

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

FACULDADE DE MEDICINA

CAROLINE MENESES RESENDE

RA Sopatias, Adrenoleucodistrofias e Síndrome de Rett

MACEIÓ

2023

CAROLINE MENESES RESENDE

RASopatias, Adrenoleucodistrofias e Síndrome de Rett

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

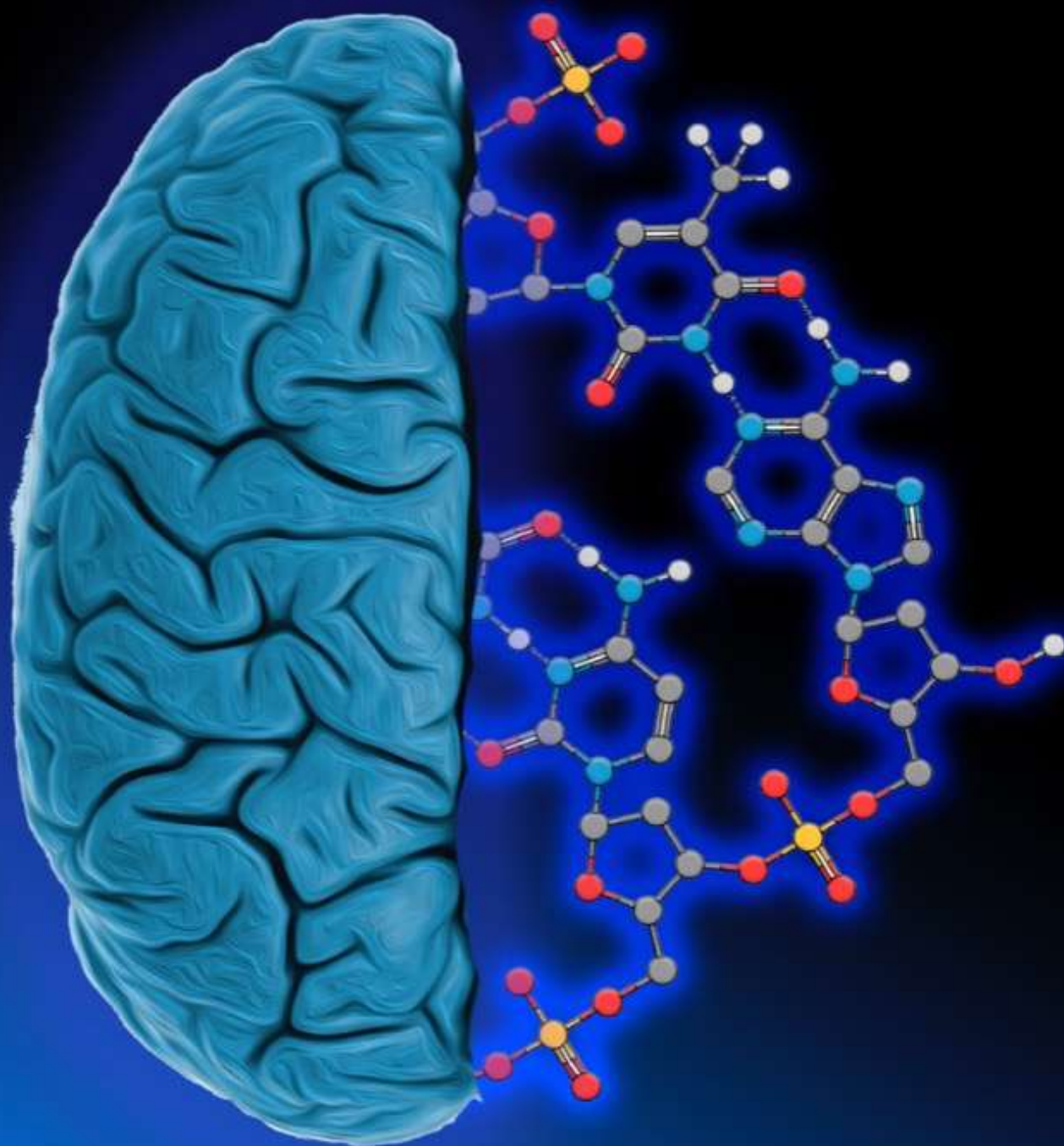
Orientador: Júlio César Claudino dos
Santos

MACEIÓ

2023

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 Iara de Queiro Carvalho - Bibliotecária - CRB-3/1325

S237p Santos, Júlio César Claudino dos.
Princípios de Neurogenética: um guia prático de pesquisa
/ Júlio César 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.

CDD 616.8

Editoração

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

Impressão

Gráfica e Editora LCR Ltda.
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 11

RASopatias, Adrenoleucodistrofias e Síndrome de Rett

Neurofibromatose

O termo neurofibromatose compreende um conjunto de doenças, entre as quais se destacam a neurofibromatose tipo 1 (NF1), neurofibromatose tipo 2 (NF2) e Schwannomatose, consideradas doenças genéticas raras. Herdada de forma autossômica dominante, essa facomatose é classificada por múltiplas lesões cutâneas e tumores do sistema nervoso periférico e central. Essa entidade patológica foi descrita, primeiramente, por Friedrich Daniel Von Recklinghausen, em 1882, e é um grupo de distúrbios genéticos que culminam em anormalidades neuroectodérmicas, com possível comprometimento da pele, do sistema nervoso, dos ossos, olhos e outros sítios. Embora sejam raras, as neurofibromatoses dão origem a uma carga tumoral no sistema nervoso mais elevada do que qualquer outra doença neoplásica que acomete esse sistema.

Neurofibromatose tipo 1 (NF1)

Contexto

A NF1 (doença de Von Recklinghausen) é uma síndrome genética associada a malformações e ao crescimento tumoral no sistema nervoso e em outros sistemas corporais. Sua frequência na população é de, aproximadamente, 1 em cada 3000 neonatos, independentemente de sexo ou de etnia, sendo o tipo de neurofibromatose mais comum. A expectativa de vida das pessoas afetadas é cerca de 15 anos a menos que o normal, em virtude, principalmente, do surgimento de malignidades, ataque cardíaco e AVC.

