Isolated agenesis of corpus callosum – what neurological prognosis?
Agenesia isolada do corpo caloso – que prognóstico neurológico?

Mariana Camanho Lencastre Fleming Torrinha[1], Inês Maria Moreira Guedes Maia Nunes de Melo Seco[2]
Cristina Maria Conceição Dias Monteiro[1]
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Centro Materno Infantil do Norte

Abstract

Corpus Callosum Agenesis (CCA) is a rare clinical entity. The diagnosis of CCA is mostly made in the prenatal period and includes genetic factors as one of the main causes for its development. Parental counseling is extremely difficult particularly in cases of isolated malformation due to the wide variety of possible clinical presentations. The article reviews this pathology with a particular focus on isolated agenesis of corpus callosum and its associated neurological prognosis. The analysis is essential so that parental counseling can be adequately given when this diagnosis is made in the prenatal period.

Keywords: Agenesis; Corpus Callosum; Diagnosis; Counseling; Neurodevelopmental disorder.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, com o avanço tecnológico e a melhoria da qualidade dos exames de imagem foi possível obter uma melhoria no diagnóstico de malformações congénitas no período pré-natal.

As malformações do Sistema Nervoso Central (SNC) são a segunda categoria mais frequente de anomalias congénitas e a Agenesia do Corpo Caloso (ACC) é das malformações cerebrais mais comuns. É, provavelmente, dos defeitos neurológicos congénitos mais complexos devido aos múltiplos processos envolvidos no seu desenvolvimento embriológico e fetal[1,2]. Esta malformação pode ocorrer devido a defeitos na proliferação e migração celulares, no crescimento e orientação dos axónios, e no desenvolvimento e padronização das células da glia[2].

O Corpo Caloso (CC) é a maior comissura cerebral, sendo responsável pela comunicação de informação entre os dois hemisférios cerebrais. Nos indivíduos com ACC é provável que as funções hemisféricas lateralizadas (emoções, linguagem e processamento visuo-espacial) estejam afetadas, bem como as funções sociais complexas, cuja informação se encontra espacialmente distribuída pelos dois hemisférios[3]. Esta patologia, frequentemente, surge associada a síndromes, o que lhe confere piores desfechos neurológicos e, assim, pior prognóstico.

Esta revisão bibliográfica centra-se, principalmente, na apresentação isolada da ACC – agenesia do corpo caloso sem outras malformações associadas. Esta é uma manifestação clínica mais rara, mas associada a melhor prognóstico neurológico. Pretende-se descrever os desfechos do desenvolvimento neurológico associados – conhecimento essencial para realizar um aconselhamento pré-natal adequado aquando do seu diagnóstico.

METODOLOGIA

A revisão da literatura incluiu artigos científicos publicados em revistas médicas indexadas. A pesquisa bibliográfica foi efetuada na plataforma digital *Pubmed,* com base nas palavras-chave *"Agenesis of the Corpus Callosum", "Neurodevelopmental Disorders", "Diagnosis", "Counseling",* e *"Outcomes",* selecionando-se artigos publicados a partir do ano 2000, com texto integral disponível.

CORPO CALOSO

O corpo caloso é a maior e mais importante das comissuras de substância branca inter-hemisféricas,

1. Doctor of Medicine, Hospital assistant graduated in gynecology and obstetrics, Invited assistant professor of Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar.
2. Hospital assistant graduated in gynecology and obstetrics, Invited assistant professor of Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar.

constituído por fibras nervosas que conectam os dois hemisférios cerebrais[4]. As conexões estabelecidas pelas fibras nervosas são inibitórias (permitindo que os dois hemisférios cerebrais se inibiam mutuamente e funcionem independentemente) e excitatórias (permitindo a integração de informação entre os hemisférios)[5]. Esta comissura é responsável pela transferência de informação cognitiva, motora e sensitiva entre áreas corticais homotópicas e heterotópicas[6].

O corpo caloso encontra-se anatomicamente dividido em quatro áreas representadas antero-posteriormente pelo rostro, joelho, corpo e esplénio. As áreas anteriores conectam regiões anteriores do córtex e as áreas mais posteriores conectam os lobos parietais, temporais e occipitais[7]. O desenvolvimento do corpo caloso ocorre entre a 7.ª e a 20.ª semanas de gestação[8] e sofre uma maturação prolongada ao longo da infância e da adolescência[6]. A formação do CC inicia-se pela secção anterior do corpo e continua bilateralmente, seguida do joelho e do esplénio[9]. O rostro é o último elemento a ser formado. O conhecimento desta sequência é importante, pois permite uma abordagem diagnóstica mais correta, caso se verifiquem erros no seu desenvolvimento[8]. Assim, interrupções no desenvolvimento precoce do CC podem levar à sua ausência total ou parcial, sendo esta patologia denominada por agenesia do corpo caloso[10].

