

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

FACULDADE DE MEDICINA

LUIZ EDUARDO LIMA AGUIAR

NEUROPATIAS HEREDITÁRIAS

MACEIÓ
2023

LUIZ EDUARDO LIMA AGUIAR

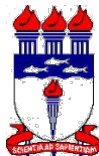
NEUROPATIAS HEREDIÁRIAS

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à coordenação do curso de
Medicina da Universidade Federal de
Alagoas.

Orientador: Júlio César Claudino dos
Santos.

MACEIÓ

2023



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE MEDICINA

DECLARAÇÃO

Declaro para os devidos fins que o discente Luiz Eduardo Lima Aguiar (matrícula número: 18110610), cumpriu todas as exigências para a realização do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), conforme “Normas para Produção do TCC”, aprovadas pelo colegiado do curso em 24 de julho de 2019. O TCC realizado pela discente acima, concluído em 29/09/2022, intitula-se: Neuropatias Hereditárias, que faz parte do livro Princípios da Neurogenética

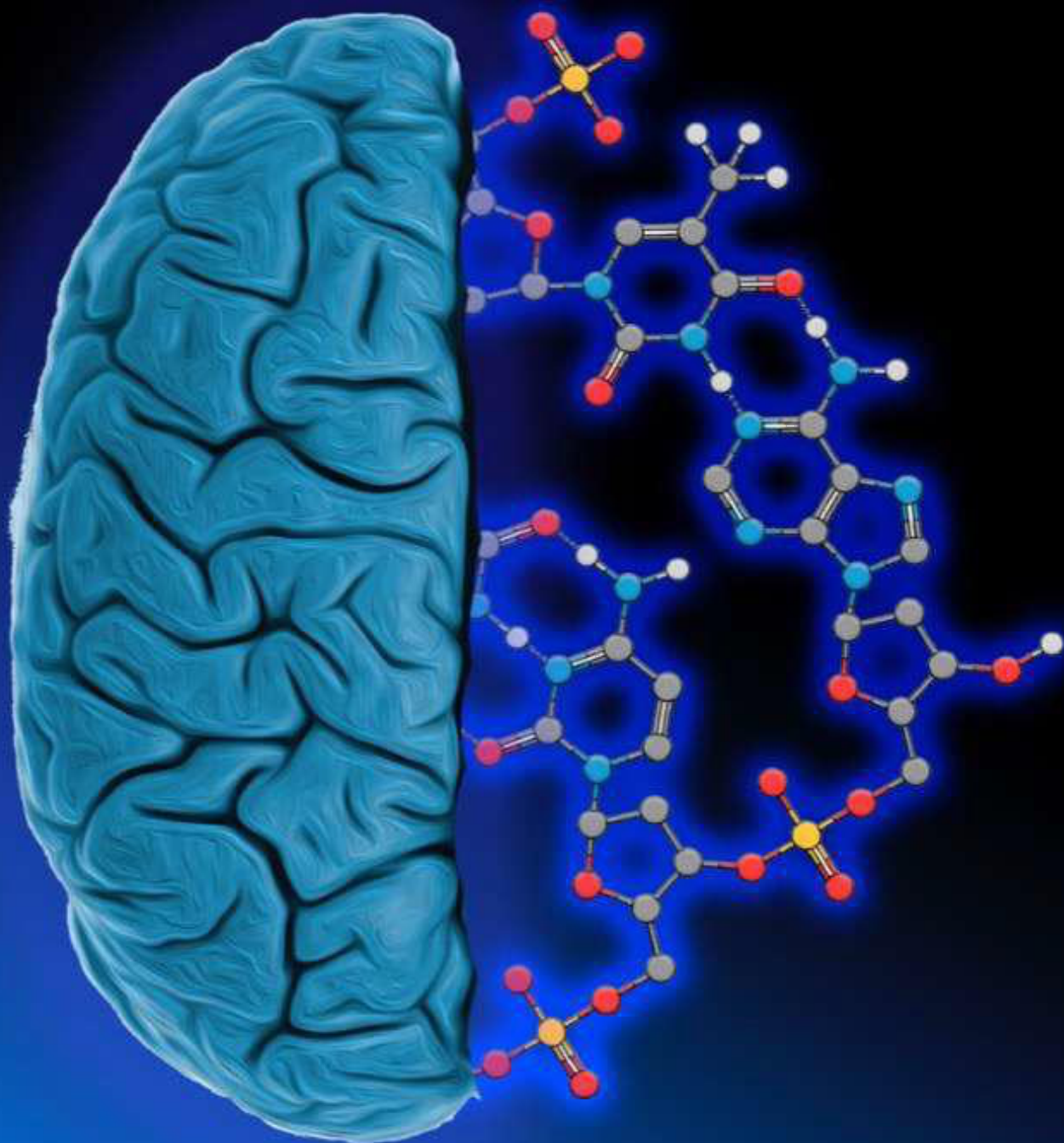
Maceió, 31 de Maio de 2023.

Prof. Dr. Reginaldo José Petrolí

Coordenador de Trabalho de Conclusão de Curso
Faculdade de Medicina - FAMED/UFAL.

Manual de Neurogenética

Um Guia de Bolso



Júlio C.C Santos

Leandro Freitas Oliveira

Princípios de Neurogenética - Um Guia Prático de Pesquisa
©2022 Copyright by EdUnichristus TODOS OS DIREITOS
RESERVADOS
EdUnichristus

Nenhuma parte deste livro poderá ser reproduzida total ou parcialmente, sem autorização prévia por escrito do(s) autor(es), sejam quais forem os meios empregados: xerográficos, fotográficos, mecânicos, eletrônicos, gravação ou quaisquer outros. A violação dos direitos autorais é crime estabelecido na Lei nº 9.610 de 19/02/1998 e punido pelo artigo 184 do Código Penal.

Capa e imagens

Os Autores

Ficha catalográfica elaborada por Daniele Larade Queiro Carvalho - Bibliotecária - CRB-13_7:5

S237p Santos, Julio Cesar Claudino dos.
Princípios de Neurogenética: um guia prático de pesquisa
/ Julio Cesar Claudino dos Santos, Leandro Freitas Oliveira. - Fortaleza:
EdUnichristus, 2022.
15x21
212.p.: il.; color.

ISBN 978-65-89839-23-1

1. Neurogenética. 2. Pesquisa. 3. Ensino. I. Oliveira, Leandro Freitas. II. Título.

COD 616.8

Editora

Editora Universitária Unichristus - EdUnichristus
Rua João Adolfo Gurgel, 133, Cocô, Setor: Biblioteca, CEP 60192-345, Fortaleza-CE Telefone: (85) 3265-8180
www.unichristus.edu.br - E-mail: editora02@unichristus.edu.br

Impressão

Grafica e Editora LCRLtda.
Rua Israel Bezerra, 633, Dionísio Torres, CEP 60135-460, Fortaleza-CE Telefone: 85 3105.7900-
Fax: 85 3272.6069

www.graficalcr.com.br - E-mail: atendimento01@graficalcr.com.br

Capítulo 8

Neuropatias Hereditárias

As neuropatias hereditárias constituem um conjunto de doenças com clínica e etiologia genética diversas com acometimento neurológico de caráter degenerativo e congênito, afetando, principalmente, os nervos periféricos motores e autonômicos. As neuropatias podem ser classificadas em neuropatias motoras, quando há somente o acometimento de neurônios eferentes; neuropatias sensitivas, nas quais há o acometimento de neurônios aferentes e autonômicos; e neuropatias sensitivas e motoras, em que há concomitância entre os tipos de neurônios acometidos.

