

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

FACULDADE DE MEDICINA

JULIANA LOUISE DIAS LIMA

DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO

MACEIÓ

2023

JULIANA LOUISE DIAS LIMA

DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO

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

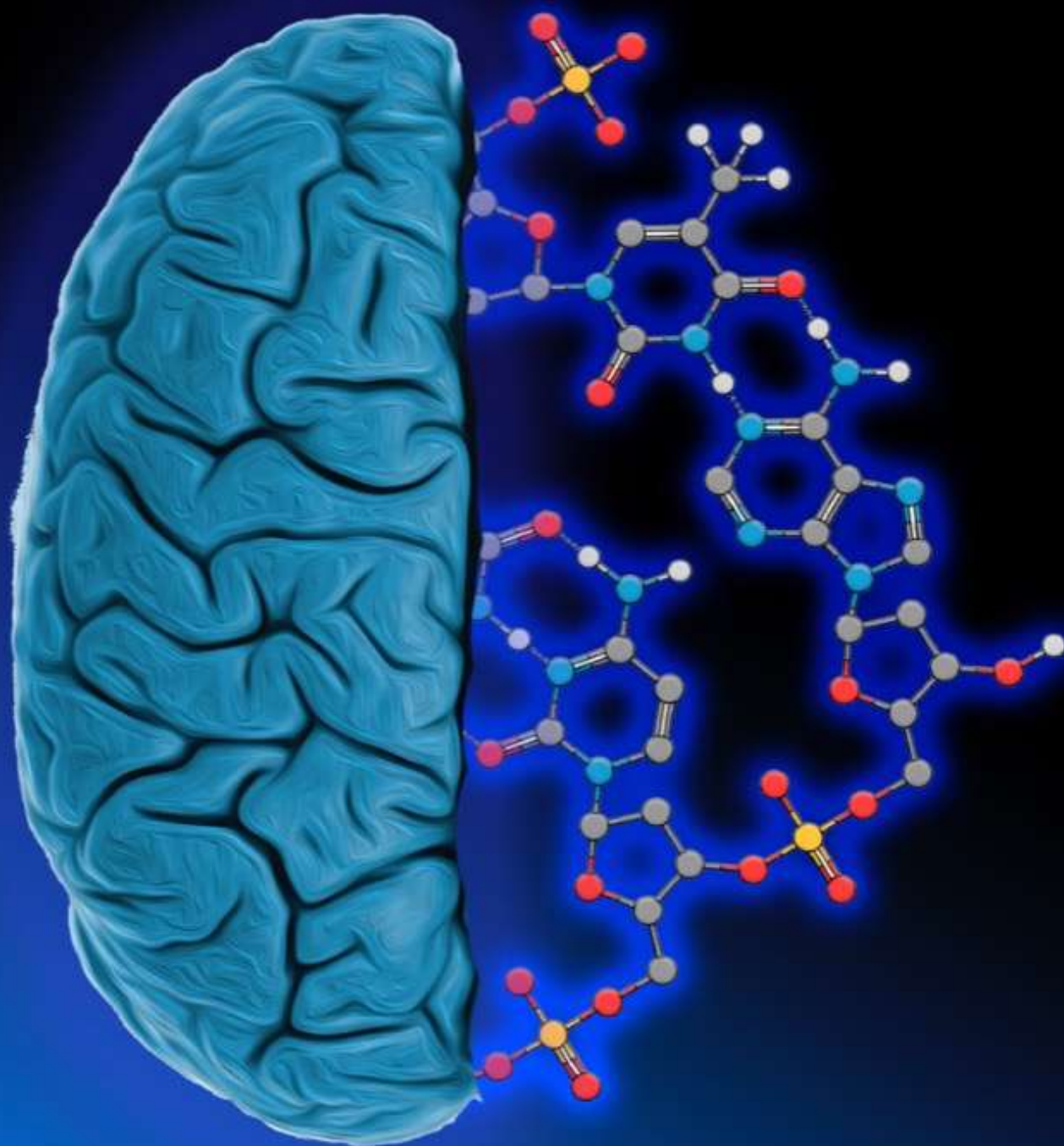
Orientador: Júlio César Claudino dos
Santos.

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 7

Distúrbios do Movimento

Os distúrbios do movimento (tremor, coreia, distonia, atetose, balismo, tiques e mioclonia) estão relacionados aos núcleos da base e/ou à disfunção de áreas cerebrais interconectadas, como a substância negra e o núcleo subtalâmico. O exame clínico é um ponto fundamental para caracterizar o movimento anormal e identificar os sinais associados que podem orientar a abordagem etiológica.

A ligação do gene da doença de Huntington ao cromossomo 4, em 1983, marcou o nascimento da genética moderna nos distúrbios do movimento. A descoberta de que uma repetição expandida de trinucleotídeos de DNA era central para o mecanismo dessa doença foi repetida continuamente em uma lista crescente de ataxias hereditárias.

Em 1997, uma mutação e um mecanismo genético diferentes foram descobertos em um tipo grave de distonia de torção primária generalizada - a distonia de Oppenheim. Antes disso, apenas a causa genética das distonias metabólicas raras era conhecida, notavelmente a distonia responsiva à dopa (Segawa). No mesmo ano, a partir da identificação de mutação no gene da alfa-sinucleína com parkinsonismo autossômico dominante, surgiu o conceito de que a doença de Parkinson pode fazer parte de um grupo mais amplo de 'sinucleinopatias', em que se encontra um defeito fundamental no processamento de proteínas.

No ano seguinte, foram encontradas mutações no parkinsonismo autossômico recessivo de início juvenil em um gene chamado 'parkin'. As mutações de parkin são uma causa mais comum de parkinsonismo do que as raras mutações da alfa-sinucleína, particularmente na doença de início precoce. No entanto, um entendimento mais importante, ocorrido no último ano, tem sido a relação entre o produto do gene parkin, alfa-sinucleína, e a degradação anormal da proteína na célula.

Uma teoria unificada da morte neuronal na doença de Parkinson está surgindo, apontando para novas terapias potenciais no futuro. As mutações de parkin são uma causa mais comum de parkinsonismo do que as raras mutações da alfa-sinucleína, particularmente na doença de início precoce. No entanto, um entendimento mais importante, ocorrido no ano passado, tem sido a relação entre o produto do gene parkin, alfa-sinucleína, e a degradação anormal de proteínas na célula. Uma teoria unificada da morte neuronal na doença de Parkinson está surgindo, apontando para novas terapias potenciais no futuro.

