

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

FACULDADE DE MEDICINA

NATÁLIA FRANÇA MARROQUIM

DOENÇAS CEREBROVASCULARES

MACEIÓ

2023

NATÁLIA FRANÇA MARROQUIM

DOENÇAS CEREBROVASCULARES

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

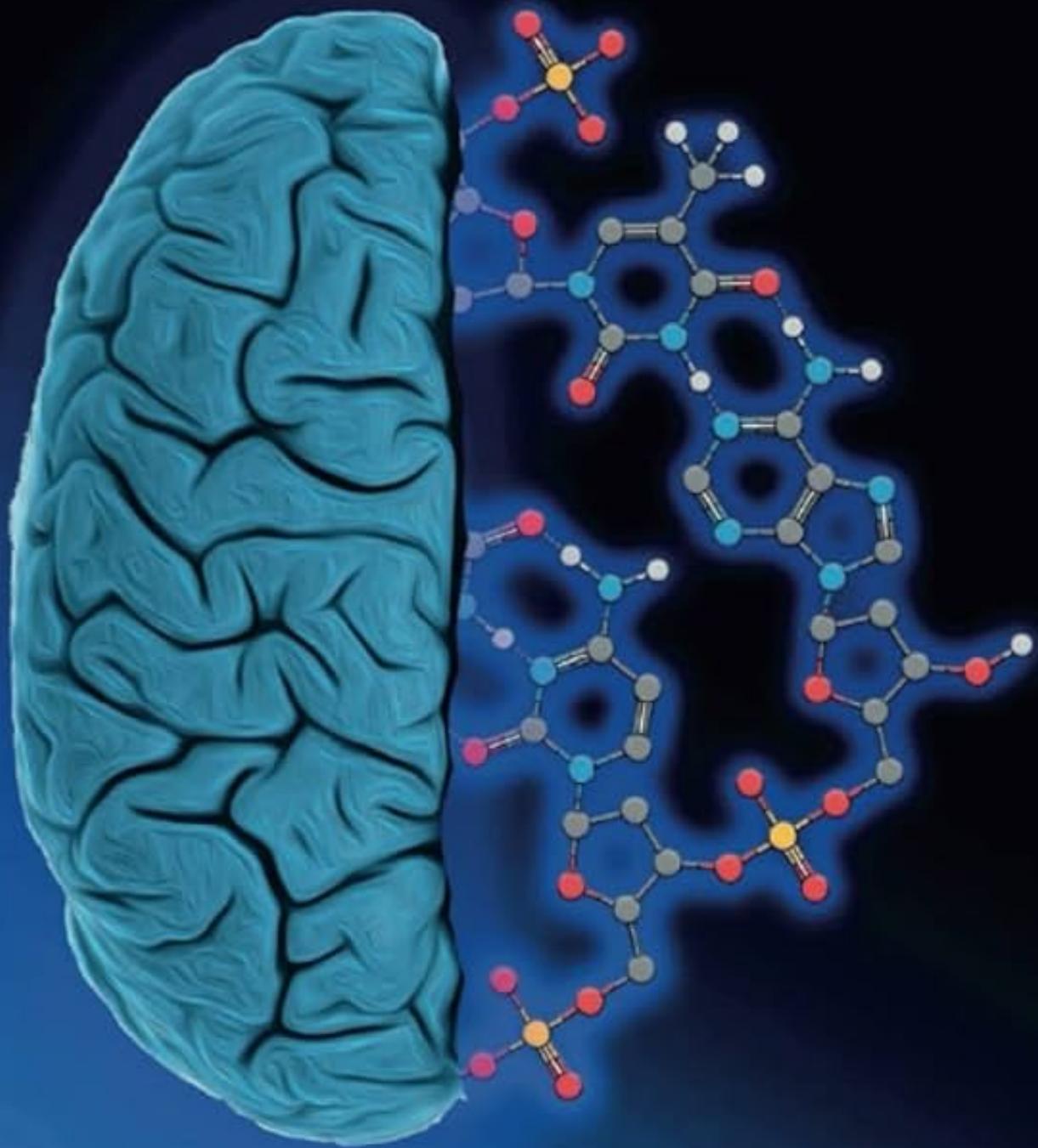
Orientador: Júlio César Claudino dos
Santos

MACEIÓ

2023

Princípios de Neurogenética

Um Guia de Pesquisa Prático



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 3

Doenças Cerebrovasculares

As doenças cerebrovasculares são doenças que envolvem, primariamente, os vasos sanguíneos cerebrais, causando alterações funcionais e/ou estruturais em diferentes níveis de intensidade. O acidente vascular cerebral (AVC) é definido como um comprometimento neurológico focal (ou, às vezes, global) de início súbito, durando mais de 24h (ou levando à morte) e de origem vascular presumida.

A manifestação mais comum das doenças cerebrovasculares é o acidente vascular cerebral, que ocorre quando há interrupção de suprimento sanguíneo para determinada região cerebral por obstrução, que corresponde a 85% dos casos, ou ruptura de uma ou mais artérias, que corresponde a 15% dos casos. O AVC é a segunda maior causa de mortes, e a terceira maior causa de morbidade no mundo. Nos Estados Unidos, as doenças cerebrovasculares, de maneira geral, são responsáveis por, aproximadamente, 10% das mortes e são a principal causa de incapacidade permanente no país. No Brasil, é a maior causa de incapacitação da população superior a 50 anos de idade, responsável por 10% dos óbitos, 32,6% das mortes com causas vasculares e 40% das aposentadorias precoces. O país está entre os dez primeiros com maiores índices de mortalidade por AVC.

Sabe-se que a maior parte das doenças cerebrovasculares estão associadas a causas multifatoriais que incluem componentes genéticos (na maioria das vezes, com envolvimento de múltiplos alelos), ambientais e de estilo de vida.

O principal impacto da doença cerebrovascular é o déficit na perfusão sanguínea cerebral, o que geralmente leva a uma série de sintomas clínicos como disfunções sensoriais, motoras e cognitivas. No entanto, algumas anormalidades cerebrovasculares podem ser inicialmente assintomáticas e silenciosas, a exemplo das micro-hemorragias, lesões da substância branca e lesões isquêmicas silenciosas. Essas condições, que são, em geral, diagnosticadas 'acidentalmente' em exames de imagem, podem levar, em longo prazo, a um maior risco de AVC, declínio cognitivo, demência e morte.

Os fatores de risco para doenças cerebrovasculares de alta prevalência, como o AVC, são muito bem estabelecidos e incluem hipertensão, tabagismo, abuso de álcool, obesidade e outros. Para algumas patologias mais raras, como as malformações arteriovenosas, vasculites, CADASIL etc., há uma maior dificuldade em identificar os fatores de risco mais relevantes e o padrão de ocorrência na população. Apesar de raras, essas doenças podem levar à manifestação de sintomas graves, como o próprio AVC e à morte, sendo assim importante a realização de mais estudos clínicos e pesquisas envolvendo tais patologias.

Ainda nesse sentido, em 1989, após um estudo prospectivo de 1.805 pacientes com AVC, Sacco e colaboradores concluíram que esses fatores de risco são responsáveis por, aproximadamente, 50% do risco de AVC; isso infere que outras influências, incluindo as genéticas, podem estar envolvidas no risco de AVC. Com sua etiopatogenia heterogênea, o papel exato da genética em causar AVC permanece controverso; estudos de história da família, estudos de gêmeos e estudos que adotam abordagens de genes candidatos produziram resultados diversos. No entanto, há uma sugestão definitiva de que a suscetibilidade ao AVC é influenciada por fatores genéticos, e várias síndromes de AVC mendelianas foram identificadas em humanos. A predisposição genética para o AVC pode ser categorizada como um distúrbio de um único gene ou como um distúrbio poligênico. Existem muitos estudos que investigam genes de risco potencial para AVC, mas os maiores avanços em nossa compreensão dessas condições têm sido em distúrbios de um único gene.