A apresentação clínica é caracterizada por fraqueza muscular progressiva, atrofia muscular e distúrbios sensoriais. O quadro pode, ainda, acompanhar dor neuropática, deformidades ósseas, surdez, déficit cognitivo, tremores, discurso prejudicado e disfagia, distúrbios respiratórios e alterações estruturais do sistema nervoso central.

Mais de 100 genes já foram identificados e associados à patogênese das neuropatias, cujas alterações podem ser herdadas de forma dominante, recessiva, ou, ainda, ligada ao X.

A prevalência das neuropatias hereditárias é estimada em 1:2500, o que corresponderia a cerca de 84 mil indivíduos no território brasileiro. Nesse contexto, demonstra-se, cada vez mais, a necessidade de implementar medidas de acolhimento e de atendimento genético a essa população.

Doença de Charcot-Marie-Tooth

Contexto

Há três tipos principais de neuropatias sensitivas e motoras, predominantemente de fibras grossas. Os tipos 1 e 2 são os mais comuns e apresentam caráter autossômico dominante, consistindo em variações da Doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT), ou atrofia muscular fibular, doença caracterizada por perda de força e atrofia, principalmente nos músculos fibulares e distais das pernas. A prevalência da CMT no mundo é de 1:2500, o que indica uma média de 83 mil portadores da doença no Brasil. É comum que os pacientes apresentem história familiar de neuropatia e história natural variável, incluindo desde quadros assintomáticos/abrandados até acometimentos mais severos.

Características clínicas

Os sintomas da CMT tipo I, ou Neuropatia Desmielinizante Periférica Primária, decorrem da desmielinização segmentar e consequente comprometimento da velocidade de condução nervosa (<35 m/s). A neuropatia motora é distal e simétrica, apresentando-se na infância com queda do pé e atrofia lenta e progressiva da musculatura distal (pernas de cegonha). Com a evolução da doença, ocorre

comprometimento da musculatura intrínseca das mãos. A sensibilidade vibratória, dolorosa e térmica diminui em padrão de bota e luva. Há, também, ausência dos reflexos tendinosos profundos. Portadores menos afetados podem apresentar arcos podais elevados e/ou dedos em martelo como únicos achados. A desmielinização segmentar promove redução na velocidade de condução nervosa e prolongamento das latências distais. Os nervos periféricos aumentados pela constante remielinização podem ser visíveis à palpação.

A CMT tipo II é resultado da degeneração axônica do tipo walleriana. Nesse caso, não há envolvimento de processo desmielinizante. Sua gama de sintomas apresenta extensas similaridades à da CMT tipo I, sendo, muitas vezes, impossível realizar a sua distinção unicamente à luz da observação clínica. Entretanto, na CMT tipo II, a velocidade de condução do impulso nervoso tende a se manter $> 45\text{m/s}$, e a doença tende a evoluir mais lentamente, com a fraqueza desenvolvendo-se em um momento mais posterior. Os pacientes apresentam condução nervosa relativamente normal junto a potenciais de nervos sensoriais de baixa amplitude e a potenciais de ação muscular compostos. A CMT tipo II costuma ser menos incapacitante que a variante tipo I.

A CMT Intermediária Dominante (ID) é definida pela velocidade de condução nervosa entre 35 e 45 m/s. Os achados clínicos e as repercussões na qualidade de vida do paciente são mistos e variáveis.

A CMT tipo IV, por sua vez, inclui diversos sintomas típicos da CMT tipo I e II. Os sintomas iniciam na infância e, ao contrário dos outros tipos, sua herança tem, invariavelmente, caráter autossômico recessivo.

A CMT ligada ao X apresenta quadro condizente com as CMTs tipo I e tipo II. No entanto, como se encontra associada ao cromossomo X, os sintomas costumam atingir com mais severidade os indivíduos do sexo masculino, enquanto pacientes do sexo feminino apresentam quadros mais leves, ou mesmo assintomáticos.

Anteriormente classificada como CMT tipo III, a Neuropatia Intersticial Hipertrófica, ou Neuropatia de Dejerine-Sottas (NDS), configura-se como uma entidade à parte que pode apresentar caráter autossômico dominante ou recessivo. Mais rara, os sintomas iniciam na infância com perda progressiva de força e sensibilidade, acompanhada de ausência de reflexos tendinosos profundos. Embora inicialmente semelhante à CMT, a fraqueza motora evolui mais rapidamente, e análises neurofisiológicas revelam redução severa da velocidade de condução nervosa (até $<10\text{ m/s}$). A constante desmielinização e remielinização provoca aumento dos nervos periféricos e presença dos característicos bulbos de cebola, detectados por meio de biópsia. Proteínas do líquido cefalorraquidiano também podem-se mostrar elevadas. Os achados são mais proeminentes e incapacitantes do que na CMT.

O diagnóstico dos diferentes fenótipos de CMT baseia-se na avaliação do quadro clínico e do exame físico neurológico que identificam a distribuição característica da perda de força motora, deformidades

dos pés e história familiar. O envolvimento marcante do SNC torna a CMT menos provável. Certas características são consistentes com a doença e, de fato, podem até ajudar a orientar o teste genético molecular. Apesar de consistir, predominantemente, em uma neuropatia periférica, alguns achados menos comuns da CMT são a perda auditiva neurosensorial (5% dos pacientes), a pupila de Adie (quase patognomônica para a mutação **Thr124Met** em **MPZ**), oftalmoparesia, fraqueza facial, paralisia das cordas vocais e sinais bulbares (refletem envolvimento de nervos cranianos, comum em mutações **EGR2**), hiperqueratose e o glaucoma juvenil (mutações nos genes **NEFL** e **MTMR13**), respectivamente. A escoliose está presente em 20% dos casos e é um fenômeno secundário causado pela fraqueza neuromuscular. Exames complementares, como a eletroneuromiografia, são utilizados para detecção e determinação de reduções expressivas na velocidade de condução do impulso nervoso. A análise genética também oferece grande auxílio na confirmação diagnóstica de quadros inconclusivos.

O tratamento é de suporte e pode envolver desde o uso de aparelhos para a correção da queda do pé, até a realização de cirurgias ortopédicas. A fisioterapia e a terapia ocupacional também são úteis para a manutenção do fortalecimento muscular e da saúde mental do paciente, respectivamente.

Principais Genes Associados

A principal alteração da qual deriva a CMT tipo 1 é uma duplicação, ou mutação com ganho de função no gene da proteína mielínica periférica 22 (PMP22), localizada no braço curto do cromossomo 17. A PMP22 é primordial para a atividade das células de Schwann, e alterações em sua estrutura ou funcionamento podem gerar problemas na mielinização das fibras, comprometendo a condução do impulso nervoso.

A CMT tipo II resulta, principalmente, de mutações no gene mitocondrial MFN2 que codifica a proteína mitofusina-2, uma GTPase acoplada à membrana externa da mitocôndria. Nos neurônios, a MFN2 é essencial para o transporte de mitocôndrias ao longo dos prolongamentos axônicos, por meio da interação com proteínas motoras. Além disso, a MFN está envolvida na modulação de vias, como a progressão do ciclo celular, autofagia e apoptose. A CMT ID também é associada a alterações no gene MFN2.

