

Catarina Filipa da Silva



Holoprosencefalia: Uma Revisão Narrativa sobre Epidemiologia, Etiologia
e Malformações Associadas

Escola Superior de Saúde Fernando Pessoa

Porto, 2025

Catarina Filipa da Silva

Holoprosencefalia: Uma Revisão Narrativa sobre Epidemiologia, Etiologia
e Malformações Associadas

A aluna:



(Catarina Filipa da Silva)

Trabalho apresentado à Escola Superior de Saúde
Fernando Pessoa, orientado pela Mestre Ana Isabel
Costa Lima da Cunha Braga, como parte dos
requisitos para obtenção do grau de Licenciatura em
Ciências Biomédicas Laboratoriais.

Resumo

Introdução: A holoprosencefalia (HPE) é uma malformação congênita do prosencéfalo, com apresentação clínica e genética altamente heterogênea. Apesar da sua gravidade, os avanços recentes em neuroimagem e genética têm permitido uma melhor caracterização desta condição.

Objetivo: Esta revisão narrativa visa sintetizar as evidências recentes (2020–2025) sobre a HPE, com foco nos fenótipos associados, fatores maternos e obstétricos, e contribuições genéticas, através da análise crítica de estudos clínicos, imagiológicos e moleculares.

Métodos: Foi realizada uma pesquisa estruturada nas bases de dados *PubMed* e *Web of Science*, segundo critérios de inclusão e exclusão definidos, tendo sido incluídos quarenta estudos clínicos com descrição fenotípica e etiológica da HPE.

Resultados: A HPE lobar foi o subtipo mais identificado (46,7%). Identificaram-se mutações recorrentes nos genes *SHH*, *ZIC2* e *SIX3*, bem como fatores ambientais como diabetes materna, álcool e canabinóides. A maioria dos casos apresentou malformações encefálicas e faciais. O uso de ressonância magnética e sequenciação de nova geração (NGS) foi essencial para a caracterização precoce e aprofundada dos casos.

Conclusão: A HPE permanece uma malformação complexa, cuja compreensão exige uma abordagem multidisciplinar. A integração dos dados clínicos permite uma melhor estratificação fenotípica e um aconselhamento familiar mais eficaz.

Palavras-chave: holoprosencefalia; malformação congênita; epidemiologia; etiologia

Abstract

Introduction: Holoprosencephaly (HPE) is a congenital malformation of the prosencephalon, characterized by high clinical and genetic heterogeneity. Despite its severity, recent advances in neuroimaging and genetics have enabled a more refined characterisation of this condition.

Objective: This narrative review aims to synthesize the most recent evidence (2020–2025) on HPE, focusing on associated phenotypes, maternal and obstetric factors, and genetic contributions, through critical analysis of clinical, imaging and molecular studies.

Methods: A structured literature search was conducted in the *PubMed* and *Web of Science* databases, applying inclusion and exclusion criteria. Forty clinical studies describing phenotypic and aetiological features of HPE were included.

Results: The lobar form of HPE was the most frequent subtype (46,7%). Recurrent mutations were identified in the *SHH*, *ZIC2* and *SIX3* genes, alongside environmental risk factors such as maternal diabetes, alcohol exposure and cannabis use. Most cases presented associated encephalic and facial malformations. The use of magnetic resonance imaging and next-generation sequencing (NGS) was essential for early and detailed characterisation.

Conclusion: HPE remains a complex malformation requiring a multidisciplinary approach for its understanding. The integration of clinical, imaging and genetic data allows for better phenotypic stratification and more effective genetic counselling.

Keywords: holoprosencephaly; congenital malformation; epidemiology; aetiology

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de expressar a minha profunda gratidão à Professora Mestre Ana Costa Braga, a orientadora deste projeto, pela dedicação incansável e pelo apoio constante no aperfeiçoamento do meu trabalho.

Um agradecimento especial a todos os professores e aos colegas do curso que acompanharam a minha jornada ao longo da minha licenciatura em Ciências Biomédicas Laboratoriais, contribuindo significativamente para o meu crescimento académico e pessoal.

Também devo um agradecimento à minha melhor amiga, Ana, que conheci neste curso e que se tornou a pessoa que levo para o resto da vida, e que foi sem dúvida o meu maior apoio nestes últimos anos.

Por fim, mas não menos importante, quero dedicar um agradecimento muito especial aos meus pais e ao meu irmão, pelo apoio incondicional ao longo destes cinco anos e pela motivação constante para que eu desse sempre o meu melhor em tudo.

Índice

1.	Introdução	1
2.	Epidemiologia e Definição da Holoprosencefalia	3
3.	Metodologia	5
3.1.	Formulação da questão de investigação	5
3.2.	Estratégia de pesquisa bibliográfica	5
3.3.	Critérios de elegibilidade	6
3.4.	Extração e análise dos dados	6
3.5.	Triagem dos estudos	7
4.	Resultados	7
4.1.	Descrição sumária dos estudos avaliados e da amostra.....	7
4.2.	Subtipos de Holoprosencefalia	8
4.3.	Malformações associadas	9
4.4.	Caracterização clínica.....	9
4.5.	Etiologia genética e ambiental.....	9
4.6.	Caracterização anatomopatológica	10
5.	Discussão	12
6.	Conclusão	15
7.	Bibliografia	16
	Anexo I - Tabela Resumida dos Estudos Incluídos na Revisão Narrativa

Índice de figuras

Figura 1 - Fluxograma do processo de triagem dos estudos incluídos na revisão narrativa.	7
Figura 2 - Presença de probóscide num feto.	3
Figura 3 - Bebê com fenda labial	4
Figura 4 - Imagem representativa das diferentes formas de HPE	4

Índice de tabelas

Tabela 1 - Caracterização sumária dos casos incluídos e resumo dos resultados obtidos..11

Lista de abreviaturas e siglas

HPE	Holoprosencefalia
MIH	<i>Middle interhemispheric variant of holoprosencephaly</i> / Variante inter-hemisférica média da holoprosencefalia
NGS	Sequenciação de nova geração
PCR	<i>Polimerase Chain Reaction</i> / Reação em Cadeia da Polimerase
RAMESES	<i>Realist And Meta-narrative Evidence Syntheses: Evolving Standards</i>
SMMCI	<i>Single Median Maxillary Central Incisor</i> / Incisivo central maxilar único
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> / Vírus da imunodeficiência humana
WES	<i>Whole exome sequencing</i> / Sequenciamento completo do exoma

1. Introdução

A holoprosencefalia (HPE) é uma malformação congênita rara do sistema nervoso central, decorrente de uma falha na divisão do prosencéfalo primitivo nas primeiras semanas do desenvolvimento embrionário. Este processo, que ocorre habitualmente entre o 18.º e o 28.º dia de gestação, pode comprometer de forma variável a organização estrutural do encéfalo anterior, originando um espectro clínico amplo — desde formas leves, compatíveis com a vida, até fenótipos severos e letais (Malta et al., 2023).

Nos últimos anos, registaram-se progressos significativos na compreensão e abordagem da HPE. A identificação de novos genes implicados, o avanço das técnicas de sequenciação genética — em particular o sequenciamento de nova geração (NGS) (de Castro et al., 2021; Farhud et al., 2024) — e a melhoria da resolução da ressonância magnética fetal contribuíram para uma caracterização mais precoce, precisa e multidimensional desta condição. Estes avanços permitiram aprofundar o conhecimento sobre variantes genéticas, herdadas ou de novo (Nonkulovski et al., 2023), bem como sobre o papel crescente das interações entre fatores genéticos e ambientais na expressão fenotípica da doença.

Paralelamente, estudos epidemiológicos populacionais têm vindo a esclarecer com maior robustez a prevalência real da HPE, a sua distribuição por sexo e os principais fatores de risco modificáveis. Ao mesmo tempo, evoluíram as estratégias de diagnóstico e de aconselhamento genético, cada vez mais centradas numa abordagem interdisciplinar que integra dados clínicos, imagiológicos e moleculares.

Neste contexto, esta revisão narrativa tem como propósito sintetizar os contributos científicos mais relevantes publicados entre 2020 e 2025, centrando-se em três dimensões fundamentais: (1) os avanços na identificação das bases genéticas da HPE, incluindo novos genes e vias moleculares; (2) a caracterização dos fatores ambientais e epigenéticos, bem como da sua interação com a predisposição genética; e (3) a evolução das técnicas de diagnóstico pré-natal e do acompanhamento clínico integrado.

Foram selecionados estudos com contributos significativos em pelo menos um destes domínios — sejam eles a descrição de fenótipos raros, a correlação entre achados genéticos e imagiológicos, ou a análise de fatores obstétricos e maternos. Privilegiam-se abordagens multidisciplinares, pela sua capacidade de representar de forma mais

abrangente a complexidade clínica e etiológica da HPE. Com base nessa evidência, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão atualizada, que contribua para melhorar o diagnóstico, o aconselhamento familiar e o desenvolvimento de futuras estratégias terapêuticas.

2. Epidemiologia e Definição da Holoprosencefalia

A incidência estimada na literatura da holoprosencefalia (HPE) é de aproximadamente 1 em cada 250 concepções, sendo considerada uma das malformações mais frequentes do sistema nervoso central em fases precoces do desenvolvimento embrionário. Contudo, a prevalência ao nascimento é muito inferior (cerca de 1 em cada 16 000 nados-vivos), refletindo uma elevada taxa de perdas gestacionais, sobretudo nas formas mais graves (Malta et al., 2023).

