



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE FORMAÇÃO DE PROFESSORES – CFP
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS DA VIDA –
UACV CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

ANTÔNIO VICTOR SANTOS ARAÚJO

**A RELAÇÃO GENÉTICA, SINDRÔMICA E FAMILIAR DOS CISTOS
ARACNOIDES INTRACRANIANOS: PROPOSIÇÃO DE PROTOCOLO
PARATRIAGEM**

**CAJAZEIRAS - PB
2024**

ANTÔNIO VICTOR SANTOS ARAÚJO

**A RELAÇÃO GENÉTICA, SINDRÔMICA E FAMILIAR DOS CISTOS
ARACNOIDES INTRACRANIANOS: PROPOSIÇÃO DE PROTOCOLO
PARATRIAGEM**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à coordenação do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Campina Grande, campus Cajazeiras, como requisito parcial à obtenção do título de bacharel em Medicina.

Orientador: Prof^o. Dr. José Dilbery Oliveira da Silva.

Orientador externo: Prof^o Dr. Euler Nicolau Suaia.

**CAJAZEIRAS - PB
2024**

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação -(CIP)

A659r Araújo, Antônio Victor Santos.
A relação genética, sindrômica e familiar dos cistos aracnoides intracranianos: proposição de protocolo para triagem / Antônio Victor Santos Araújo. - Cajazeiras, 2024.
42f. : il.
Bibliografia.

Orientador: Prof. Dr. José Dilbery Oliveira da Silva.
Monografia (Bacharelado em Medicina) UFCG/CFP, 2024.

1. Crânio. 2. Cistos aracnoides intracranianos. 3. Relação genética - Cisto aracnoide. 4. Triagem familiar. 5. Manifestações neurológicas. 6. Revisão integrativa. I. Silva, José Dilbery Oliveira da. II. Título.

UFCG/CFP/BS

CDU – 616.714.1

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária Denize Santos Saraiva Lourenço CRB/15-046

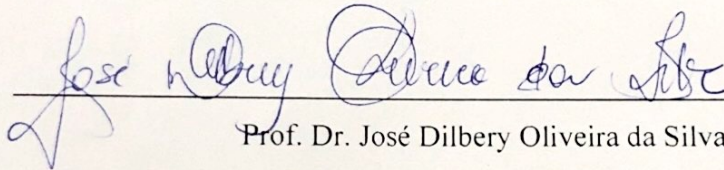
ANTÔNIO VICTOR SANTOS ARAÚJO

**A RELAÇÃO GENÉTICA, SINDRÔMICA E FAMILIAR DOS CISTOS
ARACNOIDES INTRACRANIANOS: PROPOSIÇÃO DE
PROTOCOLO PARA TRIAGEM**

Monografia apresentada como Trabalho de conclusão de Curso (TCC), ao curso de Bacharelado em Medicina, da Unidade Acadêmica de Ciências da Vida, da Universidade Federal de Campina Grande, campus Cajazeiras, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

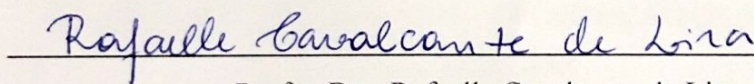
Data da aprovação: 10 / 07 / 2024

BANCA EXAMINADORA



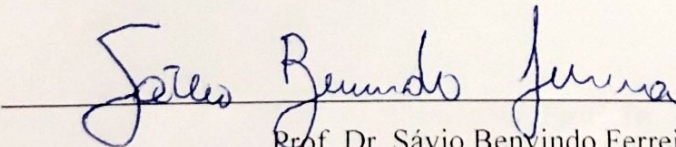
Prof. Dr. José Dilbery Oliveira da Silva

Orientador – UACV/CFP/UFCG



Profa. Dra. Rafaelle Cavalcante de Lira

Examinador – UACV/CFP/UFCG



Prof. Dr. Sávio Benvido Ferreira

Examinador – UACV/CFP/UFCG

CAJAZEIRAS, PB

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

AGRADECIMENTOS

Agradeço esse trabalho de conclusão de curso primeiramente a Deus, à Santíssima Trindade e à Nossa Senhora Virgem Maria, por terem iluminado minha caminhada e me dado um propósito na vida. Agradeço grandemente à minha mãe Adriana Santos Araújo, ao meu pai Antônio Araújo, e à minha irmã Valentina Louise, que sempre estiveram me apoiando e me incentivando a ser melhor, buscando meu aperfeiçoamento educacional e dando o próprio suor e sangue para me proporcionar uma vida digna.

Sou grato também à minha namorada e futura esposa, Amanda Araújo Lacerda, que esteve ao meu lado antes mesmo de conseguir a Graça de passarmos na faculdade de Medicina. Tenho plena convicção que Deus nos uniu para ser um só e servi-lo através da nossa profissão, tentando curar se possível e aliviar o sofrimento das pessoas que passam por nós.

Agradeço pela oportunidade de cursar Medicina, com o auxílio de diversas formas, inclusive financeira, dos meus tios, avós, primos e outros familiares, além da minha tia Arlete, que honrou com o compromisso que ela mesma assumiu de me auxiliar com o meu aluguel durante minha estadia em Cajazeiras. Sem essas pessoas com certeza minha caminhada até aqui seria bem mais difícil.

Sou bastante grato também ao meu orientador e mentor Dr. Euler Nicolau Sauaia, um homem que além de excelente neurocirurgião e médico, me ensinou a ser um profissional e pessoa melhor, tanto através dos nossos projetos científicos que obtivemos sucesso, incluindo este presente trabalho, quanto das nossas conversas e parcerias sobre outros assuntos da vida, me incentivando e me apoiando através de uma bolsa científica, o que trouxe bastante alegria e dignidade durante a minha graduação.

Obrigado também aos meus amigos e colegas que também me incentivaram, dando momentos de alegria e de verdadeira parceria, tanto os de Fortaleza, que estão na minha vida desde sempre e da escola, quanto aos poucos de Cajazeiras, que me apoiaram e fortaleceram minha estadia nessa cidade em todos os momentos difíceis.

Sou grato aos meus professores desde sempre, que pavimentaram minha escalada acadêmica e científica, tanto da universidade quanto do colégio.

Obrigado principalmente aos pacientes que passaram e que passarão por mim, espero conseguir honrar e cuidar de todos que passarão por mim, com fé em Jesus Cristo.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Esquema da seleção de artigos na pesquisa	20
Figura 2 – Método sugerido de triagem para suspeita de cisto aracnoide intracraniano.....	29

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 – Artigos incluídos na revisão integrativa	22
---	----

RESUMO

Cistos aracnoides intracranianos (CAIs) representam formações benignas de caráter cístico que emergem no espaço subaracnóide, cuja etiologia ainda permanece parcialmente desconhecida. Embora a exploração de diferentes mecanismos fisiopatológicos na literatura, como traumas, infecções e processos inflamatórios, estudos recentes têm associado os CAIs a uma origem genética. Nesse presente estudo, almeja-se investigar a relação entre os CAIs e a genética, visando desenvolver um protocolo para triagem clínica de pacientes e familiares suscetíveis a esses cistos. Foi realizada uma revisão integrativa com o objetivo de identificar artigos que correlacionam cistos aracnoides intracranianos (CAIs) a alterações genéticas ou histórico familiar positivo. A partir dos achados mais prevalentes na literatura, foi proposto um método de triagem e manejo para pacientes com suspeita de CAI. A revisão integrativa seguiu diretrizes metodológicas bem estabelecidas, identificando inicialmente 797 artigos, dos quais apenas 56 foram incluídos na análise após a aplicação de critérios de elegibilidade. Com esses trabalhos, foram descritos 210 pacientes com CAI, dos quais apresentavam distúrbios genéticos ou histórico familiar positivo. A análise dos achados revelou uma predominância de pacientes pediátricos com CAI e uma proporção similar entre os sexos masculino e feminino. Os sintomas clínicos mais comuns incluíam hidrocefalia, efeitos de massa, distúrbios motores e convulsões, frequentemente associados a síndromes genéticas específicas. As alterações genéticas identificadas foram numerosas e heterogêneas, envolvendo uma variedade de genes, cromossomos e proteínas. Essa diversidade torna desafiador estabelecer um padrão genético para CAIs, destacando a importância da triagem clínica e genética. Foi proposto um fluxograma de triagem baseado em evidências, enfatizando a investigação de sintomas específicos, histórico familiar e síndromes genéticas, seguida de exames de imagem e, se necessário, análise genética. Este protocolo busca orientar o manejo clínico precoce de pacientes e familiares suspeitos de CAI, visando prevenir complicações e facilitar o diagnóstico e tratamento precoces. São necessárias pesquisas adicionais para elucidar as questões genéticas envolvidas e avaliar a eficácia do método proposto, levando em consideração os desafios e vieses inerentes à pesquisa bibliográfica. Este estudo pretende contribuir para uma compreensão mais aprofundada e uma abordagem mais eficaz dos cistos aracnoides intracranianos, com o objetivo de melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes e suas famílias.

Palavras-chave: cistos aracnoides; genética; triagem familiar; manifestações neurológicas; revisão integrativa.

ABSTRACT

Intracranial Arachnoid Cysts (IACs) represent benign cystic formations that emerge within the subarachnoid space, whose etiology remains partially unknown. Although exploration of different pathophysiological mechanisms in the literature, such as trauma, infections, and inflammatory processes, recent studies have associated IACs with a genetic origin. In this study, we aim to investigate the relationship between IACs and genetics, aiming to develop a protocol for clinical screening of patients and families susceptible to these cysts. An integrative review was conducted to expose articles correlating IACs with genetic alterations or positive family history, proposing a screening and management method for patients suspected of IAC based on prevalent findings in the literature. The integrative review followed well-established methodological guidelines and revealed the scarcity of studies with the proposed objectives, initially identifying 797 articles, of which only 56 were included in the analysis after the application of eligibility criteria. Among these works, 210 patients with IAC were described, of whom presented genetic disorders or positive family history. Analysis of the findings revealed a predominance of pediatric patients with IAC and a similar proportion between male and female sexes. The most common clinical symptoms included hydrocephalus, mass effects, motor disturbances, and seizures, often associated with specific genetic syndromes. The identified genetic alterations were numerous and heterogeneous, involving a variety of genes, chromosomes, and proteins. This diversity makes it challenging to establish a genetic pattern for IACs, highlighting the importance of clinical and genetic screening. An evidence-based screening flowchart was proposed, emphasizing the investigation of specific symptoms, family history, and genetic syndromes, followed by imaging studies and, if necessary, genetic analysis. This protocol aims to guide early clinical management of patients and families suspected of IAC, aiming to prevent complications and facilitate early diagnosis and treatment. Further research is needed to elucidate genetic issues and the effectiveness of the proposed method, considering the challenges and biases inherent in bibliographic research. It is hoped that this study will contribute to a better understanding and approach to intracranial arachnoid cysts, aiming to improve clinical outcomes and quality of life for patients and their families.