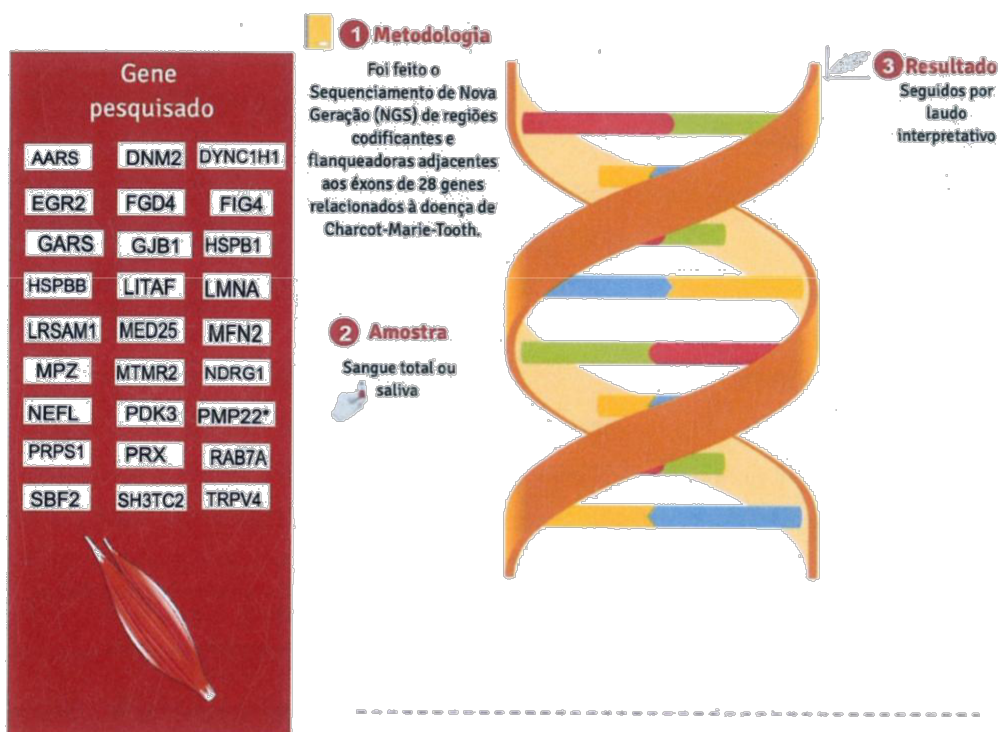
Mutações no gene GDAP1 têm sido associadas à patogênese da CMT IV. A proteína GDAP1 está relacionada à diferenciação induzida por gangliosídeos, desempenhando um importante papel na via de transdução de sinal durante o desenvolvimento neuronal.

Mutações no gene GJB1, por sua vez, culminam na maioria absoluta dos casos de CMT ligada ao X, sendo responsáveis por cerca de 90% dos quadros dessa apresentação. Esse gene codifica a proteína conexina 32 (Cx32), uma proteína transmembrana que faz parte da composição das junções **gap**, regulando a transferência de sinais de comunicação por meio das membranas celulares, principalmente no fígado e no sistema nervoso periférico. As mutações culminam na produção de proteínas com menor meia-vida, número insuficiente ou com ineficácia de funcionamento.

A NDS, por fim, resulta, principalmente, de três mutações que acometem genes codificadores de proteínas essenciais ao funcionamento das células de Schwann: o PMP22, já previamente mencionado; o PRX, que codifica as proteínas L-Periaxina e S-Periaxina (proteínas mielinizantes); e o MPZ, codificador da Proteína Zero da Mielina, a qual constitui o principal componente da bainha de mielina nos nervos periféricos.

Painel Genético

Painel genético para doença de Charcot-Marie-Tooth



*Esse exame não contempla a avaliação de grandes deleções e duplicações do gene PMP22

Figura 8.1. Imagem representativa do painel genético para a doença de Charcot-Marie-Tooth. (Adaptado de Fleury Medicina e Saúde).

Painel genético para doença de Charcot-Marie-Tooth estendido*

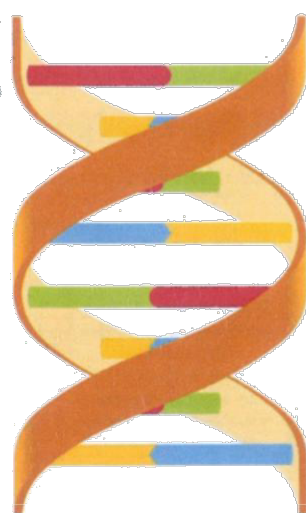
Gene pesquisado		
AARS	AIFM1	ATL1
ATP7A	BSCL2	COX6A1
DHTKD1	DNAJB2	DNM2
DNMT1	DYNC1H1	EGR2
FAM1348	FGD4	FIG4
GAN	GARS	GDAP1
GJB1	GNB4	HINT1
HSPB1	HSPBB	IGHMBP2
IKBKAP	INF2	KIF1A
KIF1B	KIF5A	LITAF
LMNA	LRSAM1	MARS
MED25	MFN2	MPZ
MTMR2	NDRG1	NEFL
NGF	NTRK1	PDK3
PLEKHG5	PMP22**	PRPS1
PRX	RAB7A	REEP1
SBF1	SBF2	SH3TC2
SLCC12A6	SPTLC1	SPTLC2
TRIM2	TRPV4	TTR
WNK1	YARS	

1 Metodologia

Sequenciamento de nova geração (NGS) de todas as regiões codificantes e flanqueadoras adjacentes aos éxons de 59 genes relacionados à doença de Charcot-Marie-Tooth e quadros associados.

2 Amostra

Sangue total ou saliva



3 Resultado

Seguidos por laudo interpretativo

4 Principais indicações

- Confirmação diagnóstica em paciente com quadro clínico sugestivo, especialmente se houver história familiar positiva.
- Auxílio ao diagnóstico diferencial, sobretudo diante de quadros mais complexos ou na presença de sintomas que se sobrepõem entre diversas síndromes.
- Aconselhamento genético da família de indivíduo afetado.

*O painel estendido contempla genes associados à CMT e a outras doenças que cursam com sinais de neuropatia e que configuram importantes diagnósticos diferenciais.

**Esse exame não contempla a avaliação de grandes deleções e duplicações do gene PMP22

Figura 8.2. Imagem representativa do painel genético para a doença de Charcot-Marie-Tooth estendido. (Adaptado de Fleury Medicina e Saúde).

Neuropatias motoras hereditárias

Contexto

As neuropatias motoras hereditárias (NMH) compreendem um grupo de doenças clínicas e geneticamente heterogêneas decorrentes da degeneração de neurônios motores, culminando em fraqueza muscular distal progressiva, sem grande evidência de alterações sensitivas. Estudos de condução nervosa podem revelar axonopatia motora pura, e o teste de eletromiografia indica desnervação crônica segmentar.

A etiologia genética das NHMs é diversa, e vários genes e loci associados já foram descritos, envolvendo herança ligada ao X, herança autossômica dominante e herança autossômica recessiva.

Apresentação clínica

As neuropatias motoras hereditárias apresentam uma vasta gama de padrões e graus de acometimento motor. A apresentação clássica é um déficit motor progressivo amiotrófico distal, que se inicia mais frequentemente nos membros inferiores, associado à arreflexia distal (tipos I, II, III e IV).