Distonias

Contexto

Durante as primeiras sete décadas do século XX, as distonias foram consideradas por muitos neurologistas como psicogênicas. Isso começou a mudar a partir do primeiro simpósio internacional sobre distonia, o qual contribuiu a favor da visão atual da patologia como um distúrbio neurológico hiperkinético do movimento. As distonias são caracterizadas por contrações musculares involuntárias, intermitentes ou sustentadas, que levam a movimentos ou a posturas anormais e frequentemente repetitivos, geralmente na forma de tremor ou de torção. O termo distonia pode-se referir a um único sinal ou a doenças nas quais a distonia é a característica clínica única ou proeminente. Qualquer região do corpo pode ser acometida, e as manifestações dependem da gravidade e da distribuição dos músculos afetados pelo distúrbio.

Felizmente, a distonia generalizada (que afeta múltiplas regiões do corpo) é rara, sendo mais frequente o envolvimento de grupos menores de músculos em uma distribuição restrita do corpo (distonia focal). Alguma das síndromes de distonia focal mais comuns envolvem os músculos do pescoço (distonia cervical), a face (blefarospasmo), a laringe (disfonia espasmódica) ou um membro (distonias de mão específicas para tarefas). A real prevalência da distonia permanece desconhecida, graças à sua heterogeneidade e às variações metodológicas dos estudos epidemiológicos sobre o tema, mas estima-se que cerca de 20% dos pacientes em clínicas de distúrbios do movimento sofrem de distonia.

De acordo com a etiologia, são classificadas como hereditárias, adquiridas ou idiopáticas. Mais de 20 mudanças monogênicas já foram identificadas nas distonias hereditárias e incluem tanto formas com padrão de vantagem autossômica dominante quanto formas autossômicas recessivas e ligadas ao X. Apesar de a distonia ser comparada à doença de Parkinson, já que ambas podem ser causadas por múltiplos genes diferentes e por fatores não genéticos, no parkinsonismo, todos esses fatores convergem para uma única via biológica. As distonias não estão associadas a alterações degenerativas em uma única via neural, sendo, portanto, consideradas distúrbios de rede que resultam de distúrbios degenerativos ou não degenerativos em regiões diferentes do sistema nervoso, com destaque para o circuito núcleos da base-cerebelo-tálamo-cortical, em que há alterações dos padrões espaciais e temporais de atividade dos núcleos da base, o que desregula a ativação e a inativação de movimentos corporais.

Manifestações Clínicas

A atualização do consenso de 2013 sobre a classificação das distonias concentra-se nas características clínicas e classifica-as como isoladas (em que a distonia é a única manifestação clínica) ou combinadas (em que a distonia é combinada a outros sinais neurológicos ou sistêmicos). As distonias isoladas podem afetar todas as faixas etárias e levar a incapacidades substanciais com comprometimento da qualidade de vida. Dependendo das regiões do corpo afetadas, a distonia pode ser subclassificada como focal (uma região do corpo é afetada), segmentar (regiões adjacentes do corpo são afe-

tadas) ou generalizada (várias regiões do corpo são afetadas). A distonia pode ser, inicialmente, focal e posteriormente progredir para segmentar ou mesmo para uma distonia generalizada. Clinicamente, as distonias podem ser descritas pela idade de início, distribuição corporal ou relação com ações voluntárias ou gatilhos.

Glossário de Fenótipos de Distonia

Distonias descritas pela distribuição corporal

- Distonia generalizada: distonia afetando o tronco e, pelo menos, dois outros locais do corpo.
- Hemidistonia: distonia afetando apenas um lado do corpo.
- Distonia cervical: distonia que afeta o pescoço, levando a posturas anormais da cabeça; os subtipos são torcicolo (cabeça virada para um lado), laterocolis (inclinação para o lado), retrocolis (extensão do pescoço) e anterocolis (flexão do pescoço).
- Distonia craniana: distonia que afeta a face ou a voz; pode-se apresentar como distonia laríngea (também chamada de disfonia espasmódica), blefaroespasmo, distonia oromandibular ou uma combinação das duas últimas (síndrome de Meige).
 - Distonia laríngea (disfonia espasmódica): afeta as cordas vocais, tornando a voz estrangulada e áspera com variações frequentes no tom (tipo adutora) ou, menos frequentemente, tornando a sussurrante e soprosa (tipo abductora).
 - Blefaroespasmo: caracterizada por espasmos de fechamento dos olhos.
 - Distonia oromandibular: afeta a boca e/ou mandíbula, levando a movimentos periorais involuntários de abertura ou fechamento da boca.

Distonias caracterizadas por sua relação com ações voluntárias ou gatilhos

- Cãibra do escritor: distonia focal específica da tarefa que afeta a mão e/ou o antebraço; manifesta-se como postura anormal quando os pacientes tentam escrever e piora conforme a escrita continua.
- Distonia do músico: distonia específica da tarefa, que se manifesta na parte do corpo envolvida quando os indivíduos tocam um instrumento musical.
- Distonia paroxística: distonia que ocorre apenas intermitentemente com certos gatilhos, como a distonia induzida por exercício e a discinesia cinesigênica paroxística.
 - Distonia induzida por exercício: manifesta-se após exercícios prolongados como episódios autolimitados de distonia no membro exercitado; a manifestação mais típica é a distonia do pé induzida por exercício, a qual resulta em rotação dos pés após caminhada prolongada.
 - Discinesia cinesigênica paroxística: manifesta-se como breves episódios autolimitados de postura distônica, os quais são desencadeados por movimentos bruscos.

A história natural da distonia isolada (idiopática ou genética) é de início insidioso com curso de doença estável a partir de quando os sintomas se tornam plenamente estabelecidos, o que pode levar meses a anos. Apesar disso, as síndromes clínicas e as etiologias da distonia se sobrepõem, o que torna difícil criar uma conceituação única do ponto de vista clínico e fisiopatológico. Um gene pode ser a base de diferentes fenótipos de distonia, e um fenótipo de distonia pode ser causado por várias alterações genéticas. Uma pista clínica útil é o gesto antagonista (ou truque sensorial), caracterizado por um movimento voluntário, geralmente de tocar a região afetada ou as proximidades dessa parte do corpo para aliviar a postura distônica. Este é um sinal bastante específico para a distonia e, muitas vezes, a melhora da postura distônica pode ser discernida mesmo antes do toque.