Keywords: arachnoid cysts; genetics; family screening; neurological manifestations; integrative review.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 OBJETIVOS	12
2.1 Geral	12
2.2 Específicos	12
3 REVISÃO DE LITERATURA	13
3.1 Conceito de Cistos Aracnoides Intracranianos	13
3.2 Quadro clínico e possíveis complicações	14
3.3 Tratamento.....	14
3.4 Fisiopatologia e relação genética.....	15
4 MÉTODO	17
4.1 Formulação da questão de investigação	17
4.2 Critérios de elegibilidade	17
4.3 Estratégia de busca	18
4.4 Seleção dos estudos com base nos critérios de elegibilidade.....	18
4.5 Avaliação da qualidade dos estudos incluídos	19
4.6 Extração de dados e desfechos.....	19
4.7 Desenho de estudo e aspectos éticos	20
5 RESULTADOS	21
5.1 Estudos incluídos.....	21
5.2 Análise dos achados encontrados na pesquisa.....	21
5.2.1 Número de pacientes encontrados e características demográficas	21
5.2.2 Achados clínicos e genéticos	22
5.2 Proposição de protocolo de triagem	29
6 DISCUSSÃO	31
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
REFERÊNCIAS.....	36

1 INTRODUÇÃO

Os cistos aracnoides intracranianos (CAIs) são formações benignas de aspecto cístico que se formam no espaço subaracnoide, entre as meninges aracnoide-máter e pia-máter. Em 1831, o primeiro caso de CAI foi relatado por Richard Bright, descrevendo-os como um "cisto seroso na aracnoide", acometendo de maneira mais frequente pacientes pediátricos, cerca de 75% dentre os pacientes descritos nessa primeira análise (Jafrani *et al.*, 2019).

A etiologia dos CAIs não é completamente conhecida, embora alguns mecanismos fisiopatológicos, como anomalias congênitas, traumas, infecções e processos inflamatórios, sejam descritos. A compreensão atual sugere uma origem congênita ou genética, devido a distúrbios no desenvolvimento embrionário das leptomeninges, resultando no descolamento das camadas do tecido da aracnoide e subsequente formação do cisto (Öcal; Eylem, 2023).

Estudos recentes indicam associações genéticas, corroboradas pela existência de doenças monogênicas e síndromes mendelianas, além de relatos de cistos aracnoides em vários membros de uma mesma família (Qureshi, 2022). No entanto, a genômica subjacente ao desenvolvimento dos CAIs permanece incerta (Qureshi, 2022; Öcal, 2023).

Apesar dos conhecimentos atuais sobre a etiologia e a história natural dos CAI, ainda não há proposição de um protocolo de triagem ou de uma diretriz para manejo clínico de pacientes portadores de CAI (incidental ou geneticamente determinado). A falta de um protocolo de triagem dessa condição pode culminar em piores desfechos, uma vez que rompimento traumático de um CAI não diagnosticado pode evoluir para hipertensão intracraniana, com prognóstico reservado (Beltagy; Enayet, 2023). Dessa forma, faz-se necessário sistematizar a abordagem de casos suspeitos de CAI, especialmente em pacientes com susceptibilidade genética, para que o correto manejo seja feito e complicações como essa sejam evitadas.

Por conseguinte, trabalhos recentes revisaram a relação genética dos cistos aracnoides e relatos de casos, indicando uma influência multifatorial de diversos genes e proteínas alteradas em pacientes com CAI, além de histórico familiar positivo (Qureshi, 2022; Öcal, 2023).

Dessa forma, esta monografia investiga a relação entre CAIs e genética, com o

objetivo de desenvolver um protocolo de triagem clínica para pacientes e familiares com cistos aracnoides intracranianos. A revisão integrativa realizada não encontrou fluxogramas ou diretrizes para diagnóstico e manejo de CAIs, destacando a importância desta investigação para a proposição de um fluxograma de triagem.

A ausência de artigos que apresentassem fluxogramas ou diretrizes específicas para o diagnóstico e manejo de pacientes com suspeita de cisto aracnoide intracraniano destaca a importância desta investigação e a necessidade de propor um fluxograma de triagem para esses pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

- Propor um método de triagem e de manejo para pacientes com suspeita de cisto aracnoide intracraniano.

2.2 Específicos

- Descrever artigos que contenham informações relevantes sobre a associação entre CAI, genética e história familiar, através de uma Revisão Integrativa da literatura eletrônica.
- Propor um fluxograma baseado em evidências científicas para orientar a investigação de CAI em pacientes e seus familiares.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Conceito de Cistos Aracnoides Intracranianos

Cistos aracnoides são coleções de líquido cérebro-espinhal presentes no espaço entre a meninge pia-máter e aracnoide, que podem estar presentes tanto no âmbito intracraniano quanto no espinhal (Jafrani *et al*, 2019).

As localizações mais frequentes dos Cistos Aracnoides Intracranianos (CAIs) incluem a expansão das margens das cisternas do líquido cefalorraquidiano, sendo mais comuns na fossa temporal média. Podem ser encontradas supratentorialmente, acima da tenda do cerebelo, nas localizações silviana, supresselar, na convexidade cerebral, inter-hemisféricas ou intraventriculares. No âmbito infratentorial, podem ser observadas no ângulo ponto-cerebelar, retro-cerebelar ou intraventricular. Adicionalmente, CAIs podem ocorrer em localizações supratentoriais ou infratentoriais, como na posição quadrigeminal (Jafrani *et al.*, 2019).

Galassi *et al.* (1982) destacaram um sistema de categorização dos CAI na tomografia computadorizada com base na localização e no tamanho dessas lesões. Os cistos do tipo I são cistos pequenos, geralmente assintomáticos e localizados na fossa craniana anterior média. Os cistos do tipo II estão localizados superiormente ao longo do sulco lateral, geralmente deslocando o lobo temporal. Já os cistos do tipo III são maiores, ocupando toda a fossa craniana média, deslocando os lobos temporal, parietal e frontal, sendo esse com maior chance de causar sintomas refratários à medicação e mais propensos a serem abordados de maneira neurocirúrgica.

Os cistos na fossa craniana média e na região retrocerebelar são os mais frequentes, geralmente não estando associados a sintomas. Já os cistos em outras localizações menos frequentes tendem a gerar um quadro clínico mais expressivo, facilitando por sua vez o diagnóstico (Wester, 1999).

Dentre os tipos de lesões intracranianas em todas as idades, os CAI estão presentes em até 1% dos pacientes. Na faixa etária pediátrica, esse número aumenta para cerca de 2,6% de todas as lesões intracranianas encontradas, mais comuns em meninos, com uma proporção de 2:1 a 5:1 (Beltagy, 2023; Wester, 1999). A faixa etária completa de apresentação dos CAIs é extensa, abrangendo desde pacientes recém-nascidos até adultos com idades avançadas, apesar de a maioria ser diagnosticada nos primeiros dez anos de vida (Jafrani *et al*, 2019).

Contudo, estimar a epidemiologia do cisto aracnoide intracraniano é desafiador, tendo em vista que grande parte dos cistos são diagnosticados de forma ocasional e não gerarem sintomatologia na maioria dos pacientes (Beltagy, 2023; Jafrani, 2019).

3.2 Quadro clínico e possíveis complicações

Muitos cistos são diagnosticados de maneira incidental durante exames de neuroimagem após trauma crânioencefálico ou cefaleias refratárias, sendo assintomáticos na maioria das vezes, mas acompanhados de sintomas em até 12% dos casos (Al-holou *et al.*, 2010). Os principais sintomas associados a essa condição são cefaleia, crises convulsivas não localizadas, presença de atraso no desenvolvimento ou déficits cognitivos, hidrocefalia, hemiparesia, náuseas, vômitos, vertigem, disfunções de nervos cranianos, zumbido, alterações comportamentais e sintomas visuais (Al-holou *et al.*, 2010; Jafrani, 2019).

Devido ao confinamento da lesão de conteúdo líquido a um espaço fechado pouco expansível (calota craniana), há risco de efeito de massa por ruptura ou hemorragia, o que pode ocasionar aumento da pressão intracraniana, êmese, alterações na visão, nistagmo, vertigem, convulsões e endocrinopatias (Beltagy; Enayet, 2022). Assim, como complicações associadas a cistos de grande volume, há risco de desenvolvimento de hidrocefalia obstrutiva, gerando efeito de massa e hipertensão intracraniana, comprometendo estruturas cerebrais adjacentes, produzindo sintomatologia mais aguda como cefaleia, náuseas, fraqueza muscular, alterações sensoriais, distúrbios da fala e da cognição (Al-holou *et al.*, 2010; Jafrani, 2019).

Outrossim, independentemente do tamanho ou do mecanismo de trauma envolvido, pode haver uma ruptura do CAI, podendo resultar em higrroma subdural, aumentando a pressão intracraniana e produzindo cefaleia, êmese, papiledema, paralisia do nervo abducente. Além disso, a presença de CAI está relacionada a maiores taxas de hemorragia através do mesmo mecanismo de ruptura, também sendo um dos fatores para indicação neurocirúrgica (Beltagy; Enayet, 2022).

3.3 Tratamento

Não há consenso estabelecido sobre o momento ideal para realizar intervenções cirúrgicas em casos de cisto aracnoide intracraniano (CAI); no entanto, há uma extensa

discussão em torno dos diversos aspectos a serem considerados nessa decisão. A abordagem cirúrgica em pacientes com cistos aracnoides sintomáticos representa um desafio significativo devido à complexidade das condições clínicas envolvidas. A cirurgia é majoritariamente indicada para cistos aracnoides sintomáticos, especialmente quando os sintomas são causados por efeitos de massa nas estruturas neurais circundantes ou pela pressão intracraniana global pelo próprio cisto ou secundária à hidrocefalia associada (Beltagy; Enayet, 2022)).

Embora a localização do cisto aracnoide não seja um preditor significativo para cirurgia em alguns casos, cistos em certas áreas como o ângulo pontocerebelar, região supratentorial, ambiente e cisternas quadrigêmeas estão mais associadas a sintomas devido à compressão das estruturas neurovasculares circundantes, causando hidrocefalia. Contudo, a falta de associação entre sintomas neurológicos e a presença do cisto aracnoide é um dos tópicos relatados na literatura, podendo gerar resultados cirúrgicos insatisfatórios (Beltagy; Enayet, 2022).

A ruptura do cisto aracnoide é uma das principais indicações para intervenção cirúrgica, podendo ser causada de forma espontânea ou a partir de traumas cranianos, mesmo que leve, ocasionando possivelmente hemorragia intracística, hematoma subdural crônico ou agudo e higroma subdural (Beltagy; Enayet, 2022).

Dentre as opções de tratamento, a fenestração microcirúrgica da parede do cisto na base do crânio, juntamente com a evacuação do hematoma ou hidroma associado, têm demonstrado bons resultados na literatura, reduzindo o risco de recorrência. Há também a abordagem conservadora em alguns casos, o que requer acompanhamento no longo prazo (Beltagy; Enayet, 2022). Discute-se também que a presença de cefaleia persistente, diagnóstico precoce, inclusive desde a ultrassonografia pré-natal, macrocefalia, grande volume do cisto, são preditores importantes na decisão da abordagem neurocirúrgica (Beltagy, 2022; Galassi, 1987).