A transmissão genética tem caráter autossômico dominante, com raros casos envolvendo recessividade ou ligação ao X. A idade de início é variável. Os primeiros sinais podem aparecer ainda na vida intrauterina, com manifestações mais visíveis na fase adulta. O padrão de sintomas permite uma classificação das apresentações (classificação de Harding):

- NHM tipos I e II (herança autossômica dominante): amiotrofia distal fibulotibial com início nas duas primeiras décadas de vida (as NHMs são diferenciadas com base no padrão de envolvimento genético).
- NHM tipo III (herança autossômica recessiva): amiotrofia distal fibulotibial com início nas duas primeiras décadas de vida e associada à paresia diafragmática.
- NHM tipo IV (herança autossômica recessiva): amiotrofia distal fibulotibial com início nas duas primeiras décadas de vida.
- NHM tipo V: amiotrofia distal com início e predomínio de acometimento dos membros superiores associada à manifestação frequente de sinais piramidais.
- NHM tipo VI (herança autossômica recessiva): amiotrofia distal com início e predomínio de acometimento dos membros superiores associada à paralisia diafragmática e severa insuficiência respiratória. O início dos sintomas ocorre nas duas primeiras décadas de vida.
- NHM tipo VII (herança autossômica dominante): amiotrofia distal com início de acometimento dos membros superiores associada à paralisia de cordas vocais.
- NHM congênita não evolutiva (herança autossômica dominante): amiotrofia distal congênita associada à artrogripose, ausência de evolução e contraturas.
- NHM juvenil com sinais piramidais (herança autossômica dominante): amiotrofia distal com início de acometimento dos membros inferiores associada a sinais piramidais. O início dos sintomas ocorre na primeira década de vida. A progressão do quadro costuma ser mais lenta.
- NHM tipo Jerash (herança autossômica recessiva): amiotrofia distal com início de acometimento dos membros inferiores associada a sinais piramidais precoces. O início dos sintomas ocorre na primeira década de vida.
- CMT espinhal: déficit amiotrófico distal associado a alterações sensitivas sem correlação eletroneurográfica.
- NHM ligada ao X: início de acometimento da musculatura distal de membros inferiores na primeira década de vida. A evolução costuma ser lenta.

Principais Genes Associados

O SLC5A7 codifica uma proteína transportadora de colina, essencial para a síntese de acetilcolina (principal neurotransmissor do sistema nervoso periférico). Em famílias com NHM tipo VIIA, foi identificada, no gene SLC5A7, uma mutação heterozigótica truncada que elimina sequências citosólicas do terminal C, conhecidas por regular o tráfego do transportador. Ensaios de expressão funcional *in vitro* mostraram que a mutação resultou em níveis reduzidos da proteína e, conseqüentemente, do transporte de colina, acometendo a síntese da acetilcolina. Em relação à NHM tipo VIIB, foi encontrada uma mutação pontual no gene DCTN1, que codifica a dinactina, resultando na substituição de um aminoácido serina por glicina na posição 59. A dinactina é uma proteína necessária para o transporte retrógrado de vesículas e organelas mediado por dineína ao longo dos microtúbulos. Estudos *in vitro* demonstraram que a mutação G59S interrompeu a ligação de DCTN1 aos microtúbulos, comprometendo o transporte intracelular.

Em indivíduos de uma família belga acometidos pela NMH distal IIB, foi identificada uma transição 379C-T no exon 2 do gene HSPB1, ocasionando uma substituição arg127-para-trp (R127W), a qual também foi identificada em membros de uma família chinesa com membros afetados por uma variação da doença de Charcot-Marie-Tooth. A análise de haplótipos indicou um efeito fundador. Três portadores da mutação de ambas as famílias, com idades entre 23 e 37 anos, eram assintomáticos, possivelmente refletindo penetrância dependente da idade.

Por fim, em membros afetados de uma família austríaca com NHM tipo VB foi identificada uma mutação no sítio de splice do gene REEP1, resultando em salto do exon 5 e uma proteína mutante sem os resíduos 102-139. A mutação foi encontrada por análise de ligação seguida de sequenciamento do exoma. Os pacientes apresentavam fenótipo de neurônio motor puramente inferior, com fraqueza e atrofia dos músculos intrínsecos da mão e fraqueza e atrofia peroneal mais leves, sem sinais de espasticidade. Postula-se que a perda de função da REEP1 possa causar doença do neurônio motor superior, enquanto mutações de ganho de função possam causar doença do neurônio motor inferior.

Painel genético para Neuropatia Motora Hereditária

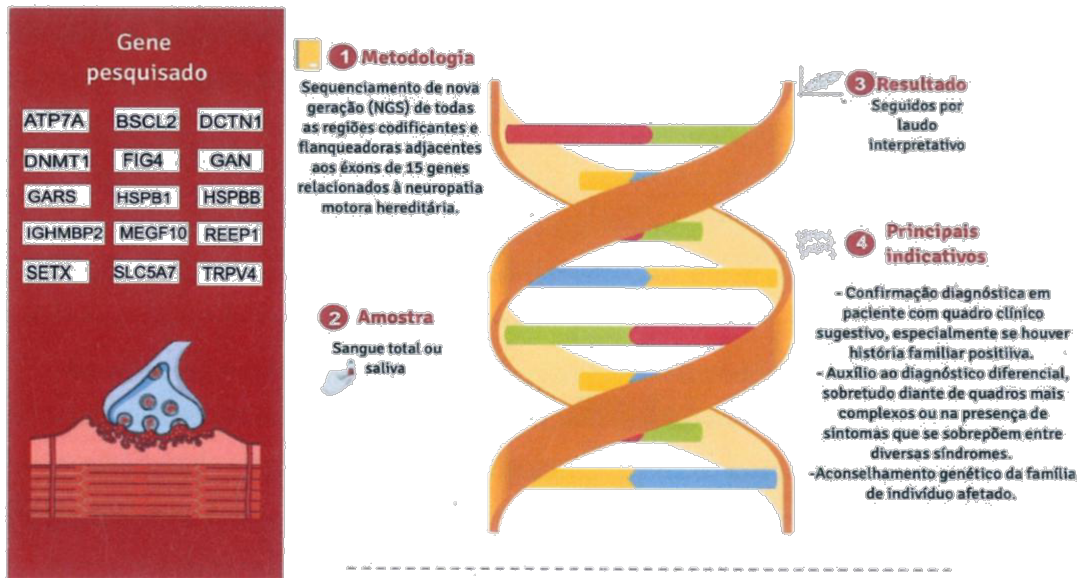
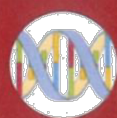


Figura 8.3. Imagem representativa do painel genético para a neuropatia motora hereditária. (Adaptado de Fleury Medicina e Saúde).



Principais genes associados à neuropatias motoras hereditárias



1 Área	2 Locus Cromossômico	3 Tipo de herança
ATP7A	Xq21.1	Ligada ao X
BSC12	11q12.3	AD
DCTN1	2p13.1	AD
GARS	7p14.3	AD
HSPB1	7p14.3	AD
HSPBB	12.q24.23	AD
IGHMBP2	11Q13.3	AR
REEP1	6q21	AD
SLC5A7	2p12.3	AD
TRPV4	12q24.11	AD

AD: autossômica dominante,
AR: autossômica recessiva.

Figura 8.4. Imagem representativa dos principais genes associados às neuropatias motoras hereditárias. (Adaptado de Fleury Medicina e Saúde).