AGENESIA DO CORPO CALOSO

A ACC é uma entidade clínica rara, no entanto, é uma das malformações cerebrais congénitas mais frequentes[3], com uma prevalência estimada à nascença de 1:4000, correspondendo a 3-5% dos indivíduos com distúrbios do desenvolvimento neurológico[2]. Esta malformação engloba uma grande diversidade de casos, podendo surgir isoladamente ou associada a outras anomalias cerebrais e extra-cerebrais[11]. Esta falha na formação do CC pode ocorrer durante a proliferação e migração celulares, crescimento e orientação dos axónios ou durante o desenvolvimento das células da glia na linha média[1]. Assim, é provável que a gravidade desta patologia esteja relacionada com o estadio de desenvolvimento embrionário em que a falha ocorre[12].

A ACC pode ser classificada como completa (ausência total do corpo caloso) ou como parcial (ausência de pelo menos uma das regiões anatómicas)[13]. Alterações do desenvolvimento embrionário antes da 10.ª semana levam à agenesia de todas as comissuras cerebrais. Entre a 10.ª e a 11.ª semanas de gestação a comissura anterior (CA) pode ser poupada, mas o CC e as outras comissuras não, sendo este o tipo de ACC mais frequente. Após a 11.ª semana tanto a CA como a comissura do hipocampo podem ser preservadas, mas continua a haver ausência completa do CC, sendo esta uma manifestação rara da ACC. Se as lesões ocorrem mais tardiamente, apenas se verifica uma agenesia parcial do CC[12].

Apesar da ausência do corpo caloso, frequentemente, há formação dos feixes nervosos que o constituem, embora não cruzem a linha média, formando um feixe ipsilateral antero-posterior, o Feixe de *Probst*[6,12].

ETIOLOGIA

Quanto à etiologia da ACC reconhece-se a contribuição de fatores genéticos como uma das principais causas para o seu aparecimento[14]. Menos comummente pode resultar da exposição fetal a tóxicos[5] (álcool, por ex.,), a agentes infeciosos e a outros agentes teratogéneos, de defeitos metabólicos e de alterações vasculares[8,15]. Os fatores genéticos relacionados com a ACC parecem envolver uma mistura complexa e variável de mutações esporádicas[12]. De facto, cerca de 10% dos indivíduos com ACC apresentam anomalias cromossómicas e cerca de 20-35% apresentam distúrbios monogénicos ou poligénicos específicos[16]. No caso particular da ACC isolada pensa-se que a sua origem seja poligénica devido à interação de vários fatores genéticos e ambientais[5]. No entanto, em aproximadamente 70% dos casos de ACC, especialmente nos casos em que esta malformação surge isolada, a sua causa permanece desconhecida[16].

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da ACC pode ser feito durante o período pré ou pós-natal[13].

Na maioria dos casos o diagnóstico é feito durante o período pré-natal, durante a ecografia morfológica (20.ª-22.ª semanas), sendo detetados sinais diretos e indiretos da ACC[17]. Exames ecográficos realizados antes deste período gestacional podem não detetar alterações do corpo caloso, dado esta estrutura só estar completamente formada por volta da 20.ª semana de gestação[5]. Na prática, pode ser difícil identificar a ausência ou presença do CC. Contudo, a ACC leva a que

QUADRO I. SINAIS INDIRETOS ACC.*

Ausência do Cavum Septum Pellucidum (CSP)	Não é específico de ACC. Também está associado a holoprosencefalia, hidrocefalia, displasia septo óptico, esquizencefalia, encefalocelo, porencefalia e hidranencefalia. Normalmente o CSP está presente nos indivíduos com ACC parcial.
Alteração da trajetória da artéria pericalosa	ACC completa: o *loop* semicircular da artéria é perdido, e os ramos da artéria cerebral anterior ascendem linearmente. ACC parcial: a artéria pericalosa percorre a parte anterior do CC. Devido à ausência da parte posterior do corpo caloso o percurso desta artéria nesta localização sofre uma alteração. Apresentando uma nova direção, oblíqua posterior e para cima.
Alargamento da fissura inter-hemisférica	A ACC leva frequentemente a um aumento da separação dos hemisférios cerebrais. Este alargamento da fissura inter-hemisférica pode ser visto na ecografia através de 3 linhas ecogénicas paralelas.
Anomalias Ventriculares	Colpocefalia – dilatação assimétrica dos cornos occipitais dos ventrículos laterais. Resulta da ausência da porção posterior do CC que leva à expansão dos cornos occipitais. Deslocação lateral dos corpos dos ventrículos laterais devido à presença do feixe de *Probst*. Estas fibras emparelhadas levam ao aumento das bordas mediais dos cornos frontais dos ventrículos, assumindo uma forma de chifre de touro. Deslocação ascendente do terceiro ventrículo, atingindo o nível dos ventrículos laterais.
Disposição radial dos sulcos na região interna dos Hemisférios	A ausência do CC resulta numa formação anormal das circunvoluções cerebrais mediais, determinando uma disposição radial dos sulcos cerebrais em redor do teto do terceiro ventrículo.