3.4 Fisiopatologia e relação genética

Os CAIs podem ser classificados como secundários, frequentemente decorrentes de traumas, insultos isquêmicos ou infecções durante a gestação, enquanto os primários ou esporádicos, ocorrendo durante a formação embriológica, são mais comuns. A hipótese predominante sugere que os CAIs resultam da divisão congênita da aracnoide antes do

desenvolvimento completo do neurocrânio fetal, levando ao aprisionamento do líquido cefalorraquidiano (LCR) (Qureshi, 2022; Öcal, 2023).

Ademais, algumas síndromes mendelianas e alterações genéticas estão envolvidas na ocorrência de CAI em pacientes pediátricos, principalmente no que se refere à dinâmica dos microtúbulos, como descrito por Qureshi e colaboradores (2022) e Qin e colaboradores (2019). Esses trabalhos demonstraram certa influência genética no surgimento de cistos aracnoides em pacientes com histórico familiar ou síndromes, ainda que haja uma grande diversidade de genes descritos. No entanto, ainda há pouca compreensão da genética molecular envolvida, tanto devido à possível penetrância incompleta quanto à expressividade variável dos genes envolvidos na gênese do cisto.

Ainda não existem trabalhos que tem como objetivo a análise genômica completa dos fatores genéticos ou moleculares associados ao cisto, assim como são ausentes os estudos como intuito de guiar o médico assistente a realização ou aplicação de protocolos clínicos que auxiliem na triagem de possíveis pacientes portadores de CAI.

4 MÉTODO

Esta revisão integrativa da literatura foi conduzida seguindo as diretrizes metodológicas estabelecidas por Oermann *et al.* (2021) e Souza *et al.* (2010). Essas diretrizes fornecem estratégias detalhadas para a seleção, análise e organização sistemática dos estudos incluídos, garantindo uma abordagem rigorosa e abrangente na revisão dos dados disponíveis sobre o tema.

Além da revisão integrativa realizada, a monografia conta com a proposição de um protocolo original baseado nas características clínicas e epidemiológicas ressaltadas no Quadro 1, através da Figura 2.

4.1 Formulação da questão de investigação

Conforme proposto por Riley *et al.* (2019), a pergunta de investigação pode ser estruturada conforme o padrão PICOTS da seguinte forma:

- População: pacientes com diagnóstico de cisto aracnoide intracraniano (CAI);
- *Index prognostic factor* (fator prognóstico): presença de síndrome genética associada ou de histórico familiar de cisto aracnoide;
- Comparador: trata-se de estudos de braço único, sem controles hígidos para comparação;
- *Outcomes* (desfechos): considerado qualquer tipo de desfecho;
- *Timing* (momento): pacientes em qualquer fase do diagnóstico;
- *Setting* (contexto): avaliar se há um padrão genético, clínico e epidemiológico dos pacientes com cisto aracnoide intracraniano.

4.2 Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão foram: (1) ensaios clínicos, estudos observacionais, revisões de literatura, revisões sistemáticas e metanálises que abordassem a temática; (2) artigos com pacientes com CAI; (3) estudos que abordam apenas a ocorrência dos cistos entre familiares ou com análise genética.

Quanto aos critérios de exclusão, foram excluídos estudos (1) que contemplam cistos aracnoides não-intracranianos; (2) inacessíveis pelo portal brasileiro de pesquisa

CAPES no momento da pesquisa.

4.3 Estratégia de busca

A estratégia de busca adotada unificou termos de pesquisa utilizando as palavras-chave e termos MeSH: (familial OR family OR twin OR sibling OR brother OR sister OR father OR mother OR karyotype OR mutation OR gene) AND (arachnoid cyst OR "Arachnoid Cysts"[Mesh]). Não foram aplicados filtros temporais ou outros tipos de restrições na pesquisa, que foi conduzida nas bases de dados PubMed e Embase em 03 de agosto de 2023.

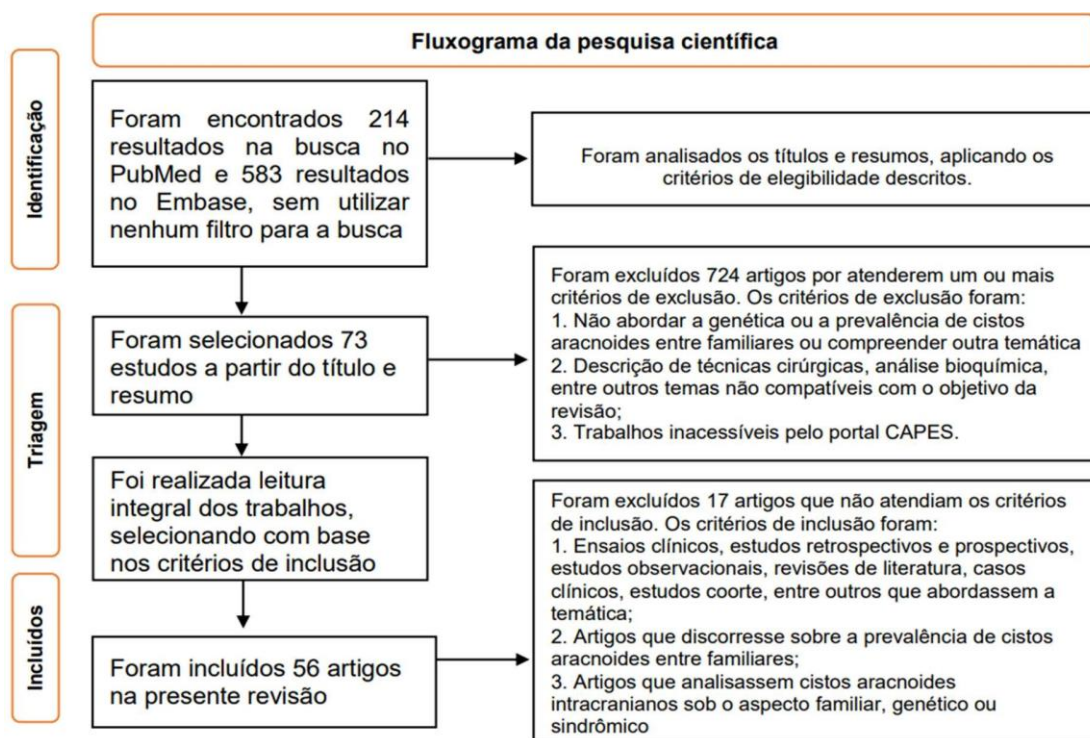
Ademais, foram revisadas manualmente as listas de referências dos artigos incluídos na análise para identificar estudos relevantes adicionais, principalmente das revisões de literatura realizadas anteriormente.

4.4 Seleção dos estudos com base nos critérios de elegibilidade

A primeira seleção se deu através da análise do título e do resumo do artigo, aplicando critérios de elegibilidade, por meio de critérios de inclusão e exclusão. A própria plataforma do PubMed foi utilizada para a seleção dos artigos de interesse, sendo criada uma lista de artigos selecionados na primeira busca. Para a plataforma Embase, o Microsoft Excel foi utilizado para a triagem e para a inclusão dos estudos de interesse pelo título e resumo, além da exclusão de duplicatas.

Após a primeira busca, os critérios de inclusão e exclusão foram aplicados nos artigos encontrados através da análise dos títulos e resumos, excluindo artigos que não se encaixavam nos critérios de elegibilidade. Houve uma segunda seleção a partir da leitura completa dos artigos, seguindo os mesmos critérios e filtrando o que deveria ser incluído na análise, processo esse descrito na Figura 1.

Figura 1 – Esquema da seleção de artigos na pesquisa.



Fonte: elaborado pelos autores.

4.5 Avaliação da qualidade dos estudos incluídos

Por se tratar de uma revisão integrativa, não foram utilizadas escalas formais de viés para a seleção dos artigos, como são utilizadas em revisões sistemáticas que utilizam apenas ensaios clínicos randomizados, por exemplo. Isso ocorre tendo em vista o objetivo de captar o máximo de artigos sobre a temática que relacionassem o CAI com síndromes genéticas ou relação familiar. Ademais, devido à escassez de trabalhos que tivessem objetivos semelhantes à pesquisa atual, optou-se por um trabalho com uma alta heterogeneidade de tipos de estudo, sendo selecionados artigos do tipo coorte, relatos de caso, estudos retrospectivos, revisões, entre outros.

4.6 Extração de dados e desfechos

A extração de dados ocorreu através da leitura completa dos artigos, buscando informações que comporiam a revisão literária. Dessa forma, para sumarizar e expor os dados de maneira organizada os artigos e informações importantes obtidas na pesquisa, foi

construído um quadro contendo o estudo, os autores, o ano de publicação, o tipo de estudo, o número total de pacientes, o número de pacientes com cisto aracnoide, a localização do cisto, sintomas mais importantes relatados relacionados ao cisto ou à síndrome genética relatada, a alteração genética descrita, a presença de histórico familiar, idade e sexo do paciente.

Ademais, os relatos de caso ou demais artigos citados em revisões de literatura incluídas na revisão integrativa foram excluídos a fim de gerar duplicatas.

Outrossim, um fluxograma foi desenvolvido para orientar a condução de pacientes com suspeita de cisto aracnoide, baseado na análise das principais características clínicas e epidemiológicas encontradas na revisão bibliográfica. Este fluxograma pode ser uma ferramenta útil para profissionais de saúde na tomada de decisão clínica, guiando o método de rastreamento com base nos fatores mais preponderantes que sugerem esse diagnóstico.

4.7 Desenho de estudo e aspectos éticos

Por ser uma revisão integrativa da literatura sem a utilização de dados diretos de pacientes, foram incluídos apenas informações secundárias relativas às características sintomatológica, epidemiológica e de análise genética dos pacientes, apresentadas por meio de artigos científicos de domínio público.

Com isso, a presente pesquisa segue a Resolução N° 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde, que trata da Ética na Pesquisa na área de Ciências Humanas e Sociais, sendo dispensada a avaliação por Comitê de Ética em Pesquisas em seres humanos. (BRASIL, 2016)

5 RESULTADOS

5.1 Estudos incluídos

Com a combinação e elaboração da fórmula de pesquisa completa, foram identificados inicialmente 797 artigos nas bases de dados PubMed e Embase, sem a aplicação de filtros temporais ou restrições de idioma. Após a primeira triagem, 73 artigos foram selecionados com base na leitura dos títulos e resumos, seguindo critérios de exclusão estabelecidos. Posteriormente, os estudos selecionados foram revisados na íntegra, resultando na inclusão de 56 artigos na pesquisa final, como é discriminado na Figura 1.

Dentre os 56 artigos incluídos nesta pesquisa, foram selecionados 40 relatos de caso, 1 análise sistemática transversal, 6 estudos de coorte, 6 estudos retrospectivos, 1 estudo comparativo, 1 caso-controle e 1 revisão bibliográfica.