Neuropatias Sensitivas Hereditárias

Contexto

As neuropatias sensitivas hereditárias (NSH) envolvem o acometimento predominante de fibras finas, ocasionando, portanto, sintomas essencialmente sensitivos. Essas neuropatias costumam ser mais raras, e a perda da sensação dolorosa pode ser a principal manifestação, com fraturas e lesões subsequentes derivadas da perda da sensibilidade. Dependendo da forma de apresentação, manifestações autonômicas, como arritmias cardíacas, indigestão e anidrose, podem complicar o quadro. Paradoxalmente, outras manifestações podem incluir hiperalgesia e sensação periódica de queimação. Devido à sua raridade, a prevalência dessas desordens ainda não foi plenamente estabelecida.

Apresentações clínicas

Os sintomas são relacionados à percepção da sensibilidade periférica do indivíduo, com predominância de hipoestesia e anestesia térmicas e dolorosas, bem como funcionamento irregular de órgãos

autônomos. A principal complicação é a mutilação podal decorrente da insensibilidade à dor, ocasionando alto risco de infecção e osteomielite.

A forma mais comum do quadro é a neuropatia autonômica e sensitiva hereditária tipo 1, ou Coreia Fibrilar de Morvan, síndrome rara que envolve hiperexcitação de nervos periféricos, instabilidade autonômica e encefalopatia, frequentemente associados a imunocomplexos de autoanticorpos contra canais de potássio dependentes de voltagem. A síndrome é mais frequente em homens na razão 19:1. Sintomas comuns envolvem insônia, hiperidrose, disautonomia, mioquímia e alucinações. Autoanticorpos contra canais de potássio dependentes de voltagem são encontrados em metade dos pacientes. Eletromiografia demonstra atividade muscular contínua e/ou repetitiva na forma de fasciculações decorrentes de múltiplas descargas miotônicas.

O tratamento consiste em terapia anticonvulsivante, timentomia, imunossupressão, imunoglobulina humana intravenosa e transferência de plasma, intervenção que demonstrou a maior efetividade, especialmente quando associado à imunossupressão.

Principais Genes Associados

O gene SPTLC1 está implicado como o principal envolvido na patogênese da neuropatia autonômica e sensitiva hereditária tipo I. Em membros de uma família afetada pela doença, foi identificada uma transição heterozigótica no exon 5 do gene SPTLC1, resultando em uma substituição de cys133-para-tyr (C133Y), o que acarretou perda de função da proteína. Em relação ao gene SPTLC2, foram identificadas, em pacientes não relacionados acometidos por neuropatia hereditária sensorial e autonômica tipo IC, três mutações heterozigóticas diferentes. Estudos com leveduras *in vitro* e *in vivo* demonstraram que as mutações causaram perda parcial ou completa da atividade enzimática. Esses genes codificam as duas subunidades da proteína serina palmitoiltransferase, enzima que atua nas primeiras etapas da biossíntese de esfingolipídeos.

Mutações truncadas homozigóticas com perda de função do gene FAM134B foram apontadas em pacientes acometidos pela neuropatia hereditária sensorial e autonômica tipo IIB.

O gene NGF codifica o fator neurotrófico, neuropeptídeo essencial para a regulação do crescimento, manutenção, proliferação e sobrevivência de neurônios. Usando um modelo de herança recessiva, pesquisadores reconheceram uma região de 8,3 Mb no cromossomo 1p13.2-p11.2 compartilhada por indivíduos afetados pela neuropatia hereditária sensorial e autonômica tipo V. A análise dos genes revelou uma mutação na região codificadora do gene NGF que cossegregou com o fenótipo da doença.

Em uma família com neuropatia sensorial hereditária tipo ID, foi detectada uma mutação heterozigótica no gene AT1L1, codificador da proteína atlastina-1. Pesquisadores postularam que um defeito no retículo endoplasmático tubular pode ser a base do distúrbio.

Em uma família consanguínea afegã com neuropatia sensorial hereditária tipo IIC, foi identificada uma mutação truncada homozigótica no gene KIF1A, codificador da proteína transportadora axonal de vesículas sinápticas. A triagem desse gene em 112 pacientes não relacionados acometidos pela doença apontou duas famílias adicionais com a mesma mutação.

Em três pacientes não relacionados com insensibilidade congênita à dor e anidrose (cada um dos quais com pais consanguíneos), foram verificadas uma deleção, uma aberração de sítio de splice e uma mutação missense no domínio da tirosina quinase de NTRK1. Essas descobertas sugeriram, fortemente, que defeitos no gene estão relacionados à patogênese da doença. O NTRK1 é um gene que codifica o receptor neurotrófico da tirosina quinase, atuante como receptor para o NGF. Quando ativada, a proteína estimula o crescimento de axônios e dendritos, promovendo a sobrevivência de neurônios sensoriais e simpáticos na fase embrionária. O sistema NTRK1-GNF apresenta, portanto, um papel crucial no desenvolvimento e na função do sistema de recepção nociceptivo, bem como no estabelecimento da regulação térmica via suor.

Painel genético para Neuropatia sensitiva hereditária

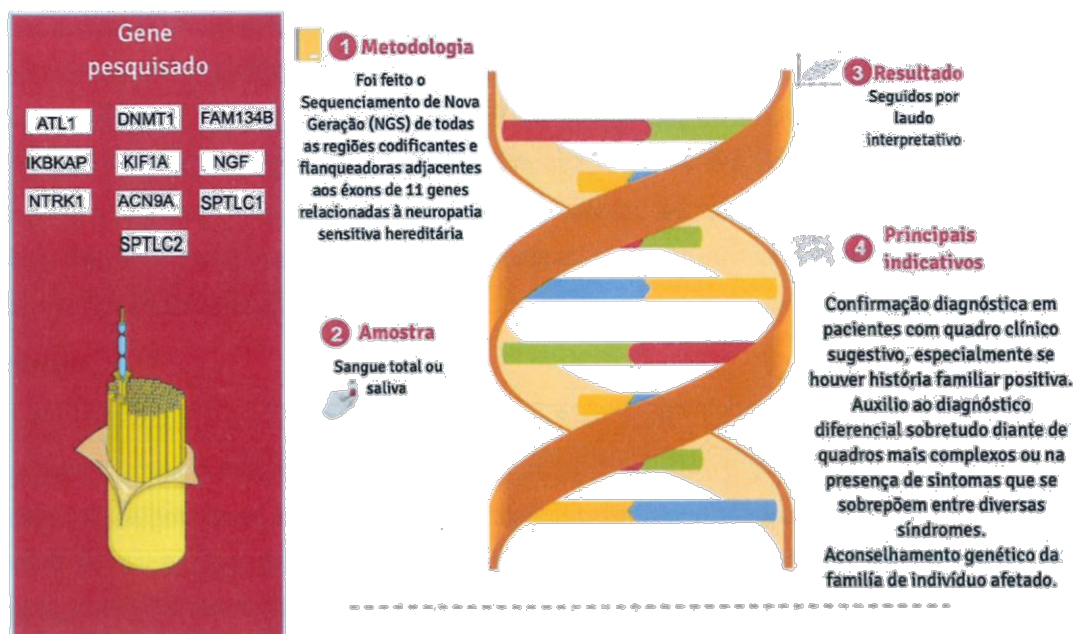


Figura 8.5. Imagem representativa do painel genético para as neuropatias sensitivas hereditárias. (Adaptado de Fleury Medicina e Saúde).

Neuropatia Hereditária por Labilidade à Pressão Contexto

Com incidência estimada de até 1/20.000, a Neuropatia Hereditária por Labilidade à Pressão (HNPP) caracteriza-se por episódios recorrentes de mononeuropatias sensitivo-motoras agudas, focais

e usualmente indolores em um único nervo, geralmente desencadeados por compressão. O início dos sintomas geralmente se dá na terceira década de vida, embora possa ocorrer em qualquer idade. O diagnóstico na infância costuma ser mais raro.