**Adaptada de Santo S et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2012;40(5):513-21[17].*

haja rearranjos cerebrais, aparecendo sinais indiretos que permitem apontar para este diagnóstico, embora não estejam sempre presentes[17]. O Quadro I resume os sinais indiretos de ACC observados na ecografia[5,18]. Após o diagnóstico é necessário excluir outras malformações, dado associarem-se a um pior prognóstico.

A neurossonografia fetal deverá ser realizada se suspeita de ACC na ecografia morfológica. Apresenta um maior potencial diagnóstico que a ecografia standard e é particularmente importante na avaliação de malformações cerebrais complexas[19]. No entanto, este exame de diagnóstico não é universalmente utilizado, pois nem todos os Centros de Diagnóstico Pré-Natal dispõem de técnicos devidamente treinados e creditados na área.

Em alternativa ou em complementaridade à neurossonografia fetal, deve ser realizada uma ressonância magnética fetal para confirmação desta patologia e exclusão da presença de outras anomalias cerebrais[15]. A ecografia está associada a uma taxa de falsos positivos que varia entre 0 e 20%[20,21], enquanto que a RM apresenta uma sensibilidade de 88,9% na deteção de malformações da linha média, como é o caso da ACC[22], podendo detetar anomalias adicionais em 22,5% dos casos quando comparada com a ecografia[21]. A realização deste exame de imagem está recomendada a partir da 19.ª-20.ª semanas de gestação[22], embora a informação complementar se torne particularmente útil a partir das 22 semanas[23]. Devido à possibilidade de algumas malformações associadas à ACC (anomalias da sulcação, heterotopias da substância cinzenta, anomalias da migração) só serem visíveis na RM e no 3.º trimestre[23], alguns autores referem a necessidade de repetição da RM neste período[17].

Finalmente, existe a possibilidade de algumas malformações estruturais não serem detetadas durante o período pré-natal, sendo apenas aparentes durante o exame clínico após o nascimento ou em exames de imagem realizados no período pós-natal. A capacidade de um exame de imagem fetal diagnosticar corretamente casos de ACC isolada vai depender de diversos fatores: idade gestacional em que é realizado[17], qualidade da imagem, experiência do operador, bem como dos protocolos de imagem utilizados e do tipo de anomalia[24].

Faz parte do estudo etiológico desta patologia quer o despiste de causas infeciosas congénitas (citomega-

lovírus, rubéola, toxoplasmose e influenza, embora mais associadas a casos de ACC não isolada)[17,24,25], quer de causas genéticas. Sobre esta particular etiologia, embora não seja o âmbito principal desta revisão, valerá a pena referir que se recomenda o estudo citogenético e análise cromossómica por *microarray (ACM)*[5,13], quer nos casos de ACC associada[17] a outras malformações, quer nos casos de ACC isolada[24,26-28].

Apesar de tudo, ainda há anomalias fetais que não são detetadas durante o rastreio pré-natal e a ACC é falsamente diagnosticada como sendo isolada em 5% a 20% de todos os casos[29,30]. Esta informação deve ser compartilhada com os pais e o aconselhamento pré-natal deve ser feito considerando que os exames de imagem nem sempre são capazes de fazer a distinção entre casos isolados e complexos. Após o nascimento é necessário um exame clínico completo e a realização de exames de imagem para confirmar o diagnóstico de ACC isolada[24].

Assim, aquando do diagnóstico desta patologia, os casos devem ser avaliados em consulta de grupo de diagnóstico pré-natal – equipa multidisciplinar constituída por especialistas em medicina materno-fetal, geneticistas, neurorradiologistas, neonatologistas/pediatras e neurologistas pediátricos[5].

DESENVOLVIMENTO NEUROLÓGICO

O neurodesenvolvimento dos indivíduos com ACC é extremamente variável, mesmo entre doentes com perfis neuroanatómicos semelhantes[24].