Foram analisados a partir da leitura completa e construção da tabela a presença de 210 pacientes com CAI, com presença ou não de síndrome genética e/ou histórico familiar positivo para CAI.

5.2 Análise dos achados encontrados na pesquisa

5.2.1 Número de pacientes encontrados e características demográficas

Dos 210 pacientes com cisto aracnoide analisados, 58% (122 pacientes) apresentavam algum tipo de distúrbio genético, seja esporádico ou sindrômico. Um total de 42% (89 pacientes) possuía histórico familiar positivo para CAI ou síndromes genéticas. Quanto ao sexo dos pacientes, 29% (61 pacientes) eram do sexo masculino, 29,5% (62 pacientes) eram do sexo feminino, e não foi possível identificar o sexo de 41,4% (87 pacientes) devido à falta de informações explícitas nos artigos analisados.

Foi possível descrever a idade de 142 dos 210 pacientes (67%) analisados. Dentre estes, 61,9% (88 pacientes) eram pediátricos, ou seja, menores de 18 anos, enquanto 38% (54 pacientes) tinham 18 anos ou mais. Um único artigo incluído na pesquisa não especificou o número de pacientes com síndrome de Down que apresentavam CAI, conforme indicado no Quadro 1.

5.2.2 Achados clínicos e genéticos

As principais implicações clínicas presentes no artigo foram descritas no Quadro 1, tanto alterações relacionadas à síndrome genética presente quanto às alterações referidas ao CAI. Dentre elas, podem ser citadas hidrocefalia, sintomas relacionados a efeito de massa ou hipertensão intracraniana, distúrbios motores, epilepsia, cefaleia, alterações dos nervos cranianos, distúrbios intelectuais e da linguagem sobretudo em relação ao atraso neuropsicomotor, disartrias, dismorfismos, alterações oftalmológicas e auditivas.

Foram encontradas diversas alterações genéticas relacionadas com a presença de cisto aracnoide intracraniano nos pacientes, dentre elas, destacam-se a mutação das seguintes genes, cromossomos ou proteínas: TOR1, Exon 10 (13q12.12), USP7, NFIB, PITX2, FOXC2, B3GALNT2, CHRDL1, PKD-1, GPSM2, OPHN1, Xq12, MCIDAS, PDGFRB, NID1, RERE, SIX3, SHH, EMX2, MID1, HCCS, AMELX, ARHGAP6, GCDH, NACC1, EBF3, FXN, ARID1B, De novo p.Ala56Pro, GPSM2, CTNNB1, ARID2, TSC1, TSC2, TSC2-PKD1, NMI, ARID1A-1, COL4AI, GPSM2, 6q22.31-23.2, 11p15, 16qh, SPG4, PABP2, Cromossomos do par 21, distúrbio metabólico hereditário autossômico recessivo causado por uma deficiência da atividade da glutaril-coenzima A desidrogenase. Todos os achados estão descritos no Quadro 1 abaixo.

Quadro 1 – Artigos incluídos na revisão integrativa.

Artigo	Tipo de estudo	Número de pacientes com cisto aracnoide intracraniano	Localização do CAI	Sintomas presentes devido ao cisto aracnoide e/ou síndrome genética associada	Análise genética	História familiar	Idade	Sexo
Saffari et al, 2023	Análise transversal sistemática	3 de 57 pacientes	Fossa craniana média esquerda e fissura silviana; Fossa craniana média esquerda; Posterior ao vermis	Prejuízos decorrentes da síndrome: contratura em flexão, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e dismorfia	Varição bialélica do TOR1A	Ausência	-	3 Masculino
Ashrafi et al, 2023	Coorte	6 de 10 pacientes com ARSACS	Fossa posterior (4); Fossa posterior e lobo temporal (1); Lobo temporal (1);	ARSACS: prejuízo progressiva da função motora, transtornos de humor, espasticidade dos membros superiores, movimento ocular sacádico, deformidades das articulações dos membros inferiores, alterações pigmentares maculares	Variantes do gene SACS, no éxon 10 (13q12.12): deleções de frameshift, variação nonsense, inserção de frameshift	Ausência	-	-
Zheng et al, 2022	Caso-controle	1 em cada 3 pacientes	-	Atraso linguístico	Variante missense na USP7 do cromossomo 16p13.2	Ausência	22 meses	1 Masculino

Marinella et al, 2022	Relato de caso e revisão	2 de 2 pacientes	Fossa craniana média esquerda (1), Fissura coroide esquerda (1)	P1: Atraso neuropsicomotor, distúrbios de linguagem receptiva e expressiva, imaturidade emocional, dificuldade de aprendizagem e funcionamento intelectual limítrofe e dismorfismos na cabeça, face e coluna P2: Atraso neuropsicomotor, deficiência intelectual leve, hipotireoidismo, baixo crescimento, hérnia inguinal esquerda e ataques de pânico, dismorfismos na cabeça, face e pododáctilos	Haploinsuficiência do fator nuclear I B (NFIB) com deleção intersticial de 232 Kb em 9p23p22.3 incluindo vários exons de NFIB	Presente: Filho e Mãe	7 e 32 anos	1 Masculino e 1 Feminino
Reis et al, 2022	Coorte	5 de 104 pacientes	Grande cisto da fossa posterior (1), Temporal anterior esquerdo pequeno (1), Temporal anterior esquerdo e anterior ao cerebelo (1), Ângulo temporal anterior e ângulo ponto-cerebelar esquerdo (1), Suprassellar (1)	Síndrome de Axenfeld-Rieger	Varição heterozigótica de PITX2 ou FOXC2 - 4q25 ou 16q24.1	Ausência	< 1, 5, 10, 20, 50 anos	-
Wu WJ et al, 2022	Relato de caso	1 de 2 pacientes	Polo temporal direito	Atraso no crescimento e desenvolvimento da infância e couro cabeludo anormal	Mutações heterozigotas do gene B3GALNT2 com mutação truncada e missense	Ausência	10 meses	1 Masculino
Dudakova et al, 2022	Coorte	2 de 12 pacientes	Temporal direita (1), Pequenos cistos aracnoides nas regiões infratentorial e temporal esquerda, cisto neuroepitelial no ventrículo direito (1)	Glaucoma pigmentar, vesículas corneanas posteriores unilaterais, ceratocone unilateral e iridociclite heterocrômica de Fuchs unilateral	Mutação ligada ao X - Variação do gene CHRDL1 - Xq23	Ausência	-	-
Capelli et al, 2021	Estudo retrospectivo	14 de 125 pacientes	-	Doença renal policística autossômica dominante	Mutações truncadas ou não truncadas do gene PKD-1 - 16p13.3	Ausência	-	-
Blauen A et al, 2021	Relato de caso	2 de 2 pacientes	Inter-hemisférico (1), Quadrigeminal (1)	P1: Espasmos epilépticos, Perda auditiva neurossensorial bilateral profunda, Atraso global do desenvolvimento, Deficiência intelectual moderada P2: Surdez congênita, Atraso na fala	Variante do gene GPSM2 (1p13.3)	Ausência	14, 7 anos	1 Masculino e 1 Feminino
Bogliş et al, 2020	Relato de caso e revisão	1 de 2 pacientes	Cisto aracnoide occipital esquerdo	Estrabismo convergente, nistagmo horizontal congênito, hipotonia muscular generalizada e força segmentar reduzida dos membros inferiores, epilepsia, atraso psicomotor e de linguagem leve, dismorfismo facial, coordenação motora fina deficiente	Deleção no gene OPHN1, exon 21 (Xq12)	Presente - Primos com síndrome ligada ao X	7 anos	1 Masculino

Robson et al, 2020	Estudo retrospectivo	7 de 7 pacientes	-	Hidrocefalia, Convulsões. Sem déficit neurológico; Doença pulmonar significativa	Mutação nonsense homozigótica bialélica no MCDAS (5q11.2)	Presente. Família 1: Gêmeos Família 2: Irmãos e Primos - 3 irmãos que eram primos de outros 2 irmãos. As mães e os pais dos primos eram irmãos	< 18 anos	3 Masculino e 4 Feminino
Takenouchi et al, 2019	Estudo retrospectivo	5 de 6 pacientes	-	Deficiência intelectual, dismorfismos faciais, defeitos cardíacos, defeitos cutâneos	Variante patogênica de ganho de função heterozigotas de PDGFRB (5q32)	Ausência	3 a 19 anos	-
McNiven et al, 2019	Relato de caso	1 paciente	Retro-cerebelar	Massa mole palpável sobre o occipital próximo à linha média; Sem sintomas neurológicos	Variante nonsense heterozigótica no exon 5 do gene NID1 (1q42.3)	Presente - Criança e seu avô/irmão mais velho tinham história de cefalocele occipital comunicando-se com fossa posterior discretamente aumentada através de um defeito craniano.	2 semanas de idade	1 Masculino
Wang et al, 2018	Relato de caso	2 de 2 pacientes	Fossa craniana anterior (2), média esquerda (1), média direita (1)	P1: Convulsões P2: Cefaleia	Mutação RERE (região crítica 1p36)	Presente - Primos de primeiro grau	7 e 6 anos	2 Feminino
Hung et al, 2018	Estudo retrospectivo	2 de 21 pacientes descritos	-	Esquizencefalia	Mutações SIX3, SHH, EMX2	Ausência	-	-
Furey et al, 2017	Relato de caso	4 de 9 pacientes (familiares)	Cistos aracnoides bilaterais da fossa média quase idênticos	Hipertelorismo ocular	Duplicação de genes Xp22.2 / MID1 , HCCS , AMELX , ARHGAP6	Presente: P1: Mãe P2: Filho P3: Filha P4: Filha de outro pai (ex-marido)	-	3 Feminino (1 delas é a mãe) e 1 Masculino
Zhang et al, 2017	Relato de caso	1 de 2 pacientes	Cisto aracnoide bilateral do lobo temporal	Cefaleia	Mutação heterozigótica do gene GCDH (c.1204C >T, p.R402W)	Presente: Irmãs (a mais nova não tinha cistos aracnoides)	12 anos	1 Feminino
Schoch et al, 2017	Relato de caso	1 de 5 pacientes	-	Microcefalia, deficiência intelectual/de desenvolvimento profunda, disfagia, catarata bilateral, hipotonia, convulsões focais, irritabilidade, movimentos estereotipados	De novo variantes NACC1 (19p13.13)	Ausência	12 anos	1 Feminino