Apresentação Clínica

O padrão sintomático mais frequente é condizente com uma neuropatia sensitivo-motora assimétrica com atrasos focais da condução em topografias específicas, visíveis em estudos de condução nervosa. As manifestações são episódicas e incluem, frequentemente, paralisia do nervo fibular com queda do pé, paralisia do nervo ulnar e síndrome do túnel do carpo, podendo ser leves ou severas. São comuns os relatos de fraqueza e dormência nas áreas afetadas. A dor neuropática vem sendo cada vez mais incluída como uma manifestação comum. Os episódios apresentam duração extremamente variável, de minutos a meses; em seguida, cerca de metade dos pacientes se recupera totalmente. No restante do tempo, os sintomas costumam ser leves.

À apresentação clínica dos sintomas clássicos, deve-se suspeitar da HNPP em qualquer paciente que apresente mononeuropatias de compressão recidivantes ou múltiplas de origem obscura, sintomas sugestivos de polineuropatia desmielinizante recidivante, ou com história familiar de síndrome do túnel do carpo. O diagnóstico pode ser feito mediante exame genético e exames eletrodiagnósticos que comprovem a alteração de condução do impulso nervoso. Biópsias são raramente requeridas.

O tratamento envolve cuidados de suporte e de prevenção das atividades causadoras dos sintomas, podendo incluir fisioterapia e terapia ocupacional para o melhor manejo das possíveis limitações motoras em atividades da vida diária. Atividades comumente associadas às manifestações incluem a permanência prolongada em posições que favoreçam a compressão de nervos (pernas cruzadas, apoio nos cotovelos), movimentos repetitivos de punho e brusca perda ponderal. O uso de Vincristina também tem sido apontado como fator precipitador de crises. Órteses e equipamentos protetores podem ser utilizados para a redução da pressão a fim de evitar novas lesões que impeçam a reparação da mielina do nervo em questão. Intervenções cirúrgicas são raramente indicadas. O aconselhamento genético é indicado, visto que cada filho de um indivíduo afetado tem 50% de risco de herdar a variante patogênica PMP22.

Principais Genes Associados

Em 80% dos casos, a HNPP é decorrente de uma deleção, ou mutação com perda de função no gene PMP22 do cromossomo 17, apresentando caráter autossômico dominante.

A alteração genética induz o comprometimento da condução efetiva de impulsos nervosos a partir da perda da bainha de mielina nos nervos periféricos. A PMP22 é essencial para a atividade mielinizante das células de Schwann; por isso, alterações em sua estrutura ou funcionamento podem gerar problemas na mielinização das fibras, comprometendo a condução do impulso nervoso.

Painel Genético

Teste molecular para Neuropatia periférica sensível à compressão

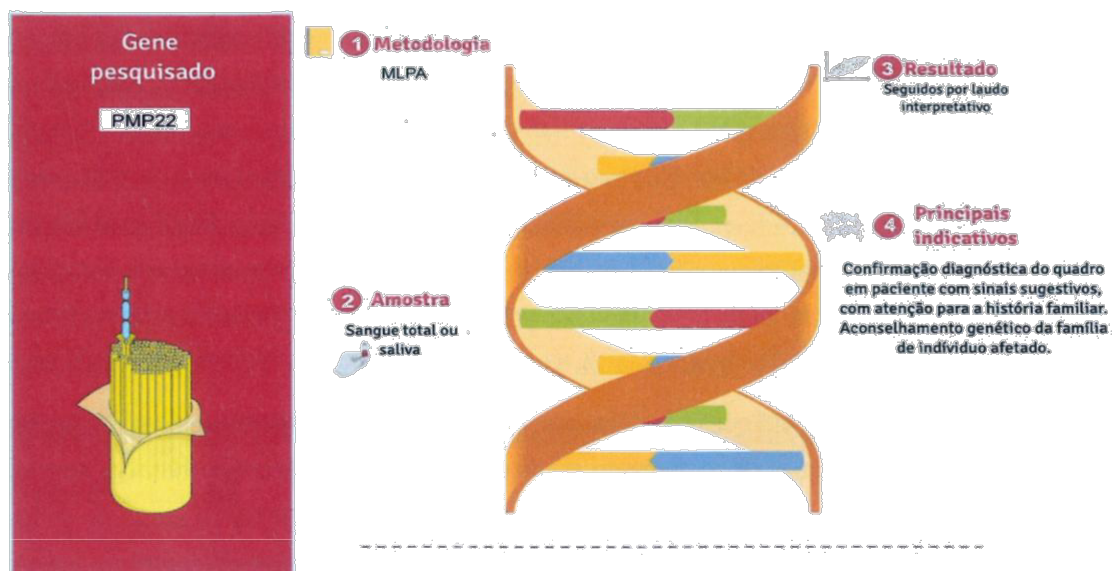


Figura 8.6. Imagem representativa do painel genético para as neuropatias periféricas sensível à compressão. (adaptado de Fleury Medicina e Saúde).

Polineuropatia Amiloidótica Familiar

Contexto

A Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) consiste em um grupo de quatro doenças etiológica-mente distintas. A PAF tipo I é uma polineuropatia sensitivo-motora e autonômica, lentamente progres-siva, causada por uma mutação no gene codificador da proteína transtirretina (TTR), a qual compõe a substância amiloide, o que gera as lesões e sintomas que caracterizam o quadro. A disfunção autonô-mica compromete múltiplos sistemas, cursando com cardiomiopatia, nefropatia, gastropatia, opacidade vítrea, alterações do sistema nervoso central, acometimento cutâneo, entre outras manifestações. Outros tipos de PAF, bem menos frequentes, são a PAF tipo II (de Rukovina ou tipo Indiana), a PAF tipo III (de Van Allen ou tipo Iowa) e a PAF tipo IV (de Meretoja ou tipo Finlandês).

Apresentação clínica

A neuropatia periférica é a principal apresentação clínica, e os sintomas neurológicos se iniciam tardiamente, na terceira ou quarta décadas de vida, com manifestações autonômicas e sensitivas nos membros inferiores de caráter insidioso e mal definido. A progressão ocorre em ritmo variável, sempre ascendente, para as porções proximais e membros superiores. A incapacidade neurológica é progressiva e grave e, ao final de 10 anos, o paciente pode ficar restrito ao leito; o óbito advém com 15 a 20 anos de

quadro. As principais manifestações neuropáticas incluem distúrbio sensitivo dissociativo superficial, atrofia muscular, dor esporádica, alterações da pupila, alterações da pele, hipoestesia do tronco e rouquidão. Os sintomas autonômicos envolvem distúrbios urológicos, diarreia, obstipação, hipotensão ortostática, arritmias, impotência sexual, desidrose e náuseas. Demais manifestações inespecíficas relatadas compreendem anemia, perda ponderal, edema cutâneo e queimaduras.

Para fins diagnósticos, além da observação clínica dos sintomas, a identificação da proteína mutante também pode ser processada por meio das técnicas immunoblot ou ELISA. A confirmação da deposição via biópsia de tecidos é recomendada, mas não obrigatória. Para tanto, costuma-se utilizar amostras de tecido adiposo subcutâneo abdominal, ou de nervos periféricos. A confirmação genética da mutação TTR é mandatória para o diagnóstico da PAF tipo I. Testes genéticos diretos podem ser performados em famílias conhecidamente afetadas, e pacientes sem histórico familiar de PAF devem ser submetidos ao sequenciamento completo do gene TTR.