Acredita-se que o prognóstico neurológico dos doentes com ACC dependa, principalmente, da presença/ausência de outras malformações cerebrais associadas[1,11]. O prognóstico depende ainda de estas contribuírem para o aparecimento de problemas mentais graves e atrasos psicomotores[31], conferindo pior prognóstico[21]. A ACC isolada está associada a melhores desfechos neurológicos e, consequentemente, a um melhor prognóstico, com vários estudos feitos ao longo dos anos a confirmarem estes resultados[1,11,21,29,31-33]. Uma limitação major dos estudos que avaliam os desfechos do desenvolvimento neurológico é a falta de consenso na definição de neurodesenvolvimento normal. Assim, uma ampla gama de apresentações clínicas de diferentes graus de gravidade surge associada este diagnóstico[31]. Segundo uma revisão integrativa que incluiu 16 estudos (N=132), 71% (IC95%: 63-78) dos casos apresentaram um neurodesenvolvimento normal, 14% (IC95%: 8,8-20,5) desfechos *borderline* ou incapacidades moderadas e 15% (IC95%:10-22,2) incapacidades graves[21]. Foi demonstrado que os casos isolados de ACC estão associados a um desenvolvimento neurológico normal em 75% dos indivíduos[21].

A heterogeneidade de apresentações neurológicas pode ser explicada, pelo menos em parte, pela dificuldade em confirmar a natureza isolada da ACC, já que há malformações cerebrais associadas que só são identificadas após o nascimento e pela existência de síndromes raras associadas à ACC que não são detetadas pelos métodos de rastreio genético atuais[34]. Outra das explicações relaciona-se com a metodologia dos estudos realizados: pequeno tamanho amostral, estudos retrospetivos e falta de padronização na avaliação dos bebés afetados[31]. Assim, é altamente desafiante avaliar o desenvolvimento neurológico dos indivíduos com esta patologia.

A maioria dos indivíduos com ACC isolada apresenta-se neurologicamente assintomática e com QIs dentro da normalidade[29,35]. Não foram detetadas diferenças significativas entre sexos[29] e entre casos de agenesia parcial ou completa[29,30]. Assim, fazer uma distinção dos desfechos neurológicos baseada no tipo de agenesia, continua a ser difícil[29].

O estudo de Brown WS et al[35] sistematizou os principais domínios afetados nos doentes com ACC isolada (Figura 1): 1) diminuição da transferência inter-hemisférica de informação complexa sensitivo-motora; 2) aumento do tempo de processamento cognitivo e 3) processamento deficiente de informações complexas e de tarefas desconhecidas.[35] A ausência do corpo caloso e as alterações que ocorrem nestes três principais domínios podem levar ao aparecimento de défices cognitivos e alterações no comportamento dos doentes[2]. Estes indivíduos podem apresentar dificuldades na codificação de informações verbais e visuais da memória, na recuperação espontânea de informações recém-aprendidas, na compreensão adequada da linguagem não literal e complexa, no exercício da inibição cognitiva, na formulação de estratégias e na aplicação efetiva da imaginação e da criatividade[35]. Dificuldades no raciocínio abstrato, na resolução de problemas e na generalização (capacidade de extrapolar de um caso para o outro) foram consistentemente observadas em indivíduos com ACC isolada[2]. Podem ainda apresentar défices na linguagem pragmática (dificuldade em compreender expressões idiomáticas, provérbios e humor narrativo), pois tendem a ignorar o segundo sentido de narrativas ou conversas[2,3]. No entanto, os indivíduos