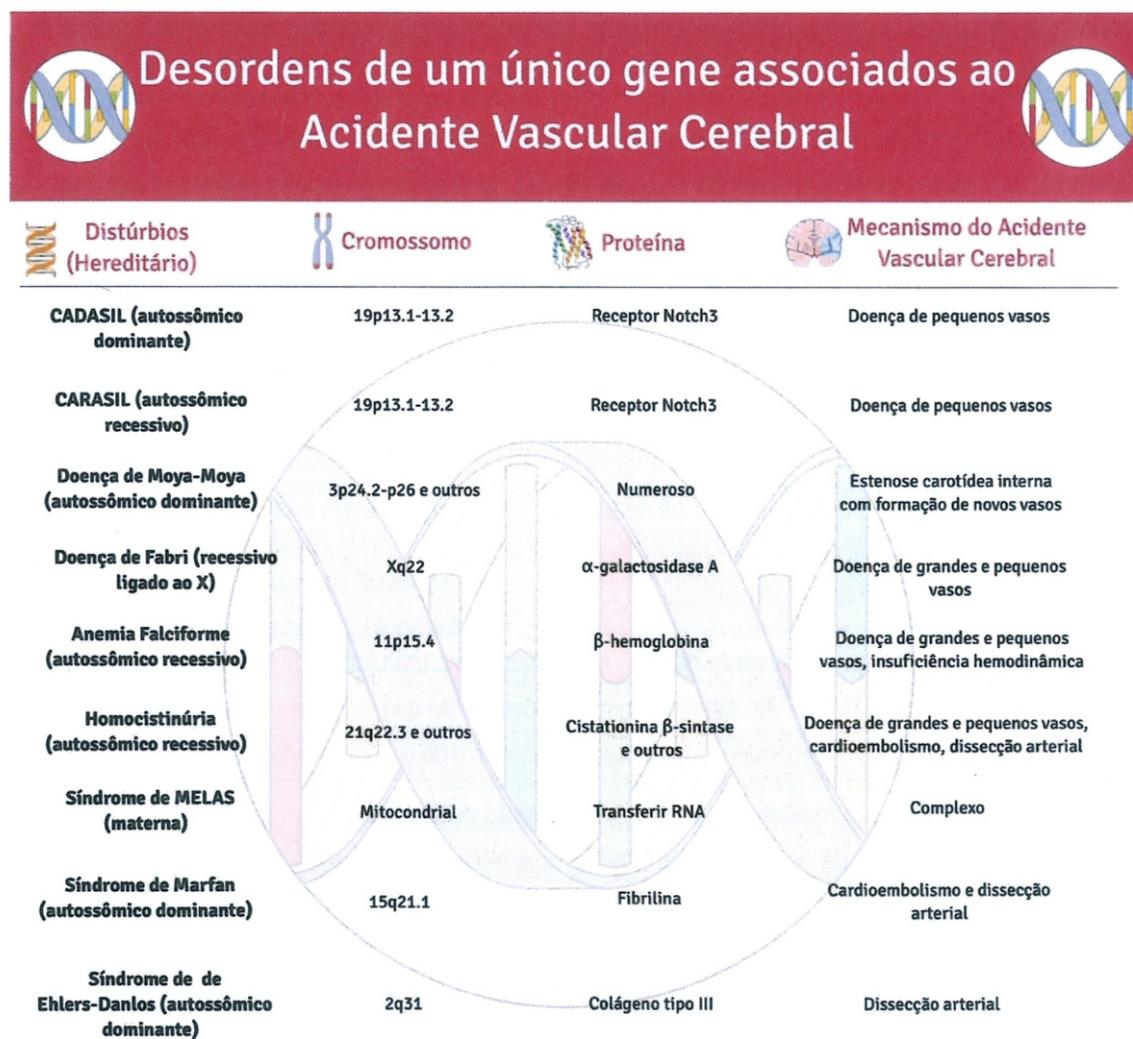


Figura 3.1. Síndromes de um único gene associadas ao acidente vascular cerebral (Adaptado de Ravzi, 2006; Dichgans, 2019).

DOENÇA DE FABRY

Contexto

A doença de Fabry, também conhecida como doença de Anderson-Fabry, é um distúrbio multisistêmico resultante de um erro inato do metabolismo ligado ao X; é um distúrbio de armazenamento lisossomal. A doença resulta de mutações genéticas no gene GLA que causam expressão diminuída ou ausente da hidrolase alfa-galactosidase A, resultando em acúmulo anormal de globotriaosilceramida (GB3) em vários sistemas orgânicos.

As manifestações clínicas são variáveis e podem depender do defeito específico do gene e do grau de atividade enzimática residual. Homens e mulheres heterozigotas podem exibir fenótipo grave.

Manifestações Clínicas

As principais manifestações cerebrovasculares que se apresentam na doença de Fabry incluem acidente vascular cerebral isquêmico em uma idade precoce, na maioria das vezes, envolvendo a circulação posterior do encéfalo, dolicoectasia dos vasos cerebrais, bem como anormalidades da substância branca na ressonância magnética. Além dessas, outras manifestações centrais incluem ataque isquêmico transitório (AIT), vertigem, deficiência auditiva, zumbido e distúrbios cognitivos. Ainda nesse sentido, o envolvimento do sistema nervoso periférico manifesta-se como neuropatia periférica de pequenas fibras com acroparestesia dolorosa, hipoidrose, sensação de temperatura diminuída e dismotilidade intestinal. Os estudos de condução nervosa sensorial e motora de eletroneuromiografia geralmente são normais. As principais manifestações sistêmicas incluem distúrbios de condução cardíaca, cardiomiopatia, insuficiência renal, angioqueratomas e distrofia corneana. Radiograficamente, a hiperintensidade na região do pulvinar na sequência T1 é descrita, além das anormalidades da substância branca. A angiografia por ressonância magnética pode evidenciar tortuosidade e dilatação dos vasos sanguíneos.

A doença de Fabry foi, inicialmente, descrita em homens com uma forma de doença grave, um fenótipo conhecido como Fabry "clássico". No entanto, agora é reconhecido que existem formas de início precoce e tardio da doença em homens, dependendo da mutação genética e do grau de comprometimento enzimático.

Da mesma forma, as mulheres que têm envolvimento genético em heterozigose têm um espectro de apresentação que varia de assintomática a grave. Isso pode ser explicado por uma expressão variável do gene ligado ao X mutado.