Como mais de 90% da TTR é produzida no fígado, o único tratamento considerado específico e capaz de efetivamente impedir a evolução da doença é o transplante hepático, que leva ao desaparecimento da proteína mutante. O tratamento sintomático não difere do utilizado para outras neuropatias, com especial ênfase para os sintomas autonômicos associados a maiores taxas de mortalidade e morbidade.

Principais genes

A alteração mais comum é uma mutação do tipo val30met no gene que codifica a proteína trans-tirretina (TTR), por meio da qual são formadas as fibrilas que compõem a substância amiloide. Na PAF tipo I, a TTR mutante é não fibrilar e insolúvel, o que induz o acúmulo da substância amiloide em nervos e em diversos outros tecidos, culminando nas lesões e nos sintomas que compõem o quadro. A alteração genética ocorre no cromossomo 18, com herança autossômica dominante. A PAF tipo II é associada ao acometimento do mesmo gene TTR, por meio de mutação do tipo i84S.

A PAF tipo III, por sua vez, é associada à mutação da apolipoproteína A1, maior componente das moléculas plasmáticas de HDL. A via metabólica para a concretização da amiloidose decorrente desta alteração ainda se encontra em discussão.

Por fim, a PAF tipo IV é associada ao gene GSN, que codifica a gelsolina. Em pacientes acometidos por essa modalidade da doença, foi identificada uma transição 654G-A no gene GSN, resultando em uma substituição asp187-para-asn. Estudos imuno-histoquímicos dos rins demonstraram depósitos glomerulares pesados de amiloide derivado de gelsolina.

Painel genético

Teste molecular para Polineuropatia Amiloidótica Familiar

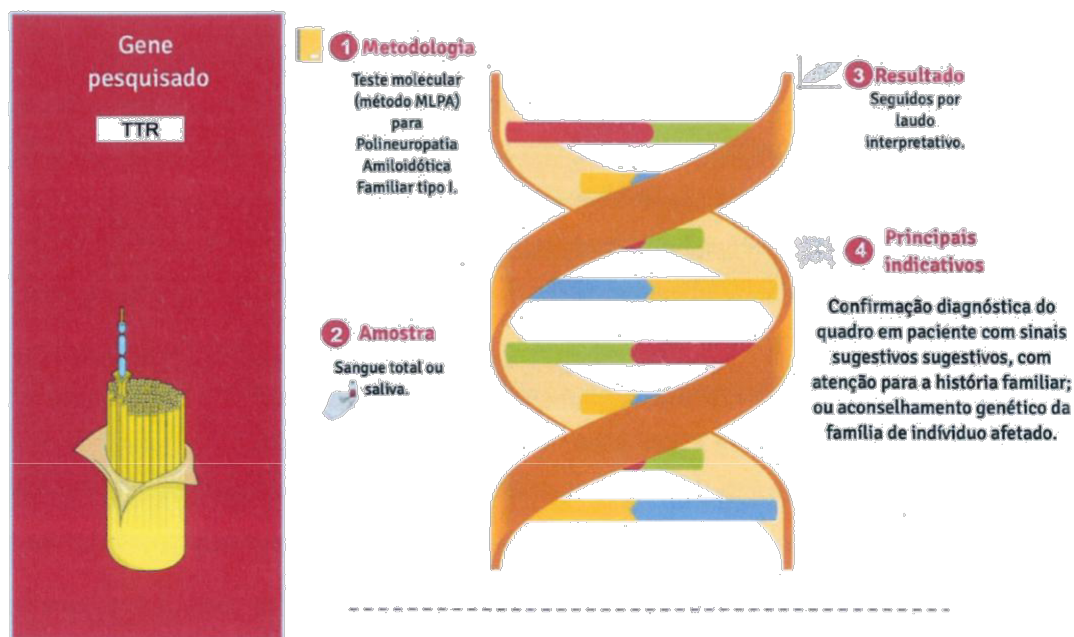


Figura 8.6. Imagem representativa do painel genético para a polineuropatia amiloidótica familiar. (Adaptado de Fleury Medicina e Saúde).

Questões

1. Sobre as doenças do sistema nervoso periférico:
 - I. Dentre as neuropatias periféricas associadas a proteínas monoclonais, o tipo mais frequente é o mieloma múltiplo.
 - II. A neuropatia hereditária com susceptibilidade à paralisia por pressão é uma doença autossômica recessiva caracterizada por aumento da suscetibilidade dos nervos periféricos à tração mecânica ou compressão.
 - III. Na Síndrome de Guillan-Barré (SGB), a presença de pleocitos moderada no exame do líquido cefalorraquidiano é uma característica da SGB associada à infecção por HIV.
 - a) Apenas a afirmativa I está correta.
 - b) Apenas a afirmativa II está correta.
 - c) Apenas a afirmativa III está correta.
 - d) Apenas as afirmativas I e II estão corretas.
 - e) Apenas a afirmativa I e III estão corretas.

2. Na neuropatia de Charcot-Marie-Tooth, há acometimento do Sistema Nervoso Central (SNC) e periférico causando atrofia muscular e perda da propriocepção. A gênese da deformidade dos pés não está fundamentada em:
 - a) Persistência da força do tibial anterior; fraqueza dos fibulares curto e longo; não determinantes de deformidades;
 - b) fraqueza do tibial anterior, tibial posterior e fibulares curto e longo; alterações estruturais acomodativas dos ossos do mediopé, tornando a deformidade irredutível;
 - c) fraqueza do quadríceps e tibial anterior; acunhamento da epífise proximal da tíbia; não determinantes de deformidades;
 - d) fraqueza do quadríceps e tibial anterior; alterações estruturais acomodativas dos ossos do mediopé, tornando a deformidade irredutível;
 - e) persistência da força do tibial posterior; fraqueza do tibial anterior e fibulares curto e longo; alterações estruturais acomodativas dos ossos do retropé e antepé, tornando a deformidade irredutível;

3. Assinale a alternativa que completa correta e respectivamente as lacunas. Na doença de Charcot - Marie -Tooth ou polineuropatia periférica hereditária, o (s) músculo (s) _____ são particularmente afetados caracterizando marcha do tipo_____.
- fibulares; anserina.
 - tibial anterior; escarvante.
 - tibial anterior; equina.
 - fibulares; escarvante.
4. Qual das seguintes condições tem mais chance de se apresentar com dor neuropática?
- Neuropatia sensitivomotora hereditária.
 - Neuropatia hereditária com suscetibilidade à compressão.
 - Neuropatia motora multifocal com bloqueio de condução.
 - Esclerose múltipla.
 - Polineurite vasculítica.
5. Qual a maior causa de dor neuropática na população geral?
- Neuralgia trigeminal.
 - Polineuropatia diabética.
 - Neuropatia idiopática de fibras finas.
 - Polineuropatia amiloide.
6. Com relação às neuropatias periféricas, analise as assertivas abaixo:
- No Brasil, encontram-se casos de polineuropatia amiloidótica familiar do tipo português, cuja herança é autossômica dominante, relacionada à mutação do gene da transtiretina, sendo o transplante hepático uma forma de tratamento.
 - A poliarterite nodosa é uma vasculite associada ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), predominante entre 20 e 30 anos, no sexo feminino, cuja manifestação neurológica mais comum é a vasculite do sistema nervoso central, com cefaleia, seguida de polineuropatia periférica aguda, raramente ocorrendo mononeuropatia múltipla.
 - A polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica caracteriza-se por fraqueza, fadiga, fasciculação, arreflexia e presença de anticorpo anti-GM1.
 - O beribéri, causado por deficiência de tiamina, é uma polineuropatia axonal com dor em queimação nos pés; a pelagra, causada por deficiência de niacina, manifesta-se por neuropatia periférica e lesões hiperqueratóticas na pele; e a deficiência de vitamina B12 pode cursar com ataxia e perda de sensibilidade postural.