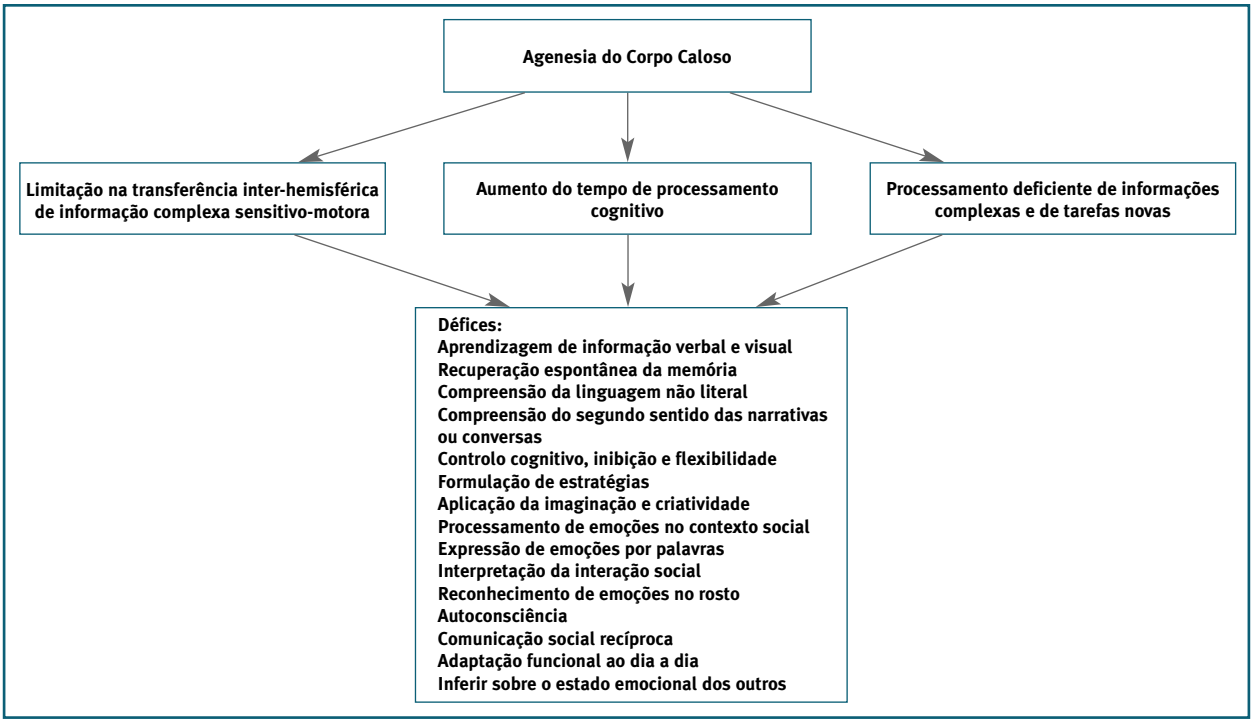


FIGURA 1. Principais domínios afetados nos doentes com ACC e alguns dos défices específicos (*adaptado de Brown WS, Paul LK. The neuropsychological syndrome of agenesis of the corpus callosum. J Int Neuropsychol Soc 2019;25(3):324-30*[35]).

com ACC isolada não apresentam défices cognitivos graves ou comprometimento linguístico relacionado com a nomeação, linguagem recetiva (compreensão de frases) e lexical e com a capacidade de leitura[2,3]. Estes doentes podem apresentar défice nas capacidades sociais e problemas de *insight* pessoal – problemas que, segundo os pais, são os que mais interferem na vida quotidiana dos filhos[2]. Podem ainda apresentar imaturidade emocional e dificuldades na linguagem expressiva (expressar emoções por palavras, interpretar sarcasmos, entender aspetos subtis de interação social e reconhecer emoções nos rostos)[2,35]. Consequentemente, estes indivíduos têm, geralmente, mais conflitos interpessoais, relacionamentos mais superficiais e empobrecidos, sofrendo de isolamento social[2].

A expressão destes défices pode variar ao longo da vida, como consequência de mudanças no contexto individual e de alterações neuroanatómicas[35].

FOLLOW-UP NEUROCOGNITIVO E DESFECHOS

A ACC não é uma malformação inconsequente mesmo quando acontece de forma isolada. Doentes com esta patologia requerem um *follow-up* neurocognitivo frequente mesmo se apresentarem uma função cognitiva normal durante a infância[13].

Vários estudos[32,36] evocaram a hipótese de certos défices e problemas no neurodesenvolvimento poderem aparecer com o avançar da idade. De facto, deficiências neurofisiológicas podem surgir à medida que as crianças crescem, altura em que as capacidades cognitivas necessárias se tornam mais exigentes, levando a dificuldades na aprendizagem[29]. Dificuldades subtis, como atrasos na linguagem e no raciocínio, aparecem com a idade, bem como problemas de atenção e maior lentidão. Segundo Moutard et al.[32], a dificuldade crescente nas tarefas escolares e a lentidão acrescida, podem ser responsáveis pela mudança progressiva do QI para um nível mais baixo com o avançar da idade. Por outro lado, crianças com normal neurodesenvolvimento podem apresentar sintomas transitórios no início da vida[21], o que foi demonstrado num estudo realizado por Chadie et al.[37] – algumas crianças com um normal desenvolvimento neurológico manifestaram anomalias transitórias (hipotonia leve e dificuldades verbais).