Devido à falta de um biomarcador único ou definidor de distonia, seu diagnóstico é clínico e com base em uma abordagem sindrômica, levando em consideração a história e os achados do exame clínico (incluindo a distribuição da distonia, idade de início, evolução temporária e presença ou ausência de sinais neurológicos ou sistêmicos adicionais). O diagnóstico de uma síndrome de distonia, por sua vez, orienta a investigação posterior que visa identificar a etiologia. Normalmente, se as características clínicas apontarem para a distonia idiopática isolada - a mais comum entre os pacientes ambulatoriais -, investigações de rotina adicionais visam excluir outras etiologias que, raramente, podem manifestar-se com distonia isolada, como ressonância magnética para excluir anormalidades estruturais ou níveis de cobre e ceruloplasmina para rastreamento da doença de Wilson.

Se as características clínicas sugerirem outras etiologias, a investigação diagnóstica será feita sob medida para aquele paciente. Nesse sentido, identificar uma causa genética de distonia é importante, pois algumas formas podem evidenciar o prognóstico e prever a resposta ao tratamento - a distonia associada a TOR1A, por exemplo, responde fortemente à estimulação cerebral profunda, enquanto os resultados são menos favoráveis para distonia por mutações THAP1. Suspeita-se de etiologia genética de distonia isolada se o paciente tiver uma história familiar positiva de distonia ou se apresentar no início da vida. O teste genético subsequente é orientado pelas características clínicas dos pacientes.

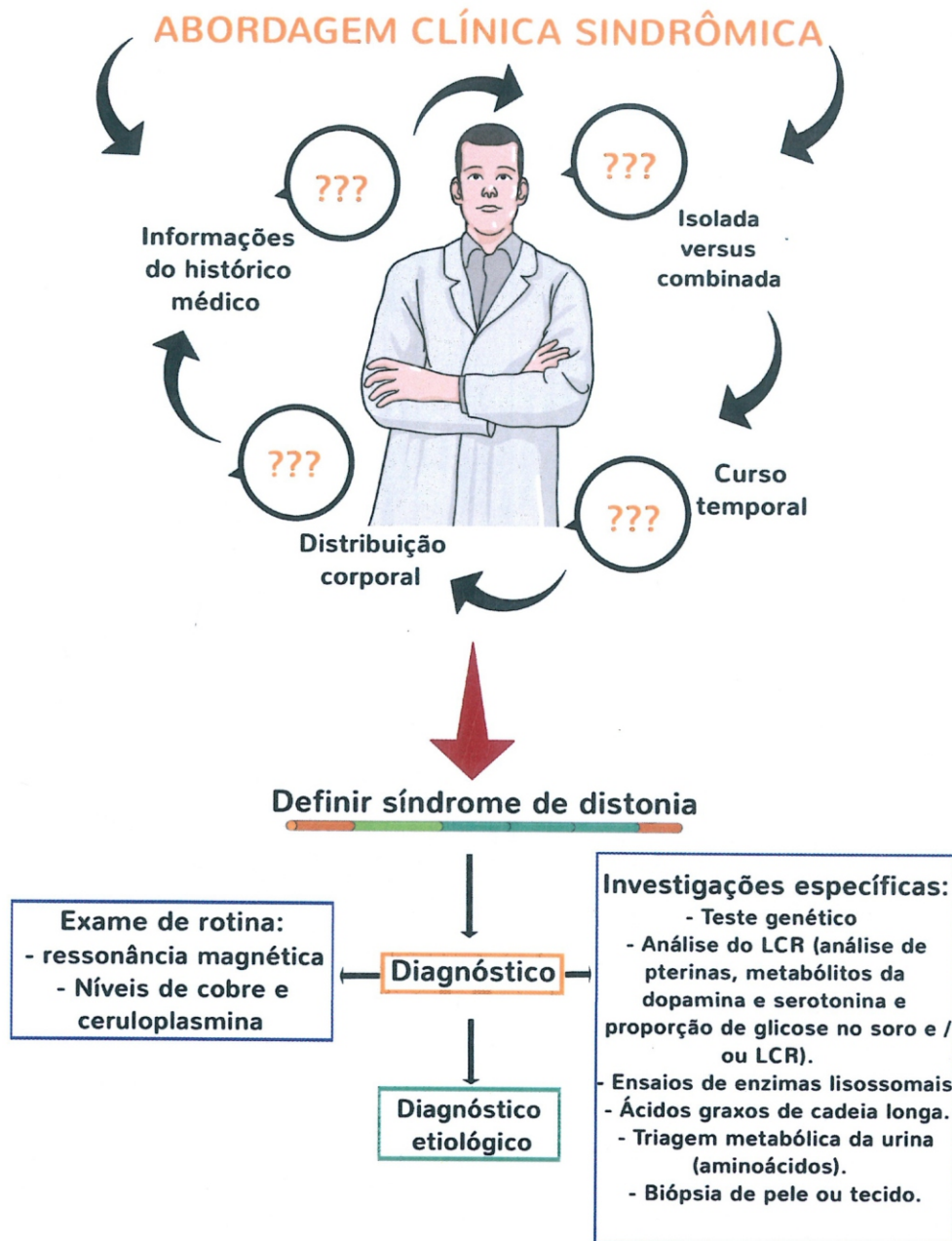


Figura 7.1. Abordagem sintomática clínica nas distonias. (Adaptado de Fleury Medicina e Saúde).