Características Clínicas

Embora sejam doenças hereditárias, as neurofibromatoses podem ser diagnosticadas com base em critérios clínicos definidos pelos National Institutes of Health (NIH) e dispostos no quadro abaixo. No caso da NF1, cerca de 70% dos portadores preenchem os critérios diagnósticos antes do primeiro aniversário, e todos os pacientes apresentam as características clínicas preconizadas antes dos 20 anos, evidenciando o início precoce dos sintomas nessa síndrome.

Neurofibromatose tipo 1 (NF1)	Neurofibromatose tipo 2 (NF2)	Schwannomatose
<p>Diagnóstico definitivo</p> <p>2 ou mais das seguintes manifestações:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 6 ou mais manchas café com leite (> 5mm antes da puberdade ou > 15 mm depois da puberdade). - 2 ou mais neurofibromas ou 1 ou mais neurofibroma plexiforme. - Sarnas axilares ou inguinais. - 2 ou mais nódulos de Lisch - Glioma do nervo óptico - Mudanças ósseas típicas (displasia do osso esfenóide, afinamento cortical de ossos longos, [com ou sem pseudoartrose]) - Parente de primeiro grau com NF1 	<p>Diagnóstico definitivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schwannomas vestibulares (VS) bilaterais OU - NF2 em parente de primeiro grau e - VS unilateral e idade < 30 anos ou - Dois dos seguintes: meningioma, glioma, schwannoma, opacidade juvenil do cristalino posterior/ catarata juvenil cortical. <p>Diagnóstico possível ou provável:</p> <ul style="list-style-type: none"> - VS unilateral, idade < 30 anos e, pelo menos, um dos seguintes: meningioma, glioma, schwannoma, opacificação do cristalino posterior juvenil/ catarata juvenil cortical. - Mais de 2 meningiomas e VS e idade > 30 anos ou um dos seguintes: glioma, schwannoma, opacificação do cristalino posterior juvenil/ catarata juvenil cortical. 	<p>Diagnóstico definitivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Idade > 30 anos e 2 ou mais schwannomas não intradérmicos, os quais, pelo menos, um foi confirmado histologicamente, além de nenhuma evidência de VS na RM e inexistência de mutação constitucional NF2. OU Um schwannoma não vestibular confirmado histologicamente e um parente de primeiro grau que preenche os critérios acima <p>Diagnóstico possível:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Idade < 30 anos e dois schwannomas não dérmicos, os quais, pelo menos, um foi confirmado histologicamente, e nenhuma evidência de VS na RM e inexistência de mutação constitucional NF2 OU Idade >45 anos e dois ou mais schwannomas não dérmicos, os quais, pelo menos, um foi confirmado histologicamente e ausência de disfunções do nervo vestibulococlear, além de inexistência de mutação constitucional NF2. OU Evidência radiológica de schwannoma não vestibular e parente de primeiro grau que preenche os critérios definitivos de schwannomatose.

Quadro 11.1. Critérios diagnósticos para neurofibromatose.

Há diversas manifestações clínicas na NF1, destacando-se a tendência ao surgimento de tumorações em diversos sistemas corporais, especialmente a pele e o SNC, além de anormalidades de pigmentação e manifestações musculoesqueléticas. Entre as formações tumorais, notabilizam-se os neurofibromas cutâneos, que estão presentes na maioria dos pacientes com NF1 e costumam surgir na adolescência. Ademais, 30-50% dos pacientes apresentam neurofibromas plexiformes subcutâneos, os quais podem transformar-se, em cerca de 8-13% dos pacientes com NF1, em tumores malignos da bainha do nervo periférico (MPNST), os quais tendem a metastizar precocemente, constituindo a principal causa de diminuição da expectativa de vida dos pacientes com NF1.

Além disso, eles apresentam risco elevado de desenvolver gliomas de baixo e alto grau, entre os quais o mais comum é o astrocitoma pilocítico do nervo óptico. Os portadores de NF1 apresentam, ainda, sete vezes mais chances de desenvolver malignidades hematopoiéticas, especialmente leucemia mieloide, maior tendência de manifestar câncer de mama em mulheres acima de 50 anos, feocromocitoma benigno, rhabdomyosarcoma, tumores estromais gastrointestinais e endócrinos.

Em relação às anormalidades de pigmentação cutânea, evidenciam-se as chamadas manchas café com leite, que são manifestações clínicas frequentes e de surgimento precoce na NF1. Cerca de 99% dos pacientes com NF1 apresentam seis ou mais manchas, medindo, no mínimo, 5 mm de diâmetro, já ao final de seu primeiro ano de vida. Em alguns pacientes, pode haver, também, a presença de sarnas em pregas cutâneas e os chamados nódulos de Lisch, que são hamartomas melanocíticos localizados na íris.

Paralelamente, pode haver manifestações musculoesqueléticas, especialmente escoliose, displasia da asa do osso esfenóide, displasia tibial congênita e osteopenia. Também podem ser observados déficits cognitivos em alguns portadores da síndrome, que, frequentemente, apresentam inteligência moderadamente abaixo da média e, até mesmo, déficit de atenção.

Em relação ao tratamento da NF1, este consiste em medidas sintomáticas, como a realização de cirurgias para a ressecção de tumores, já que ainda não há como reverter a causa dessa síndrome. O seu objetivo consiste em melhorar a qualidade de vida do paciente, o que exige não somente o tratamento sintomatológico, mas o diagnóstico precoce e o aconselhamento genético.

Principais genes associados à NF1 e suas funções

A NF1 é herdada segundo um padrão autossômico dominante, com penetrância completa e expressão variável. Dado o tipo de herança genética, um dos fatores de risco para a sua ocorrência é a idade paterna avançada (superior a 40 anos). Aproximadamente, 50% dos indivíduos acometidos não apresentam pais afetados e representam mutações *de novo* do gene da NF1. O gene responsável pelo desenvolvimento da síndrome está localizado no braço longo do cromossomo 17, especificamente na

posição 17q11.2, possuindo 60 éxons, e codifica uma proteína de 2818 aminoácidos e massa de 327 kDa, denominada neurofibromina. A maior parte das mutações nesse gene culminam em perda de função e podem ser de natureza diversa, incluindo trocas de nucleotídeos, inserções ou deleções, mutações de splicing e deleções completas do gene. Contudo, já foram observadas relações entre o número e a extensão de mutações e a gravidade da doença. A deleção de todo o gene está atrelada a um curso patológico mais severo, ao passo que os mosaicismos genéticos geralmente estão associados a formas mais moderadas da doença. O diagnóstico pré-natal não é disponível no Brasil, mas pode ser realizado e é plausível, sendo feito em outros países, como a Alemanha, tendo em vista as possíveis manifestações graves em pacientes antes dos 18 meses.