Moutard et al.[29] avaliou, também, desfechos neurológicos em crianças com ACC isolada durante 10 anos

– obtiveram-se resultados neurocognitivos favoráveis na maioria delas, embora os QIs diminuíssem com a idade. Esta situação, quando identificada, requer reabilitação, que deve ser iniciada precocemente e adaptada individualmente. Neste estudo[29], verificou-se ainda que nos indivíduos com inteligência *borderline* o recurso à reabilitação foi iniciado mais cedo, o que enfatiza que esta deve ser adaptada a cada criança e modificada ao longo do tempo[38].

De facto, alguns destes défices podem melhorar com o treino e com a prática, o que evidencia a importância do rastreio neurofisiológico de forma a serem iniciadas estratégias neurocognitivas destinadas a aprimorar os mecanismos compensatórios e de plasticidade no momento mais oportuno[13]. Indivíduos com ACC isolada e com inteligência aparentemente normal são os que mais beneficiam de uma deteção precoce de anomalias neurocognitivas subtis – com acompanhamento adequado compensam esses défices, estimulando uma maior autonomia e independência[13]. Estes doentes, normalmente, apresentam défices neuropsicológicos e psicossociais no fim da infância e início da adolescência, altura em que a mielinização e desenvolvimento do corpo caloso está completa e a dependência nesta estrutura se torna máxima[13,35]. Desta forma, um seguimento neurocognitivo longitudinal está recomendado em todos os indivíduos diagnosticados com ACC[5].

ACONSELHAMENTO PARENTAL

Atualmente, não existe consenso global quanto ao aconselhamento a dar aos casais após o diagnóstico pré-natal de ACC. Assim, a decisão dos pais quanto à interrupção da gravidez varia drasticamente entre os diferentes centros de diagnóstico pré-natal[29]. Por um lado, a gravidade da anomalia diagnosticada, a incerteza quanto à existência de anomalias associadas e a variabilidade dos desfechos neurológicos, como aqui se revê, fazem com que a taxa de pedidos de interrupção da gravidez seja elevada[20,21,31]. Por outro lado, sabe-se que os indivíduos com ACC isolada apresentam um prognóstico mais favorável, pelo que fazer a distinção entre casos isolados e não isolados é clinicamente relevante para o aconselhamento pré-natal[33]. De facto, Isapof et al.[39] demonstrou que o aconselhamento adequado após o diagnóstico pré-natal de ACC isolada está relacionado com a diminuição da taxa de interrupção da gravidez. Ainda assim, neste caso, muitos casais optam por interromper a gravidez[34]. Desta forma, informação clara e concreta deve ser dada aos casais. Nomeadamente, devem ser mencionadas as dificuldades em afirmar, durante o período pré-natal, se a ACC é verdadeiramente isolada, e em garantir o aparecimento ou não de défices neurológicos em qualquer fase da vida do doente, mesmo que este apresente à partida um QI dentro da normalidade[32].

CONCLUSÃO

Com a evolução nos métodos de diagnóstico pré-natal assistiu-se a um aumento da prevalência de casos de ACC isolada corretamente identificados. Como consequência, muitas questões sobre o prognóstico e sobre o aconselhamento parental se levantam dado a ACC isolada estar aparentemente associada a um bom desfecho neurológico. Como aqui se demonstra, por um lado, nos casos de ACC isolada diagnosticados durante o período pré-natal podem ser detetadas anomalias associadas após o nascimento, por outro lado, ao longo da vida do doente podem ser detetados atrasos do neurodesenvolvimento a qualquer momento.

Assim, as incertezas associadas ao prognóstico dos casos de ACC isolada, após aconselhamento multidisciplinar, fazem com que muitos casais optem por interromper a gravidez. Deste modo, torna-se urgente a realização de estudos de coorte prospectivos, de qualidade, com maior durabilidade e maior dimensão populacional, para que se possa obter resultados válidos que permitam uma perspetiva mais acertada sobre os desfechos neurológicos destes indivíduos. Consequentemente, será possível informar os casais de acordo com melhor evidência científica.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não apresentar qualquer conflito de interesse na produção deste artigo.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Mariana Fleming-Torrinha redigiu o artigo a partir da sua tese de Mestrado Integrado em Medicina do ICBAS, Junho 2020. Cristina Dias orientou a tese de mestrado e reviu o artigo. Inês Nunes co-orientou a tese de mestrado, orientou a estrutura e reviu o artigo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Romaniello R, Marelli S, Giorda R, Bedeschi MF, Bonaglia MC, Arrigoni F, et al. Clinical Characterization, Genetics, and Long-Term Follow-up of a Large Cohort of Patients with Agenesis of the Corpus Callosum. J Child Neurol 2017;32(1):60-71.

2. Paul LK, Brown WS, Adolphs R, Tyszka JM, Richards LJ, Muk-

herjee P, et al. Agenesis of the corpus callosum: Genetic, developmental and functional aspects of connectivity. Nat Rev Neurosci 2007;8(4):287-99.