Sleven et al, 2017	Relato de caso	1 de 8 pacientes	Cerebelar	Hipotonia, ataxia e síndrome do atraso do desenvolvimento, dismorfismo facial, refluxo vesicoureteral, vômitos cíclicos graves a partir de 9 semanas, EEG: atividade lenta intermitente com características agudas occipitais, epileptiforme nula	Mutação De Novo do gene EBF3 (10q26.3)	Ausência	Recém-nascido	1 Feminino
Cuny et al, 2017	Relato de caso e revisão	2 de 2 pacientes	Fossa posterior	P1: Déficits motores, cefaleia e vômitos, paralisia transitória do VII nervo e disdiadococinesia esquerda, comportamento agitado e regressão acadêmica. P2: Síndrome cerebelar com quedas, ataxia, disartria crescente, hipotonia esquerda, comprometimento das habilidades manuais, comportamentos repetitivos, pesadelos, enurese diurna progressiva	-	Presente: Dois irmãos	3, 2 anos	2 Masculino
Kurt et al, 2016	Relato de caso	2 de 5 pacientes	Fossa posterior (1), Temporal esquerdo (1)	Ataxia de Friedreich: Ataxia, parestesia, disartria, ausência de reflexos tendinosos profundos	FXN (9T21.11)	Presente: Dois irmãos	18, 27 anos	2 Masculino
Gripp et al, 2016	Relato de caso	1 de 3 pacientes	Espaço extra-axial posterior e medial ao tálamo direito	Rasopatia: Macrocefalia relativa, Nova rasopatia: hipotonia leve, processamento lento, dismorfismos faciais, lesões café-com-leite, reparo de estrabismo	ARID1B (6q25.3) - De novo p.Ala56Pro	-	5 anos	1 Masculino
Koenigstein et al, 2016	Relato de caso	2 de 2 pacientes	Cisto inter-hemisférico	Síndrome de Chudley-McCullough: surdez neurossensorial	Mutação homozigótica no gene GPM2 (1p13.3)	Presente: Gêmeos	Recém-nascido	1 Feminino e 1 Masculino
Winczewska-Wiktor et al, 2016	Relato de caso	1 paciente	Fossa posterior	Síndrome da mutação em CNNB1: Atraso no desenvolvimento psicomotor e da fala, hiperatividade, quedas episódicas, hipotonia de membros inferiores, aumento do tônus muscular axial, EEG com leve lentificação da atividade de fundo	Mutação nonsense CTNNB1 de novo (3p22.1)	Ausência	20 meses	1 Masculino
Shang et al, 2015	Relato de caso	1 de 4 pacientes	Cisto aracnoide pequeno com ventrículos laterais proeminentes	Síndrome de Coffin-Siris 6: Atraso no desenvolvimento e cognição, Dismorfismo facial, Plagiocefalia	Mutação ARID2 (12q12)	Ausência	6 anos	1 Masculino
Boronat et al, 2014	Estudo retrospectivo	12 de 220 pacientes	Hemisfério esquerdo, hemisfério direito, retrocerebelar	Complexo esclerose tuberosa	Uma mutação TSC1, 9 mutações TSC2, incluindo 4 deleções contíguas de TSC2-PKD1, e um paciente com NMI (TSC1: 9q34.13; TSC2:16p13.3)	Ausência	1; 5; 30; 42; 4; 10; 4; 38; 6; 11; 13; 3 anos	1 Masculino

Kosho et al, 2013	Revisar	1 de 21 pacientes	Cisto aracnoide da fossa posterior	Síndrome de Coffin-Siris 2: Dificuldades de sucção/alimentação e infecções frequentes, Coarctação da aorta, CIA, CIV	Mutação ARID1A-1 (1p36.11)	Ausência	2 anos	1 Masculino
Değerliuyurt et al, 2012	Relato de caso	1 de 3 pacientes	Fossa média esquerda	Assintomático	Nova mutação heterozigótica no gene COL4AI (13q34)	Presente: Mãe com 2 filhos com porencefalia	30 anos	1 Feminino
Doherty et al, 2012	Coorte	8 de 12 pacientes	Ângulo ponto-cerebelar (6), Cisto inter-hemisférico (1), Cisto pineal pequeno (1)	Síndrome de Chudley-McCullough	Deleções no gene GPSM2 (1p13.3)	Ausência	1; 15; 4; 2; 10; 4; 7; 6 anos	2 Masculino e 6 Feminino
Bayrakli et al, 2012	Relato de caso	6 de 6 pacientes	Fossa posterior (3), Fossa média esquerda (2), Convexidade (1)	-	Mutação em 6q22.31-23.2	Presente: Todos os 6 pacientes eram irmãos, fruto de um casamento consanguíneo (o pai das crianças era sobrinho do bisavô da mãe)	-	5 Masculino e 1 Feminino
Zhou et al, 2012	Relato de caso	2 de 2 pacientes	Cistos em espelho: Fossa craniana média esquerda (1) e temporal direita (1)	Paciente 1: Perda de consciência sem gatilho claro e Febre (39,6°C); Paciente 2: Assintomático	-	Presente: Gêmeos	1 ano	-
Bilguvar et al, 2009	Relato de caso	3 de 3 pacientes	Fossa média esquerda (2), fossa posterior (1)	Síndrome de paquigiria, deficiência mental, convulsões e cistos aracnoides; Uma das filhas teve convulsões	Mutação em 11p15	Presente: Irmãos Os filhos são o resultado de um casamento consanguíneo (primos de primeiro grau; assim, os irmãos afetados têm um coeficiente de endogamia de 1/8)	-	2 Feminino e 1 Masculino
Helland et al, 2007	Relato de caso	2 de 2 pacientes	Ângulo ponto-cerebelar esquerdo (1), direito ângulo ponto-cerebelar (1)	P1: Cefaleia intensa após traumatismo cranioencefálico leve sem perda da consciência P2: Assintomático	-	Presente: Gêmeos	12 anos	2 Feminino
Guzel et al, 2007	Relato de caso	3 de 7 pacientes	Fossa média esquerda (1), esquerda frontotemporal, temporal direito e fossas posteriores (1), ambas médias fossas cranianas e posteriores (1)	Convulsão, dor de cabeça, retardo mental, deficiência de linguagem	-	Presente: Irmãos. Os pais dos filhos são primos de primeiro grau (herança autossômica recessiva)	21, 16, 10 anos	2 Feminino e 1 Masculino
Zeegers et al, 2006	Coorte	4 de 45 pacientes.	Temporal esquerdo (3), Pequeno retrocerebelar direito (1)	Transtornos do atraso do desenvolvimento do autismo P1, P2, P3: Distúrbio de linguagem P4: Retardo Mental	-	Ausência	3, 3, 4, 5 anos	3 Masculino e 1 Feminino

Arriola et al, 2005	Relato de caso	3 de 3 pacientes	Fossa posterior (1), Temporal (1), Paramesencefálica (1)	Família 1: crises tônico-clônicas e comprometimento cognitivo Família 2: assintomático	Família 1: Deleção na região heterocromática pericentrométrica do braço longo do cromossomo 16 (16qh)	Presente: Família 1 - Dois bordéis Família 2 - História familiar do pai da menina com cisto na região pineal e da tia com crises parciais devido a cisto na região parietal esquerda	3, 2 e 1 anos	2 Masculino, 1 Feminino
Orlacchio et al, 2004	Coorte	16 de 36 pacientes	Ângulo ponto-cerebelar (16)	DA Paraplegia espástica tipo 4, Retardo mental, Epilepsia (1), Impariment auditivo (1), Demência (2), Pes cavus (16)	Mutação T614I no gene SPG4	Presente: Uma família com 16 membros afetados	Adultos	-
Sinha et al, 2004	Relato de caso	2 de 2 pacientes	Fossa posterior (2)	Aumento do perímetro cefálico, Distúrbios do equilíbrio, Sonolência, Paralisia do nervo abducente, Ataxia da marcha, "Bater a cabeça", Vômitos	-	Presente: Dois irmãos	3 meses, 4 anos	1 Feminino e 1 Masculino
Jadeja et al, 2003	Relato de caso	2 de 2 pacientes	Fossa craniana média esquerda anterior ao lobo temporal (2)	Distrofia muscular oculofaríngea: Ptose bilateral, Restrição dos movimentos oculares, Fraqueza proximal leve, Disfagia. Dor de cabeça.	Mutação no gene PABP2	Presente: Dois irmãos	54, 45 anos	2 Masculino
Suzuki et al, 2002	Relato de caso	2 de 2 pacientes	Cisto retrocerebelar (2) e Cisto temporal esquerdo pequeno (1)	Hipotonia leve	-	Presente: Dois irmãos	13, 16 anos	2 Masculino
Alehan et al, 2002	Relato de caso	2 de 2 pacientes	Fossa posterior (2)	Atraso no desenvolvimento, Hipotonia axial significativa, Reflexos tendinosos profundos aumentados e clônus bilateral do tornozelo	-	Presente: Filha e Pai	11 meses, 33 anos	1 Feminino e 1 Masculino
Hendriks et al, 1999	Relato de caso	2 de 2 pacientes	Entre os ventrículos laterais (1) Cisterna quadrigeminal (1)	Surdez neurossensorial bilateral	-	Presente: Duas irmãs	5 meses, 10 anos	2 Feminino
Pearlson et al, 1999	Estudo comparativo	17 de 73 pacientes	Cisto aracnoide ou Megacisterna Magna	Síndrome de Down com ou sem demência	Trissomia do cromossomo 21	Ausência	-	-
Tolmie et al, 1997	Relato de caso	2 de 2 pacientes	Temporal Bilateral (1), Temporal Esquerda (1)	Hipotonia e atraso global do desenvolvimento	-	Presente: Filho e Mãe	10 meses de idade, Adulto	1 Masculino e 1 Feminino
Petitti et al, 1997	Relato de caso	2 de 2 pacientes	Fossa craniana média bilateral (1), fossa posterior (1)	Síndrome de Sanfilippo: características dismórficas	-	Ausência	17 meses, 7 anos	2 Masculino
Sener, 1997	Relato de caso	2 de 2 pacientes	Fossa média esquerda (1), Temporal (1)	Esquizencefalia: hemiparesia direita e assimetria da cabeça, retardo psicomotor grave, convulsões e diminuição da acuidade visual com defeitos de campo visual amplos	-	Ausência	10, 3 anos	2 Masculino
Ferlini et al, 1995	Relato de caso	3 de 4 pacientes	Área pósteromediana do verme cerebelar (2), região pósteroesquerda do cerebelo (1)	Síndrome dominante ligada ao X: atraso no desenvolvimento psicomotor e/ou psicose, hidrocefalia com alteração da substância branca	-	Presente: Mãe e 2 Filhas	44, 22, 20 anos	3 Feminino