A HPE é uma malformação congénita rara do sistema nervoso central, resultante de uma falha na divisão do prosencéfalo durante o desenvolvimento embrionário, habitualmente entre o 18.º e o 28.º dia de gestação. Esta anomalia traduz-se numa ampla variedade de defeitos estruturais cerebrais e faciais, que variam desde formas ligeiras a quadros incompatíveis com a vida (Dubourg et al., 2020).

A HPE pode ser classificada em quatro subtipos principais, de acordo com o grau de separação dos hemisférios cerebrais:

- **Alobar:** caracteriza-se por fusão completa dos hemisférios cerebrais, com formação de um único ventrículo e estrutura cerebral indiferenciada. Está frequentemente associada a anomalias faciais graves, como ciclopia ou probóscide.



Figura 1 - Presença de probóscide num feto. (Werner et al. (2010))

- **Semilobar:** apresenta fusão parcial, com separação incompleta dos hemisférios e desenvolvimento parcial dos lobos frontais. Estão habitualmente presentes malformações faciais moderadas.



Figura 2 - Bebê com fenda labial. (Marista & PUCRS (s.d.))

- **Lobar:** corresponde à forma mais ligeira, com separação quase completa dos hemisférios, mas com fusão de algumas estruturas como o córtex frontal ou o corpo caloso.
- **Variante inter-hemisférica média (MIH):** apresenta fusão das regiões centrais do encéfalo, com relativa preservação dos lobos frontais (Malta et al., 2023).

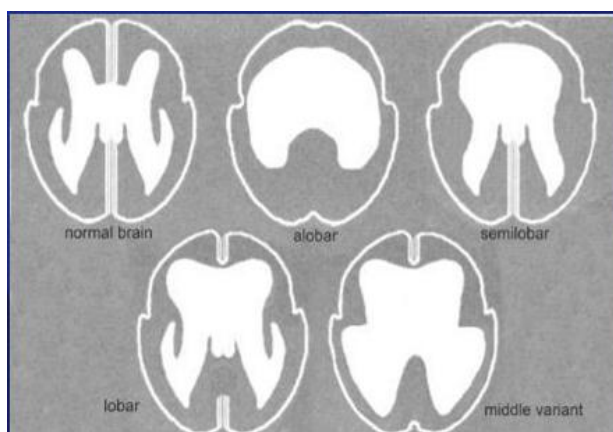


Figura 3 - Imagem representativa das diferentes formas de HPE. (Navarrete et al. (s.d.))

As microformas de HPE, também descritas, representam as expressões mais ligeiras e subtis deste espectro de malformações do prosencéfalo. Ao contrário das variantes clássicas (alobar, semilobar, lobar ou inter-hemisférica), as microformas não apresentam fusão hemisférica evidente, sendo muitas vezes clinicamente silenciosas ou diagnosticadas tardiamente. Um dos achados clínicos mais emblemáticos desta categoria é o incisivo central maxilar único (SMMCI - Single Median Maxillary Central Incisor). Esta alteração dentária caracteriza-se pela presença de um único incisivo central, de localização e morfologia normais, que ocupa a linha média do palato superior. O SMMCI pode ocorrer de forma isolada ou associado a outras manifestações mínimas de HPE, como hipotelorismo discreto, estenose da abertura piriforme nasal ou alterações subtis da

linha média cerebral, frequentemente evidenciadas apenas por ressonância magnética (de Castro et al., 2021; Galeotti et al., 2024; Lavillaureix et al., 2024).

A identificação do SMMCI deve motivar uma investigação aprofundada, incluindo avaliação neurológica, endocrinológica e imagiológica, bem como estudo genético dirigido, dada a sua associação descrita com mutações em genes como SHH, ZIC2, SIX3 (Addissie et al., 2020) ou GLI2 (Galeotti et al., 2024). Embora muitas crianças com microformas tenham um desenvolvimento neurocognitivo normal, é fundamental um seguimento multidisciplinar para monitorização de eventuais comorbilidades ou manifestações tardias.

3. Metodologia

Na realização desta revisão narrativa foi adotado um enquadramento metodológico sistemático, baseado nas orientações do projeto RAMESES (*Realist And Meta-narrative Evidence Syntheses: Evolving Standards*), com o intuito de garantir o rigor, a transparência e a reprodutibilidade dos processos de identificação, seleção e análise dos estudos incluídos.

3.1. Formulação da questão de investigação

A presente revisão teve como questão central: “Quais são os fenótipos e fatores etiológicos associados à holoprosencefalia (HPE)?”

Para além desta, foram formuladas as seguintes subquestões analíticas:

- Qual a distribuição dos fenótipos clínicos e radiológicos descritos?
- Existe alguma associação com o sexo fetal?
- Que padrão emerge em relação à idade materna?
- Quais as comorbilidades maternas e fatores obstétricos mais frequentemente implicados?
- Que alterações genéticas estão descritas e quais os genes ou cromossomas mais frequentemente envolvidos?

3.2. Estratégia de pesquisa bibliográfica

A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed e Web of Science, entre os dias 3 e 11 de março de 2025. Foram utilizadas as seguintes combinações de palavras-chave:

- *holoprosencephaly AND phenotype*

- *holoprosencephaly AND maternal factors*
- *holoprosencephaly AND genetics*

Foram aplicados filtros para restringir os resultados a publicações em inglês, com texto integral disponível, e datadas dos últimos cinco anos (2020–2025). Embora inicialmente se tenha considerado incluir outras bases como a *Scopus* ou a *Embase*, optou-se por uma pesquisa direcionada nas plataformas com maior pertinência biomédica e acessibilidade institucional.

A pesquisa inicial na *PubMed* resultou na identificação de 49 artigos. A pesquisa na *Web of Science* acrescentou três publicações. Uma pesquisa subsequente na *PubMed* com os termos *holoprosencephaly AND genetics* gerou sete registros adicionais, seis dos quais redundantes.

3.3. Critérios de elegibilidade

Foram definidos critérios de inclusão e exclusão dos artigos. Os critérios de inclusão abrangeram:

- Trabalhos realizados em seres humanos;
- Estudos que descrevessem características fenotípicas, imagiológicas, genéticas ou clínicas sobre HPE;
- Estudos observacionais (relatos de caso, séries de casos, estudos de coorte).

Foram excluídos:

- Artigos duplicados;
- Estudos em modelos animais;
- Trabalhos sem dados relevantes para os objetivos da revisão;
- Revisões narrativas;
- Publicações sem acesso integral ao texto.

3.4. Extração e análise dos dados

A extração dos dados foi realizada manualmente, utilizando um ficheiro *Excel*® estruturado com categorias predefinidas. Foram definidas as seguintes variáveis, consideradas para cada estudo:

- Subtipo de HPE (alobar, semilobar, lobar, variante inter-hemisférica média);
- Características fenotípicas descritas;

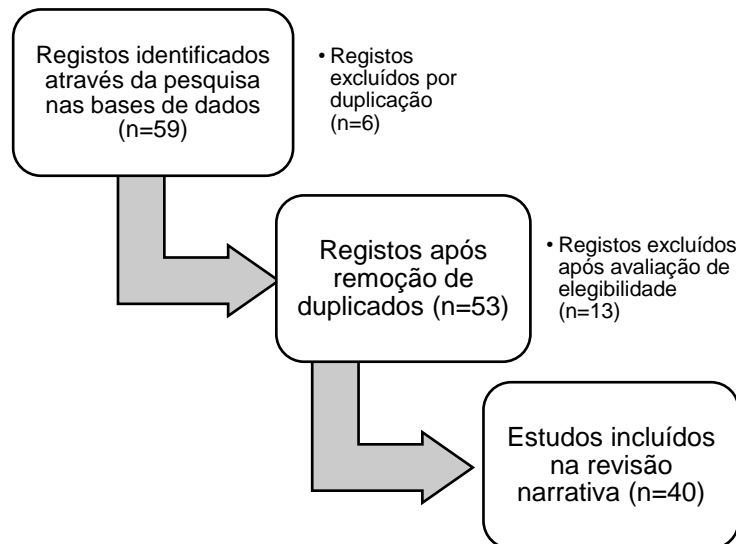
- Malformações congénitas associadas;
- Sexo fetal;
- História familiar de HPE ou consanguinidade;
- Idade materna e patologias obstétricas reportadas;
- Alterações genéticas identificadas (gene, tipo de mutação, padrão de hereditariedade);

A análise foi realizada de forma descritiva e temática, com categorização das informações por eixos clínico-fenotípicos, genéticos e obstétricos. Esta organização permitiu identificar padrões recorrentes e fenótipos atípicos, bem como relações putativas entre alterações genéticas e manifestações morfológicas.

3.5. Triagem dos estudos

Dos 59 registos inicialmente identificados, seis foram excluídos por duplicação e treze por não cumprirem os critérios de elegibilidade previamente definidos. O corpus final da revisão integrou 40 artigos, dos quais 37 provenientes da base de dados *PubMed* e três da *Web of Science*. (Anexo I - Tabela Resumida dos Estudos Incluídos na Revisão Narrativa)

Figura 4 - Fluxograma do processo de triagem dos estudos incluídos na revisão narrativa.



4. Resultados

4.1. Descrição sumária dos estudos avaliados e da amostra

A presente revisão narrativa abrangeu 40 artigos científicos, publicados entre 2020 e 2025, que descreveram um total de 306 casos clínicos de holoprosencefalia (HPE). Estes trabalhos incluíram relatos de caso, séries de casos e análises genéticas, obtidos em

revistas científicas internacionais de diversas áreas, como neurologia, genética médica, embriologia, imagiologia e obstetrícia.