A neurofibromina é predominantemente expressa em neurônios, células de Schwann, oligodendrócitos e astrócitos. Essa proteína é uma chamada GAP, que atua estabilizando o proto-oncogene Ras em sua forma inativa, elemento de diversas vias que culminam em crescimento e proliferação celular, como mostra a imagem a seguir.

Dessa forma, mutações no gene da neurofibromina resultam em crescimento celular exacerbado, já que esta para de modular o crescimento da célula. Torna-se simples compreender, portanto, a maior parte das manifestações clínicas da NF1, como a formação de tumores em diversos sítios do corpo humano ou a proliferação excessiva de melanócitos que culminam no surgimento das manchas café com leite ou sarnas em pregas cutâneas. Nesse sentido, uma opção terapêutica que vem sendo estudada é o tratamento com inibidores da MEK, os quais desempenham um papel no downstream em vias de sinalização que envolvem a proteína Ras. Sua inibição poderia, portanto, evitar a proliferação celular exacerbada, característica da NF1.

Neurofibromatose tipo 2 (NF2)

Contexto

A neurofibromatose tipo 2 é uma síndrome genética rara, de herança autossômica dominante e de prevalência de, aproximadamente, 1 em cada 33000 nascidos, sendo caracterizada por uma predisposição ao surgimento de tumorações. Cerca de metade dos casos é ocasionada por mutações *de novo*, não herdadas. A mortalidade em virtude dessa patologia vem declinando nos últimos anos, em virtude da realização de um diagnóstico mais precoce, da realização do tratamento em centros multidisciplinares e de terapias inovadoras focadas na preservação das funções neurológicas.

Características clínicas

O crescimento dos chamados schwannomas vestibulares (SV), antigamente denominados de neurinomas do acústico, bilaterais é um achado considerado patognomônico da NF2, presente em 90-95% dos pacientes. O principal objetivo do manejo desses tumores é prevenir a perda de função, especialmente a auditiva, até porque foi observado que intervenções cirúrgicas em pacientes com NF2

apresentam ressecção cirúrgica mais desafiadora do que pacientes com SV esporádicos. Para tal, deve-se realizar uma ressecção cirúrgica cuidadosa, e possíveis perdas auditivas podem ser atenuadas pela realização de reabilitação auditiva e pela inserção de implante coclear ou implante auditivo do tronco encefálico.

Recentemente, vem sendo estudada a utilização do anticorpo monoclonal bevacizumab, um inibidor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), como opção terapêutica para os pacientes com NF2, já que foi evidenciado que os schwannomas vestibulares expressam essa molécula e seu receptor. Esse tratamento vem sendo associado a uma melhora de cerca de 57% na audição e uma redução tumoral em 55% dos pacientes. Além disso, outros tipos de tumores benignos também são comuns, enquanto manifestações cutâneas não são tão pronunciadas como na NF1. Tendo em vista que alguns pacientes, inicialmente, não apresentam schwannomas vestibulares bilaterais pronunciados, há alguns critérios para auxiliar o estabelecimento do diagnóstico do paciente, presentes no quadro 1 acima.

Em relação aos outros sintomas característicos da NF2, destacam-se o surgimento de outros tumores, inclusive, outros schwannomas, entre eles, schwannomas dos nervos cranianos e dos nervos periféricos, os quais geralmente são acompanhados de dor e distúrbios motores e sensitivos. Diferentemente da NF1, os schwannomas da NF2 dificilmente se transformam em malignos. A ressecção é o tratamento de escolha para os tumores periféricos. Outro tipo de tumoração comum em pacientes com NF2 são os meningiomas, e cerca de um quinto de todas as crianças com meningiomas são portadoras de neurofibromatose.

Ademais, também é comum o surgimento de tumores espinais e endimomas, especialmente os intramedulares. É importante salientar que o crescimento dessas tumorações é, majoritariamente, "saltatório", com períodos de grande crescimento intercalados por pausas que podem durar anos. Neuropatia periférica, catarata subcapsular e outras complicações oculares também podem ocorrer nos portadores da síndrome.

Principais genes associados à NF2 e suas funções

O gene envolvido com a NF2 (22q11.2) codifica a proteína citoesquelética Merlin, que, em humanos, também atua como fator de supressão tumoral. A perda de função dessa proteína contribui para incapacidade celular de inibir o crescimento celular, especialmente de células do tecido nervoso, o que promove a formação tumoral. Isso também está associado com a ativação de vias proliferativas por meio da modulação da molécula Ras, ligada a alvos também relacionados com a patogênese da NF1. A NF2 também pode ser identificada pelo mesmo mecanismo evidenciado pela NF1.

Schwannomatose

Contexto

A schwannomatose (SWN) é uma síndrome com manifestações clínicas semelhantes à NF2, que somente foi classificada como uma entidade separada das demais a partir do ano 2005. Tem prevalência de, aproximadamente, 1 em cada 69000 nascimentos, sendo caracterizada como uma doença genética rara, mas sua prevalência pode ser ainda maior, tendo em vista a grande quantidade de casos assintomáticos.

Características clínicas

Essa entidade patológica é definida pela ocorrência de múltiplos schwannomas, sem que haja qualquer estigma de NF2, como schwannomas vestibulares bilaterais, catarata subcapsular e mutação NF2 identificada no sangue do paciente. Os critérios diagnósticos podem ser vistos no quadro 1.

Em relação aos sintomas, notabilizam-se a dor crônica, muito comum entre os pacientes, e o desenvolvimento de schwannomas e outros tumores, que podem desenvolver-se em qualquer momento da vida. Os schwannomas vestibulares não são comuns nessa doença, e os schwannomas espinais são vistos em, aproximadamente, 2/3 dos pacientes. Meningiomas também já foram observados nos portadores da doença.

