWARD, H. L. — New features of inclusion disease in infancy. *Am. J. Path.* 26:17, 1950.
71. WYATT, J. P.; SAXTON, J.; LEE, R. S. & PINKERTON, H. — Generalized cytomegalic inclusion disease. *J. Pediat.* 36:271, 1950.
72. WYATT, J. P. & TRIBBY, W. W. — Granulomatous encephalomyelitis in infancy. *Arch. Path. (Chicago)* 53:103, 1952.
73. ZINGESSER, L.; SCHECHTER, M.; GONATAS, N.; LEVY, A. & WISOFF, H. — Agenesis of the corpus callosum associated with an inter-hemispheric arachnoid cyst. *Brit. J. Radiol.* 37:905, 1964.