A HPE foi diagnosticada por ecografia em praticamente todos os casos; em 14 estudos (35%) foi também utilizada ressonância magnética nuclear (Gounongbé et al., 2020; El-Dessouky et al., 2020; Vegar-Zubović et al., 2021; Sasidharan Pillai et al., 2022; Mori et al., 2023; Gomez et al., 2025; Farhud et al., 2024; Chafiq et al., 2024; de Queiroz Júnior et al., 2024; Barman et al., 2025). O diagnóstico foi pré-natal em 22 estudos e pós-natal em 16, com muitos casos diagnosticados tardiamente por características clínicas subtis ou associadas a contextos sindrômicos.

A distribuição por sexo revelou predominância feminina (68,4%). A idade materna variou entre 19 e 42 anos, com uma média de 32,4 anos e mediana de 30 anos, sendo que em alguns casos a idade avançada foi referida como potencial fator de risco.

Na tabela 1 está resumida a caracterização dos estudos descritos e dos resultados observados, sendo possível ver em maior detalhe em material anexo, a descrição dos casos avaliados.

4.2. Subtipos de Holoprosencefalia

A análise permitiu observar uma importante heterogeneidade fenotípica e etiológica da HPE. Foram identificados casos de todas as variantes clássicas, com predominância das formas lobares (46,7%) (El-Dessouky et al., 2020; de Castro et al., 2021; Vegar-Zubović et al., 2021; Varma et al., 2022; Tomohiro et al., 2023; Lavillaureix et al., 2024; Barman et al., 2025), seguidas das formas alobares (20,0%) (Albu et al., 2020; Sakaria et al., 2021; Sikakulya et al., 2021; Sereke et al., 2021; Ghanta et al., 2022; Drissi et al., 2022; Fedoua et al., 2023; Nakawa et al., 2023; Kollu et al., 2023; Chen, 2024; Mohamed et al., 2024; Chafiq et al., 2024), semilobares (13,3%) (Veluchamy & Murugan, 2020; Hughes et al., 2020; Nonkulovski et al., 2023; Watanabe et al., 2022; Schlosser et al., 2023; Meryem et al., 2023; Mori et al., 2023; Debnath et al., 2024), variantes inter-hemisféricas (10,7%) (de Castro et al., 2021) e microformas (9,3%) (de Castro et al., 2021; Watanabe et al., 2022; Galeotti et al., 2024; Lavillaureix et al., 2024), incluindo fenótipos ligeiros como SMMCI e estenose da abertura piriforme (Watanabe et al., 2022; Galeotti et al., 2024; Lavillaureix et al., 2024).

4.3. Malformações associadas

As malformações associadas mais frequentes incluíram agenesia de estruturas cerebrais médias, polidactilia (Kollu et al., 2023; Chen, 2024; Chafiq et al., 2024), microcefalia (El-Dessouky et al., 2020; Temple et al., 2020; Nonkulovski et al., 2023; Fedoua et al., 2023; Meryem et al., 2023; Lavillaureix et al., 2024), hipotelorismo (Albu et al., 2020; de Castro et al., 2021; Sikakulya et al., 2021; Ghanta et al., 2022; Sasidharan Pillai et al., 2022; Schlosser et al., 2023; Mori et al., 2023; Galeotti et al., 2024; Girma et al., 2024), fenda lábio-palatina (Sakaria et al., 2021; Drissi et al., 2022; Watanabe et al., 2022; Debnath et al., 2024), hidrocefalia (Varma et al., 2022; Barman et al., 2025) e probóscide (Nakawa et al., 2023), entre outras anomalias craniofaciais, cardíacas e urogenitais.

4.4. Caracterização clínica

Foi identificada história familiar de HPE em apenas 1 estudo (de Castro et al., 2021), e consanguinidade parental em 7 estudos (17,5%) (Mzoughi et al., 2020; Gounongbé et al., 2020; El-Dessouky et al., 2020; Nakawa et al., 2023; Lavillaureix et al., 2024), sugerindo uma proporção relevante de casos com herança autossômica recessiva ou fatores genéticos partilhados.

Foram descritas complicações obstétricas em 17 estudos, das quais se destaca o polidrâmnio (Nair et al., 2021; Fedoua et al., 2023; Girma et al., 2024), restrição de crescimento intrauterino (El-Dessouky et al., 2020; Ghanta et al., 2022; Nonkulovski et al., 2023; Debnath et al., 2024), diabetes materna (Hughes et al., 2020; Addissie et al., 2020; El-Dessouky et al., 2020; de Castro et al., 2021; Tomohiro et al., 2023) e ausência de vigilância pré-natal adequada (Sakaria et al., 2021). Estas condições reforçam o papel de fatores ambientais e obstétricos como elementos modificadores da expressão fenotípica.

4.5. Etiologia genética e ambiental

Em 23 dos 40 estudos (57,5%) foram realizados estudos genéticos, dos quais se destaca o cariótipo (Veluchamy & Murugan, 2020; Nair et al., 2021; Chen et al., 2021; Schlosser et al., 2023; Debnath et al., 2024; Chen, 2024; Barman et al., 2025) e outros estudos de citogenética e técnicas de sequenciação.

Foram identificadas alterações genéticas patogénicas ou provavelmente patogénicas em 27 casos clínicos, que incluíram anomalias cromossômicas estruturais ou numéricas, foram nomeadamente descritos 9 estudos com cromossomopatias, sobretudo trissomia 13

(síndrome de Patau) (El-Dessouky et al., 2020; Chen et al., 2021; Chen et al., 2021; Schlosser et al., 2023; Debnath et al., 2024; Chen, 2024), mas também triploidias (Albu et al., 2020; El-Dessouky et al., 2020) e outras aneuploidias. As mutações identificadas incidiram maioritariamente nos genes *ZIC2* (22,2%), *SHH* (18,5%), *SIX3* (18,5%), e *TGIF1* (11,1%) (Gounongbé et al., 2020; Nair et al., 2021; de Castro et al., 2021; Addissie et al., 2021; Nonkulovski et al., 2023; Lavillaureix et al., 2024), com contribuições pontuais de *PLCH1*, *FGFR1*, *CDON*, *CNOT1*, *GLI2*, *DISP1*, *PTCH1* e *SUFU* (Drissi et al., 2022; Tomohiro et al., 2023; Farhud et al., 2024; Galeotti et al., 2024; de Queiroz Júnior et al., 2024; Lavillaureix et al., 2024).

Embora a maioria dos estudos incluídos nesta revisão narrativa tenha dado primazia à caracterização fenotípica e genética dos casos de holoprosencefalia (HPE), em 6 casos foram descritos fatores ambientais ou maternos potencialmente contributivos. O fator mais frequentemente referido foi a diabetes *mellitus* pré-gestacional, presente em pelo menos 3 estudos distintos e associada a até 9 casos clínicos. Em 1 caso, esta condição esteve associada a consumo materno de álcool e canábis (Hughes et al., 2020), sugerindo um possível efeito sinérgico entre fatores metabólicos e teratogénicos. Foi ainda relatado 1 caso de exposição ocupacional a vapores tóxicos (de Castro et al., 2021), infeção materna por HIV (em tratamento antirretroviral) (Sikakulya et al., 2021; Girma et al., 2024), hipotireoidismo e hipertensão arterial (Hughes et al., 2020), bem como malformações uterinas como útero bicórneo/septado (de Castro et al., 2021).

4.6. Caracterização anatomopatológica

Em 13 dos estudos incluídos, foi explicitamente referida a realização de autópsia fetal ou neonatal para confirmação diagnóstica. No total, estes estudos reportaram 62 casos clínicos com exame *post-mortem*, permitindo a verificação anatómica das malformações cerebrais e sistémicas descritas. A realização de autópsia revelou-se particularmente relevante nos casos com formas severas de holoprosencefalia, como as variantes alobar e semilobar, possibilitando uma caracterização fenotípica pormenorizada e, em alguns casos, a correlação com os achados imagiológicos e genéticos (de Castro et al., 2021; Addissie et al., 2021; Ghanta et al., 2022; Sasidharan Pillai et al., 2022; Nonkulovski et al., 2023; Malta et al., 2023; Mori et al., 2023; Kollu et al., 2023; Galeotti et al., 2024; Girma et al., 2024; Mohamed et al., 2024; Lavillaureix et al., 2024; Barman et al., 2025).

Tabela 1 - Caracterização sumária dos casos incluídos e resumo dos resultados obtidos.

Parâmetro	Resumo dos Resultados
Distribuição por sexo	Feminino: 26 estudos (68,4%) Masculino: 12 estudos (31,6%)
Idade materna	Mínima: 19 anos Máxima: 42 anos Média: 32,4 anos Mediana: 30 anos
Subtipos de HPE	Lobar: 35 estudos (46,7%) Alobar: 15 estudos (20,0%) Semilobar: 10 estudos (13,3%) MIH: 8 estudos (10,7%) Microforma/SMMCI: 7 estudos (9,3%)
História familiar de HPE	1 estudo com história familiar (2,5%)
Consanguinidade	7 estudos com consanguinidade (17,5%)
Complicações obstétricas	17 estudos (42,5%) apresentaram complicações obstétricas Exemplos: polidrâmnio, restrição de crescimento intrauterino, diabetes materna
Malformações associadas (principais)	Outras malformações encefálicas (n=22) Polidactilia (11 casos) Microcefalia (10 casos) Hipotelorismo (10 casos) Fenda lábio-palatina (7 casos) Probóscide (6 casos) Hidrocefalia (5 casos)
Estudos genéticos realizados	<u>23 estudos com estudo genético (57,5%):</u> WES: 5 estudos Painel dirigido: 2 estudos Sanger: 9 estudos Microarray: 4 estudos Cariótipo: 6 estudos PCR: 1 estudo
Mutações genéticas identificadas	ZIC2: 6 estudos (22,2%) SHH: 5 estudos (18,5%) SIX3: 5 estudos (18,5%) TGIF1: 3 estudos (11,1%) PLCH1: 2 estudos FGFR1: 2 estudos CDON, GLI2, CNOT1, DISP1, PTCH1, SUFU: 1 estudo cada
Alterações cromossômicas	Trissomia 13 (Síndrome de Patau): 6 estudos Triploidia: 2 estudos Aneuploidia: 1 estudo

5. Discussão

Os últimos cinco anos trouxeram contributos significativos para a compreensão da holoprosencefalia (HPE), revelando novos elementos genéticos, ambientais e clínicos que ajudam a clarificar a complexidade etiopatogénica desta malformação congénita. A identificação de mutações raras em genes como *PLCH1*, *PPP1R12A* e *CNOT1*, bem como a confirmação do envolvimento de genes mais frequentemente implicados como *SHH*, *ZIC2* e *SIX3*, reforçam a natureza geneticamente heterogénea da HPE e abrem caminho para a investigação de novos mecanismos moleculares envolvidos na embriogénese cerebral.