Apresentação clínica típica das distonias monogênicas mais comuns



Gene	Herança	Idade de início	Local predominante no início	Distribuição	Partes do corpo envolvidas	Sinais adicionais
<i>Distonia Isolada</i>						
TOR1A(DYT1)	Autossômico dominante	Primeira à terceira década	Membros inferiores muito mais prováveis do que membros superiores	Principalmente generalizado	Membros Superiores Tronco	Nenhum
THAP1 (DYT6)	Autossômico dominante (Autossômico recessivo em raros casos)	Segunda à terceira década (variando da primeira à sétima década)	Pescoço e membros superiores	Segmento focal e generalizado	Pescoço Membros Superiores Área orofaciais Laringe Membros inferiores	Nenhum
GNAL (DYT 25)	Autossômico dominante (Autossômico recessivo em raros casos)	Quarta década (variando da primeira à sétima década)	Pescoço	Principalmente focal ou segmentar e ocasionalmente generalizado	Pescoço Área orofaciais Laringe Membros Superiores Membros inferiores	Nenhum
ANO3 (DYT 24)	Autossômico dominante	Quarta à quinta década (variando da primeira à quinta década)	Pescoço e laringe	Segmentar	Pescoço Membros Superiores Área orofaciais Laringe	Nenhum
<i>Distonia combinada</i>						
GCH1 (DYT 5a)	Autossômico dominante (Autossômico recessivo em raros casos)	Primeira à sexta década	Membros inferiores	Principalmente generalizado	Membros inferiores Tronco Membros superiores	Varição diurna com plora ao longo do dia Parkinsonismo Espasmos
TH (DYT 5b)	Autossômico recessivo	< 1 ano	Membros inferiores	Principalmente generalizado	Membros inferiores Tronco Membros superiores Áreas orofaciais	Parkinsonismo Písees Crise oculogírica Desenvolvimento lento Encefalopatia Mioclonia
SPR	Autossômico recessivo	< 1 ano	Membros inferiores	Principalmente generalizado	Membros inferiores Tronco Membros superiores Áreas orofaciais	Parkinsonismo Hipotonia axial Desenvolvimento lento Crise oculogírica Fraqueza muscular Incapacidade intelectual

Gene	Herança	Idade de início	Local predominante no início	Distribuição	Partes do corpo envolvidas	Sinais adicionais
<i>Distonia isolada</i>						
SGCE (DYT 11)	Autossômico dominante	Primeira década	Pescoço e membros superiores	Focal e segmentar	Pescoço Membros superiores Áreas orofaciais	Espasmos mioclônicos proeminentes e semelhantes a um raio afetando predominantemente o pescoço (melhora dos sintomas motores (principalmente mioclônicos) após a ingestão de álcool) Características psiquiátricas proeminentes (incluindo depressão, ansiedade, e transtornos obsessivos compulsivos)
KMT2B (DYT 28)	Autossômico dominante e/ou de novo	Primeira década (variando da primeira à segunda década)	Membros superiores e membros inferiores	Usualmente generalizado e raramente focal	Orofacial Laringe Pescoço Membros superiores Membros inferiores Tronco	Microcefalia Estatura pequena Incapacidade intelectual Movimento anormal dos olhos Mioclonia Dismorfismos Sintomas psiquiátricos Características sistêmicas Melhora dos sintomas motores
PRKRA (DYT 16)	Autossômico recessivo	Primeira à segunda década	Membros superiores, membros inferiores e laringe	Generalizada	Áreas Orofaciais Laringe Pescoço Membros superiores Membros inferiores Tronco	Parkinsonismo Hiperreflexia
TAF1 (DYT 3)	Ligado ao X	Terceira à quarta década	Pescoço e áreas oromandibulares	Generalizada	Áreas Orofaciais Laringe, Pescoço Membros superiores Membros inferiores Tronco	Atrofia estriatal na ressonância magnética
ATP1A3	Autossômico dominante e/ou de novo	Primeira à quarta década	Áreas oromandibulares e membros superiores	Distonia generalizada ou segmentar	Áreas orofacial Laringe Membros superiores Áreas cervicais Membros inferiores	Início abrupto Curso flutuante Parkinsonismo Instabilidade postural Características psiquiátricas
ADCY5	Autossômico dominante e/ou de novo (Autossômico recessivo em raros casos)	Primeira década	Membros inferiores	Generalizada	Áreas orofacial Áreas cervicais Membros superiores Membros inferiores Tronco	Axial hipotonia Membros atrasados Contrações faciais Coréia Mioclonus Apraxia oculomotora Exacerbações episódicas frequentemente desencadeadas por transições do sono

Figura 7.2. Tabela da apresentação clínica típica das distonias monogênicas mais comuns. (Adaptado de Balint, 2018)

Principais genes associados às distonias e suas funções

Distonias isoladas autossômicas dominantes

São as formas genéticas mais comuns que determinam distonias. Mutações que causam distonia autossômica dominante são, muitas vezes, de penetrância incompleta, explicando a falta de história familiar positiva em muitos indivíduos com esse transtorno. A penetrância varia entre as diferentes formas genéticas, sendo, por exemplo, alta na distonia associada ao GNAL e de 20-30% em indivíduos com Deleções GAG de TOR1A.

TOR1A

O primeiro gene apontado como causador da distonia, TOR1A ou DYT-TOR1A (antes chamado também de DYT1), foi identificado devido à recorrência de uma herança antiga de mutação com efeito fundador (uma deleção GAG) na população Ashkenazi judaica. Nessa população, a mutação é encontrada em, aproximadamente, 80% dos pacientes com início precoce de distonia isolada. Estudos subsequentes demonstraram a mesma mutação em muitos indivíduos em todo o mundo, devido à mesma ancestralidade compartilhada ou devido a mutações de novo. A proteína codificada por esse gene é um membro da família AAA das adenosinas trifosfatases (ATPases) e está relacionada com a família Clp de protease/HSP, sendo expressa de forma proeminente na parte compacta da substância nigra.

THAP1

Mais de 100 mutações distintas no gene THAP1 (antes chamado de DYT6) foram demonstradas em pacientes com distonia isolada de início precoce familiar ou esporádica. Em contraste com a distonia associada ao TOR1A, a distonia associada ao THAP1 tem um início ligeiramente mais tardio, em média durante a adolescência, e envolvimento craniocervical mais proeminente, com destaque para a disфонia. A proteína codificada por este gene contém um domínio THAP, um domínio de ligação ao DNA conservado. Esta proteína colocaliza-se com a proteína de resposta à apoptose PAWR/PAR-4 em corpos nucleares de leucemia promielocítica (PML) e funciona como um fator pró-apoptótico que liga PAWR a corpos nucleares de PML.