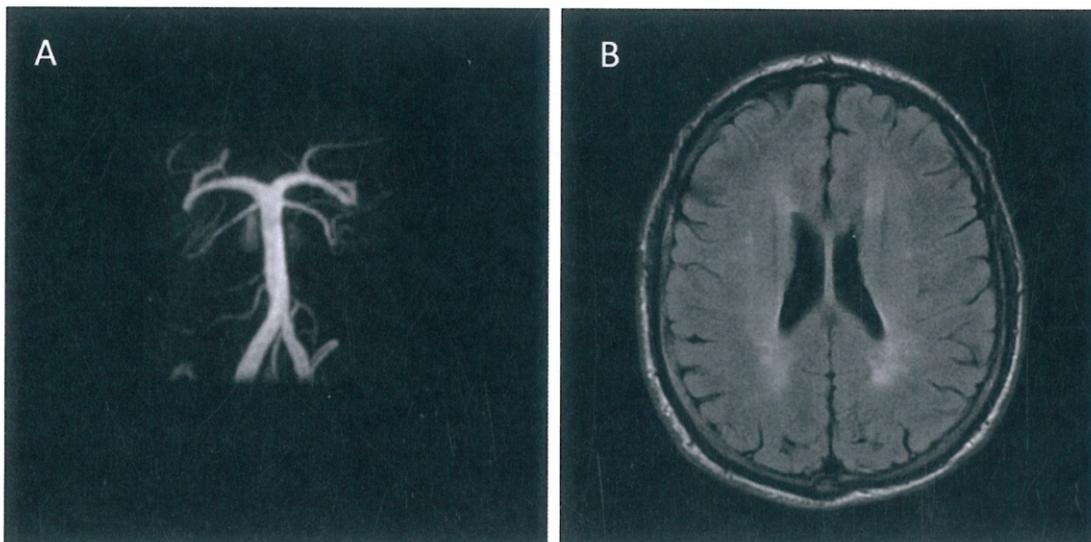


Figura 3.2. Doença de Fabry. A) Ectasia vascular leve do sistema vertebrobasilar. B) Moderada alteração isquêmica crônica bi-hemisféricas. (Caso cortesia do prof Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 28041).

Principais Genes Relacionados à Doença de Fabry

A doença de Fabry é causada por mutações genéticas que resultam em atividade deficiente da hidrolase lisossomal alfa-galactosidase A (GLA). Mais de 300 mutações distintas foram identificadas. A herança está ligada ao X, com os homens abrigando as principais manifestações da doença, e as mulheres sendo portadoras levemente afetadas. A doença de Fabry é categorizada como um distúrbio de armazenamento lisossomal com inatividade do GLA, resultando no acúmulo progressivo de glicosfingolipídios, como globotriaosilceramida, no endotélio vascular, células dos músculos lisos e gânglios autonômicos e da raiz dorsal. Os depósitos de lipídios provavelmente contribuem para a oclusão dos vasos sanguíneos e consequente isquemia do tecido nervoso; entretanto, o mecanismo patogênico exato do infarto cerebral ainda não foi elucidado. A dolicoectasia dos vasos cerebrais maiores pode resultar do enfraquecimento mecânico da parede do vaso devido à deposição de glicosfingolipídios.

A medição da atividade leucocitária GLA pode ser usada para diagnóstico e é um teste enzimático padrão na maioria dos laboratórios. A sensibilidade e especificidade do ensaio de atividade de GLA se aproximam de 100% em homens, mas identifica apenas cerca de 50% das portadoras do sexo feminino, em que os níveis variam de normal a baixo. O teste genético molecular pode ser usado para diagnosticar mulheres ou homens com atividade marginal de GLA. A biópsia de pele ou cultura de fibroblastos de pele pode ajudar a estabelecer o diagnóstico se outros meios não estiverem disponíveis. Um diagnóstico de doença de Fabry deve ser considerado ao avaliar o AVC em jovens, principalmente se o paciente tiver histórico familiar de AVC e a circulação posterior estiver envolvida. Uma vez que o diagnóstico seja estabelecido, estudos adicionais devem incluir urinálise para proteinúria, medição da função renal e um ECG para avaliar o envolvimento cardíaco.

CADASIL

Contexto

A doença cerebral de pequenos vasos (DCPV) é uma condição prevalente e uma importante causa de AVC e prejuízo cognitivo. Além disso, a DCPV tem sido apontada como um fator relevante para o desenvolvimento e severidade da doença de Alzheimer e relacionada, também, com a manifestação de sintomas motores na doença de Parkinson.

Apesar de suas formas esporádicas serem mais comuns, geralmente associadas à idade e à hipertensão, a DCPV pode também ter etiologia genética monogênica. A causa hereditária mais frequente para DCPV é a arteriopatía cerebral autossômica dominante com infartos subcortiais e leucoencefalopatia (Cadasil), do inglês *"Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy"*.

A Cadasil é uma doença de herança autossômica dominante que se manifesta mais comumente na meia idade e está associada a uma variedade de mutações no gene NOTCH3, presentes em mais de 95% dos pacientes com essa condição.

Os sintomas mais comuns da Cadasil são decorrentes de pequenas lesões isquêmicas subcortiais e/ou ataques isquêmicos transitórios (AIT). Assim, a doença caracteriza-se por um quadro precoce de múltiplos acidentes vasculares cerebrais em associação a sintomas como cefaleia, alterações psiquiátricas, crises convulsivas e outros, podendo evoluir para um quadro de demência vascular do tipo subcortical. Apesar disso, existe uma grande variedade, até mesmo, entre indivíduos da mesma família, no que diz respeito à manifestação de sintomas, à gravidade e ao início da doença entre pacientes com Cadasil.

Características clínicas

Na CADASIL, existe um amplo espectro de apresentação da doença. As características sintomáticas, início da doença, velocidade de progressão e gravidade dos sintomas variam de indivíduo para indivíduo. É comum que pacientes jovens sejam assintomáticos e que o diagnóstico seja feito ocasionalmente, a partir da identificação de pontos de hiperintensidade na substância branca cerebral evidenciados em exames de ressonância magnética.

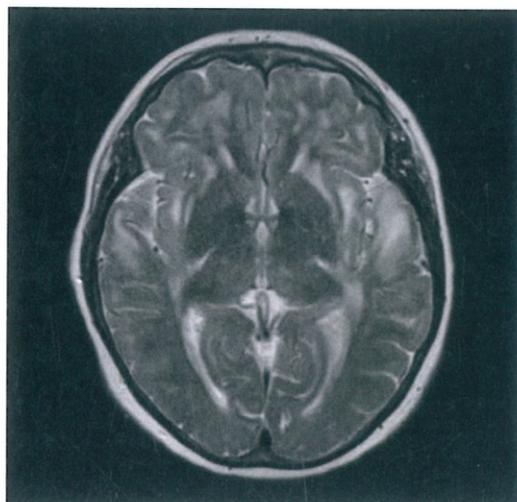


Figura 3.3. Paciente, sexo feminino, 40 anos, com história de alteração da personalidade. CADASIL. Hipersinal em T2 envolvendo estruturas supratentoriais com particular comprometimento dos lobos temporais anteriores. Região de gliose no aspecto anterior do lobo temporal direito.

O quadro clínico típico mais frequente da CADASIL é a ocorrência de isquemias cerebrais, presentes em mais de 50% dos pacientes. Nesse sentido, as manifestações clínicas da doença estão intimamente relacionadas às consequências da doença cerebral de pequenos vasos, incluindo declínio cognitivo e perda progressiva das funções cerebrais, sendo os domínios de maior vulnerabilidade a memória, atenção, função executiva, linguagem e função visuoespacial.

Manifestações psiquiátricas, como depressão, ansiedade e apatia, podem ser, frequentemente, observadas em pacientes com CADASIL e amplificam o potencial debilitante da doença. Outros distúrbios neurológicos como quadros de fuga dissociativa têm sido reportados em diversos casos de CADASIL.

É possível, ainda, a ocorrência de convulsões, hemorragia intracraniana e manifestação de parkinsonismo vascular. Além disso, há uma incidência de até 40% maior de migrânea com aura em indivíduos com CADASIL quando comparada com a população geral.