O tratamento consiste na melhoria da qualidade de vida, com ressecção de schwannomas dolorosos e funcionalmente limitantes. Além disso, a investigação genética é muito relevante para o estabelecimento do diagnóstico e prognóstico, tendo em vista a heterogeneidade genética da doença.

Principais genes associados à SWN e suas funções

A SWN apresenta mecanismos genéticos muito mais complexos que a NF1 e NF2, com a possibilidade de mutações em diversos genes e probabilidade elevada do surgimento de novas mutações, variando de 50 a 80%.

Essa síndrome está associada a mutações em inúmeros genes, inclusive, diversas mutações no gene NF2 já foram encontradas no tecido tumoral de alguns pacientes, embora não identificadas nas células sanguíneas. Também foram identificadas mutações no gene SMARCB1, mas em menor proporção que no gene LZTR1. Foi observado que a SWN afeta múltiplos membros da mesma família em menos de 20% dos casos, com padrão de herança ainda obscuro, embora alguns autores considerem que a síndrome tenha herança autossômica dominante, com penetrância incompleta e expressão variável.

Painel genético

Painel genético da Schwannomatose

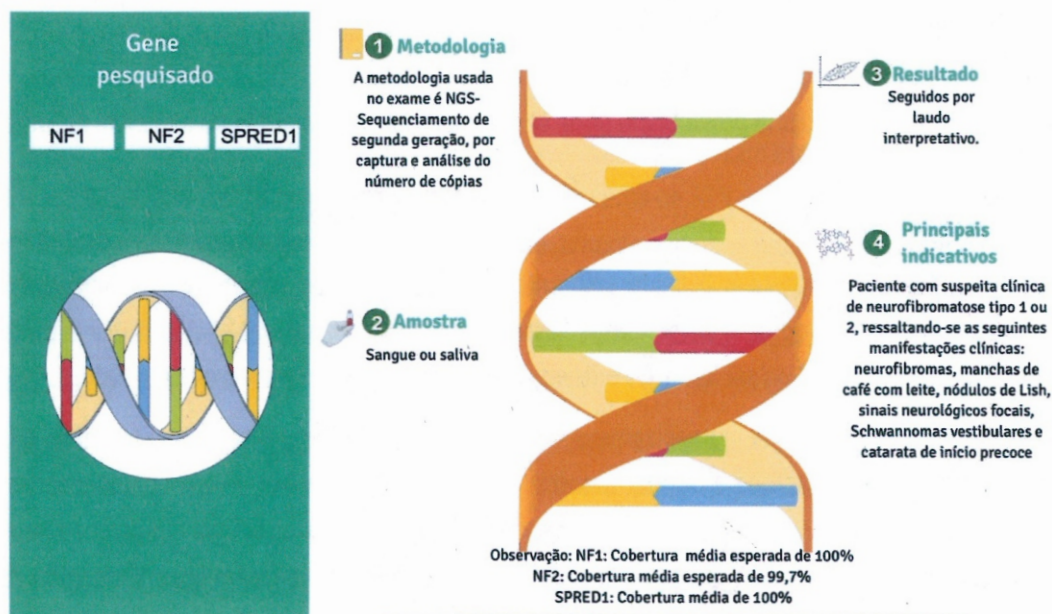


Figura 11.1. Painel genético da Schwannomatose. (Adaptado de Fleury Medicina e Saúde).

ADRENOLEUCODISTROFIAS

Contexto

A adrenoleucodistrofia (ALD) é uma desordem metabólica peroxisomal que possui uma apresentação clínica muito complexa. Ela é causada por mutações no gene ABCD1, o que culmina na acumulação de ácidos graxos de cadeia muito longa (VLCFA) no plasma e nos tecidos. A ALD tem herança genética ligada ao cromossomo X e é a leucodistrofia mais comum. Sua prevalência é de aproximadamente um em cada 17000 nascimentos, e não há evidências de que essa prevalência varie com a etnia. Essa doença foi retratada no filme amplamente conhecido "O óleo de Lorenzo", dirigido por George Miller.

Características clínicas

A ADL é uma doença progressiva; foi observado que a maior parte dos pacientes já nascem pré-sintomáticos. A primeira manifestação clínica da doença é geralmente a insuficiência adrenal, tipicamente observada na infância. Já a mielopatia também é muito comum entre os portadores de ADL, comumente vista em adultos. A desmielinização cerebral progressiva, que resultana chamada ADL cerebral, pode ocorrer em todas as faixas etárias, como primeira manifestação da doença ou associada à insuficiência

adrenal e mielopatia. Dado o tipo de herança genética, a doença é muito menos prevalente em mulheres, e estas apresentam sintomas muito mais tardiamente.

Como supracitado, a insuficiência adrenal primária é uma manifestação preponderante na ALD e é caracterizada por altos níveis de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e baixos níveis de cortisol, de forma que os níveis elevados de ACTH promovem hiperpigmentação da pele. O efeito tóxico que a ADL propicia na glândula suprarrenal ainda não foi plenamente elucidado. Além disso, foi observado que a função gonadal também pode ser afetada por essa síndrome, pela promoção de hipogonadismo primário, possivelmente devido à toxicidade nas células de Leydig e Sertoli.

Outra manifestação muito relevante da ALD é a mielopatia, geralmente caracterizada por distúrbios progressivos de marcha, em virtude de paraparesia espástica e ataxia sensorial. Ademais, disfunções da bexiga são quase invariavelmente presentes, as quais progridem para incontinência completa. Em mulheres, a mielopatia surge em idades mais avançadas que nos homens. Além disso, a neuropatia periférica, principalmente a sensório-motora axonal, é frequentemente manifestada em pacientes com ALD.