Os resultados desta revisão narrativa corroboram esta diversidade: foram identificadas alterações genéticas em 27 casos clínicos, com maior expressão nos genes *ZIC2* (22,2%), *SHH* (18,5%) e *SIX3* (18,5%). Estes dados sustentam a centralidade da via de sinalização *Sonic Hedgehog* na patogénese da HPE e reforçam o modelo oligogénico, já proposto por múltiplos estudos, no qual múltiplas variantes genéticas, por vezes em combinação com fatores ambientais, concorrem para o fenótipo observado.

Adicionalmente, foi identificada a presença de anomalias cromossómicas estruturais ou numéricas em 9 estudos, com destaque para a trissomia 13 (síndrome de Patau). Esta constatação sublinha a relevância da análise citogenética no diagnóstico de HPE, sobretudo nas formas sindrómicas ou associadas a malformações múltiplas. Estes achados reforçam a importância de um protocolo diagnóstico abrangente, que integre cariótipo, *microarray* cromossómico e sequenciação molecular sempre que possível, de modo a garantir uma caracterização etiológica rigorosa.

No que diz respeito à influência ambiental, os dados aqui reunidos alinham-se com os conhecimentos previamente descritos na literatura, que indicam a diabetes materna mal controlada, a exposição fetal a álcool, pesticidas, canabinóides e retinoides como coadjuvantes importantes na expressão fenotípica da doença. Na presente análise, foram identificados 6 casos clínicos com exposição documentada a fatores ambientais, maioritariamente associada a diabetes materna, mas também a consumo de substâncias como álcool e canábis, infeção por VIH e contacto com agentes tóxicos ocupacionais. Estes resultados apoiam a ideia de uma interação gene-ambiente, sugerindo uma fisiopatologia multifatorial, sobretudo em indivíduos com predisposição genética subjacente.

A caracterização fenotípica dos casos incluídos na revisão confirma os achados previamente estabelecidos na literatura. Foram particularmente frequentes as malformações da linha média, como agenesia do corpo caloso (22 casos) (Veluchamy & Murugan, 2020; Hughes et al., 2020; Mzoughi et al., 2020; Albu et al., 2020; Gounongbé et al., 2020; Vegar-Zubović et al., 2021; Varma et al., 2022; Garrido Márquez et al., 2022; Nonkulovski et al., 2023; Meryem et al., 2023; Mori et al., 2023; Tomohiro et al., 2023; Debnath et al., 2024; Chafiq et al., 2024; de Queiroz Júnior et al., 2024; Barman et al., 2025), hipotelorismo, microcefalia, fenda lábio-palatina, ciclopia, cebocefalia e probóscide. A presença de cardiopatias congénitas também foi consistente com os dados da literatura, estando documentada em vários casos, com defeitos como truncus arteriosus (Sakaria et al., 2021), defeitos do septo interventricular (Gounongbé et al., 2020; Kollu et al., 2023; Gomez et al., 2025), persistência do canal arterial e tetralogia de Fallot (Nair et al., 2021; Sakaria et al., 2021; Chen et al., 2021). Foram ainda referidas alterações urogenitais (como rins poliquísticos (Sereke et al., 2021) e hipospádia (Gounongbé et al., 2020; Mori et al., 2023)), anomalias musculoesqueléticas (polidactilia, sindactilia) e disfunções do eixo hipotálamo-hipofisário, incluindo diabetes insípido, hipotireoidismo e défice da hormona do crescimento (Sasidharan Pillai et al., 2022; Kollu et al., 2023). Estas manifestações sublinham a importância de um seguimento multidisciplinar, que envolva obstetria, medicina fetal, neuropediatria, cardiologia, genética clínica, endocrinologia e, sempre que possível, imagiologia especializada.

A evolução das técnicas de diagnóstico, com destaque para a ressonância magnética fetal de alta resolução e a sequenciação de nova geração (NGS), permitiu uma caracterização cada vez mais precoce e rigorosa dos subtipos de HPE. Esta abordagem integrada teve impacto direto na precisão diagnóstica, no aconselhamento genético familiar e na definição de planos de seguimento clínico individualizados.

Um aspeto particularmente relevante na presente revisão diz respeito à confirmação por autópsia. Em apenas 13 dos 40 estudos incluídos foi referida a realização de autópsia, abrangendo um total de 62 casos clínicos. A ausência de autópsia foi frequentemente justificada por recusa parental, motivos socioculturais ou limitações logísticas. No entanto, a autópsia continua a ser uma ferramenta insubstituível para a validação diagnóstica *post-mortem*, permitindo a correlação anatómica precisa dos achados imagiológicos e genéticos, a descrição pormenorizada de malformações associadas, e contribuindo decisivamente para o aconselhamento genético de futuras gravidezes. A sua

inclusão sistemática deve, portanto, ser incentivada sempre que clinicamente e eticamente viável.

Em síntese, os resultados desta revisão são globalmente consistentes com a literatura pré-existente, mas acrescentam dados mais recentes e casos raros, incluindo descrições de variantes genéticas emergentes e fenótipos atípicos. Ao reforçarem a natureza complexa, multifatorial e clinicamente heterogénea da HPE, os estudos incluídos neste trabalho evidenciam a necessidade de uma abordagem diagnóstica abrangente, precoce e multidisciplinar, com articulação entre genética, imagem e morfologia anatómica.

6. Conclusão

Esta revisão narrativa apresenta uma análise abrangente e atualizada da holoprosencefalia (HPE), integrando dados clínicos, imagiológicos, genéticos e anatomopatológicos provenientes de 40 estudos publicados nos últimos cinco anos. A síntese dos resultados confirma aspetos já bem estabelecidos — como o papel central da via de sinalização *Sonic Hedgehog* e a elevada variabilidade fenotípica —, mas acrescenta também novos contributos relevantes, nomeadamente a descrição de variantes genéticas emergentes, a identificação de fenótipos subtis de diagnóstico tardio e a sistematização dos dados relativos à realização (ou ausência) de autópsia nos casos com desfecho letal.

Este trabalho sublinha, igualmente, a necessidade de desenvolver registos populacionais estruturados e de fomentar colaborações multicêntricas e internacionais que integrem, de forma coordenada, informação clínica, radiológica, genética e ambiental. Esta abordagem multidimensional revela-se essencial para uma compreensão aprofundada da heterogeneidade fenotípica da HPE, para uma estratificação mais precisa do risco reprodutivo e para a melhoria contínua das práticas clínicas, diagnósticas e investigativas neste domínio complexo da medicina fetal e da genética do desenvolvimento.

A originalidade da presente revisão reside, por um lado, na construção de uma base de dados própria e rigorosa, e, por outro, na capacidade de articular e correlacionar fatores genéticos, ambientais e clínicos de forma integrada. Os dados aqui apresentados reforçam a importância de uma avaliação precoce, genética e morfofuncional, bem como do papel da autópsia fetal como instrumento fundamental para o diagnóstico definitivo e para o aconselhamento genético. Este trabalho contribui, assim, para aprofundar o conhecimento sobre a HPE e para otimizar as estratégias de vigilância e seguimento pré-natal em contextos de maior risco reprodutivo.

7. Bibliografia

Addissie, Y. A., Kruszka, P., Troia, A., Wong, Z. C., Everson, J. L., Kozel, B. A., Lipinski, R. J., Malecki, K. M. C., & Muenke, M. (2020). Prenatal exposure to pesticides and risk for holoprosencephaly: A case-control study. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12940-020-00611-z>

Addissie, Y. A., Troia, A., Wong, Z. C., Everson, J. L., Kozel, B. A., Muenke, M., Lipinski, R. J., Malecki, K. M. C., & Kruszka, P. (2021). Identifying environmental risk factors and gene–environment interactions in holoprosencephaly. *Birth Defects Research*, 113(1), 63–76. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1834>

Albu, C. C., Albu, D. F., Pătrașcu, A., Albu, Ș. D., Efrem, I. C., & Gogăna, A. M. (2020). Prenatal diagnosis of syndromic alobar holoprosencephaly associated with digynic triploidy fetus. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 61(4), 1309–1316. <https://doi.org/10.47162/RJME.61.4.32>

Barman, P., Mishra, G. V., Murugan, G., Priyadarshree, P., Wanjari, M., & Sood, A. (2025). Lobar holoprosencephaly with associated meningocele: A rare case report of a 25-year-old patient with multiple seizures. *Radiology Case Reports*, 20(4), 2004–2008. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2025.01.029>

Boakye-Yiadom, A. P., Nguah, S. B., Mahama, H., & Plange-Rhule, G. (2022). Congenital complete arhinia with alobar holoprosencephaly. *Ghana Medical Journal*, 56(3), 231–235. <https://doi.org/10.4314/gmj.v56i3.14>