Assim como em outras vasculopatias, a velocidade de progressão para demência é amplamente variável, podendo o processo de deterioração cognitiva durar décadas e levar o indivíduo a uma condição de total dependência. Somado a isso, o processo de degeneração da substância branca e outras estruturas cerebrais podem levar ao desenvolvimento de espasticidade difusa, disartria, disfagia, labilidade emocional e alterações motoras.

Tendo em vista a grande variedade de apresentações clínicas da CADASIL, o diagnóstico preciso da doença pode ser desafiador. O exame de imagem por ressonância magnética é extremamente útil na identificação de lesões características da CADASIL, que incluem hiperintensidades confluentes na sequência FLAIR da substância branca e a difusão auxilia na identificação das áreas de isquemia aguda e subaguda. Micro-hemorragias também estão presentes em aproximadamente 50% dos casos. Além

disso, algumas áreas, como os lobos temporais e a cápsula externa, são mais frequentemente atingidas na CADASIL em comparação a outras patologias.

Assim, a manifestação de sintomas na idade adulta, associada ao padrão hereditário, e a identificação de lesões com características e localização indicativas de CADASIL nos exames de imagem são importantes guias no diagnóstico assertivo da doença.

Principais genes associados à CADASIL

A CADASIL, como já ressaltado, é uma doença autossômica dominante associada a mutações do gene NOTCH3, localizado no cromossomo 19. Apesar da dominância, vale ressaltar que a ausência de história familiar clara de CADASIL não deve ser fator de exclusão da doença, pois a grande variedade nas formas de desenvolvimento da doença em cada caso pode dificultar a delimitação do padrão de hereditariedade.

A proteína Notch3 é expressa, quase exclusivamente, em células musculares lisas dos vasos sanguíneos. Uma característica particular dessa proteína é que ela atua como um receptor e possui uma extremidade intracelular e outra extracelular.

Ao conectar-se com seu ligante, a porção intracelular da proteína desprende-se e penetra no núcleo, onde é responsável por regular a transcrição de outros genes, atividade que possui grande importância para a funcionalidade e sobrevivência da célula.

Mais de 270 mutações no gene NOTCH3 foram associadas ao desenvolvimento de CADASIL, estando a maioria delas ligadas a alterações na sequência de cisteína. Estudos identificaram que a presença de diversos polimorfismos que levam a alterações nas cadeias de aminoácidos no gene NOTCH3, mas que não provocam alteração de cisteína, não estão relacionados à doença.

As mutações nas cadeias de cisteína estão amplamente distribuídas em uma região do gene chamada epidermal growth factor-like (EGF-like). A alteração do gene NOTCH3 pode levar à apoptose celular e, conseqüentemente, às alterações vasculares, culminando em processos isquêmicos recorrentes e outros sintomas da doença.

Painel genético para CADASIL:

Teste molecular Cadasil

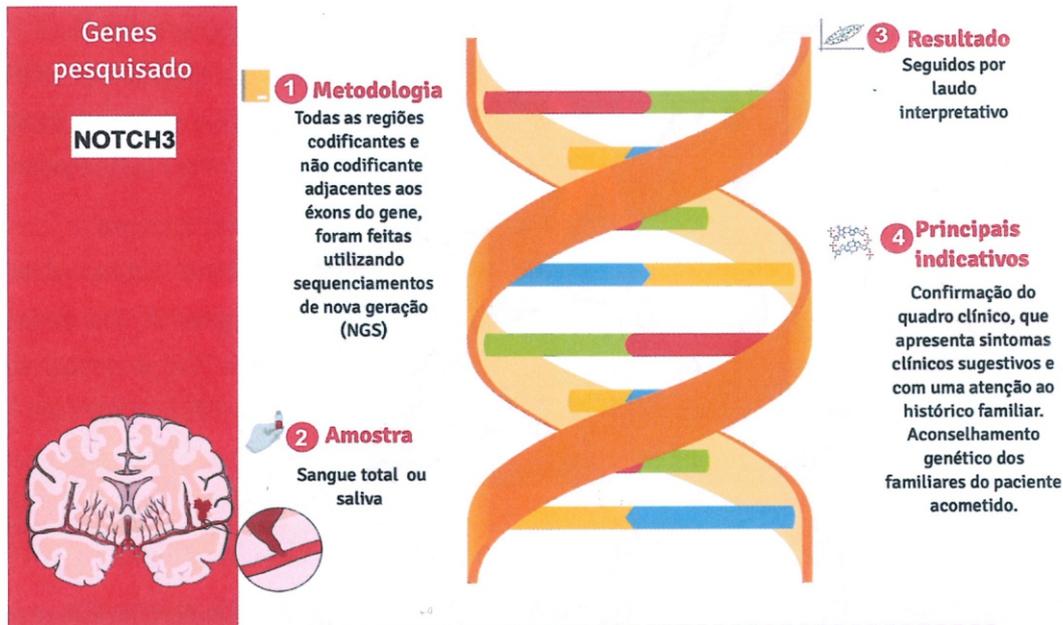


Figura 3.4. Teste molecular para Cadasil. (Adaptado de Fleury Medicina e Saúde).

Angioma Cavernoso

Contexto

O angioma cavernoso, também chamado de malformação cavernosa cerebral, hemangioma cavernoso ou cavernoma, é uma doença caracterizada por lesões vasculares cerebrais em que se formam espaços vasculares dilatados em nível capilar com aumento da permeabilidade, estase venosa e disrupção da barreira hematoencefálica.

As malformações cavernosas cerebrais (MCC), que podem ser esporádicas ou transmitidas por herança autossômica dominante, têm prevalência de 0,1% a 0,5% na população geral, sendo a proporção de casos familiares de até 50% entre hispano-americanos e de 10-40% nas demais populações.

Freqüentemente se detectam tais lesões de forma acidental em exames de imagem realizados por outras indicações, embora elas possam constituir um foco ictal ou desencadear uma hemorragia cerebral. Até 50% dos indivíduos portadores de MCC familiar permanecem assintomáticos por toda a vida.

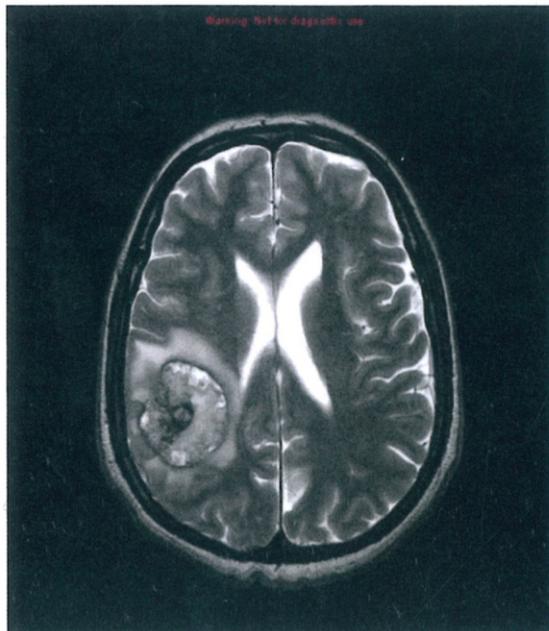


Figura 3.5. Paciente, 50 anos, sexo masculino, com história de convulsões. T2 axial evidenciando lesão arredondada com edema circundante. As características são de um angioma cavernoso. (Caso cortesia do Dr. Hani Makky Al Salam, Radiopaedia.org, rID: 12629).