Paralelamente, homens com ALD apresentam risco de desenvolver lesões desmielinizantes na substância branca cerebral, caracterizando a chamada ALD cerebral. Diferentemente de outras manifestações, a ALD cerebral está atrelada à associação entre a mutação genética característica da síndrome com inúmeras variantes genéticas e fatores ambientais, inclusive, traumas na cabeça, por exemplo, já foram apontados como possíveis gatilhos para tal. As lesões começam tipicamente no esplênio do corpo caloso e, posteriormente, são expandidas gradualmente para a substância branca periventricular e occipital. Os sintomas associados a isso dependem do local da lesão, mas, em crianças em idade escolar, os primeiros sintomas costumam ser déficits cognitivos e problemas comportamentais, cursando, até mesmo, com o surgimento do transtorno do déficit de atenção com hiperatividade. Quando as lesões evoluem, sinais de lesão piramidal, dificuldade visual central e convulsões podem ocorrer. A ALD cerebral é considerada implacavelmente progressiva e, quando não tratada, leva a uma grave desabilidade e à morte em média 2 anos após o início dos sintomas. Essa manifestação é extremamente rara em mulheres com ALD.

Outras manifestações da ALD que podem ser destacadas são: cabelo fino e escasso, calvície precoce, usualmente antes dos 20 anos, além de sintomas neuropsiquiátricos mesmo sem a presença de desmielinização cerebral. A partir da suspeita clínica de ALD, o diagnóstico pode ser confirmado por meio da mensuração dos níveis plasmáticos de VLCFA e da análise de possível mutação no gene ABCD1. O espectro clínico da ALD, ao longo do tempo, pode ser visto na figura abaixo.

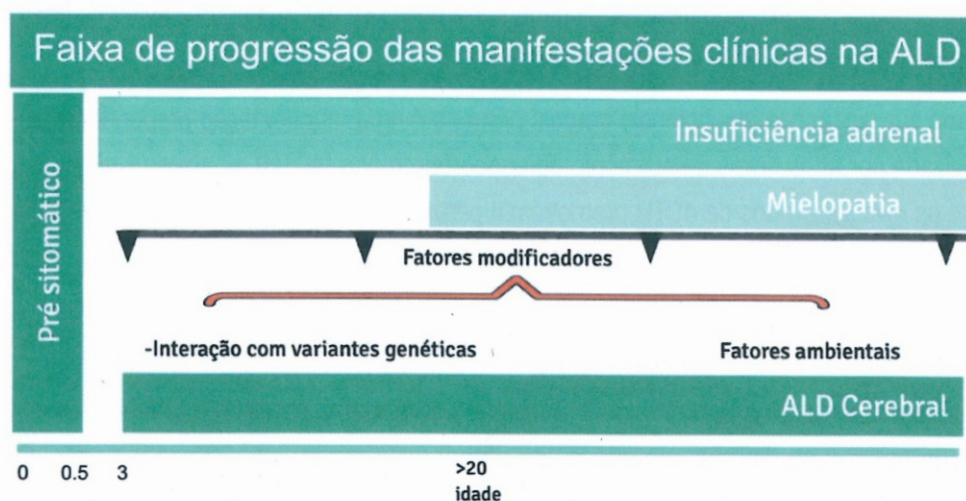


Figura 11.2. Faixa de progressão das manifestações clínicas nas adrenoleucodistrofias. (Adaptado de Fleury Medicina e Saúde).

Em relação ao tratamento, deve ser realizada suplementação de glicocorticoides, caso o paciente tenha desenvolvido insuficiência adrenal primária. Contudo, a única intervenção terapêutica para a ALD cerebral é o transplante de células tronco hematopoiéticas, mas o resultado do procedimento somente é significativo se for realizado em estágios iniciais da doença. Outra opção terapêutica, que, embora não seja comprovadamente eficaz na melhoria da função neurológica e endócrina, é capaz de melhorar a qualidade de vida, é a ingestão do chamado "Óleo de Lorenzo". Descoberto por Augusto Odone, o pai de uma criança com ALD, esse óleo é composto pela mistura de ácido oleico e erúico, ambos na forma de triglicerídeos, o qual é capaz de normalizar os níveis de ácido hexacosanoico (C26:0), um tipo de VLCFA, dentro de aproximadamente um mês, na maioria dos pacientes com ALD. Contudo, esse tratamento não afeta os níveis de C26:0 no sistema nervoso central, mas seu uso precoce foi capaz de evitar o desenvolvimento de ALD cerebral.

Principais genes associados à ALD e suas funções

Todos os pacientes com ALD carregam uma mutação no gene *ABDC1*, o qual possui 10 éxons. Essa desordem é herdada por um padrão ligado ao cromossomo X e somente cerca de 4% dos pacientes são afetados por mutações *de novo*, indicando que a mutação ocorre na linhagem germinativa. O *ABDC1* codifica uma proteína transmembrana peroxissomal de 745 aminoácidos, que possui a estrutura geral de transportadores ABC (ATP-binding cassette), denominada ALDP. Essa é uma proteína integral da membrana peroxissomal, com domínio de ligação de ATP localizado na superfície citoplasmática da membrana. A ALDP transporta VLCFA-CoA para a matriz peroxissomal, o qual será degradado por beta-oxidação.

Mesmo com a deficiência de *ABDC1*, os genes *ABDC2* e *ABDC3* também codificam um tipo de transportador de VLCFA-CoA, o que justifica a existência de B-oxidação peroxissomal residual em alguns pacientes que apresentam esses genes superexpressos. Dessa forma, com a diminuição da beta-oxidação peroxissomal, há um aumento dos níveis de VLCFA-CoA, que se acumulam no citoplasma e passam a ser alongados por ação

da elongase de ácidos graxos de cadeia muito longa 1 (ELOVL1), o que aumenta a incorporação de VLCFA em lipídios complexos. Logo, uma das estratégias terapêuticas que podem ser desenvolvida é a inibição da atividade da ELOV1, realizada, por exemplo, pelo fármaco bezafibrato, o qual realiza inibição competitiva da ELOV1, reduzindo, portanto, a síntese *de novo* da C26:0 em fibroblastos humanos, mas não em leucócitos, o que dificulta a obtenção de níveis terapêuticos *in vivo*.