Estão CORRETAS as assertivas: A. () I e IV, apenas.

B. () I, II e III, apenas.

C. () I, II e IV, apenas.

D. () III e IV, apenas.

7. O sistema nervoso periférico (SNP) pode ser comprometido em qualquer uma de suas estruturas ou de seus componentes. O termo neuropatia periférica abrange uma grande variedade de afecções quanto a topografia, função e aspectos patológicos, são desordens comuns relacionadas a muitas enfermidades sistêmicas ou próprias do sistema nervoso periférico, acometem indivíduos em todas as faixas etárias, apresentam diversas formas de manifestações clínicas e, muitas vezes, são extremamente debilitantes para os indivíduos acometidos. Diante desse pressuposto, analise as assertivas e assinale a alternativa correta.
- I. A caracterização clínica da neuropatia por meio da anamnese e de exame físico geral e neurológico cuidadoso é a principal ferramenta para um diagnóstico etiológico correto.
Alguns aspectos são fundamentais na avaliação das neuropatias: tipo de fibras nervosas envolvidas (motora, sensitiva, autonômica), distribuição anatômica do comprometimento, forma de início e tempo de evolução (aguda, subaguda ou crônica), história familiar (neuropatias hereditárias), doenças associadas, exposição às substâncias tóxicas e medicações utilizadas.
 - II. A distribuição anatômica do comprometimento é importante para a caracterização do tipo de neuropatia e para direcionar ao diagnóstico etiológico mais provável. A forma mais comum de acometimento é a de predomínio proximal, assimétrica entre os membros, com caráter descendente, iniciando-se nos membros inferiores e, posteriormente, nos membros superiores com gradiente proximal-distal, dessa maneira, os sintomas motores e sensitivos iniciam-se nos pés com progressão para as pernas e evoluindo para as mãos, com atrofia proximal e alterações de sensibilidade dos tipos em "bota" e em "luva".
 - III. As polineuropatias apresentam acometimento, normalmente, simétrico dos nervos, inicialmente de predomínio distal com progressão ascendente e em gradiente (distal para proximal), frequentemente relacionadas a doenças metabólicas (diabetes melito, insuficiência renal crônica, entre outras), tóxicas, carenciais (vitaminas do complexo B, ácido fólico) e a maioria das neuropatias hereditárias.
 - IV. Neuropatias com acometimento predominante de fibras finas podem apresentar-se com perda da sensibilidade algica e térmica, disfunções autonômicas ou combinadas; sintomas como dor dos tipos queimação, agulhada, pontada e choque são característicos da dor neuropática, além de que hiperalgesia e alodinia (sensação de dor desencadeada por estímulo normalmente não doloroso) também podem estar presentes e hipotensão postural é um sinal sugestivo de comprometimento autonômico acentuado.
 - V. As plexopatias são as que apresentam comprometimento isolado de um único nervo, afetando todas as suas funções, as neuropatias dos nervos radial, ulnar no cotovelo, mediano no punho são exemplos de plexopatias.

- a) Apenas I, III e IV estão corretas.
b) Apenas II e V estão corretas.
c) Apenas IV e V estão corretas.
d) Todas estão corretas.
8. Sobre as disfunções do sistema nervoso simpático e dor, marque a afirmativa INCORRETA:
- a) A síndrome de dor complexa regional corresponde a uma síndrome dolorosa caracterizada por alterações sensoriais acompanhada por sintomas autonômicos e alterações tróficas desencadeadas por um estímulo nóxico.
b) Essa síndrome reflete a participação do sistema nervoso autônomo nos mecanismos de dor crônica.
c) Sinapses aberrantes e brotamentos neurais acontecem na interface do sistema nervoso simpático e neurônios sensitivos periféricos.
d) O "termo dor complexo regional tipo I" é utilizado quando há uma injúria nervosa demonstrável desencadeando os sintomas, enquanto que, no tipo II, essa injúria nem sempre é demonstrável.
e) Outra evidência de relação entre sistema nervoso autônomo e dor seria na neuropatia autonômica hereditária tipo IV, causada por uma mutação do gene NTRK1, na qual existe insensibilidade à dor associada a uma resposta autonômica disfuncional, com anidrose.
9. Em relação às neuropatias hereditárias. Qual a sequência de genes que corresponde a cerca de 85 a 90% dos casos de Charcot-Marie-Tooth?
- a) MPZ, GJB1, MPZ, NEFL.
b) GJB1, AARS, NEFL, LITAF.
c) PMP22, MPZ, GJB1, MFN2.
d) PMP22, EGR2, MPZ, GDAP, MFN2.
10. Paciente masculino, 20 anos de idade, encaminhado ao serviço de eletroneuromiografia para investigação de parestesia leve nos quatro membros e pé cavo. Estudo de condução demonstra prolongamento global das latências motoras distais, com diminuição das velocidades de condução motoras na ordem de 25 m/s com leve diminuição das amplitudes dos potenciais de ação motores. Não há evidência de bloqueio de condução. Os potenciais de ação sensitivos estão ausentes nos quatro membros. Assinale a alternativa com a possibilidade diagnóstica mais provável.
- a) Síndrome de Guillain-Barre.
b) Neuropatia hereditária com susceptibilidade à pressão.
c) Doença de Charcot-Marie-Tooth tipo I (CMT-I).
d) Doença de Charcot-Marie-Tooth tipo II (CMT-II).

Referências

1. Masood Wajeed, Sitammagari Kranthi K. Morvan Syndrome. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2020;
2. Chance Phillip F, et al. Two autosomal dominant neuropathies result from reciprocal DNA duplication/deletion of a region on chromosome 17. *Human Molecular Genetics*. 1994;3(2):223-228.
3. Szigeti Kinga, Lupski James R., et al. Charcot–Marie–Tooth disease. *European Journal of Human Genetics*. 2009;17:703-710.
4. Bird Thomas DI. Charcot-Marie-Tooth (CMT) Hereditary Neuropathy Overview. *GeneReviews®* [Internet]. 1998;
5. Fontés Michel. Charcot Marie Tooth Disease. A Single Disorder?. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;
6. Sanvito Wilson Luiz, Cataldo Berenice Oliveira V, Costa Agnaldo Rodrigues. Neuropatia sensitiva e autonômica hereditária tipo II: a propósito de dois casos. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* [Internet]. 2003 Sep [cited 2021 Mar 10]; 61(3A): 654-658.
7. Oliveira Aline Pinheiro Martins de, Pereira Raquel Campos, Onofre Patrícia Toscano, Marques Vanessa Daccach, Andrade Gilberto Brown de, Barreira Amilton Antunes et al . Clinical and neurophysiological features of the hereditary neuropathy with liability to pressure palsy due to the 17p11.2 deletion. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* [Internet]. 2016 Feb [cited 2021 Mar 10]; 74(2): 99-105.
8. Chrestian Nicolas, et al. Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsies. *GeneReviews®* [Internet]. 1998;
9. Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF) Tipo I: Uma Visão Actual, de um Problema de Saúde Antigo [Dissertação]. [place unknown]: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior; 2008. Mestrado em Medicina.