O angioma cavernoso familiar é causado por uma mutação do tipo perda de função que pode ocorrer nos genes CCM1/KRIT1, CCM2/Malcavernin ou CCM3/PDC10. Tais alterações levam ao aparecimento de lesões multifocais no cérebro e medula espinhal, na medida em que prejudicam a síntese de proteínas que fazem parte de diferentes processos e vias de sinalização molecular.

Em relação às formas herdadas, três síndromes estão bem definidas:

- MCC tipo 1: causada por mutações no gene KRIT1;
- MCC tipo 2: causada por mutações no gene CCM2;
- MCC tipo 3: causada por mutações no gene PDCD10.

Características clínicas:

A doença ocorre, predominantemente, no sistema nervoso central. De 20% a 50% dos indivíduos portadores de MCC são assintomáticos, e o diagnóstico é feito de maneira ocasional por meio de exames de imagem que identificam as lesões sugestivas. Entre os sintomáticos, é comum que a manifestação clínica ocorra entre a segunda e quinta décadas de vida.

O diâmetro das malformações cavernosas varia amplamente de tamanho, além de aumentar e diminuir de quantidade com o passar do tempo. Até centenas de pequenas lesões podem ser identificadas a depender da idade do indivíduo e do método de imagem utilizado.

A apresentação histológica típica das lesões é a presença de aglomerados de canais vasculares dilatados – cavernas – envolvidos por uma única camada endotelial com características de hemorragia crônica no parênquima adjacente. Pode existir também edema ao redor de lesões hemorrágicas recentes.

Existe uma grande variedade de sintomas que podem ocorrer na MCC, incluindo convulsões (40-70%), hemorragias cerebrais (30-40%), déficits neurológicos focais (25-50%) e cefaleia (10-30%). Além disso, em alguns casos, podem ser evidenciadas lesões vasculares em outras regiões como pele e retina, embora estas sejam raras.

O angioma cavernoso com hemorragia sintomática (CASH) é tratado como um aspecto clínico particular na MCC, tendo em vista seu potencial de causar impacto funcional na vida do paciente, com risco aumentado de sangramentos recorrentes e de necessidade de maior atenção terapêutica. O risco entre portadores de MCC de manifestar, pela primeira vez, um quadro de hemorragia sintomática é muito baixo – em torno de 0,08% por paciente ao ano, de acordo com alguns estudos populacionais. No entanto, após o primeiro episódio, o risco de recorrência de evento hemorrágico sintomático aumenta drasticamente. Além disso, hemorragias parecem ser mais frequentes na MCC associada a mutações em CCM3/PDCD10, o que pode estar ligado ao início precoce do desenvolvimento de lesões nesses pacientes.

Os critérios diagnósticos para MCC familiar incluem a identificação de variante heterozigótica patológica dos genes KRIT1, CCM2 ou PDCD10 e/ou a presença de múltiplas malformações cavernosas ou de uma malformação cavernosa associada a histórico familiar de MCC.

Principais genes associados ao angioma cavernoso e suas funções

Mais de 100 mutações do gene CCM1, 30 do CCM2 e 20 do CCM3 foram identificadas e associadas ao angioma cavernoso, sendo a maioria delas relacionadas à perda de função. De acordo com a frequência dessas mutações em pacientes com MCC familiar, 53-65%, 15-19% e 10-22% dos casos estão ligados a alterações em CCM1, CCM2 e CCM3, respectivamente.

▪ CCM1 / KRIT1:

O gene CCM1 ou KRIT1 é responsável por orientar a síntese da proteína KRIT1, a qual interage com diversas outras proteínas e possui um importante papel de fortalecer a interação e ligação entre células vizinhas nas paredes dos vasos sanguíneos, reduzindo o extravasamento de líquido e outras substâncias.

Mutações em KRIT1 são responsáveis por até 50% dos casos de angioma cavernoso familiar. Nesses indivíduos, o aumento desse extravasamento no cérebro favorece o desenvolvimento dos sintomas clássicos da MCC como convulsões, cefaleia e hemorragias.

▪ CCM2:

O gene CCM2 é responsável por uma proteína chamada **malcavernin**, cuja função é a mesma da KRIT1, ou seja, atua intensificando a interação entre células endoteliais vizinhas e limitando o

extravasamento através da parede vascular. Além disso, a **malcavernin** também atua no processo de angiogênese.

▪ **CCM3 / PDCD10:**

A função exata da proteína PDCD10 ainda não está totalmente esclarecida, embora estudos sugiram que ela atua junto com outras proteínas na formação da estrutura da parede vascular. Por mecanismos não conhecidos, ela ajuda a fortalecer as interações entre células da parede do vaso e impede o extravasamento de substâncias. Além disso, é provável que a PDCD10 esteja envolvida em vias de sinalização que controlam a apoptose celular.

Pacientes portadores de MCC por mutações em CCM3 parecem manifestar uma forma mais grave da doença.

Painel genético para angioma cavernoso:

Painel genético para Angioma cavernoso

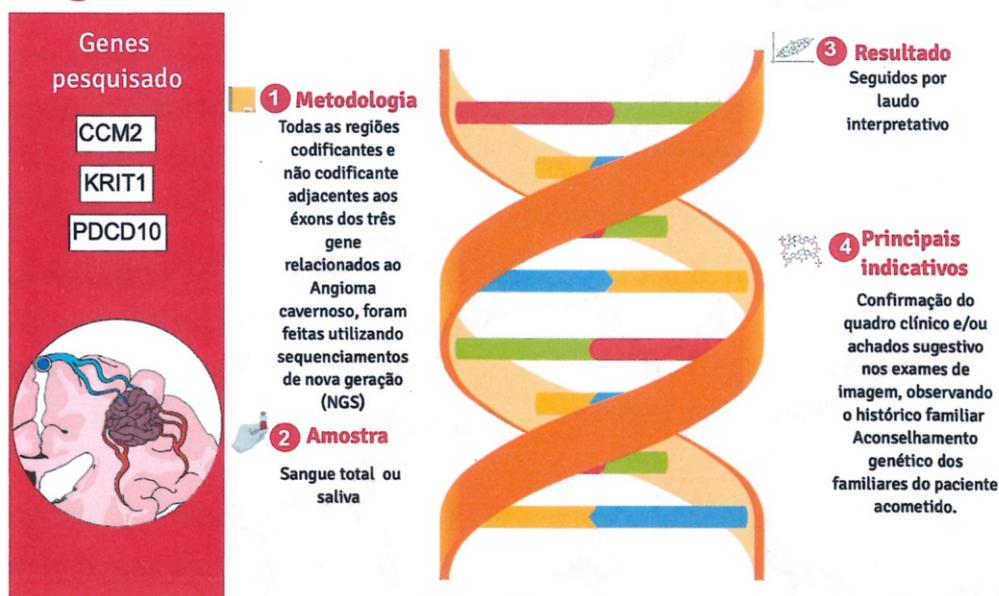


Figura 3.6. Imagem representativa para o painel genético do angioma cavernoso. (Adaptado de Fleury Medicina e Saúde).

Acidente Vascular Cerebral Hereditário/Hemiplegia Hereditária

Contexto

Assim como inúmeras outras doenças, o acidente vascular cerebral (AVC) tem uma etiologia complexa, com interação de múltiplos fatores genéticos e ambientais. Além disso, é uma condição hetero-

gênea, cuja manifestação clínica e fatores de risco possuem ampla variabilidade. Entretanto, em alguns casos, pode-se estabelecer um componente familiar para o quadro. Estudos vêm mostrando que uma história familiar positiva de AVC aumenta o risco do evento em cerca de 30%, sobretudo em indivíduos com menos de 70 anos. Desse modo, síndromes hereditárias sempre devem ser consideradas como diagnóstico diferencial em face de um caso de AVC idiopático ou com forte histórico familiar.