Os VLCFA, a exemplo do ácido hexacosanoico e tetracosanoico, são extremamente hidrofóbicos e com propriedades fisiológicas distintas em relação aos ácidos graxos de cadeia longa. O papel exato desses ácidos graxos na patogênese da ALD ainda não foi plenamente elucidado, mas sabe-se que a exposição tecidual excessiva, especialmente ao ácido hexacosanoico, induz a geração de espécies reativas de oxigênio, despolarização mitocondrial *in situ*, e desregulação da homeostase de cálcio intracelular. No entanto, novos achados têm sugerido que a deficiência de ALDP poderia afetar outras funções celulares, além do metabolismo de VLCFA, como a modificação estrutural do endotélio presente no tecido cerebral, promovendo maior transmigração de monócitos, observado em estudos *in vitro*, por exemplo.

O diagnóstico de meninos com ALD por meio da triagem neonatal não está disponível no Brasil nem mesmo na rede privada, mas já é realizado rotineiramente nos EUA. Esse é muito importante para a detecção precoce de insuficiência adrenal, a fim de fornecer reposição de corticoides de forma precoce e permitir uma identificação precoce da ALD cerebral, aumentando as chances de sucesso com a realização do transplante hematopoiético de células tronco.

Painel genético

Painel genético da Adrenoleucodistrofia

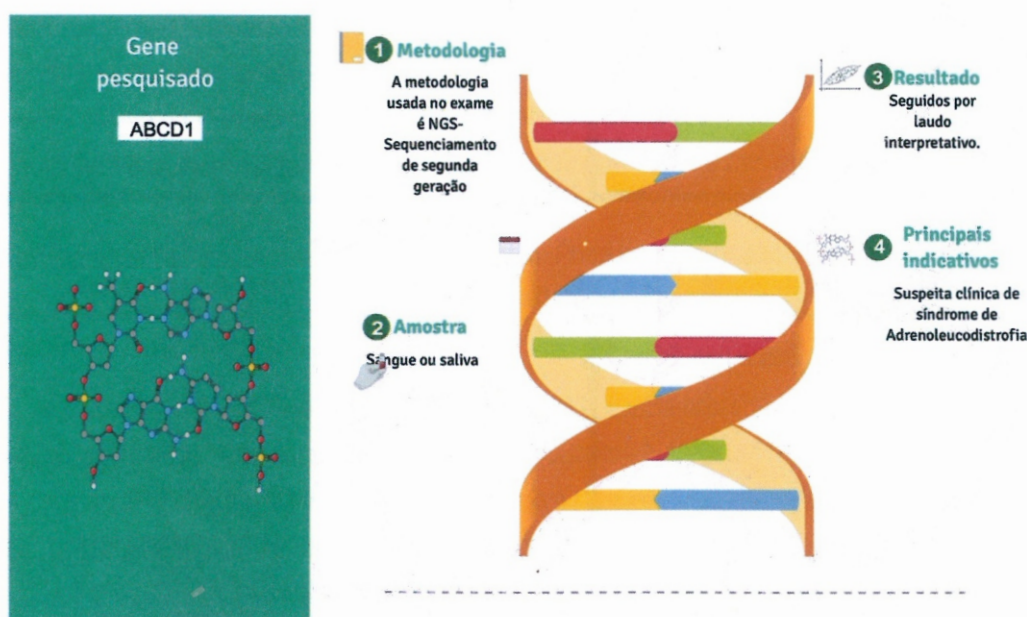


Figura 11.3. Painel genético da adrenoleucodistrofia. (Adaptado de Genomika).

Síndrome de Rett

Contexto

A síndrome de Rett (RTT) foi descrita, pela primeira vez, pelo neurologista pediatra austríaco Andreas Rett, após observar e examinar duas pacientes do sexo feminino com estereotipias idênticas nas mãos, em sua sala de espera. Atualmente, a RTT é conhecida como uma desordem neurológica rara e progressiva, que afeta, principalmente, meninas, com prevalência de 1:10000-15000 meninas nascidas. O diagnóstico clínico da síndrome é pautado no cumprimento de critérios de inclusão e exclusão, que envolvem a manifestação de sintomas tanto neurológicos, quanto metabólicos.

Características clínicas

Os sintomas característicos da síndrome de Rett incluem perda da fala adquirida e de habilidades motoras, movimentos repetitivos nas mãos, irregularidades respiratórias e convulsões. Pacientes com RTT também podem sofrer com episódios esporádicos de problemas gastrointestinais, hipoplasia, osteoporose precoce, bruxismo e crises de choro. Os sintomas dessa síndrome se manifestam, progressivamente, de acordo com estágios, como se mostra seguir:

Fase I: estagnação

- Atraso do desenvolvimento progressivo
 - Hipotonia
 - Início de microcefalia
- Duração: semanas a meses

Fase II: regressão rápida

- Perda de habilidades motoras e de linguagem adquiridas
 - Movimentos estereotipados e repetitivos nas mãos
 - Aparecimento de irregularidade respiratórias
 - Piora da microcefalia
 - Possíveis convulsões
- Duração: semanas a meses, até 1 ano

Fase III: Pseudoestagnação

- Apraxia/dispraxia proeminente nas mãos
 - Convulsões comuns
- Duração: anos a décadas

Fase IV: deterioração motora

- Inabilidade física severa
 - Distonia e bradicinesia
 - Escoliose
 - Dependência de cadeira de rodas
 - Nem todos progredem para essa fase
- Duração: décadas

O começo da progressão da doença se inicia aproximadamente aos seis meses de vida, com fase I ocorrendo dos 6 aos 18 meses de vida da criança, fase II podendo ocorrer de 1 a 4 anos, fase III podendo ser iniciada aos 2 anos e durar por toda vida e fase IV iniciando aos 10 anos e permanecendo por toda a vida, embora nem todos os acometidos alcancem essa fase.

É importante ressaltar que muitas crianças com RTT apresentam o volume cerebral reduzido, por redução do corpo celular neuronal nas camadas III e IV do córtex cerebral, tálamo, substância nigra, núcleos da base, amígdala, cerebelo e hipocampo, apresentando, até mesmo, hipopigmentação da substância nigra. Ademais, complicações metabólicas são comuns, e inúmeros pacientes apresentam dislipidemia, elevação dos níveis plasmáticos de leptina e adiponectina, hiperamonemia e inflamação da vesícula biliar. Também foram observadas mudanças no metabolismo cerebral de carboidratos e de neurometabólitos associados com a integridade cerebral e o turnover da membrana da célula. Além disso, foi observado funcionamento mitocondrial inadequado em alguns pacientes com RTT.