GNAL

O gene GNAL (antes conhecido como DYT25) codifica uma subunidade alfa da proteína G estimuladora que medeia a sinalização de odor no epitélio olfatório. O gene está localizado em uma região de suscetibilidade ao transtorno bipolar e à esquizofrenia e sua proteína codificada acopla os receptores de dopamina tipo 1 e os receptores de adenosina A2A, sendo amplamente expressa no sistema nervoso central. Mutações nesse gene têm sido associadas à distonia cervical com início predominante aos 30 anos de idade, porém podendo surgir entre os 7 a 54 anos.

Curiosamente, as mutações em THAP1 ou GNAL também podem ser herdadas de maneira recessiva, resultando em um fenótipo clínico indistinguível ou mais grave do que o fenótipo causado por mutações herdadas de forma dominante. Portanto, uma história familiar sugestiva de herança recessiva não descarta as causas genéticas autossômicas dominantes de distonia.

TUBB4 e ANO3

Além do GNAL, dois outros genes também estão implicados na distonia segmentar de início na idade adulta: ANO3 e TUBB4. O TUBB4 codifica uma proteína membro da família das beta-tubulinas, que heterodimerizam e se agrupam para formar microtúbulos. Mutações neste gene causam leucodistrofia-6 hipomielinizante e distonia da laringe, (manifestando-se como disfonia sussurrante) e distonia cervical (manifestando-se como torcicolo). O ANO3 (antes denominado DYT24) codifica uma proteína pertencente à família TMEM16 de proteínas de membrana, conhecidas como anoctaminas. Embora pouco se saiba sobre a função desse gene, suas mutações foram associadas a alguns casos de distonia craniocervical autossômica dominante. As células de indivíduos com uma mutação neste gene exibiram anormalidades na sinalização de cálcio dependente do retículo endoplasmático.

Principais genes associados às Distonias				
Gene	Locus	Tipo de herança	Característica fenotípicas	
ANO3	11p143-p14.2	AD	Distonia craniocervical com ou sem tremor dos membros superiores	
ATP1A3	19q13.2	AD	Distonia parkinsoniana de início rápido e precoce	
GCH1	14q22.2	AD	Distonia progressiva responsiva à dopa, com variação diurna	
GNAL	18p11.21	AD	Distonia progressiva responsiva à dopa, com variação diurna	
PRKRA	2q31.2	AR	Distonia com parkinsonismo de início precoce. Sintomas orofaciais evidentes	
PRRT2	16p11.2	AD	Discinesia paroxística cinesiogênica	
SGCE	7q21.3	AD	Discinesia mioclônica que afeta frequentemente músculos proximais, geralmente com início na primeira ou segunda década de vida	
SLC2A1	1p34.2	AD	Discinesia paroxística induzida pelo exercício, com ou sem epilepsia	
SPR	2p13.2	AR	Distonia generalizada de início precoce responsável a DOPA, frequentemente com hipotonia axial e outros sintomas neurológicos	
TAF1	Xq13.1	Ligado ao X	Distonia associada a parkinsonismo no adulto	
TH	11p15.5	AR	Distonia progressiva responsiva a dopa, com quadro rígido acinético	
THAP1	8p11.21	AD	Distonia de torção de início adulto, com envolvimento predominantemente craniocervical e laringeo	
TOR1A	9q31.11	AD	Distonia primária tipo torção geralmente de início da infância	
TUBB4A	19p13.3	AD	Distonia espasmódica de início no adulto	

Figura 7.3. Tabela evidenciando os principais genes relacionados às distonias. (Adaptado de Balint, 2018).

Alguns genes associados às Distonias heredodegenerativa

 Gene	 Locus	 Tipo de herança	 Característica fenotípicas
ARSA	22q13.33	AR	Leucodistrofia metacromática: retardo mental, paralisia pseudobulbar e espasticidade
ATM	11q22.3	AR	Ataxia-telangiectasia: ataxia, apraxia oculomotora, telangiectasia, imunodeficiência
ATP7B	13q14.3	AR	Doença de Wilson: Parkinsonismo e tremores
GCDH	19p13.13	AR	Acidemia glutárica tipo 1: macrocefalia, hipotonia axial, crises convulsivas, parkinsonismo
PANK2	20p13	AR	Neurodegeneração por acúmulo cerebral de ferro tipo 1: macrocefalia, hipotonia axial, crises convulsivas, parkinsonismo
PLA2G6	22q13.1	AR	Neurodegeneração por acúmulo cerebral de ferro tipo 2: parkinsonismo, sintomas piramidais, declínio cognitivo, ataxia cerebelar
SLC6A3	5p15.33	AR	Síndrome de deficiência hereditária de dopamina: distúrbio do movimento, sintomas piramidais.
TIMM8A	Xq22.1	Ligado ao X	Síndrome da distonia-surdez: perda auditiva progressiva, cegueira cortical, espasticidade
WDR45	Xp11.23	Ligado ao X	Encefalopatia da infância com neurodegeneração no adulto: atraso global do desenvolvimento, parkinsonismo e demência

Figura 7.4. Tabela evidenciando os principais genes relacionados às distonias heredodegenerativas. (Adaptado de Balint, 2018).