Entre as síndromes hereditárias que aumentam o risco de AVC, estão, por exemplo, as doenças de pequenos vasos cerebrais, como a Cadasil, os quadros associados a mutações nos genes **COL4A1** e **COL4A2**, que codificam o colágeno tipo IV, a deficiência de ornitina transcarbamilase (OTC), a doença de Fabry e as síndromes epilépticas relacionadas a mutações nos genes **POLG** ou **SLC2A1**, entre outras. Ademais, a enxaqueca hemiplérgica familiar, que se associa a mutações nos genes **CACNA1A** (tipo 1), **ATP1A2** (tipo 2) e **SCN1A** (tipo 3), pode estar raramente relacionada a episódios de infarto cerebral.



Figura 3.7. Paciente, 45 anos, sexo masculino, em acompanhamento de uma condição crônica conhecida. Doença de Fabry. Axial FLAIR evidenciando moderada isquemia bilateral periventricular. (Caso cortesia do Dr. Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 28041).

O AVC é uma manifestação comum, muito importante em várias doenças genéticas. Nesse sentido, é importante o reconhecimento das características clínicas de doenças hereditárias relacionadas ao AVC, especialmente para diagnóstico e tratamento precoces. A identificação dessas desordens é fundamental para a adoção das melhores condutas, que tenham o objetivo de evitar a manifestação de eventos vasculares visando ao melhor prognóstico.

Características clínicas

As características clínicas de síndromes hereditárias que aumentam o risco de AVC são extremamente variáveis, pois levam ao alto risco de evento hemorrágico cerebral por meio de mecanismos e mutações gênicas diferentes. Algumas dessas síndromes e suas manifestações clínicas são:

▪ **CADASIL:**

Associada a mutações no gene NOTCH3, a CADASIL é uma doença com uma enorme variedade de manifestações clínicas, podendo apresentar-se de forma branda ou severa e, inclusive, assintomática (descrita anteriormente neste capítulo).

Um dos sintomas mais frequentes é a ocorrência de isquemias cerebrais, que são identificadas por exames de imagens, muitas vezes de maneira acidental. As manifestações clínicas são decorrentes dessas lesões, incluindo declínio cognitivo, perda progressiva de funções cerebrais, alterações psiquiátricas, convulsões, hemorragia intracraniana, labilidade emocional, déficits motores etc. A velocidade de progressão da doença é variável e, em geral, evolui com deterioração cognitiva e demência, levando o indivíduo a uma condição de total dependência.

▪ **Mutações nos genes COL4A1 e COL4A2**

Os genes COL4A1 e COL4A2 codificam a subunidade alfa-1 colágeno tipo IV, e suas mutações estão associadas a uma série de condições patológicas. As principais doenças causadas por este grupo de alterações genéticas são:

- I. **Porencefalia familiar:** caracterizada pela presença de cistos cerebrais, a doença é causada por uma mutação em COL4A1 que provoca deficiência na síntese das membranas celulares, culminando na formação de vasos sanguíneos estruturalmente frágeis. Classicamente, apresenta-se com hemiplegia infantil, epilepsia, migrânea, distonia, déficit cognitivo e deficiências da fala. A severidade do quadro clínico pode variar.
- II. **Doença cerebral de pequenos vasos associada a COL4A1 e COL4A2:** a DCPV associada a COL4A1 e COL4A2 é caracterizada por AVC precoce – muitas vezes sendo este o primeiro sintoma manifestado – e anormalidades oculares. Além disso, muitos pacientes apresentam também migrânea com aura e convulsões.
- III. **Síndrome HANAC (Hereditary angiopathy, nephropathy, aneurysms, and muscle cramps):** síndrome caracterizada pela deficiência na produção de colágeno e formação de vasos sanguíneos frágeis. Diferentemente de outras doenças associadas a COL4A1/COLA42, na síndrome HANAC, o impacto no tecido cerebral é mais leve. Indivíduos afetados desenvolvem nefropatia, podendo apresentar hematúria e cistos renais, alterações nos olhos devido à anormalidade vascular, câimbras musculares e aneurismas em um ou mais vasos cerebrais, que podem levar à manifestação de AVC hemorrágico. Metade dos pacientes acometidos apresentam leucoencefalopatia, com lesões cerebrais que podem ser identificadas em exames de imagens.

▪ **Deficiência de ornitina transcarbamilase (OTC)**

Doença genética ligada ao X que inibe a degradação e excreção da amônia, o que culmina em acúmulo da substância em níveis tóxicos, afetando, negativamente, o sistema nervoso central. Em neo-

atos, os sinais clínicos da patologia são taquipneia, vômitos e letargia, com manifestação no primeiro dia de vida. Nos casos em que a manifestação da doença ocorre de maneira tardia, os principais sintomas iniciais são inapetência, letargia, cefaleia matutina e confusão mental. O quadro pode evoluir para uma apresentação clínica grave, incluindo convulsões, comportamento agressivo, encefalopatia, coma e morte.

▪ Síndromes epiléticas relacionadas a mutações nos genes **POLG** ou **SLC2A1**

Mutações em SLC2A1 estão associadas ao desenvolvimento de encefalopatia por deficiência de transportador de glicose tipo 1 (GLUT1). A GLUT1 é uma proteína que, no sistema nervoso central, é responsável pelo transporte de glicose pela barreira hematoencefálica, processo fundamental para que os tecidos cerebrais recebam o aporte energético necessário para seu funcionamento. A maioria dos indivíduos acometidos desenvolve um quadro de epilepsia nos primeiros meses de vida. Nesses pacientes, o crescimento cerebral ocorre mais lentamente, o que pode resultar em microcefalia. Além disso, os principais sintomas da doença são deficiência intelectual, espasticidade, ataxia e disartria. Apenas 10% dos indivíduos afetados apresentam uma forma não epilética da doença, que, em geral, possui uma apresentação sintomatológica mais branda que a forma clássica.

Existe uma série de desordens neuronais associadas às mutações do gene POLG, incluindo síndrome de Alpers, MCHS (do inglês Childhood myocerebrohepatopathy spectrum), MEMSA (do inglês Myoclonic epilepsy myopathy sensory ataxia) e ANS (do inglês Ataxia neuropathy spectrum). A maioria das doenças associadas a POLG são autossômicas recessivas e apresentam um amplo espectro fenotípico. Entre as manifestações clínicas mais comuns, estão a hipotonia, as convulsões, o atraso de desenvolvimento, as alterações motoras (disartria, mioclonia, parkinsonismo etc.) a ataxia, neuropatia periférica, as alterações psiquiátricas e endocrinopatias.

Principais genes associados

▪ **NOTCH3**

Mais de 270 mutações no gene NOTCH3 – localizado no cromossomo 19 – foram associadas ao desenvolvimento de CADASIL. A proteína Notch3 é expressa quase que exclusivamente em células musculares lisas dos vasos sanguíneos. A ativação da proteína a partir da conexão moléculas ligantes em sua extremidade extracelular desencadeia cascatas de sinalização que modulam a expressão de outros genes, atividade que possui grande importância para a funcionalidade e sobrevivência celular.

A maioria das mutações em NOTCH3 estão relacionadas a alterações na sequência de cisteína distribuídas em uma região do gene chamada epidermal growth factor-like (EGF-like). A desregulação do gene NOTCH3 pode desencadear processos de apoptose celular e alterações vasculares responsáveis pelas manifestações da CADASIL.