Chafiq, K., Toumi, K., Khayi, F. E., & Daoudi, A. (2024). Alobar Holoprosencephaly in a Newborn: A Case Report of Prenatal Diagnosis and a Review of the Literature. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.74462>

Chen, C. P. (2024). Positive non-invasive prenatal testing for trisomy 13 in the first trimester in a pregnancy with fetal holoprosencephaly, cebocephaly and postaxial polydactyly. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 63(1), 105–107. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2023.10.007>

Chen, C. P., Weng, S. S., Chern, S. R., Chen, S. W., Wu, F. T., & Wang, W. (2021). Rapid diagnosis of trisomy 18 of maternal origin by quantitative fluorescent polymerase chain reaction analysis following tissue culture failure for conventional cytogenetic analysis in a fetus with holoprosencephaly, ventricular septal defect, arthrogryposis of

bilateral wrists and aplasia of the thumbs. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 60(3), 549–550. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2021.03.043>

Chen, C. P., Wu, C. Y., Chern, S. R., Chen, S. W., Wu, F. T., Lee, M. S., & Wang, W. (2021). Rapid diagnosis of trisomy 13 of maternal origin by quantitative fluorescent polymerase chain reaction analysis in a pregnancy with fetal holoprosencephaly, premaxillary agenesis, postaxial polydactyly of left hand and overriding aorta. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 60(5), 903–904. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2021.07.020>

de Castro, V. F., Mattos, D., de Carvalho, F. M., Cavalcanti, D. P., Duenas-Roque, M. M., Llerena, J., Cosentino, V. R., Honjo, R. S., Leite, J. C. L., Sanseverino, M. T., de Souza, M. P. A., Bernardi, P., Bolognese, A. M., Santana Da Silva, L. C., Barbero, P., Correia, P. S., Bueno, L. S. M., Savastano, C. P., & Orioli, I. M. (2021). New SHH and Known SIX3 Variants in a Series of Latin American Patients with Holoprosencephaly. *Molecular Syndromology*, 12(4), 219–233. <https://doi.org/10.1159/000515044>

de Queiroz Júnior, A. F., Sanseverino, M. T. V., Collares, M. V. M., Fornari, A., do Virmond, L. A., Bosco Filho, J. O., Artigalás, O., & Félix, T. M. (2024). CNOT1 p.Arg535Cys variant in holoprosencephaly with late onset diabetes mellitus. *American Journal of Medical Genetics, Part A*. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63836>

Debnath, R., Das, M., Mandal, B., Mukherjee, S., & Chatterjee, U. (2024). Holoprosencephaly: Syndromic or Non-syndromic is the question. In *Indian Journal of Pathology and Microbiology* (Vol. 67, Issue 3, pp. 722–724). Wolters Kluwer Medknow Publications. https://doi.org/10.4103/ijpm.ijpm_183_23

Drissi, I., Fletcher, E., Shaheen, R., Nahorski, M., Alhashem, A. M., Lisgo, S., Fernández-Jaén, A., Schon, K., Tlili-Graïess, K., Smithson, S. F., Lindsay, S., J Sharpe, H., Alkuraya, F. S., & Woods, G. (2022). Mutations in phospholipase C eta-1 (PLCH1) are associated with holoprosencephaly. *Journal of Medical Genetics*, 59(4), 358–365. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2020-107237>

Dubourg, C., Lavillaureix, A., Odent, S. (2020). Holoprosencephaly. Orphanet. <https://www.orpha.net/en/disease/detail/2162>

El-Dessouky, S. H., Aboulghar, M. M., Gaafar, H. M., Abdella, R. M., Sharaf, M. F., Ateya, M. I., Elarab, A. E., Zidan, W. H., Helal, R. M., Aboelsaud, S. M., Eid, M. M., & Abdel-Salam, G. M. H. (2020). Prenatal ultrasound findings of holoprosencephaly

spectrum: Unusual associations. *Prenatal Diagnosis*, 40(5), 565–576.
<https://doi.org/10.1002/pd.5649>

Farhud, D. D., Varjavand, P., & Zarif-Yeganeh, M. (2024). Case Report CDON Mutation Related to Nose Deformity with Variable Expression in Holoprosencephaly in an Iranian Family: A Case Report. In *Iran J Public Health* (Vol. 53, Issue 2).
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Fedoua, W., Mouna, H., Hasana, S., Boufettal, H., Mahdaoui, S., & Samouh, N. (2023). Holoprosencephaly (HPE) : case report and review of the literature. *International Journal of Surgery Case Reports*, 110. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2023.108723>

Galeotti, A., de Vincentiis, G. C., Sitzia, E., Marzo, G., Maldonato, W., Bompiani, G., Chiarini Testa, M. B., Putrino, A., Bartuli, A., & Festa, P. (2024). Use of an Orthodontic and Otolaryngological Approach in an Infant with Holoprosencephaly. *Children*, 11(5).
<https://doi.org/10.3390/children11050554>

Garrido Márquez, I., Fernández Navarro, L., & Moya Sánchez, E. (2022). The diagnosis of the middle interhemispheric variant of holoprosencephaly with fetal MRI. *Radiología (English Edition)*, 64(4), 375–378. <https://doi.org/10.1016/j.rxeng.2022.07.001>

Geta, G., Mesfin, T., Tsegaye, M., Bobe, T., Bikila, B., Hailu, F., & Dejene, T. (2024). Ethmocephaly, the Rarest Sub-Type of Holoprosencephaly: A Case Report. *Research and Reports in Neonatology*, Volume 14, 35–38. <https://doi.org/10.2147/rrn.s444777>

Ghanta, P. R., Phatak, S., Bhansali, P. J., Unadkat, B. S., & Goyal, N. (2022). Antenatal Ultrasonographic Diagnosis of a Constellation of Alobar Holoprosencephaly, Ethmocephaly, and Hydronephrosis in a Case of Early-Onset Intrauterine Growth Retardation: A Case Report. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.27375>

Gomez, G. D., Corrêa, D. G., Trapp, B., Figueiredo, I. R., Zuppani, H. B., Kingston, S., Lima, I. C., & Freddi, T. de A. L. (2024). Holoprosencephaly spectrum: an up-to-date overview of classification, genetics and neuroimaging. In *Japanese Journal of Radiology*. Springer. <https://doi.org/10.1007/s11604-024-01655-8>

Gounongbé, C., Marangoni, M., Gouder de Beauregard, V., Delaunoy, M., Jissendi, P., Cassart, M., & Désir, J. (2020). Middle interhemispheric variant of holoprosencephaly: First prenatal report of a ZIC2 missense mutation. *Clinical Case Reports*, 8(7), 1287–1292. <https://doi.org/10.1002/ccr3.2896>

- Hughes, J. J., Alkhunaizi, E., Kruszka, P., Pyle, L. C., Grange, D. K., Berger, S. I., Payne, K. K., Masser-Frye, D., Hu, T., Christie, M. R., Clegg, N. J., Everson, J. L., Martinez, A. F., Walsh, L. E., Bedoukian, E., Jones, M. C., Harris, C. J., Riedhammer, K. M., Choukair, D., ... Chitayat, D. (2020). Loss-of-Function Variants in PPP1R12A: From Isolated Sex Reversal to Holoprosencephaly Spectrum and Urogenital Malformations. *American Journal of Human Genetics*, *106*(1), 121–128. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.12.004>
- Ishii, T., Uchida, N., Mizuno, Y., Seno, S., Koyama, Y., Takahashi, T., Shibata, H., Narumi, S., & Hasegawa, T. (2023). *Clinical Pediatric Endocrinology Mutation-in-Brief A novel missense variant of FGFR1 in a Japanese girl with Kallmann syndrome and holoprosencephaly*. <https://doi.org/10.1297/cpe.32.2022-0060>
- Kollu, R., Kotamraju, S., Uligada, S., & Varunya, M. (2023). Fetal Cyclopia, Proboscis, Holoprosencephaly, and Polydactyly: A Case Report With Review of Literature. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.34576>
- Lavillaureix, A., Rollier, P., Kim, A., Panasenkava, V., de Tayrac, M., Carré, W., Guyodo, H., Faucher, M., Poirel, E., Akloul, L., Quélin, C., Whalen, S., Bos, J., Broekema, M., van Hagen, J. M., Grand, K., Allen-Sharpely, M., Magness, E., McLean, S. D., ... Dupé, V. (2024). DISP1 deficiency: Monoallelic and biallelic variants cause a spectrum of midline craniofacial malformations. *Genetics in Medicine*, *26*(7). <https://doi.org/10.1016/j.gim.2024.101126>
- Malta, M., AlMutiri, R., Martin, C. saint, & Srour, M. (2023). Holoprosencephaly: Review of Embryology, Clinical Phenotypes, Etiology and Management. In *Children* (Vol. 10, Issue 4). MDPI. <https://doi.org/10.3390/children10040647>
- Marista & PUCRS. Entendendo nossas diferenças. Anomalias congênitas; Aparelho faríngeo; Fendas labiais. <https://ebooks.pucrs.br/edipucrs/acessolivro/livros/entendendo-nossas-diferencas/aparelho-faringeo.html#ff>
- Meryem, B., Amine, N., Houssein, O., Siham, E. H., Nazik, A., & Latifa, C. (2023). Antenatal and Postnatal Diagnosis of Semilobar Holoprosencephaly: Two Case Reports. *Global Pediatric Health*, *10*. <https://doi.org/10.1177/2333794X231156037>
- Mohamed, M. E., Ahmed, S. R., Elsayed Ahmed, E. M., & Ibrahim, E. H. (2024). The Role of Antenatal Ultrasound Scans in the Early Detection of Alobar Holoprosencephaly: A Case Report. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.70843>