Schievink et al, 1995	Estudo retrospectivo	20 de 247 pacientes	-	Policístico autossômico dominante doença renal (n = 17; 85,0%)	-	-	17, 33, 36, 37, 38, 39, 43, 43, 44, 44, 45, 47, 49, 50, 50, 50, 52, 55, 55, 56 anos	5 Masculino e 15 Feminino
Jamjoom et al, 1995	Relato de caso	2 de 2 pacientes	Fossas médias bilaterais (2)	Acidúria glutárica tipo I	Distúrbio metabólico hereditário autossômico recessivo causado por deficiência da atividade da glutaril-coenzima A desidrogenase	Presentes: Irmãs (filhas de pais primos de primeiro grau)	6 e 2 anos	2 Feminino
Aiba et al, 1995	Relato de caso	3 de 3 pacientes	Cisto aracnoide da fossa média direita (2), fossa média esquerda (1)	Sinais de efeito de massa	-	Presente: Pacientes 1 e 2 (filho, pai e avó)	11, 22, 13 anos	2 Masculino e 1 Feminino
Martínez et al, 1994	Relato de caso	2 de 2 pacientes	Fossas médias bilaterais (2)	Acidúria glutárica tipo 1: macrocefalia, atraso psicomotor e distonia progressiva	-	Presente: Irmãs (História familiar de macrocefalia)	9 e 5 meses	2 Feminino
Lee et al, 1993	Relato de caso	8 de 14 pacientes	Posterior fossa (5), Temporal fossa (3) / MPS (Hunter, Hurler, Sanfilippo A)	Mucopolissacaridoses	-	Ausência	-	-
Thyen et al, 1992	Relato de caso e Revisão	1 em cada 1 paciente	Cisto inter-hemisférico	Síndrome acrocalosa: dimorfismo, hipotonia, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor	-	Ausência	Neonatal	1 Masculino
Pomeranz et al, 1991	Relato de caso	3 de 3 pacientes	Cisto cerebral hemisférico esquerdo (1), Têmporo-parietal (1), Cisterna ambiente (1)	P1: Aumento rápido do perímetro cefálico; P2: Grande abaulamento da fontanela anterior; P3: Febre de 40°C causada por infecção viral de vias aéreas superiores e episódio único de convulsão tônico-clônica generalizada	-	Presente: Três irmãos e a mãe	6 meses, 5 meses, 5 anos	2 Masculino e 2 Feminino
Wilson et al, 1988	Relato de caso	2 de 2 pacientes	Hemisfério posterior esquerdo (2)	Microcefalia, Convulsões, Inclinação da testa, Aumento dos reflexos tendinosos profundos nos membros inferiores, Atraso de linguagem	-	Presente: Dois irmãos	9 e 2 anos	1 Masculino e 1 Feminino
Handa et al, 1981	Relato de caso	2 de 2 pacientes	Cistos aracnoides bilaterais da fossa craniana média (2)	Convulsões, vômitos, aumento do perímetro cefálico	-	Presente: Dois irmãos	10 meses de idade, 3 anos	2 Masculino

Fonte: Estudos incluídos, vide referências.

5.2 Proposição de protocolo de triagem

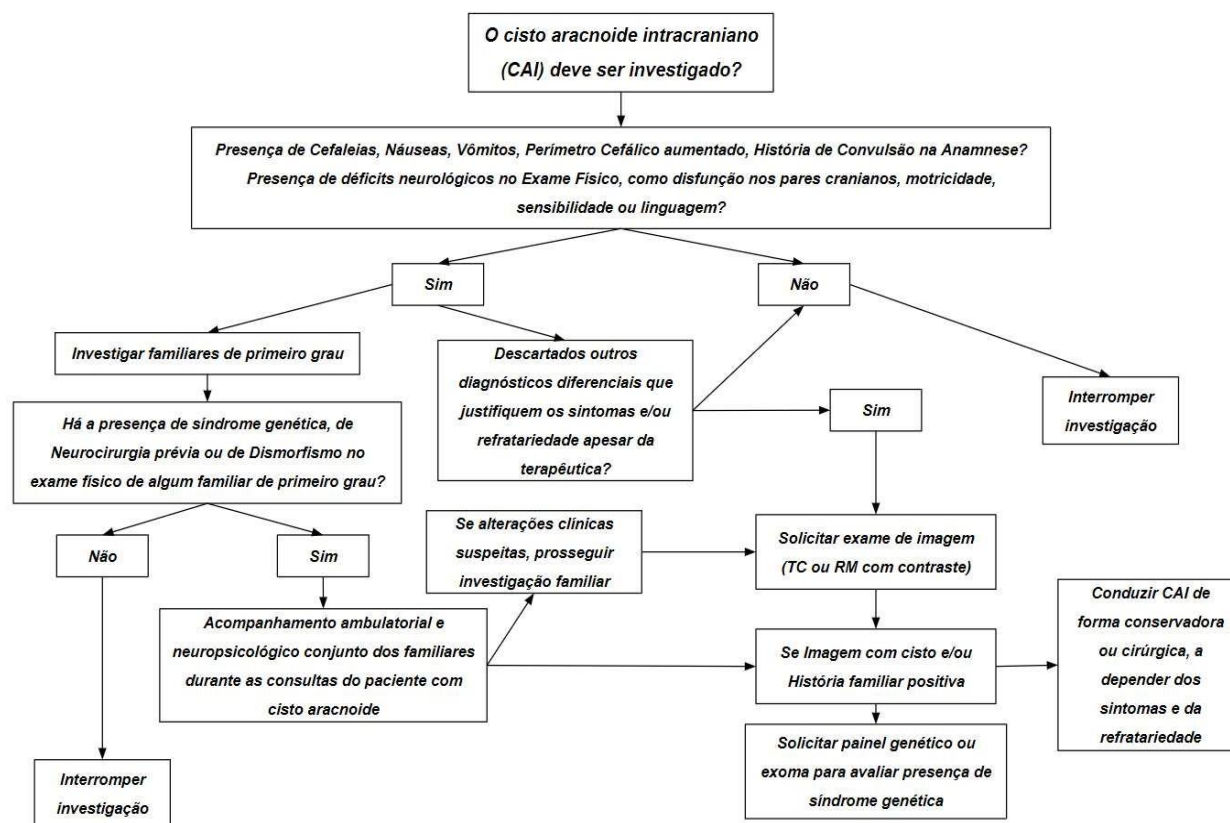
O fluxograma desenvolvido foi fundamentado nos principais achados clínicos identificados nos artigos científicos revisados na revisão integrativa, conforme relatado no Quadro 1. Exemplos desses achados clínicos incluem cefaleia, náusea, vômito, convulsão e macrocefalia. Além disso, foram consideradas outras características relevantes durante o exame clínico, como a presença de déficits nos pares de nervos cranianos, alterações motoras e sensoriais, distúrbios na linguagem e cognição, entre outros achados neurológicos, que são cruciais para suspeitar da presença de CAI.

Não obstante, devido o fato da maioria dos artigos encontrados relatarem o cisto aracnoide intracraniano como um achado incidental decorrente das síndromes genéticas descritas, a estatística relacionada a frequência de cada sintomatologia descrita foi inviabilizada.

Um aspecto fundamental é abordado no fluxograma presente na Figura 2, onde a investigação simultânea dos familiares dos pacientes ocorre quando há alguma alteração no exame físico ou histórico clínico relevante. Isso é devido à alta prevalência de estudos na literatura que descrevem familiares inicialmente assintomáticos, mas que, ao serem investigados, são diagnosticados com CAI.

Por conseguinte, o fluxograma prossegue na abordagem desses pacientes que apresentam sintomatologia com a presença ou não de história familiar, através da solicitação de exames de imagem para paciente com maior suspeita clínica e investigação genética se houver histórico familiar positivo, além do próprio manejo conservador ou cirúrgico do CAI.

Figura 2 – Método sugerido de triagem de pacientes para suspeita de CAI.



Fonte: elaborado pelos autores.

6 DISCUSSÃO

Nesta revisão integrativa de literatura abordando a associação de CAIs e síndromes genéticas, foram incluídos 56 estudos que evidenciaram uma gama heterogênea de mutações genéticas associadas, como por exemplo alterações dos fatores TOR1A, USP7, fator nuclear IB, genes NID, GPSM2, rasopatias, síndromes cromossomiais, entre outras diversas. Ademais, houve também a associação dos CAIs com síndromes, como a doença renal policística autossômica dominante, esclerose tuberosa, síndrome de Coffin-Siris 2, entre outras diversas.

Como visualizado no Quadro 1, a presença de CAI é bem mais frequente em paciente pediátricos, tendo em vista que a faixa etária não foi delimitada através da fórmula de pesquisa ou de filtros na metodologia do presente artigo, representando 61,9% de todos os pacientes descritos com o cisto, como descrito no quadro construído.

Apesar de algumas pesquisas indicarem que o cisto aracnoide é mais comum em crianças do sexo masculino, com proporções que variam de 2:1 a 5:1, observou-se que nos casos associados a histórico familiar positivo ou presença de síndrome genética, essa proporção se aproxima de 1:1 (Jafrani *et al.*, 2019). Devido à falta de dados sobre o sexo biológico em vários dos estudos incluídos, não foi possível avaliar a predominância de sexo relacionada ao surgimento de CAIs. Por esse motivo, essa característica foi deliberadamente omitida no fluxograma de triagem para suspeita de CAI.

Dentre os sintomas mais prevalentes nos casos em que não há análise genética, como citado por Handa *et al.* (1981), Wilson *et al.* (1988), Pomeranz *et al.* (1991), entre outros autores, pode-se citar uma variada gama de sintomas em pacientes com histórico familiar positivo, mas sem referir a presença de síndromes genéticas associadas. Dentre eles, cabe citar convulsões, vômitos, aumento da circunferência craniana, atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor, efeitos de massa relacionados ao rompimento do cisto, distúrbios do equilíbrio, náuseas, distúrbios motores como ataxia, hipotonia, entre outros; alterações de nervos cranianos, alterações súbitas no nível de consciência. De acordo com os artigos descritos no Quadro 1, sob o contexto de CAI sem síndromes, esses sintomas ocorrem majoritariamente devido a compressão local de estruturas do córtex cerebral, mesencéfalo, ponte ou cerebelo, gerando sintomas variados de acordo com a localização do cisto.

São caracterizadas diversas síndromes e defeitos genéticos relacionadas com o cisto

aracnoide, a exemplo dos descritos por Saffari *et al.* (2023) e Asharafi *et al.* (2022). Esses autores descreveram mutações genéticas identificadas por métodos laboratoriais, alterações essas que geraram síndromes que apresentaram cistos aracnoides. Tais síndromes ocasionam sintomatologia própria da alteração genética, além da possibilidade de alguns desses sintomas serem decorrentes do CAI. Dessa forma, não é possível dissociar e caracterizar de forma específica quais os sintomas desses pacientes sindrômicos são próprios do CAI ou não.