▪ COL4A1 e COL4A2

O gene COL4A1 codifica a subunidade alfa-1 do colágeno tipo IV. O COL4A2 codifica a subunidade alfa-2. O colágeno tipo IV é um heterodímero formado por 2 cadeias alfa-1 e 1 cadeia alfa-2. Diversas mutações em COL4A1 e COL4A2 estão relacionadas a doenças como a doença cerebral de pequenos vasos e a porencefalia familiar.

Moléculas de colágeno tipo IV se ligam formando uma rede proteica que é um dos principais componentes da membrana basal em tecidos de todo o corpo. Essa estrutura é importante na comunicação entre células vizinhas e a membrana basal, participando de processos de migração, proliferação, diferenciação e sobrevivência celular. De modo geral, o colágeno tipo IV possui um papel fundamental no funcionamento da membrana basal, especialmente em volta dos vasos sanguíneos.

▪ POLG

Gene responsável por codificar a síntese da subunidade alfa de DNA-polimerase do tipo pol γ (gama). A pol γ é uma enzima importante especialmente na replicação de DNA mitocondrial, processo fundamental para o funcionamento celular. Uma série de mutações no gene POLG tem sido associada a diferentes distúrbios do sistema nervoso central.

A maioria das mutações resulta na troca de um aminoácido da cadeia proteica da subunidade alfa da DNA-polimerase. As mutações podem interferir na habilidade de correção de erros de replicação, na capacidade de ligação às subunidades beta para formar pol γ , na união de nucleotídeos para formar nova fita de DNA e na ligação a fitas molde de DNA mitocondrial.

▪ SLC2A1

O gene SLC2A1 codifica a proteína transportadora de glicose tipo 1 (GLUT 1), proteína transmembrana responsável pela passagem de glicose do sangue para as células, onde pode ser utilizada como fonte de energia. No sistema nervoso central, a GLUT1 é encarregada de transportar glicose através da barreira hematoencefálica, além de permitir a troca de moléculas de glicose entre as células da glia. Esse processo é fundamental para o funcionamento do SNC, visto que ele depende da glicose como fonte exclusiva de produção de ATP.

Mais de 150 mutações em SLC2A1 foram identificadas e associadas à encefalopatia por deficiência de GLUT1. Essas mutações provocam inibição da função normal da proteína transportadora, fazendo que o suprimento energético às células cerebrais fique comprometido, processo que leva a uma série de sintomas neurológicos desde os primeiros dias de vida.

Painel genético para AVC hereditário

Painel genético para suscetibilidade à doença Cerebrovascular

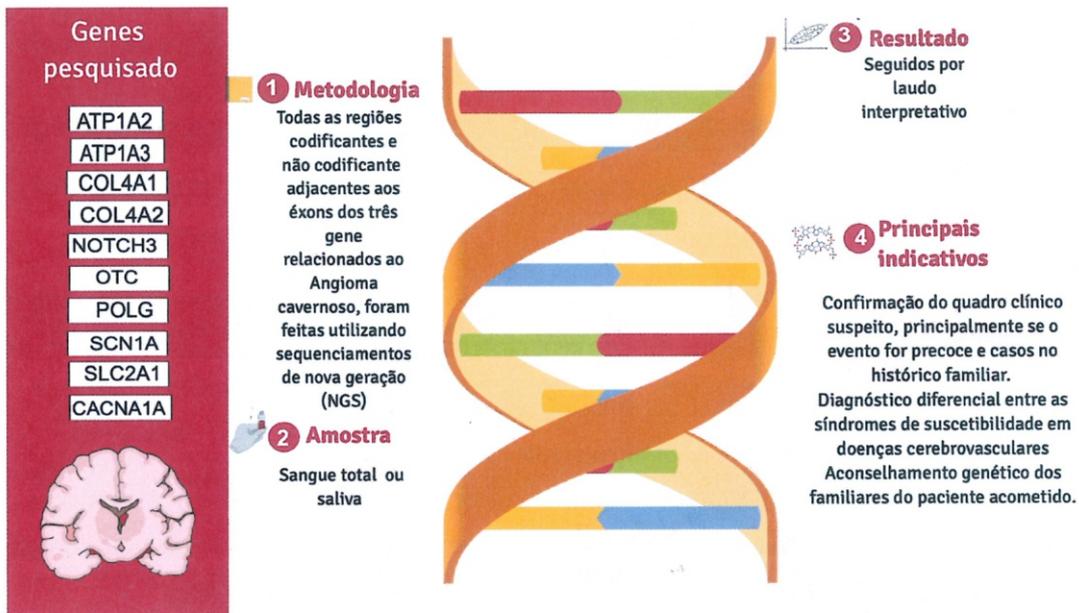


Figura 3.8. Imagem esquemática do painel genético para suscetibilidade à doença cerebrovascular.

Questões

1. Migraína associada com infartos corticais difusos pode estar relacionada à doença de CADASIL. Com relação a essa doença, é correto afirmar que
 - A) hipertensão precoce é um achado patognomônico da doença.
 - B) CADASIL é uma doença autossômica recessiva localizada no cromossoma 19.
 - C) CADASIL não evolui para uma demência vascular.
 - D) CADASIL e doença de Biswanger são espectros diferentes da mesma doença, sendo esta última mais frequente em idosos.
 - E) a migraína com aura é a que mais se correlaciona com CADASIL.
2. Os cavernomas (também conhecidos como hemangioma cavernoso) correspondem de 5% a 13% das malformações vasculares do sistema nervoso central. Acerca desse assunto, assinale a opção correta.
 - A) Uma das formas de tratamento é por embolização.
 - B) A melhor forma de tratamento é por radioterapia estereotáxica.
 - C) O risco de hemorragia com significado clínico é menor que nas malformações arteriovenosas.
 - D) São bem demonstradas na angiografia, sendo importante a realização desse exame para o diagnóstico.
 - E) A manifestação clínica mais comum é de hemorragia subaracnoidea espontânea.
3. As causas de acidente vascular cerebral (AVC) na gravidez podem estar em duas categorias: as originadas por etiologias específicas da gestação e as originadas por fatores relacionados a AVC em jovem. Assinale a opção que cita três etiologias relacionadas à gravidez.
 - A) Embolia pelo líquido amniótico, síndrome de Snedon e pré-eclâmpsia.
 - B) Anticorpos antifosfolípidios, lúpus eritematoso sistêmico e cardiomiopatia periparto.
 - C) Embolia pelo líquido amniótico, cardiomiopatia periparto e eclâmpsia.
 - D) Leucoencefalopatia posterior reversível, cardiomiopatia periparto e MELAS.
 - E) Embolia pelo líquido amniótico, cardiomiopatia periparto e púrpura trombocitopênica trombótica.
4. 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

5. A respeito do acidente vascular cerebral em crianças, assinale a opção correta.
 - A) As principais medidas para o tratamento de acidente vascular cerebral em crianças estão relacionadas ao uso imediato de agentes trombolíticos.
 - B) Na faixa etária neonatal, a drenagem precoce de hematomas no AVE hemorrágico pode contribuir para reduções significativas da pressão intracraniana e melhorar o prognóstico em longo prazo.
 - C) As cardiopatias congênitas cianóticas com shunt apresentam complicações, como hipóxia, policitemia e cianose, e podem cursar com eventos isquêmicos cerebrais.
 - D) Eventos isquêmicos cerebrais em crianças têm baixa probabilidade de recorrência clínica.
 - E) O prognóstico da síndrome de Moyamoya é sempre ruim e independe da idade do paciente e do aspecto angiográfico da lesão.