- Mori, M., Takeshita, S., Nakamura, N., Mizuno, Y., Tomita, A., Aoyama, M., Kakita, H., & Yamada, Y. (2023). Efficacy of tolvaptan in an infant with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with holoprosencephaly: A case report. *World Journal of Clinical Cases*, 11(26), 6262–6267. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i26.6262>
- Mzoughi, S., Tullio, F. di, Low, D. H. P., Motofeanu, C.-M., Ong, S. L. M., Wollmann, H., Wun, C. M., Kruszka, P., Muenke, M., Hildebrandt, F., Dunn, N. R., Messerschmidt, D. M., & Guccione, E. (2020). *PRDM15 loss of function links NOTCH and WNT/PCP signaling to patterning defects in holoprosencephaly*. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax9852>
- Nair, N. M., Swarr, D. T., & Barnes-Davis, M. E. (2021). Preterm infant with diprosopus and holoprosencephaly. *Clinical Case Reports*, 9(12). <https://doi.org/10.1002/ccr3.5163>
- Nakawa, W., Alkhalil, S., Martini, N., & Alawad, I. (2023). Rare manifestations of alobar holoprosencephaly and the potential causes: a report of two cases. *Annals of Medicine and Surgery*, 85(2), 252–256. <https://doi.org/10.1097/MS9.000000000000176>
- Navarrete, D. M., et. al. Seminario N°18: Holoprosencefalia y Agenesia del Cuerpo Calloso. Centro de Referencia Perinatal Oriente (CERPO). Facultad de Medicina, Universidad de Chile. https://cerpo.cl/items/File_002_00633_0025.pdf
- Nonkulovski, D., Sofijanov, A., Spasovska, T., Gorjan, M., Muaremoska-Kanzoska, L., & Arsov, T. (2022). Semilobar Holoprosencephaly Caused by a Novel and de Novo ZIC2 Pathogenic Variant. *Balkan Journal of Medical Genetics*, 25(2), 71–76. <https://doi.org/10.2478/bjmg-2022-0017>
- Sakaria, R. P., Zaveri, P. G., Holtrop, S., Zhang, J., Brown, C. W., & Pivnick, E. K. (2021). Case Report: An Infant With Kabuki Syndrome, Alobar Holoprosencephaly and Truncus Arteriosus: A Case for Whole Exome Sequencing in Neonates With Congenital Anomalies. *Frontiers in Genetics*, 12. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.766316>
- Sasidharan Pillai, S., Boxerman, J. L., & Topor, L. S. (2022). Septopreoptic Holoprosencephaly in an Adolescent Presenting with Hypodipsia and Hypernatremia. *Journal of Pediatrics*, 240, 307–308. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.08.085>
- Schlosser, A. de S., Costa, G. J. C., Silva, H. S. da, Mello, J. L. M. de, Gomes, L. de O., Onoyama, M. M. O., & Costa, T. M. C. (2023). Holoprosencephaly in Patau Syndrome.

Revista Paulista de Pediatria : Orgao Oficial Da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo, 41, e2022027. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2023/41/2022027>

Sereke, S. G., Oriekot, A., & Bongomin, F. (2021). Overlapping holoprosencephaly-polydactyl syndrome and asphyxiating thoracic dystrophy, an incidental finding in late prenatal ultrasound: A rare case report. *Clinical Case Reports*, 9(3), 1577–1582. <https://doi.org/10.1002/ccr3.3836>

Sikakulya, F. K., Kiyaka, S. M., Masereka, R., & Ssebuufu, R. (2021). Alobar Holoprosencephaly with Cebocephaly in a Neonate Born to an HIV-Positive Mother in Eastern Uganda. *Case Reports in Otolaryngology*, 2021, 1–4. <https://doi.org/10.1155/2021/7282283>

Taruscio, D., & Mantovani, A. (2024). The rare malformation holoprosencephaly: pathogenesis, association with pregestational diabetes and the possible link with food pollutants. *Annali Dell'Istituto Superiore Di Sanita*, 59(4), 295–303. https://doi.org/10.4415/ANN_23_04_09

Temple, S. E. L., Sachdev, R., & Ellaway, C. (2020). Familial DHCR7 genotype presenting as a very mild form of Smith-Lemli-Opitz syndrome and lethal holoprosencephaly. *JIMD Reports*, 56(1), 3–8. <https://doi.org/10.1002/jmd2.12155>

Varma, A., Mishra, G. V., Dhande, R., & Lakhkar, B. B. (2022). Varied presentation of lobar holoprosencephaly as a cause of macrocephaly in a neonate. *BMJ Case Reports*, 15(1). <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-248024>

Vegar-Zubović, S., Jusufbegović, M., Bulja, D., Sidran, A., Bečirčić, M., & Behmen, A. (2021). MRI imaging of prenatal-postnatal brain malformations. *Radiology Case Reports*, 16(6), 1511–1513. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.03.052>

Veluchamy, M., & Murugan, M. (2020). Semilobar Holoprosencephaly: Capacious Anomaly in the Cephalad. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.9181>

Watanabe, T., Yokoyama, A., Shimizu, S., & Bessho, K. (2022). A plunging ranula in a child with holoprosencephaly: a case of unique pathophysiology and difficult airway management. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 48(4), 232–236. <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2022.48.4.232>

Werner, H., et. al. (2010). Additive manufacturing models of fetuses built from three-dimensional ultrasound, magnetic resonance imaging and computed tomography scan

data. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 36(3), 355–361.
<https://doi.org/10.1002/uog.7619>

Anexo I - Tabela Resumida dos Estudos Incluídos na Revisão Narrativa

Autoria	Ano	Número de casos descritos	Tipo HPE	Outras malformações associadas	Sexo	História familiar de HPE	História de consanguinidade	Idade Materna	Patologia materna	Complicações obstétricas	Estudo genético
Manikandasamy V., et al	2020	2	Caso 1: semi-lobar; Caso 2: semi-lobar	Caso 1: Meningomielocelo, malformação de <i>Arnold Chiari</i> II, agenesia do corpo caloso, hipoplasia cerebral, espinha bífida toracolombar; Caso 2: Agenesia do corpo caloso, ausência de <i>septum pellucidum</i> , ausência de estruturas da linha média anterior	Caso 1: Feminino Caso 2: Masculino	Caso 1: Não Caso 2: Não	Caso 1: Não; Caso 2: Sim (pais primos de 3.º grau)	23; 38	Caso 1: não referidas; Caso 2: Não referidas diretamente, parto eutócico	Não mencionado	Caso 1: Cariótipo normal; sem mutações identificadas; Caso 2: não mencionado
Hughes, J., et. al.	2020	2	Caso 1: Variante inter-hemisférica; Caso 2: semi-lobar	Caso 1: Polimicrogiria, malformação de <i>Arnold Chiari</i> tipo I; Caso 2: Agenesia do corpo caloso, sindactilia dos dedos dos pés	Caso 1: Feminino Caso 2: Feminino	Caso 1: Não Caso 2: Não	Caso 1: Não referido; Caso 2: Não referido	19	Caso 1: Hipertensão, pré-eclâmpsia, diabetes tipo 2, consumo de álcool e cânabis; Caso 2: Não referido	Não mencionado	Caso 1: Variante de perda de função em <i>PPP1R12A</i> (c.2033_2034del, p.Ser678*); Caso 2: Variante de perda de função em <i>PPP1R12A</i> (c.1415C>G, p.Ser472*)
Yonit A. Addissie et al.	2020	91	Não especificado	Não especificadas caso a caso. Algumas menções a defeitos do tubo neural, anencefalia e fissuras orofaciais como fenótipos associados ao HPE em literatura citada, mas não detalhados nos participantes do estudo	59,5% feminino entre os casos	Não mencionada	Não mencionada	<35 (72,4%); >35 (27,6%)	9,2% das mães tinham diabetes mellitus pré-gestacional	Não mencionado	Casos com etiologia síndrômica ou cromossômica conhecida foram excluídos. Apenas 23,6% dos casos testados apresentaram mutações em <i>SHH</i> , <i>ZIC2</i> , <i>SIX3</i> ou <i>TGIF1</i>
Mzoughi, S	2020	4	Não especificado	Microcefalia, agenesia ou hipoplasia do corpo caloso; anomalias do sulcamento cerebral; anomalias oftálmicas; polidactilia pós-axial; malformações cardíacas	Não mencionado	Não mencionada	Sim famílias consanguíneas nos quatro casos.	Não mencionada	Não mencionada	Não mencionado	Mutação homocigótica c.2531G>A (p.Cys844Tyr) no gene <i>PRDM15 C844Y</i> ; A mutação foi confirmada como de perda de função
Cristina Crenguța Albu et al.	2020	1	HPE alobar	Ausência de corpo caloso, <i>septum pellucidum</i> e terceiro ventrículo Tálamos fundidos Hidrocefalia Ausência de tratos ópticos e bulbos olfativos Hipotelorismo Proeminência frontal Depressão da ponte nasal Protrusão orbitária posterior	Masculino	Sem história	Não consanguíneos	34	História materna de excesso de peso	Não mencionado	Triploidia dignífica 69,XXY
Caroline Gounongbé et al.	2020	1	Variante inter-hemisférica	Agenesia parcial do corpo caloso, Agenesia do septo pelúcido, Ponte parenquimatosa inter-hemisférica, Cisto aracnoide retrocerebelar, Hipoplasia cerebelar, Heterotopias subependimárias, Polimicrogiria, Desvio da artéria cerebral anterior	Feminino	Sem história	Sim, consanguinidade de 2.º grau.	38	Sem patologia	Sem complicações	Variante c.1109G>A (p.Cys370Tyr) no gene <i>ZIC2</i>
Sara H. El-Dessouky et al.	2020	25	17 alobar (68%), 7 semilobar (28%), 1 lobar (4%)	Parâmetro Informação Tipo de HPE 17 alobar (68%), 7 semilobar (28%), 1 lobar (4%) Malformações associadas – Faciais: ciclopia/sinofthalmia (28%), probóscide (32%), arhinia (32%), fenda mediana (40%) – Cardíacas (36%), renais (28%),	9 masculinos, 16 femininos	Não mencionada	Consanguinidade em 8 casos	média=26,2	– Diabetes materna em 9 casos (36%)	52% optaram por interrupção médica; 1 morte fetal intrauterina; 44% nasceram vivos mas faleceram pouco depois	11 casos com alterações cromossômicas: • Trissomia 13 (7 casos) • Trissomia 18 (2 casos) • Triploidia 69,XXY (1 caso) • Monossomia 18p (1 caso, translocação desequilibrada)