Como descrito no Quadro 1, todas as alterações genéticas ou síndromes descritas foram: TOR1A, ataxia espástica autossômica recessiva de Charlevoix-Saguenay (gene SACS), espectro de mutação e fenótipo de USP7, haploinsuficiência do fator nuclear I B (NFIB), síndrome de Axenfeld-Rieger (genes PITX2 ou FOXC2, distrofia muscular congênita (gene B3GALNT2), variação do gene CHRDL1, mutações do gene PKD-1, síndrome de Chudley- McCullough (gene GPSM2), gene OPHN1, gene MCIDAS, síndrome de Kosaki (gene PDGFRB), gene NID1, gene RERE, esquizencefalia (gene SIX3, SHH, EMX2), Xp22.2 (genes MID1, HCCS, AMELX, ARHGAP6), acidúria glutárica tipo I (gene GCDH), gene NACC1, gene EBF3, ataxia de Friedreich (gene FXN), nova rasopatia (gene ARID1B), gene CTNBN1, gene ARID2, esclerose tuberosa (genes TS1, TS2, TSC2-PKD1, NMI), síndrome de Coffin– Siris 2 (gene ARID1A-1), mutações do gene COL4AI, mutações do cromossomo 6q22.31- 23.2, mutações do cromossomo 11p15, síndrome de paquigiria, mutações do cromossomo 16qh, mutações do gene SPG4, mutações do gene PAPB2, doença renal policística autossômica dominante, displasia cerebral predominantemente hereditária, síndrome de Sanfilippo (Mucopolissacaridose III), síndrome dominante ligada ao X, acidúria glutárica tipo I e síndrome acrocalosa.

Sendo assim, é perceptível que a heterogeneidade das mutações genéticas torna difícil uma padronização genômica que consiga estimar qual tem maior probabilidade de estar associada com o CAI. Nesse contexto, devido a essa variedade de alterações, pode-se inferir que o CAI está associado a alterações genéticas variadas, sendo importante uma triagem clínica, com investigação familiar, além de uma possível análise genética caso haja suspeita de síndromes de maneira concomitante ainda sem diagnóstico.

Apesar da maioria dos CAI serem diagnosticados de maneira ocasional, uma das mais importantes indicações para a intervenção cirúrgica é a ruptura do cisto, tendo em vista que está associado a sinais de aumento da pressão intracraniana. Dessa forma, qualquer mecanismo que consiga prever fatores que indiquem para um diagnóstico

precoce de cisto aracnoide assintomático pode favorecer no manejo nos casos de ruptura, visto que o rompimento pode estar associado inclusive a pequenos traumas ou até mesmo de maneira espontânea, podendo gerar hemorragia intracística, hematoma subdural crônico ou agudo ou higroma (Beltagy; Enayet, 2022). Assim, o protocolo de triagem de CAIs proposto pelo presente trabalho contribui para a literatura na medida em que permite o diagnóstico e o manejo adequado e precoce dessa condição que poderia permanecer não diagnosticada até que um insulto ocorresse e ocasionasse complicações maiores como hemorragia intracraniana, hipertensão intracraniana, entre outras. Apesar da abrangência variada das síndromes, das alterações genéticas e da sintomatologia associada com o CAI, existem sinais preditores de alterações do parênquima cerebral em pacientes portadores de CAI. Dentre eles, destacam-se o histórico familiar positivo, a comorbidade com doenças genéticas, a presença de sintomas neurológicos associados e a consanguinidade. Dessa forma, pode-se fazer uma sugestão sobre um modelo de triagem inicial por um fluxograma para diagnosticar, acompanhar e conduzir pacientes que possuem maior chance de apresentar CAI.

Caso o paciente apresente cefaleia, náuseas, vômitos, perímetro cefálico aumentado, história de convulsão, sendo descartados outros diagnósticos diferenciais que justifiquem ou com refratariedade apesar da terapia inicial, a investigação deve prosseguir para solicitação de exame de imagem com contraste, seja a Tomografia Computadorizada (TC) ou a Ressonância Magnética (RM) (Beltagy; Enayet, 2022).

Se houver a presença de déficits neurológicos, sobretudo alterações na topografia dos pares cranianos, presença de distúrbios motores, sensitivos ou de linguagem, de maneira relatada ou encontrada no exame físico, deve-se considerar também a solicitação de exames de imagem, independentemente da presença dos sintomas neurológicos iniciais relatados. Se o CAI estiver presente na TC ou RM, a investigação genética é recomendada caso haja membros da família com as características clínicas citadas, através de exames de painel genético ou exoma. Essa pesquisa genética não é obrigatória em casos em que não há histórico familiar ou sintomatologia, visto que os cistos ocorrem também de maneira esporádica em sua maioria (Qureshi, 2022; Öcal, 2023).

Contudo, é imprescindível avaliar de maneira concomitante se há a presença de síndrome genética, de neurocirurgia prévia ou de dismorfismo no exame físico de algum familiar de primeiro grau desse primeiro paciente sintomático, visto estudos que indicam que cerca de 88% dos pacientes com cisto aracnoide intracraniano não apresentam

sintomas (Jafrani *et al.*, 2019). Outro fator que corrobora com a investigação clínica e genética concomitante desses familiares de pacientes com CAI é a possibilidade de síndromes genéticas entre membros de uma mesma família apresentarem uma penetrância variada de CAI, sendo esse indivíduo primário diagnosticado com CAI o paciente índice para o diagnóstico completo da síndrome genética na família.

Sendo assim, devido a importância do diagnóstico precoce em pacientes assintomáticos, é recomendável o acompanhamento conjunto de familiares de primeiro grau de pacientes que apresentem CAI. Isso é imprescindível a fim de evitar possíveis complicações decorrentes de traumatismo craniano, inclusive em traumas leves (Jafrani *et al.*, 2019). É orientado o acompanhamento sintomatológico e neuropsicológico desses familiares, podendo ser realizado inclusive na mesma consulta que o paciente com CAI, visto que os sintomas podem iniciar tanto na fase pediátrica quanto adulta, além de estudos que associam a potencial relação do CAI com pacientes do espectro autista ou atraso neuropsicológico. Se houver alterações sob esse aspecto, orienta-se realizar exames de imagem, como tomografia computadorizada ou ressonância magnética. Se as imagens forem positivas, cabe a continuidade da investigação sob o aspecto genético, através de exames de painel genético ou exoma para rastrear possíveis alterações, visto a correlação dos CAI com síndromes genéticas.

Este estudo apresenta limitações inerentes à natureza da revisão bibliográfica. Embora critérios de inclusão e exclusão rigorosos tenham sido aplicados, alguns artigos incluídos na análise não abordavam diretamente os cistos aracnoides intracranianos, mas sim aspectos genéticos ou síndromes associadas a essas condições. Além disso, alguns estudos mencionavam apenas a presença de cistos aracnoides, sem detalhar sintomas ou outras características clínicas relevantes. Essa heterogeneidade na literatura pode ter impactado os resultados da revisão integrativa e a construção da tabela de dados deste estudo, ressaltando a importância de uma abordagem cuidadosa na interpretação e aplicação dos achados encontrados.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão integrativa realizada revelou a complexidade e diversidade das síndromes genéticas associadas aos cistos aracnoides intracranianos, sublinhando a importância da investigação genética nesses pacientes. Os dados analisados destacaram que uma proporção significativa de pacientes pediátricos com cistos aracnoides apresenta distúrbios genéticos ou histórico familiar positivo para essas condições. Também foi observado o desafio no diagnóstico precoce desses cistos devido à variedade de sintomas e à sua natureza muitas vezes assintomática.

Assim, o método de triagem familiar proposto neste estudo emerge como uma ferramenta valiosa para orientar a investigação clínica e genética de pacientes e familiares suscetíveis a cistos aracnoides intracranianos. Esse método pode facilitar a detecção precoce dessas condições e permitir a implementação de medidas preventivas e tratamentos adequados. No entanto, é crucial ressaltar que ainda existem lacunas no conhecimento sobre os mecanismos genéticos subjacentes aos cistos aracnoides intracranianos, assim como na eficácia do método de triagem proposto. Portanto, são necessárias mais pesquisas para esclarecer essas questões e aprimorar as estratégias de diagnóstico e manejo dessas condições.

Em última análise, espera-se que este estudo contribua para uma melhor compreensão dos cistos aracnoides intracranianos e para o desenvolvimento de abordagens mais eficazes para sua detecção precoce e tratamento, visando melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida desses pacientes e suas famílias.

REFERÊNCIAS

- AIBA, T. *et al.* Intracranial cavernous malformations and skin angiomas associated with middle fossa arachnoid cyst: A report of three cases. **Surgical Neurology**, [s. l.], v. 43, n. 1, p. 31–34, 1995.
- ALEHAN, F. K.; GÜRAKAN, B.; AĞILDERE, M. Familial Arachnoid Cysts in Association With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. **Pediatrics**, [s. l.], v. 110, n. 1, p. e13–e13, 2002.
- AL-HOLOU, W. N. *et al.* Prevalence and natural history of arachnoid cysts in children: Clinical article. **Journal of Neurosurgery: Pediatrics**, [s. l.], v. 5, n. 6, p. 578–585, 2010.
- ARRIOLA, G.; CASTRO, P. D.; VERDÚ, A. Familial Arachnoid Cysts. **Pediatric Neurology**, [s. l.], v. 33, n. 2, p. 146–148, 2005.
- ASHRAFI, M. R. *et al.* Clinical and Molecular Findings of Autosomal Recessive Spastic Ataxia of Charlevoix Saguenay: an Iranian Case Series Expanding the Genetic and Neuroimaging Spectra. **The Cerebellum**, [s. l.], v. 22, n. 4, p. 640–650, 2022.
- BELTAGY, M. A. E.; ENAYET, A. E. R. Surgical indications in pediatric arachnoid cysts. **Child's Nervous System**, [s. l.], v. 39, n. 1, p. 87–92, 2023.
- BILGUVAR, K. *et al.* The syndrome of pachygyria, mental retardation, and arachnoid cysts maps to 11p15. **American Journal of Medical Genetics Part A**, [s. l.], v. 149A, n. 11, p. 2569–2572, 2009.
- BLAUEN, A. *et al.* Chudley-McCullough Syndrome: A Recognizable Clinical Entity Characterized by Deafness and Typical Brain Malformations. **Journal of Child Neurology**, [s. l.], v. 36, n. 2, p. 152–158, 2021.
- BOGLIŞ, A. *et al.* Exon 21 deletion in the OPHN1 gene in a family with syndromic X-linked intellectual disability: Case report. **Medicine**, [s. l.], v. 99, n. 33, p. e21632, 2020.
- BORONAT, S. *et al.* Arachnoid cysts in tuberous sclerosis complex. **Brain and Development**, [s. l.], v. 36, n. 9, p. 801–806, 2014.
- CAPELLI, I. *et al.* MR Brain Screening in ADPKD Patients: To Screen or not to Screen? **Clinical Neuroradiology**, [s. l.], v. 32, n. 1, p. 69–78, 2022.
- CUNY, M. L. *et al.* Neuropsychological improvement after posterior fossa arachnoid cyst drainage. **Child's Nervous System**, [s. l.], v. 33, n. 1, p. 135–141, 2017.
- DEĞERLIYURT, A. *et al.* A new family with autosomal dominant porencephaly with a novel Col4A1 mutation. Are arachnoid cysts related to Col4A1 mutations? **Genetic Counseling (Geneva, Switzerland)**, [s. l.], v. 23, n. 2, p. 185–193, 2012.
- DOHERTY, D. *et al.* GPSM2 Mutations Cause the Brain Malformations and Hearing Loss in Chudley-McCullough Syndrome. **The American Journal of Human Genetics**, [s. l.], v. 90, n. 6, p. 1088–1093, 2012.