Painel genético para distonias

Painel genético para Distonias

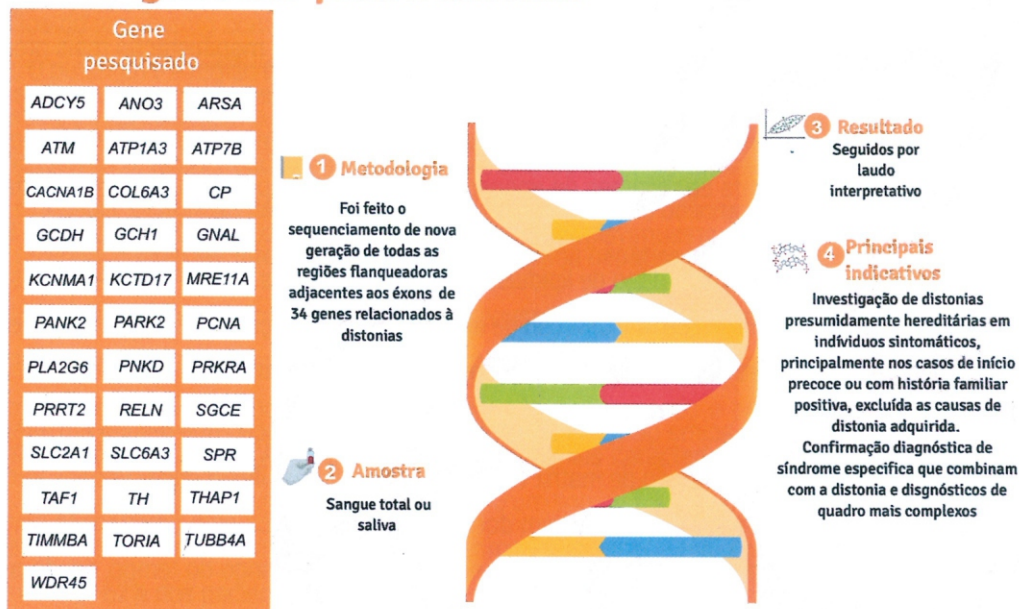


Figura 7.5. Tabela evidenciando o painel genético das distonias. (Adaptado de Fleury Medicina e Saúde).

Doença de Wilson

Contexto

Condição rara que afeta cerca de 1:30.000 indivíduos, a doença de Wilson (DW) está associada a um distúrbio hereditário do metabolismo do cobre, caracterizado pelo acúmulo patológico desse componente, sobretudo com comprometimento hepático, neurológico e psiquiátrico em espectros variáveis. As principais manifestações clínicas incluem icterícia, hepatite autolimitada crônica ou fulminante, distúrbios do movimento, como tremores, perda do controle motor fino e coreia, distonias, depressão e alteração de comportamento. A doença de Wilson é uma das poucas patologias genéticas que podem ser controladas com sucesso a partir do diagnóstico precoce e tratamento adequado, e a taxa de mortalidade dos pacientes pré-sintomáticos com aderência satisfatória ao tratamento é igual à da população geral.

A DW é de herança autossômica recessiva e está associada a mutações no gene **ATP7B**. Mais de 700 mutações desse gene foram descritas de acordo com o Human Gene Mutation Database, e os pacientes afetados podem ser tanto homocigotos para uma mutação causadora de doença, quanto carregar duas mutações diferentes do ATP7B, determinando a mutação em heterocigose composta. A disfunção do gene repercute em uma falha na excreção biliar de cobre, que leva a uma sobrecarga de cobre nos hepatócitos associada à hepatopatia. Quando a capacidade do fígado de armazenar cobre se esgota, o cobre em excesso é liberado na circulação sanguínea com acúmulo patológico secundário em outros tecidos, principalmente no cérebro, o que se associa aos sintomas neurológicos e distúrbios psiquiátricos manifestados na doença.

Características Clínicas

O fígado tem a maior expressão tecidual do transportador de cobre ATP7B e é o órgão regulador principal do equilíbrio sistêmico de cobre. A lesão hepática é, portanto, a manifestação mais precoce e frequente da DW. Os sintomas são variados e se manifestam mais comumente entre os 5 e os 35 anos de idade. Normalmente, o primeiro achado em crianças e adultos jovens é uma esteatose hepática de grau leve a moderado que é evidente em exames de imagem ou mediante biópsia hepática. A toxicidade do cobre em excesso nos tecidos é, presumivelmente, uma consequência de sua atividade redox que leva ao estresse oxidativo e ao subsequente dano de lipídios, proteínas, moléculas de DNA e RNA. Outros possíveis mecanismos de toxicidade incluem a indução de apoptose pela ativação da esfingomielinase ácida, a qual desencadeia a liberação do mensageiro secundário apoptótico ceramida.

Os mecanismos citados acima geram injúria crônica hepática, situação que resulta em alterações inflamatórias - hepatite - e em acúmulo de matriz extracelular que se manifesta como fibrose. Pacientes não tratadas desenvolvem doença hepática crônica com hipertensão portal, ascite, icterícia, baixa concentração de albumina sérica e coagulopatia ao longo do tempo, sendo a forma mais grave de falência hepática ligada à DW - a hepatite fulminante - quatro vezes mais comum entre as mulheres. A hepatopatia resultante, independentemente de ter um caráter agudo ou crônico, pode ser clinicamente indistinguível de outras condições hepáticas.

Quando a capacidade de armazenamento de hepatócitos se esgota, e o cobre ingerido e absorvido já não pode ser mais sequestrado pelo fígado, esse cobre é liberado e se acumula progressivamente em outros órgãos, principalmente cérebro, olhos, rins, ossos e coração. A exposição de longo prazo a altas concentrações de cobre resulta em astrócitos danificados, disfunção da barreira hematoencefálica e injúria de outros tecidos cerebrais, incluindo neurônios e oligodendrócitos. Astrogliose, desmielinização e desintegração de tecido (variando de rarefação leve à necrose) são mais frequentemente relatados nos gânglios da base, tálamo, cerebelo e tronco cerebral superior; sendo essas anormalidades descritas como lesões T2 hiperintensas na ressonância magnética (figura 1).

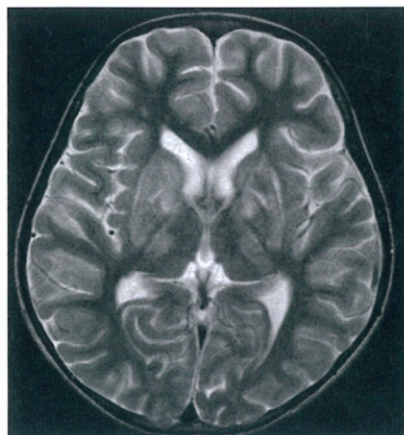


Figura 7.6. Envolvimento cerebral da Doença de Wilson. Ressonância magnética com imagem ponderada em T2. Cortesia de Dr Paresh K Desai, Radiopaedia.org, rID: 12107

Após as manifestações hepáticas, os sintomas neurológicos são os mais frequentes da DW, surgindo em média entre os 20 e 30 anos. O principal espectro clínico desses sintomas inclui diferentes distúrbios do movimento com uma ampla variedade de movimentos involuntários, muitas vezes, sobrepostos. O putâmen é a região do cérebro mais frequente e severamente afetada, com lesões relacionadas à distonia e ao parkinsonismo. Há formas clínicas de DW em que há predominância de tremores, distonia ou parkinsonismo, todos frequentemente associados à disartria, distúrbios da marcha e da postura, salivação e disfagia. Disfunção das vias corticoestriatais pode levar a déficits cognitivos e sintomas psiquiátricos, os quais podem ser intensificados por encefalopatia hepática induzida pela DW.