				polidactilia (20%), omfalocelo, meningomielocelo, encefalocelo – 4 casos com agnathia-otocephaly complex							
Suzanna E.L. Temple et al.	2020	2	Não especificado	Não descritas	Caso 1: Feminino Caso 2: Feminino	Não mencionada	Não consanguíneos	Não mencionada	Colestase intra-hepática da gravidez (na gravidez do irmão com fenótipo ligeiro); sem informação sobre as gravidezes com HPE	Sem complicações	Dois alelos patogênicos em <i>DHCR7</i> : c.964-1G>C (paterno) + c.1039G>A p.Gly347Ser (materno) Diagnóstico bioquímico com 7-DHC foi falsamente negativo no início; ambos os fetos e o irmão partilham o mesmo genótipo familiar
Nitya M. Nair et al.	2021	1	Não especificado	<i>Diprosopus</i> incompleto, microcefalia, anofalmia, probóscides, duplicação bucal, agenesia de bulbos e tratos olfativos, anomalias cardíacas (ápice bifurcado), pulmão hipoplásico, hepatoesplenomegalia	Feminino	Sem história	Não consanguíneos	29	Não mencionada	Polidrâmnio; parto prematuro às 27 semanas	Cariótipo 46,XX normal; <i>microarray</i> sem deleções patogênicas; painéis <i>SHH</i> , <i>ZIC2</i> , <i>SIX3</i> , <i>TGIF1</i> negativos
Rishika P. Sakaria et al.	2021	1	Alobar HPE	Fenda labiopalatina, ausência de septo nasal, agenesia de bulbos olfativos, truncus arteriosus, hipoplasia pulmonar, agenesia renal, alterações vertebrais, craniossinostose	Feminino	Não mencionada	Não mencionada	19	Não mencionada	Ausência de cuidados pré-natais no 1.º trimestre; ausência de suplementação com ácido fólico	Variante <i>nonsense</i> patogênica em <i>KMT2D</i> (<i>Kabuki syndrome 1</i>)
Viviane Freitas De Castro et al.	2021	27	Alobar: 7 Lobar: 5 Semilobar: 4 Variante inter-hemisférica (MIHV): 2 Tipo não especificado: 4 Microformas/SMMCI: 5	Frequentes: pré-maxilar ausente, hipotelorismo, colobomas, cardiopatias, polidactilia	Masculino: 15 casos Feminino: 12 casos	Positiva: 4 casos	Sim:3 Não:24	média= 27,0	Diabetes materna: referida em 3 casos (ex.: casos 8, 11 e 20; associada a HPE e microcefalia) Hipertensão arterial materna: 1 caso (caso 11) Exposição ocupacional ou ambiental: Exposição a vapores de cola: 1 caso (caso 4) Exposição não especificada com malformações familiares: 1 caso Hipotireoidismo materno: 1 caso (caso 23) Depressão materna: 1 caso (caso 23) Útero bicorno e septado (caso 21)	Não mencionado	3 variantes novas patogênicas em <i>SHH</i> 1 variante conhecida patogênica em <i>SIX3</i> Vários casos com variantes benignas ou variantes de significado incerto nos <i>SHH</i> , <i>ZIC2</i> , <i>SIX3</i> , <i>TGIF1</i> Hereditariedade: Confirmação de transmissão materna ou familiar em pelo menos 3 casos (ex. casos 1 e 3) Indivíduos afetados com mutações idênticas apresentaram fenótipos muito distintos (heterogeneidade expressiva)
Franck Katembo Sikakulya et al.	2021	1	Alobar HPE	Cebocefalia, hipotelorismo, nariz único, microcefalia	Feminino	Não mencionada	Não mencionada	38	Mãe HIV+, sem outras comorbidades.	Parto por cesariana por sofrimento fetal	Nenhum teste genético realizado

Senai Goitom Sereke et al.	2021	1	Alobar HPE	Polidactilia pós-axial dos quatro membros Costelas curtas, tórax estreito (Síndrome de <i>Jeune</i>) Micomelia Agenesia de estruturas da linha média cerebral Duodenal atresia Hipoplasia torácica Ponte nasal achatada, orelhas baixas, macrocefalia	Feminino	Não mencionada	Não consanguíneos	31	Não mencionada	Sem complicações	Nenhum teste genético realizado
Yonit A. Addissie et al.	2021	92	Não especificado	Não descritas individualmente. Mencionadas globalmente como parte do espectro fenotípico: microcefalia, anomalias faciais, polidactilia, defeitos cardíacos e oculares (com base em estudos prévios)	Não mencionado	Casos familiares e esporádicos incluídos.	Não mencionada		Não mencionada	Não mencionado	23,6% dos testados tinham variantes patogênicas num dos <i>SHH, ZIC2, SIX3, TGIF1</i>
Chih Ping Chen et al.	2021	1	Não especificado	Polidactilia pós-axial da mão esquerda <i>Overriding</i> aorta HPE + pré-maxila ausente Vários achados ecográficos sugerem malformações múltiplas compatíveis com trissomia 13	Não mencionado	Não mencionada	Não mencionada	35	Não mencionada	Sem complicações	Cariótipo: Trissomia 13
Sandra Vegar-Zubović et al.	2021	1	Lobar (forma ligeira)	Disgenesia do corpo caloso, agenesia do septum pellucidum, ausência dos lobos occipitais, fusão de ventrículos, hipotrofia, displasia septo-óptica	Feminino	Não mencionada	Não mencionada	34	Não mencionada	Parto espontâneo prematuro às 33 semanas	Nenhuma análise genética realizada
Amruta Varma et al.	2022	1	Lobar	Macrocefalia, fusão frontal dos ventrículos, ausência do cavum septum pellucidum, disgenesia do corpo caloso, hidrocefalia externa	Feminino	Não mencionada	Não mencionada	Não mencionada	Não mencionada	Sem complicações	Testes genéticos recomendados, mas não realizados por limitações financeiras
Ghanta et al.	2022	1	Alobar	Etmocefalia (hipotelorismo + probóscide), ausência de estruturas medianas, tálamos fundidos, hidronefrose unilateral direita	Não mencionado	Não mencionada	Não mencionada	27	hepatite B positiva	Restrição de crescimento intrauterino precoce, ausência de suplemento com ácido fólico	Oferta de estudo genético e histopatologia recusada; não realizado
Garrido Márquez et al.	2022	1	Variante inter-hemisférica média	Fusão dos lobos parietais e posteriores frontais, ausência de cavum septum pellucidum, disgenesia do corpo caloso, ventrículos laterais fundidos, fissura de <i>Sylvius</i> verticalizada	Não mencionado	Não mencionada	Sim – pais primos de 1.º grau	Não mencionada	Não mencionada	Não mencionado	Variante patogênica em <i>CSPP1 (c.2244_2245delAA)</i> , função ciliar
Sasidharan Pillai et al.	2022	1	Septopreóptica (forma leve de HPE)	Hipotelorismo, nariz deprimido, incisivo central único (removido na infância), transtornos comportamentais e neurodesenvolvimentais	Masculino	Não mencionada	Não mencionada	Não mencionada	Não mencionada	Não mencionado	Nenhum teste genético realizado
Ichrak Drissi et al.	2022	4	Família 1: Holoprosencefalia tipo indeterminado; Família 2: Alobar	Família 1: Monoventrículo, fusão talâmica parcial, agenesia parcial de estruturas; Hidrocefalia, atrofia cerebelar, heterotopias, agenesia	Família 1: 1 rapaz vivo (5 anos), 1 rapariga falecida (idade não	Não mencionada	Família 1: Pais primos de 1.º grau, sauditas	Não mencionada	Não mencionada	Família 2: Gravidezes com malformações identificadas por	Variante homocigótica <i>c.2065C>T (p.Arg689*) em PLCH1</i> (Família 1)