DUDAKOVA, L. *et al.* Novel disease-causing variants and phenotypic features of X-linked megalocornea. **Acta Ophthalmologica**, [s. l.], v. 100, n. 4, p. 431–439, 2022.

FERLINI, A. *et al.* Hydrocephalus, skeletal anomalies, and mental disturbances in a mother and three daughters: A new syndrome. **American Journal of Medical Genetics**, [s. l.], v. 59, n. 4, p. 506–511, 1995.

FUREY, C. G. *et al.* Xp22.2 Chromosomal Duplication in Familial Intracranial ArachnoidCyst. **JAMA Neurology**, [s. l.], v. 74, n. 12, p. 1503, 2017.

GALASSI, E. *et al.* Ct scan and metrizamide CT cisternography in arachnoid cysts of the middle cranial fossa: Classification and pathophysiological aspects. **Surgical Neurology**, [s.l.], v. 17, n. 5, p. 363–369, 1982.

GODFREY D PEARLSON MD *et al.* MRI brain changes in subjects with Down syndrome with and without dementia. **Developmental Medicine & Child Neurology**, [s. l.], v. 40, n. 5, p. 326–334, 1998.

GRIPP, K. W. *et al.* A novel rasopathy caused by recurrent de novo missense mutations in *PPP1CB* closely resembles Noonan syndrome with loose anagen hair. **American Journal of Medical Genetics Part A**, [s. l.], v. 170, n. 9, p. 2237–2247, 2016.

GUZEL, A. *et al.* Apparently novel genetic syndrome of pachygyria, mental retardation, seizure, and arachnoid cysts. **American Journal of Medical Genetics Part A**, [s. l.], v. 143A, n. 7, p. 672–677, 2007.

HANDA, J.; OKAMOTO, K.; SATO, M. Arachnoid cyst of the middle cranial fossa: Report of bilateral cysts in siblings. **Surgical Neurology**, [s. l.], v. 16, n. 2, p. 127–130, 1981.

HELLAND, C. A.; WESTER, K. MONOZYGOTIC TWINS WITH MIRROR IMAGE CYSTS: INDICATION OF A GENETIC MECHANISM IN ARACHNOID CYSTS? **Neurology**, [s. l.], v. 69, n. 1, p. 110–111, 2007.

JADEJA, K. J.; GREWAL, R. P. Familial arachnoid cysts associated with oculopharyngeal muscular dystrophy. **Journal of Clinical Neuroscience**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 125–127, 2003.

JAFRANI, R. *et al.* Intracranial arachnoid cysts: Pediatric neurosurgery update. **Surgical Neurology International**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 15, 2019.

JAMJOOM, Z. A. B. *et al.* Bilateral arachnoid cysts of the sylvian region in female siblings with glutaric aciduria type I: Report of two cases. **Journal of Neurosurgery**, [s. l.], v. 82, n.6, p. 1078–1081, 1995.

KOENIGSTEIN, K. *et al.* Chudley–McCullough Syndrome: Variable Clinical Picture in Twins with a Novel GPSM2 Mutation. **Neuropediatrics**, [s. l.], v. 47, n. 03, p. 197–201, 2016.

- KOSHO, T. *et al.* Clinical correlations of mutations affecting six components of the SWI / SNF complex: Detailed description of 21 patients and a review of the literature. **American Journal of Medical Genetics Part A**, [s. l.], v. 161, n. 6, p. 1221–1237, 2013.
- KURT, S. *et al.* Atypical Features in a Large Turkish Family Affected with Friedreich Ataxia. **Case Reports in Neurological Medicine**, [s. l.], v. 2016, p. 1–7, 2016.
- LEE, C. *et al.* The mucopolysaccharidoses: characterization by cranial MR imaging. **AJNR. American journal of neuroradiology**, [s. l.], v. 14, n. 6, p. 1285–1292, 1993.
- MARINELLA, G. *et al.* Further characterization of NFIB - associated phenotypes: Report of two new individuals. **American Journal of Medical Genetics Part A**, [s. l.], v. 191, n. 2, p. 540–545, 2023.
- MARTÍNEZ-LAGE, J. F. *et al.* Macrocephaly, dystonia, and bilateral temporal arachnoid cysts: glutaric aciduria type 1. **Child's Nervous System**, [s. l.], v. 10, n. 3, p. 198–203, 1994.
- MCNIVEN, V. *et al.* NID1 variant associated with occipital cephaloceles in a family expressing a spectrum of phenotypes. **American Journal of Medical Genetics Part A**, [s. l.], v. 179, n. 5, p. 837–841, 2019.
- ÖCAL, E. Understanding intracranial arachnoid cysts: a review of etiology, pathogenesis, and epidemiology. **Child's Nervous System**, [s. l.], v. 39, n. 1, p. 73–78, 2023.
- OERMANN, M. H.; KNAFL, K. A. Strategies for completing a successful integrative review. **Nurse Author & Editor**, [s. l.], v. 31, n. 3–4, p. 65–68, 2021.
- ORLACCHIO, A. *et al.* A new *SPG4* mutation in a variant form of spastic paraplegia with congenital arachnoid cysts. **Neurology**, [s. l.], v. 62, n. 10, p. 1875–1878, 2004.
- POMERANZ, S. *et al.* Familial intracranial arachnoid cysts. **Child's Nervous System**, [s. l.], v. 7, n. 2, 1991. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/BF00247865>. Acesso em: 11jul. 2024.
- QIN, X. *et al.* Familial arachnoid cysts: a review of 35 families. **Child's Nervous System**, [s. l.], v. 35, n. 4, p. 607–612, 2019.
- QURESHI, H. M. *et al.* Familial and syndromic forms of arachnoid cyst implicate genetic factors in disease pathogenesis. **Cerebral Cortex**, [s. l.], v. 33, n. 6, p. 3012–3025, 2023.
- REIS, L. M. *et al.* Axenfeld-Rieger syndrome: more than meets the eye. **Journal of Medical Genetics**, [s. l.], v. 60, n. 4, p. 368–379, 2023.
- RILEY, R. D. *et al.* A guide to systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies. **BMJ**, [s. l.], p. k4597, 2019.
- ROBSON, E. A. *et al.* Hydrocephalus and diffuse choroid plexus hyperplasia in primary ciliary dyskinesia-related MCIDAS mutation. **Neurology Genetics**, [s. l.], v. 6, n. 4, p.

e482,2020.

SAFFARI, A. *et al.* The clinical and genetic spectrum of autosomal-recessive *TOR1A* -related disorders. **Brain**, [s. l.], v. 146, n. 8, p. 3273–3288, 2023.

SCHIEVINK, W. I. *et al.* Intracranial cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. **Journal of Neurosurgery**, [s. l.], v. 83, n. 6, p. 1004–1007, 1995.

SCHOCH, K. *et al.* A Recurrent De Novo Variant in *NACC1* Causes a Syndrome Characterized by Infantile Epilepsy, Cataracts, and Profound Developmental Delay. **The American Journal of Human Genetics**, [s. l.], v. 100, n. 2, p. 343–351, 2017.

SENER, R. N. Coexistence of schizencephaly and middle cranial fossa arachnoid cyst: a report of two patients. **European Radiology**, [s. l.], v. 7, n. 3, p. 409–411, 1997.

SHANG, L. *et al.* Mutations in *ARID2* are associated with intellectual disabilities. **neurogenetics**, [s. l.], v. 16, n. 4, p. 307–314, 2015.

SINHA, S.; BROWN, J. I. M. Familial posterior fossa arachnoid cyst. **Child's Nervous System**, [s. l.], v. 20, n. 2, p. 100–103, 2004.

SLEVEN, H. *et al.* De Novo Mutations in *EBF3* Cause a Neurodevelopmental Syndrome. **The American Journal of Human Genetics**, [s. l.], v. 100, n. 1, p. 138–150, 2017.

SOUZA, M. T. D.; SILVA, M. D. D.; CARVALHO, R. D. Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein (São Paulo)**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 102–106, 2010.

SUZUKI, H. *et al.* Retrocerebellar arachnoid cysts in siblings with mental retardation and undescended testis. **Brain and Development**, [s. l.], v. 24, n. 5, p. 310–313, 2002.

TAKENOUCHI, T.; OKUNO, H.; KOSAKI, K. Kosaki overgrowth syndrome: A newly identified entity caused by pathogenic variants in platelet-derived growth factor receptor-beta. **American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics**, [s. l.], v. 181, n. 4, p. 650–657, 2019.

THYEN, U. *et al.* Acrocallosal Syndrome: Association with Cystic Malformation of the Brain and Neurodevelopmental Aspects. **Neuropediatrics**, [s. l.], v. 23, n. 06, p. 292–296, 1992.

WANG, Y. *et al.* Familial intracranial arachnoid cysts with a missense mutation (c.2576C >T) in *RERE*: A case report. **Medicine**, [s. l.], v. 97, n. 50, p. e13665, 2018a.

WANG, Y. *et al.* Familial intracranial arachnoid cysts with a missense mutation (c.2576C >T) in *RERE*: A case report. **Medicine**, [s. l.], v. 97, n. 50, p. e13665, 2018b.

WESTER, K. Peculiarities of Intracranial Arachnoid Cysts: Location, Sidedness, and Sex Distribution in 126 Consecutive Patients. **Neurosurgery**, [s. l.], v. 45, n. 4, p. 775–779, 1999.

WILSON, W. G. *et al.* Arachnoid cysts in a brother and sister. **Journal of Medical**

Genetics, [s. l.], v. 25, n. 10, p. 714–715, 1988.

WINCZEWSKA-WIKTOR, A. *et al.* A de novo CTNNB1 nonsense mutation associated with syndromic atypical hyperekplexia, microcephaly and intellectual disability: a case report. **BMC Neurology**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 35, 2016.

WU, W.-J.; SUN, S.-Z.; LI, B.-G. Congenital muscular dystrophy caused by *beta1,3-N-acetylgalactosaminyltransferase 2* gene mutation: Two case reports. **World Journal of Clinical Cases**, [s. l.], v. 10, n. 3, p. 1056–1066, 2022.

ZEEGERS, M. *et al.* Radiological findings in autistic and developmentally delayed children. **Brain and Development**, [s. l.], v. 28, n. 8, p. 495–499, 2006.

ZHANG, X.; LUO, Q. Clinical and laboratory analysis of late-onset glutaric aciduria type I (GA-I) in Uighur: A report of two cases. **Experimental and Therapeutic Medicine**, [s. l.], v.13, n. 2, p. 560–566, 2017.

ZHENG, H. *et al.* Expansion of the mutation spectrum and phenotype of USP7-related neurodevelopmental disorder. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, [s. l.], v. 15, p. 970649, 2022.

ZHOU, J.-Y. *et al.* Mirror-Image Arachnoid Cysts in a Pair of Monozygotic Twins: A Case Report and Review of the Literature. **International Journal of Medical Sciences**, [s. l.], v. 8, n. 5, p. 402–405, 2011.