6. Assinale a opção correta acerca do acidente vascular encefálico (AVE).
 - A) A hiperventilação por intubação orotraqueal deve ser realizada apenas após queda da saturação de oxigênio.
 - B) A craniectomia descompressiva é um tratamento recomendado em caso de AVE extenso e baseado em evidências.
 - C) A craniectomia descompressiva só deve ser realizada em casos em que o paciente apresente deterioração rápida do quadro neurológico.
 - D) O prognóstico do paciente com AVE extenso submetido à cirurgia descompressiva, em geral, é reservado e com complicações.
 - E) O AVE é a terceira causa de óbitos no Brasil.

7. Acerca da escala de Hunt-Hess, que deve ser sempre aplicada nos casos de hemorragias subaracnoide aguda (HSA), assinale a opção correta.
 - A) Torpor e coma estão em estágios diferentes da escala.
 - B) A escala varia de 1 a 4.
 - C) A escala pode ser empregada em casos de acidentes vasculares hemorrágicos parenquimatosos.
 - D) O grau 4 equivale ao quadro clínico mais brando.
 - E) Os sinais meníngeos, cefaleia severa e neuropatia craniana equivalem ao grau 1.

8. Considerando que o vasoespasmó é a principal complicação no pósoperatório de cirurgia vascular cerebral, é correto afirmar que
 - A) o pico do vasoespasmó ocorre em torno do décimo dia.
 - B) pode ser causa de acidente vascular cerebral isquêmico ou de morte em até 10% dos pacientes com hemorragia subaracnoide.

- C) é observado entre o quarto e o quinto dia após o segmento.
D) na fisiopatologia do vasoespasmto, está envolvido o quadro inflamatório do endotério vascular.
E) em torno do décimo quarto dia, há recanalização e fluxo na região do vasoespasmto.
9. Quais são os maiores fatores de risco para acidente vascular cerebral?
- A) Estenose carotídea e fibrilação atrial.
 - B) Tabagismo e obesidade.
 - C) Diabetes e obesidade.
 - D) HAS e hipercolesterolemia.
 - E) Gênero masculino e abuso de álcool.
10. Quais das situações abaixo podem apresentar-se de forma clinicamente semelhante ao Acidente Vascular Cerebral Isquêmico?
- A) Gota, enxaqueca, lúpus e cirrose.
 - B) Hipoglicemia, enxaqueca, tumores e hematomas.
 - C) Hipotireoidismo e insuficiência suprarrenal.
 - D) Hipertireoidismo e insuficiência hepática.
 - E) Síndrome paraneoplásica e pan- hipopituitarismo.

Referências

- Adams H P, Bendixen B H, Kappelle L J. **et al** Classification of subtype of acute ischaemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment). **Stroke** 1993;24:35–41.
- Donovan K, Guzman N. Ornithine Transcarbamylase Deficiency. [Updated 2020 Aug 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537257/>
- Dichgans M, Pulit SL, Rosand J. Stroke genetics: discovery, biology, and clinical applications. **Lancet Neurol.** 2019 Jun;18(6):587-599.
- Portegies, M., Koudstaal, P. and Ikram, M., 2016. Cerebrovascular disease. **Neuroepidemiology**, pp.239-261.
- Love, S. and Miners, J., 2015. Cerebrovascular disease in ageing and Alzheimer's disease. **Acta Neuropathologica**, 131(5), pp.645-658.
- Griessenauer, C., Farrell, S., Sarkar, A., Zand, R., Abedi, V., Holland, N., Michael, A., Cummings, C., Meppally, R., Carey, D., Goren, O., Martin, N., Hendrix, P. and Schirmer, C., 2018. Genetic susceptibility to cerebrovascular disease: A systematic review. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, 38(11), pp.1853-1871.
- Wang, M., 2018. CADASIL. **Neurogenetics, Part II**, pp.733-743.
- Medlineplus.gov. 2021. **NOTCH3 gene: MedlinePlus Genetics**. [online] Available at: <<https://medlineplus.gov/genetics/gene/notch3/#conditions>> [Accessed 19 February 2021].
- Medlineplus.gov. 2021. **KRIT1 gene: MedlinePlus Genetics**. [online] Available at: <<https://medlineplus.gov/genetics/gene/krit1/#conditions>> [Accessed 19 February 2021].
- Medlineplus.gov. 2021. **CCM2 gene: MedlinePlus Genetics**. [online] Available at: <<https://medlineplus.gov/genetics/gene/ccm2/>> [Accessed 19 February 2021].
- Medlineplus.gov. 2021. **PDCD10 gene: MedlinePlus Genetics**. [online] Available at: <<https://medlineplus.gov/genetics/gene/pdcd10/>> [Accessed 19 February 2021].
- Awad, I. and Polster, S., 2019. Cavernous angiomas: deconstructing a neurosurgical disease. **Journal of Neurosurgery**, 131(1), pp.1-13.
- Morrison L, Akers A. Cerebral Cavernous Malformation, Familial. In: GeneReviews®. University of Washington, Seattle, Seattle (WA); 1993.

Kim, J., 2016. Introduction to cerebral cavernous malformation: a brief review. **BMB Reports**, 49(5), pp.255-262.

Barrett, K. and Meschia, J., 2014. Genetic Stroke Syndromes. **CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology**, 20, pp.399-411.

Hereditary angiopathy with nephropathy, aneurysms, and muscle cramps syndrome: MedlinePlus Genetics. [online] Medlineplus.gov. Available at: <<https://medlineplus.gov/genetics/condition/hereditary-angiopathy-with-nephropathy-aneurysms-and-muscle-cramps-syndrome/>> [Accessed 24 February 2021].

Cohen BH, Chinnery PF, Copeland WC. POLG-Related Disorders. 2010 Mar 16 [Updated 2018 Mar 1]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26471/>

Omim.org. 2021. **OMIM Entry - * 120090 - COLLAGEN, TYPE IV, ALPHA-2; COL4A2.** [online] Available at: <<https://www.omim.org/entry/120090?search=col4a2&highlight=col4a2>> [Accessed 24 February 2021].

Medlineplus.gov., 2021. **Familial porencephaly: MedlinePlus Genetics.** [online] Medlineplus.gov. Available at: <<https://medlineplus.gov/genetics/condition/familial-porencephaly/#inheritance>> [Accessed 6 March 2021].

Medlineplus.gov., 2021. **GLUT1 deficiency syndrome: MedlinePlus Genetics.** [online] Medlineplus.gov. Available at: <<https://medlineplus.gov/genetics/condition/glut1-deficiency-syndrome/>> [Accessed 6 March 2021].

Philip M, Bath W, Lees K R. ABC of arterial and venous disease. **BMJ** 2000320920–923.

World Health Organization **The WHO STEPwise approach to stroke surveillance.** Geneva: WHO, 2005

Sacco R L, Ellenberg J H, Mohr J P. **et al** Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. **Ann Neurology** 198925382–390.

Jousilahti P, Rastenyte D, Tuomilehto J. **et al** Parental history of cardiovascular disease and risk of stroke. A prospective follow up of 14371 middle aged men and women in Finland. **Stroke** 1997281361–1366.

Bak S, Gaist D, Sindrup S H. **et al** Genetic liability in stroke: a long term follow up study of Danish twins. **Stroke** 200233769–774.

Floßmann E, Schulz U G R, Rothwell P M. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischaemic stroke. **Stroke** 200435212–227.

Razvi S S M, Bone I. Single gene disorders causing ischaemic stroke. **J Neurol** 2006253685–700.