				parcial do vermis, colpocefalia, leucomalácia, epilepsia; Família 2: Ciclopia, fenda labial mediana, microcefalia, anomalias cardíacas, fusão auricular	especificada) Família 2: 1 rapaz e 1 rapariga, ambos falecidos logo após o nascimento		Família 2; Pais primos de 1.º grau, paquistaneses			ecografia às 20 semanas	Variante homozigótica <i>c.4235delA (p.Cys1079ValfsTer16) em PLCH1</i> (Família 2)
D. Nonkulovski et al.	2022	1	Semilobar	Mega cisterna magna Agenesia do corpo caloso Ausência do septo pelúcido Fusão semilobar dos hemisférios Polimicrogiria (macro e microgiria) Displasia talâmica não fusionada Defeito interatrial (mínimo) Microcefalia Hipotonia central Espasticidade dos quatro membros Disritmia epiléptica	Feminino	Não mencionada	Não consanguíneos	Não mencionada	Não mencionada	Trata-se de uma gravidez gemelar com restrição de crescimento fetal intrauterino do Segundo gémeo, sem malformações no outro feto	Variante <i>c.818G>A (p.Cys273Tyr) em ZIC2</i> Classificada como “provavelmente patogénica” segundo ACMG Variante adicional <i>em ZIC2 (c.1439C>T, p.Ser480Leu)</i> de significado incerto herdada da mãe
Takuma Watanabe et al.	2022	1	Não especificado (mas apresenta características compatíveis com forma semilobar ou microforma)	Fenda labiopalatina Estenose da abertura piriforme Macroglossia funcional Disfunção oromotora grave Dentoalveolar: inclinação lingual dos incisivos inferiores Ranula mergulhante (plunging ranula) com obstrução respiratória aguda	Feminino	Não mencionada	Não mencionada	Não mencionada	Não mencionada	Não mencionado	Não realizado; base diagnóstica clínica e imagiológica
Amanda de Souza Schlosser et al.	2023	1	Semilobar	Fusão talâmica e ventrículo único Hipoplasia do verme cerebelar Fenda lábio-palatina Hipotelorismo Polidactilia Hipoplasia de câmaras cardíacas esquerdas Esplenomegalia, derrame pericárdico leve	Feminino	sem história	Não mencionada	40	Não mencionada	Não mencionado	Cariótipo fetal em líquido amniótico: trissomia 13 completa <i>Pericentric inversion 9</i> (benigna)
Watik Fedoua et al.	2023	1	Alobar	Microcefalia Fusão talâmica Monoventrículo Probóscide Ciclopia Ausência de fissura inter-hemisférica	Feminino	Não mencionada	Não mencionada	27	Não mencionada	Polidrâmnio	Nenhum teste genético realizado
Wael Nakawa et al.	2023	2	Alobar – em ambos os casos	Caso 1: cebocefalia, craniossinostose, polidrâmnio Caso 2: ciclopia, probóscide, encefalocele posterior, <i>rachischisis</i>	Ambas femininas	Não mencionada	Caso 1: não consanguíneos Caso 2: pais primos de 1.º grau	41; 26	Não mencionada	Caso 1: exposição ocupacional a <i>Capparis spinosa</i> (implicada como possível teratógeno) Caso 2: diagnóstico pré-natal sem interrupção	Nenhum teste genético realizado – recusado por pais

Benmoussa Meryem et al.	2023	2	2 casos clínicos de HPE semilobar	Microcefalia Fenda labiopalatina Hidrocefalia Fusão dos tálamos Agenesia do corpo caloso e septo pelúcido (inferida pelas imagens)	Caso 1: feto (sexo não especificado) Caso 2: masculino	Não mencionada	Não mencionada	não mencionada; 30	Não mencionada	Caso 1: Não referidas; Caso 2: parto pré-termo às 31 semanas	Nenhuma análise genética realizada
Mari Mori et al.	2023	1	Semilobar	Fusão dos hemisférios frontais Ausência de corpo caloso Disfunção hipotalâmica Fenda labial, hipotelorismo, ponte nasal deprimida, septo nasal ausente	Feminino	Não mencionada	Não mencionada	Não mencionada	Não mencionada	Não mencionado	Nenhuma análise genética foi realizada
Tomohiro Ishii et al.	2023	1	Lobar	Agenesia do <i>septum pellucidum</i> Agenesia do corpo caloso Agenesia dos bulbos olfativos Disfunção hipotalâmica Pé boto bilateral Défices neurocognitivos (dificuldades de aprendizagem, dislexia e disortografia) Hipogonadismo Parcial diabetes insípido	Feminino	Sem história	Não consanguíneos	Não mencionada	Não mencionada	Não mencionado	Variante <i>c.1591G>A (p.Glu531Lys)</i> no gene <i>FGFR1</i>
Raja Kollu et al.	2023	1	Alobar	Ciclopia Probóscide Ausência de nariz Polidactilia (4 membros) Defeito do septo ventricular Mielomeningocele Cerebelo comprimido	Feminino	Sem história	Não consanguíneos	35	Sem patologia	Gravidez não vigiada	Nenhuma análise genética realizada (restrições financeiras)
Rajarshi Debnath et al.	2024	1	Semilobar	Fenda lábio-palatina completa Arhinia (ausência de nariz) Microftalmia Polidactilia em todos os membros Pé em <i>rocker-bottom</i> Défice do septo interatrial Monoventrículo Corpo caloso mal formado	Feminino	Sem história	Não consanguíneos	25	Não mencionada	Restrição de crescimento fetal intrauterino, hidrocefalia leve	Cariótipo: Trissomia 13
Chen, Chih-Ping	2024	1	Alobar	Cebocefalia, polidactilia pós-axial (mãos e pés), hipotelorismo, orelhas de implantação baixa	Masculino	Não mencionada	Não mencionada	41	Sem patologia	Não mencionado	NIPT positivo para trissomia 13 (Z-score 4.26) Confirmado por amniocentese + cariótipo Estudo de origem do cromossoma extra: meiose I materna
Farhud, Dariush D, et al.	2024	1	Não especificado	Deformidade nasal Hiposmia/anosmia Sindactilia e deformidades nasais variáveis	Masculino (adulto, 28 anos)	Sim. Mãe e irmão afetados	Não mencionada	Não mencionada	Não mencionada	Não mencionado	Variante de <i>splicing</i> heterozigótica <i>c.3276+1G>T</i> no gene <i>CDON</i> ; Classificada como “provavelmente patogénica” segundo ACMG; Hereditariedade autossômica dominante confirmada
Angela Galeotti, et al.	2024	1	Microforma (forma ligeira)	Estenose da abertura piriforme nasal SMMCI Hipotelorismo	Feminino (8 dias de vida)	Sem história	Não consanguíneos	Não mencionada	Sem patologia	Não mencionado	Variante heterozigótica de novo em <i>GLI2</i> (classificada como classe IV – provavelmente patogénica)

				Sindactilia bilateral dos 2.º-3.º dedos dos pés Fenda palatina ogival com redução transversal da maxila							
Girma Geta, et. al.	2024	1	Ethmocephalia (cérebro indiviso, monoventrículo, probóscide)	Probóscide de 6 cm acima dos olhos Hipotelorismo Ausência de estruturas nasais Massa intracraniana quística Sutura craniana alargada Fontanelas amplas Cianose central e periférica Pupilas pequenas mas reativas	Masculino	Não referida	Não mencionada	28	Mãe HIV positiva sob tratamento antirretroviral	Gravidez com polidrâmnio; rastreio pré-natal mínimo	Não realizado – falta de recursos e necessidade de envio para o estrangeiro
Mariam E. Mohamed et al.	2024	1	Alobar	Monoventrículo, fusão talâmica, omfalocele, pé boto esquerdo, defeito do canal auriculoventricular	Não mencionado	Sem história	Não consanguíneos	42	Não mencionada	Não mencionado	Não realizado (motivos socioeconómicos)
Kamal Chafiq et al.	2024	1	Alobar	Microcefalia, agenesia do corpo caloso, fenda lábio-palatina mediana, premaxila ausente, thalami fusionados, hipoplasia nasal, cardiomiopatia assimétrica	Feminino	Sem história	Não consanguíneos	24	Sem patologia	Gravidez não vigiada, sem aparentes infeções, teratógenos ou doenças prévias	Não realizado (motivos socioeconómicos)
Amaro Freire de Queiroz Júnior et al.	2024	1	Semilobar (parcial fusão dos lobos frontais)	Agenesia do corpo caloso, colpocefalia, incisivo central único, palato fendido bilateral, polidactilia, microtia, espasticidade dos membros inferiores, atraso grave do desenvolvimento	Masculino	Sem história	Não consanguíneos	Não mencionada	Não mencionada	Não mencionado	Variante patogénica <i>p.Arg535Cys no gene CNOT1</i>
Alinoë Lavillaureix et al.	2024	25	Microforma HPE: 14 casos HPE lobar: 2 casos HPE semilobar: 2 casos HPE alobar: 7 casos	Fissura labiopalatina: 9/25 SMMCI: 5/25 Estenose da abertura piriforme nasal: 4/25 Microcefalia: 8/25 Anomalias oftálmicas: 2 (coloboma, microftalmia) Alterações hipofisárias/endócrinas: 1 (panhipopituitarismo) Anomalias cerebelares/estrutura cerebral: 6/25 Outras (ex.: sela vazia, agenesia do corpo caloso): descritas em pelo menos 5 casos	Masculino: 14 casos Feminino: 11 casos	Apenas 1 caso com herança vertical clara (pai com deficiência intelectual leve)	Consanguinidade: 4 famílias	Não mencionada	Não mencionada	Não mencionado	Total de variantes <i>DISP1</i> identificadas: 23 14 variantes <i>missense</i> (61%) 6 variantes <i>nonsense</i> (26%) 3 variantes <i>frameshift</i> (13%) Herança: Monoalélica: 12 famílias (48%) Bialélica heterozigótica composta: 4 famílias (16%) Homozigótica: 4 famílias (16%); Outros genes HPE identificados (n = 5 casos): <i>SHH, PTCH1, SIX3, SUFU, FGFR1</i> ; A maioria classificada como “provavelmente patogénica”
Parishmita Barman et al.	2025	1	Lobar (confirmado por RM cerebral)	Meningocele parietal, agenesia parcial do corpo caloso, cavum septi ausente, hidrocefalia, subependimoma, hipoplasia do quiasma ótico, hipertelorismo	Masculino (adulto de 25 anos)	Sem história	Não consanguíneos	25	Não mencionada	Não mencionado	Cariótipo normal