Um sintoma neurológico característico e frequente da DW é o tremor, que ocorre em até 55% dos pacientes neurológicos no momento do diagnóstico de DW. Ele se apresenta de formas heterogêneas, mas, com a progressão da doença, pernas, cabeça ou mesmo todo o corpo podem ser afetados, geralmente de forma bilateral. A apresentação distônica mais característica de WD é a expressão facial anormal ou *risus sardonicus*, que se apresenta como um sorriso fixo devido à distonia do músculo risório. Na doença não tratada, os sintomas geralmente progridem para distonia generalizada. O parkinsonismo ocorre em 19–62% dos pacientes e, geralmente, apresenta-se como bradicinesia simétrica, rigidez, hipomímia, distúrbios da marcha e da postura, além de disfagia, salivação e disartria, que é relatada em até 97% dos pacientes neurológicos com DW.

Entre as manifestações psiquiátricas, as mais comuns são os distúrbios do humor. 20–60% dos pacientes com WD desenvolvem depressão, com uma alta taxa de tentativas de suicídio em até 16% deles. As primeiras manifestações podem surgir como declínio no desempenho escolar, comportamento inadequado ou impulsividade. Transtornos comportamentais e de personalidade também são frequentes na WD, sendo comuns a irritabilidade, agressão e comportamento antissocial. Importante sinal clínico para o diagnóstico, os anéis de Kayser-Fleischer (figura 7.7) ocorrem em quase 100% dos pacientes com DH neurológica. São causados pelo acúmulo de cobre na membrana de Descemet e aparecem como coloração dourada, marrom ou verde na periferia da córnea. Estão presentes em 40–50% dos pacientes com DH hepática e 20–30% dos pacientes com WD pré-sintomáticos.



Figura 7.7. Anéis de Kayser-Fleischer. Cortesia do Dr Mark Thurston, Radiopaedia.org, rID: 51508

O diagnóstico do quadro é estabelecido pela combinação de sinais clínicos, como a presença do anel de Kayser-Fleischer na córnea e achados bioquímicos, podendo ser confirmado, também, pela detecção de variantes patogênicas bialélicas no gene ATP7B. Como nenhum dos testes de laboratório disponíveis apresenta especificidade para WD e sinais e sintomas clínicos podem estar ausentes, uma pontuação de diagnóstico com base em todos os testes disponíveis foi proposto em 2001, apresentando boa acurácia diagnóstica.

Sinai e sintomas clínicos típicos		Outros testes	
Anéis de Kayser-Fleischer		Cobre hepático (na ausência de colestase)	
Presente	2	> 250 ug (> 4 umol) / g de peso seco	2
Ausente	0	50-249 ug (0,8-4 umol) / g	-1
		Normal: <50 ug (> 0,8 umol)	1
Sintomas Neurológicos**		Rodanina-pos. grânulos*	
Grave	2		1
Moderado	1	Cobre urinário (na ausência de hepatite aguda)	0
Ausente	0	Normal	1
		1-2 x ULN	2
		>2 x ULN	2
		Normal, mas > 5 x ULN após d-penicilamina	2
Ceruloplasmina sérica		Análise de mutação	
Normal (>0.2 g/l)	0	Em ambos os cromossomos detectados	4
0.1-0.2 g/l	1	Em 1 cromossomo detectado	1
<0.1 g/l	2	Nenhuma mutação detectada	0
Anemia hemolítica Coombs-negativa			
Presente	1		
Ausente	0		
Pontuação total		Avaliação:	
4 ou mais		Diagnóstico estabelecido	
3		Diagnóstico possível, mais testes necessários	
2 ou menos		Diagnóstico muito improvável	

ULN, limite superior do normal

*Se não houver cobre hepático quantitativo disponível

**Ou anormalidades típicas na ressonância magnética do cérebro

Figura 7.8. Tabela evidenciando os sinais e sintomas típicos da doença de Wilson. (Adaptado de Czlonkowska, 2018).

Uma biópsia hepática com medição da concentração de cobre no parênquima hepático é necessária se os sinais clínicos e os testes não invasivos não permitirem um diagnóstico final ou se houver suspeita de outra patologia hepática adicional. A análise mutacional é outra ferramenta importante de diagnóstico. No entanto, os resultados do diagnóstico genético-molecular direto podem demorar para serem obtidos, e a análise é difícil, uma vez que há mais de 700 mutações possíveis, e muitos pacientes são heterozigotos compostos. Além disso, os testes ainda são caros e, em cerca de 17% dos casos, nenhuma mutação foi identificada. No entanto, o sequenciamento está se tornando cada vez mais rápido e barato e se tornará um teste de diagnóstico comumente usado no futuro. Interpretação dos principais achados laboratoriais e clínicos na doença de Wilson:

Teste	Achados	Falso "negativo"	Falso "positivo"
Ceruloplasmina sérica	Diminuiu	Níveis normais em pacientes com marcador de inflamação hepática Superestimação por ensaio imunológico Gravidez, terapia com estrogênio	Baixos níveis em pacientes com: Mal absorção e mal nutrição Aceruloplasminemia Heterozigotos
Cobre urinário 24 horas	Adulto: >100 µg(1.6 µmol)/24 horas Criança: >40 µg(0.64 µmol)/24 horas	Normal Coleção incorreta Crianças sem doenças no fígado	Aumentou Necrose hepatocelular Colestase Contaminação
Cobre não ligado à ceruloplasmina	>100µg/l (1.6µmol/l)	Pode parecer normal se a ceruloplasmina for superestimada por ensaio imunológico. Um valor negativo pode ser obtido se a ceruloplasmina for medida imunologicamente	
Cobre hepático	250 µg/g (4 µmol)/g de peso seco	Devido à variação regional: Em pacientes com doença do fígado ativa Em pacientes com nódulos regenerativos	Síndrome colestática Transtornos de toxicose idiopática de cobre
Anéis Kayser-fleischer por exame de lâmpada de fenda	Presente	Ausente: em até 50% dos pacientes com doença hepática de Wilson na maioria dos irmãos assintomáticos	Colangite biliar primária (cirrose biliar primária)

Figura 7.9. Tabela evidenciando a interpretação dos principais achados laboratoriais e clínicos da doença de Wilson. (Adaptado de Czlonkowska, 2018).