O tratamento para essa síndrome é limitado ao controle sintomático. É importante atentar para complicações ortopédicas, controle de convulsões e da nutrição dos pacientes, possibilitando, dessa forma, maior sobrevida para os acometidos. Contudo, os pacientes com RTT apresentam uma taxa de mortalidade de 26%, muito maior do que pessoas saudáveis, e tipicamente morrem em virtude de infecções respiratórias, instabilidade cardíaca e falha respiratória.

Principais genes associados à síndrome de Rett e suas principais funções

A síndrome de Rett é uma anomalia genética rara causada pela mutação do gene MECP2, localizado no cromossomo X, especificamente em Xq28 e codificado por quatro éxons. Foram identificados diversos tipos de mutações em MECP2 nos portadores da síndrome, como mutação Missense, frameshift, nonsense, inserções, duplicações e deleções, e as mutações nesse gene contribuem para cerca de 95% dos casos típicos de RTT. Os pacientes com RTT são heterozigotos para a mutação MECP2. Cerca de 99,5% dessas mutações ocorrem *de novo*, ou seja, são alterações que surgem em indivíduo sem que nenhum dos seus progenitores apresente a mesma alteração, geralmente no cromossomo X de origem paterna, o que explica a maior prevalência da síndrome em meninas, já que os meninos herdam o cromossomo Y dos pais. Pode haver, ainda, mutações da CDKL5 e FOXP1 em alguns casos atípicos de RTT. A mutação em MECP2 também foi associada à deficiência intelectual, autismo e lúpus eritematoso.

A proteína codificada pelo gene MECP2, a MeCP2, é uma proteína nuclear abundante expressa em todos os tecidos humanos, especialmente no Sistema Nervoso Central e é uma grande reguladora da transcrição gênica. A MeCP2 é expressa em baixos níveis durante o período pré-natal, mas aumenta progressivamente durante a maturação neuronal e o alcance da sinaptogênese, atingindo seu pico em neurônios pós-migratórios maduros, o que sugere que a MeCP2 participa da manuten-

ção da maturação, atividade neuronal e neuroplasticidade. A expressão gradual da MeCP2 pode, também, explicar o motivo pelo qual os sintomas da síndrome de Rett só começam a surgir a partir dos seis meses de vida.

Tendo em vista a importância da MeCP2 para a modulação da transcrição gênica não somente no SNC, mas em todos os tecidos do corpo humano, sua disfunção também culmina em muitas anormalidades metabólicas, principalmente por modificação do metabolismo de lipídios. Entre essas, destacam-se a modificação do metabolismo de carboidratos e o aumento de piruvato e lactato no LCR, a inflamação da vesícula biliar, o aumento dos níveis de leptina, piruvato e lactato no sangue, além da redução dos níveis de grelina sanguíneos e hiperamonemia.

Painel genético

Painel genético para doenças de Rett e Angelman e síndromes relacionadas [Rettangel]

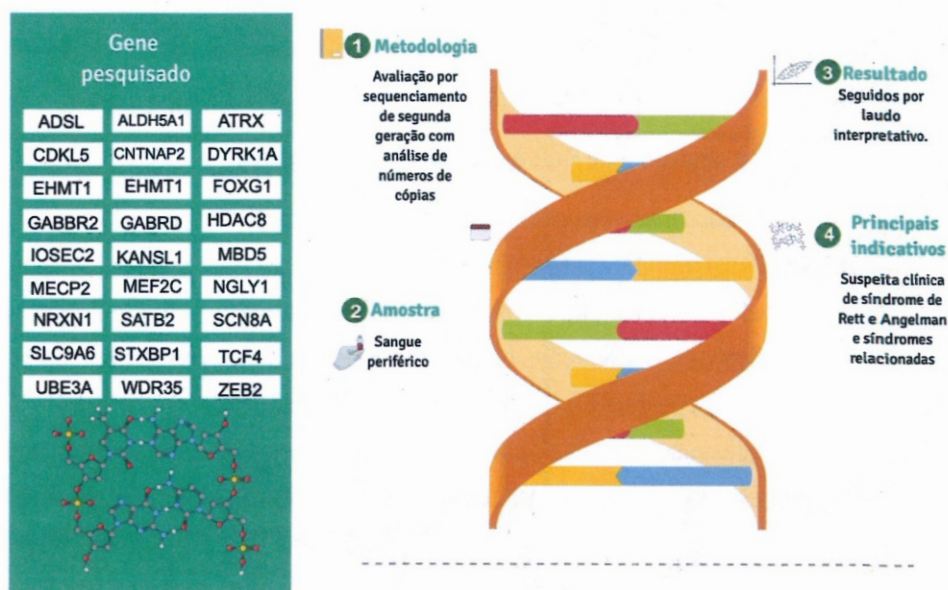


Figura 11.4. Painel genético da doença de Rett e Angelman e síndromes relacionadas. (Adaptado de DNA Clinic).

Questões

1. Considere um paciente, com 22 anos de idade, com hipoacusia neurosensorial bilateral em que, na imagem de RNM, é detectado tumor em ambos os nervos otoacústicos. Com base nesse caso clínico, assinale a opção que apresenta a provável patologia.
 - A) Neurofibromatose do tipo I
 - B) Neurofibromatose do tipo II
 - C) Esclerose tuberosa
 - D) Meningioma
 - E) Ependimoma
2. O termo mielodisplasia compreende um grupo bastante heterogêneo de distúrbios mais ou menos malignos da medula óssea. Todas essas doenças, apesar de terem características histológicas e morfológicas semelhantes, são produto da expansão de um clone de células progenitoras hematopoéticas mutantes. Na infância, existem distúrbios constitucionais e defeitos associados a genes que predisõem à síndrome mielodisplásica. Com base nesse assunto, assinale a opção que exibe a associação correta.
 - A) Síndrome de Kostman – gene PTPN 11.
 - B) Anemia de Fanconi – gene ELA2.
 - C) Síndrome de Noonan – gene NF1.
 - D) Trissomia 21 (mosaicismo) – gene GATA1.
 - E) Neurofibromatose tipo 1 – gene FANC A-G.
3. Um paciente com 7 anos de idade apresentou crise convulsiva associada a retardo mental leve. A ecotscopia apresentou manchas hipopigmentadas em forma de folha, adenomas sebáceos, placas de Shagreen na região sacral e, no fundo de olho, lesão em amora. Na tomografia computadorizada (TC), observou-se calcificação do tipo gotejamento de cera de vela. Nesse caso, a patologia desse paciente pode ser
 - A) sequela de infecção de infecção pelo CMV.
 - B) síndrome de Sturge-Weber.
 - C) esclerose tuberosa.
 - D) ataxia telangiectasia.
 - E) sífilis congênita.