3. Lábadi B, Beke AM. Mental State Understanding in Children with Agenesis of the Corpus Callosum. Front Psychol 2017;8 (FEB):1-12.

4. Luders E, Thompson PM, Toga AW. The development of the corpus callosum in the healthy human brain. J Neurosci 2010;30 (33):10985-90.

5. Palmer EE, Mowat D. Agenesis of the corpus callosum: A clinical approach to diagnosis. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet 2014;166(2):184-97.

6. Bénézit A, Hertz-Pannier L, Dehaene-Lambertz G, Monzalvo K, Germanaud D, Duclap D, et al. Organising white matter in a brain without corpus callosum fibres. Cortex [Internet] 2015;63:155-71. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2014.08.022

7. Paul LK. Developmental malformation of the corpus callosum: A review of typical callosal development and examples of developmental disorders with callosal involvement. J Neurodev Disord 2011;3(1):3-27.

8. Vasudevan C, McKechnie L, Levene M. Long-term outcome of antenatally diagnosed agenesis of corpus callosum and cerebellar malformations. Semin Fetal Neonatal Med [Internet] 2012;17(5): 295-300. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2012.07.001

9. Huang H, Zhang J, Wakana S, Zhang W, Ren T, Richards LJ, et al. White and gray matter development in human fetal, newborn and pediatric brains. Neuroimage 2006;33(1):27-38.

10. Siffredi V, Anderson V, Leventer RJ, Spencer-Smith MM. Neuropsychological profile of agenesis of the corpus callosum: A systematic review. Dev Neuropsychol 2013;38(1):36-57.

11. Francesco P, Maria-Edgarda B, Giovanni P, Dandolo G, Giulio B. Prenatal diagnosis of agenesis of corpus callosum: What is the neurodevelopmental outcome? Pediatr Int 2006;48(3):298-304.

12. Mancuso L, Uddin LQ, Nani A, Costa T, Cauda F. Brain functional connectivity in individuals with callosotomy and agenesis of the corpus callosum: A systematic review. Neurosci Biobehav Rev [Internet] 2019;105(July):231-48. Available from: https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.07.004

13. Guadarrama-Ortiz P, Choreño-Parra JA, De La Rosa-Arredondo T. Isolated agenesis of the corpus callosum and normal general intelligence development during postnatal life: A case report and review of the literature. J Med Case Rep 2020;14(1):1-7.

14. Edwards TJ, Sherr EH, Barkovich AJ, Richards LJ. Clinical, genetic and imaging findings identify new causes for corpus callosum development syndromes. Brain 2014;137(6):1579-613.

15. Radhouane A, Khaled N. Corpus callosum agenesis: Role of fetal magnetic resonance imaging. Asian Pacific J Reprod [Internet] 2016;5(3):263–5. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.apjr.2016.03.004

16. Bedeschi MF, Bonaglia MC, Grasso R, Pellegri A, Garghentino RR, Battaglia MA, et al. Agenesis of the corpus callosum: Clinical and genetic study in 63 young patients. Pediatr Neurol 2006; 34(3):186-93.

17. Santo S, D'antonio F, Homfray T, Rich P, Pilu G, Bhide A, et al. Counseling in fetal medicine: Agenesis of the corpus callosum. Ultrasound Obstet Gynecol 2012;40(5):513-21.

18. Cignini P, D'Emidio L, Padula F, Girgenti A, Battistoni S, Vigna R, et al. The role of ultrasonography in the diagnosis of fetal isolated complete agenesis of the corpus callosum: A long-term prospective study. J Matern Neonatal Med 2010;23(12):1504-9.

19. Paladini D, Malinger G, Monteagudo A, Pilu G, Timor-Tritsch I, Toi A. Sonographic examination of the fetal central nervous system: Guidelines for performing the "basic examination" and the "fetal neurosonogram." Ultrasound Obstet Gynecol 2007;29(1):109-16.

20. Fratelli, N., Papageorghiou, A. T., Prefumo, F., Bakalis, S., Homfray, T., & Thilaganathan B. Outcome of prenattaly diagnosed agensis of the corpus callosum. Wiley InterSience 2007;512-7.

21. Sotiriadis A, Makrydimas G. Neurodevelopment after prenatal diagnosis of isolated agenesis of the corpus callosum: An integrative review. Am J Obstet Gynecol [Internet] 2012;206(4): 337.e1-337.e5. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2011.12.024

22. Manganaro L, Bernardo S, Antonelli A, Vinci V, Saldari M, Catalano C. Fetal MRI of the central nervous system: State-of-the-art. Eur J Radiol 2017;93(May):273-83.