Principal Gene Associado à Doença de Wilson e suas Funções

O gene ATP7B, localizado no braço curto do cromossomo 13, codifica uma proteína chamada ATPase 2 transportadora de cobre (também chamada de ATP7B). Essa ATPase do tipo P transporta metais para dentro e fora das células usando a energia de moléculas de ATP. Ela é encontrada, principalmente, no fígado, no complexo de Golgi, fornecendo cobre a uma proteína chamada ceruloplasmina, a qual transporta cobre de forma fisiológica a outras partes do corpo através do sangue. Se os níveis de cobre no fígado ficarem muito altos, a ATPase 2 transportadora de cobre deixa o complexo de Golgi e transfere o cobre em vesículas para a sua eliminação via bile.

A mutação do ATP7B - que pode ocorrer em quase todos os 21 de seus éxons - e a inativação do transportador ATP7B resultam na falha da excreção de cobre biliar e na redução da síntese de ceruloplasmina, a qual tem seus níveis séricos reduzidos. Na WD, os níveis detectados laboratorialmente de cobre sérico total podem estar diminuídos devido à baixa formação de ceruloplasmina. Apesar disso, os níveis de cobre não ligado à ceruloplasmina (cobre tóxico) são frequentemente elevados. A sobrecarga hepática e sistêmica de cobre tóxico é a principal causa de patologia tecidual e sintomas clínicos na DH.

Teste molecular para Doença de Wilson



Figura 7.10. Tabela evidenciando o painel genético relacionada à doença de Wilson. (Adaptado de Czlonkowska, 2018).

Questões

1. Na avaliação diagnóstica da doença de Parkinson, é importante excluir causas secundárias de parkinsonismo. Com relação a essa informação, assinale a opção que apresenta um achado observado em causas secundárias de parkinsonismo.
 - A) disfunção do sistema nervoso periférico;
 - B) tremor de repouso com uma frequência de 4 a 6 ciclos por segundo;
 - C) rigidez observada nos movimentos passivos lentos D postura flexionada nos membros e no tronco;
 - E) disautonomias.
2. Acerca do tremor essencial, assinale a opção correta.
 - A) Na maioria das vezes, tem aparência de "rolar pílulas".
 - B) A primidona é considerada droga eficaz.
 - C) É autossômico recessivo.
 - D) β bloqueador adrenérgico cardioseletivo é considerado tratamento farmacológico de primeira linha.
 - E) Piora com a ingestão de etanol.
3. Julgue os itens subsequentes, relativos aos distúrbios do movimento.
 - () Uma das formas hereditárias da doença de Parkinson está associada a um gene anômalo no cromossomo X que codifica uma proteína ("sinucleína) mutante.
 - () O tremor essencial é um distúrbio pouco frequente, afeta tipicamente os membros superiores de forma simétrica e piora com o uso de medicamentos bloqueadores adrenérgicos.
 - () A síndrome de Tourette é um distúrbio do movimento que frequentemente tem como comorbidade uma fobia específica.
 - () A instabilidade postural e as quedas aparecem cedo na evolução da doença de Parkinson e tendem a diminuir conforme a doença avança.
4. Qual dos seguintes sinais neurológicos pode ser observado em pacientes com tremor essencial?
 - A) Ataxia
 - B) Disartria
 - C) Disfagia
 - D) Hiperreflexia
 - E) Nistagmo

5. Um homem de 64 anos apresenta uma história de 1 ano de perda progressiva de memória e início mais recente de movimentos anormais de braços, pernas e tronco que resultaram em sua aposentadoria antes do planejado de seu trabalho como electricista. Ele também foi recentemente diagnosticado com apneia obstrutiva do sono, e sua esposa, que o acompanha na visita, descreve movimentos estranhos durante o sono em que ele parece estar realizando suas atividades anteriores de trabalho, como enfiar fios. No exame, ele apresenta paralisia do olhar vertical. Qual é o diagnóstico mais provável?
- A) Discinesia relacionada a ADCY5
 - B) Encefalite anti-CASPR2.
 - C) Doença anti-IgLON5.
 - D) Atrofia dentatorubral-palidolusiana.
 - E) Neurodegeneração associada a pantotenato quinase.
6. Um menino de 22 meses apresenta vários meses de movimentos oculares rápidos e irregulares e mioclonia generalizada. Qual das seguintes condições deve ser definitivamente excluída?
- A) Doença de Lyme.
 - B) Neuroblastoma.
 - C) Sarcoidose.
 - D) Faringite estreptocócica.
 - E) Carcinoma embrionário testicular.
7. Os métodos de sequenciamento da próxima geração detectarão quais dos seguintes distúrbios genéticos?
- A) Discinesia relacionada a ADCY5.
 - B) Atrofia dentatorubral-palidolusiana.
 - C) Síndrome do X frágil.
 - D) Ataxia de Friedreich
 - E) Doença de Huntington
8. Os sintomas neurológicos da ataxia-telangiectasia podem ser precedidos por qual dos seguintes sintomas sistêmicos recorrentes?
- A) Apendicite
 - B) Bronquite / sinusite
 - C) Celulite
 - D) Colecistite
 - E) Pielonefrite

9. Uma mulher chinesa de 45 anos se apresenta ao pronto-socorro com agitação do braço direito que começou agudamente dois dias atrás. Melhora durante o sono. No exame físico, ela também apresenta movimentos anormais no rosto e na perna direita, mas são menos graves. Qual dos seguintes estudos laboratoriais têm maior probabilidade de revelar a etiologia subjacente de seus sintomas?
- A) Glicose no sangue
 - B) Contagem completa de células sanguíneas.
 - C) Nível de cálcio sérico.
 - D) Hormônio estimulador da tireoide (TSH).
 - E) Gonadotrofina coriônica humana na urina.
10. O uso de levodopa em pacientes com atrofia de múltiplos sistemas pode piorar qual dos seguintes sintomas?
- A) Apneia central
 - B) Dismetria
 - C) Ortostase
 - D) Distúrbio comportamental do sono de movimento rápido dos olhos (REM).
 - E) Estridor