4. A neurofibromatose tipo 2 é uma patologia de caráter hereditário, autossômica dominante cujo gene está no cromossoma 22. Essa patologia desperta interesse na neurocirurgia pediátrica porque
 - A) há angiomatose disseminada em um hemisfério cerebral.
 - B) a associação com aneurismas de veia de Galeno é comum.
 - C) pode apresentar hamatomas cerebrais e tumores subependimários.
 - D) o portador geralmente apresenta gliomas de vias ópticas, tumor característico dessa facomatose.
 - E) o paciente apresenta tumores bilaterais do oitavo nervo.

5. Assinale a opção em que são apresentados os subgrupos do DSM-IV para transtornos invasivos de desenvolvimento.
 - A) Transtorno autista, transtorno de Asperger, autismo atípico, outros transtornos desintegrativos da infância e outros transtornos globais do desenvolvimento.
 - B) Transtorno autista, síndrome de Rett, transtorno de Asperger, autismo atípico e outros transtornos desintegrativos da infância.
 - C) Autismo infantil, autismo atípico, síndrome de Rett, síndrome de Asperger, outros transtornos desintegrativos da infância e outros transtornos globais do desenvolvimento.
 - D) Autismo infantil, autismo atípico, síndrome de Rett, síndrome de Asperger, outros transtornos desintegrativos da infância, outros transtornos globais do desenvolvimento, transtornos globais não especificados do desenvolvimento
 - E) Transtorno autista, síndrome de Rett, transtorno de Asperger, transtorno desintegrativo da infância e transtorno global do desenvolvimento sem outra especificação.

6. Um menino, com 4 anos de idade, foi levado ao médico pela mãe, dadas mudanças significativas de comportamento nos últimos três meses. Ele apresentou, inicialmente, sintomas de agitação e ansiedade e, após algumas semanas, seu comportamento regrediu muito em diversas áreas, o menino parou de falar, urinava e evacuava nas roupas e não se socializava ou interagia com as pessoas. A criança apresentou um desenvolvimento neuropsicomotor adequado até o momento em que os pais notaram as mudanças de comportamento. O menino era sociável, falante, e brincava normalmente com outras crianças. Na avaliação médica (exames laboratoriais, exames de imagem, eletroencefalograma), não foi detectada nenhuma alteração fisiológica. Nessa situação, o diagnóstico mais provável é de
 - A) transtorno desintegrativo da infância.
 - B) retardo mental.
 - C) transtorno depressivo.
 - D) autismo.
 - E) transtorno de Rett.

7. Camila, de 24 meses de idade, foi levada ao consultório do neuropediatra com o seguinte quadro: regressão da fala havia cerca de oito meses, baixo padrão comunicacional, uso estereotipado das mãos, desaceleração do crescimento cefálico, apraxia de marcha, convulsão e padrão respiratório irregular. Camila era totalmente normal antes do início dos sintomas. Organomegalia ou outros sinais de doença de depósito, nem alterações oftalmológicas não estão presentes. Com relação a esse caso clínico, assinale a opção que apresenta a principal hipótese diagnóstica.
- A) Síndrome de Canavan.
 - B) Síndrome de Pelizaeus-Merzbacher.
 - C) Síndrome de Asperger.
 - D) Síndrome de Sotos.
 - E) Síndrome de Rett.
8. Um paciente, com 18 anos de idade, apresenta síndrome clínica caracterizada por oftalmoplegia externa progressiva e retinose pigmentar. De acordo com o quadro clínico apresentado, assinale a opção que apresenta a patologia mais provável nesse caso.
- A) Doença de Kearns-Sayre.
 - B) Doença de Refsum.
 - C) MELAS
 - D) Spru celíaco.
 - E) Adrenoleucodistrofia.
9. A adrenoleucodistrofia
- A) apresenta lesões que realçam após a injeção venosa de meio de contraste.
 - B) não afeta o desempenho mental.
 - C) cursa com ataxia.
 - D) é típica em idosos (>60 anos).
 - E) apresenta hipertrofia do corpo caloso.
10. Assinale a opção que apresenta a síndrome descrita como sendo a associação entre hemangioma capilar e trombocitopenia e que é composta por hemangiomas tuberosos extensos, proliferativos, que crescem rapidamente durante o primeiro ano de vida.
- A) Síndrome de Maffucci.
 - B) Síndrome de Kasabach-Merritt.
 - C) Síndrome de Sturge-Weber.
 - D) Síndrome de Klippel-Trenaunay.
 - E) Síndrome de Parkes Weber.

Referências

1. Antonio J, Goloni-Bertollo E, Tridico L. Neurofibromatosis: chronological history and current issues. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2013;88(3):329-343.
2. Engelen M, Kemp S, Poll-The B. X-Linked Adrenoleukodystrophy: Pathogenesis and Treatment. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2014;14(10).
3. Farschtschi S, Mautner V, Lawson McLean A, Schulz A, Friedrich R, Rosahl S. The Neurofibromatoses. *Deutsches Aerzteblatt Online*. 2020;.
4. Kemp S, Huffnagel I, Linthorst G, Wanders R, Engelen M. Adrenoleukodystrophy – neuroendocrine pathogenesis and redefinition of natural history. *Nature Reviews Endocrinology*. 2016;12(10):606-615.
5. Kyle S, Vashi N, Justice M. Rett syndrome: a neurological disorder with metabolic components. 2021.