23. Prayer D, Malinger G, Brugger PC, Cassady C, De Catte L, De Keersmaecker B, et al. ISUOG Practice Guidelines: performance of fetal magnetic resonance imaging. Ultrasound Obstet Gynecol 2017;49(5):671-80.

24. D'Antonio F, Pagani G, Familiari A, Khalil A, Sagies TL, Malinger G, et al. Outcomes associated with isolated agenesis of the corpus callosum: A meta-analysis. Pediatrics 2016;138(3).

25. Chiappini, E., Galli, L., Paganelli, S., & de Martino M. Congenital Cytomegalovirus Infection Associated With Corpus Callosum Agenesis. Pediatric neurology. 2007;277-8.

26. She Q, Fu F, Guo X, Tan W, Liao C. Genetic testing in fetuses with isolated agenesis of the corpus callosum. J Matern Neonatal Med 2019;7058.

27. De Wit MC, Srebniak MI, Govaerts LCP, Van Opstal D, Galjaard RJH, Go ATJI. Additional value of prenatal genomic array testing in fetuses with isolated structural ultrasound abnormalities and a normal karyotype: A systematic review of the literature. Ultrasound Obstet Gynecol 2014;43(2):139-46.

28. de Wit MC, Boekhorst F, Mancini GM, Smit LS, Groenenberg IAL, Dudink J, et al. Advanced genomic testing may aid in counseling of isolated agenesis of the corpus callosum on prenatal ultrasound. Prenat Diagn 2017;37(12):1191-7.

29. Moutard ML, Kieffer V, Feingold J, Lewin F, Baron JM, Adamsbaum C, et al. Isolated corpus callosum agenesis: A ten-year follow-up after prenatal diagnosis (How are the children without corpus callosum at 10 years of age?). Prenat Diagn 2012;32(3):277-83.

30. Volpe P, Paladini D, Resta M, Stanziano A, Salvatore M, Quarantelli M, et al. Characteristics, associations and outcome of partial agenesis of the corpus callosum in the fetus. Ultrasound Obstet Gynecol 2006;27(5):509-16.

31. Mangione R, Fries N, Godard P, Capron C, Mirlesse V, Lacombe D, et al. Neurodevelopmental outcome following prenatal diagnosis of an isolated anomaly of the corpus callosum. Ultrasound Obstet Gynecol 2011;37(3):290-5.

32. Moutard ML, Kieffer V, Feingold J, Kieffer F, Lewin F, Adamsbaum C, et al. Agenesis of corpus callosum: Prenatal diagnosis and prognosis. Child's Nerv Syst 2003;19(7–8):471-6.

33. Kim SE, Jang HI, Chang KHJ, Sung JH, Lee J, Lee J, et al. Cli-

nical outcomes and neurodevelopmental outcome of prenatally diagnosed agenesis of corpus callosum in single center of Korea. Obstet Gynecol Sci 2017;60(1):8-17.

34. des Portes V, Rolland A, Velazquez-Dominguez J, Peyric E, Cordier MP, Gaucherand P, et al. Outcome of isolated agenesis of the corpus callosum: A population-based prospective study. Eur J Paediatr Neurol [Internet] 2018;22(1):82-92. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2017.08.003

35. Brown WS, Paul LK. The neuropsychological syndrome of agenesis of the corpus callosum. J Int Neuropsychol Soc 2019;25(3):324-30.

36. Moes P, Schilmoeller K, Schilmoeller G. Physical, motor, sensory and developmental features associated with agenesis of the corpus callosum. Child Care Health Dev 2009;35(5):656-72.

37. Chadie A, Radi S, Trestard L, Charollais A, Eurin D, Verspyck E, et al. Neurodevelopmental outcome in prenatally diagnosed isolated agenesis of the corpus callosum. Acta Paediatr Int J Paediatr 2008;97(4):420-4.

38. Chiappedi M, Bejor M. Corpus callosum agenesis and rehabilitative treatment. Ital J Pediatr 2010;36(1):64.

39. Isapof A, Kieffer V, Sacco S, Billette de Villemeur T, Gelot A, Garel C, et al. Impact du dépistage anténatal des agénésies du corps calleux sur le devenir des grossesses. Étude de 155 dossiers de 2000 à 2006. Arch Pediatr [Internet] 2010;17(3):226-32. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2009.10.029

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA
Mariana Camanho Lencastre Fleming Torrinha
E-mail: marianaflemingtorrinha@gmail.com

RECEBIDO EM: 03/02/2021
ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 13/09/2021