**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

VINÍCIUS HORÁCIO STEFANI BORGHETTI

**Análise fenotípica e genotípica de crianças e
adolescentes portadores de neuropatia crônica
com início antes dos 18 anos.**

**Ribeirão Preto
2010**

VINÍCIUS HORÁCIO STEFANI BORGHETTI

**Análise fenotípica e genotípica de crianças e
adolescentes portadores de neuropatia crônica
com início antes dos 18 anos.**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em Ciências
Médicas.

Área de Concentração: Neurologia

Sub-área: Neurociências

Orientador: Prof. Dr. Wilson Marques Júnior

**Ribeirão Preto
2010**

8538

BIBLIOTECA CENTRAL
FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO-USP

DEDALUS - Acervo - FMRP

11200055200

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Data de Defesa	28/05/10
Dep.: RNP	
Sysno:	1838633

Nome: Borghetti, Vinícius Horácio Stefani

Título: Análise fenotípica e genotípica de crianças e adolescentes portadores de neuropatia crônica com início antes dos 18 anos.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em Ciências
Médicas.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. Wilson Marques Júnior

Instituição: FMRP-USP

Assinatura: _____

Prof. Dr. Amílton Antunes Barreira

Instituição: FMRP-USP

Assinatura: _____

Prof. Dr. Lineu Cesar Werneck

Instituição: UF Paraná

Assinatura: _____

Prof. Dr. Osvaldo José Moreira do Nascimento

Instituição: UF Fluminense

Assinatura: _____

Prof. Dr. Pedro Schestatsky

Instituição: HC Porto Alegre

Assinatura: _____

Agradeço aos integrantes da banca, Dr. Amilton Antunes Barreira, Dr Lineu Cesar Werneck, Dr Pedro Schestatsky e Dr Osvaldo José Moreira do Nascimento pela colaboração na elaboração desta tese, que com suas sugestões ajudaram a enriquecer seu conteúdo e deixá-la mais clara aos futuros leitores.

Minha gratidão à todo pessoal da Neurologia, em especial:

“Ao meu orientador, colega e amigo Dr. Wilson Marques Júnior, pela contribuição à minha formação profissional e, em especial, pessoal, e pela sua paciência e disponibilidade para a perfeita realização deste estudo.

A Dra Vanessa Daccach Marques, Carolina Funayama, e ao Dr Jean de Oliveira Ramos, pela amizade e contribuição ao presente estudo.

À Dra Doralina Brum Souza, pela contribuição na realização deste estudo.

À colega de pós-graduação Silmara Paula Gouvêa de Lima, pela amizade e auxílio no presente estudo.

Às colegas de pós-graduação Adriana Genari e Keity Bueno, pelo auxílio no presente estudo.

À amiga e técnica do Laboratório de Neurologia Aplicada e Experimental Sandra Marques, pela dedicação, paciência e disponibilidade para a perfeita realização deste estudo.

Ao engenheiro e especialista de laboratório Renato Meirelles pelo auxílio técnico no desenvolvimento deste trabalho”.

Agradeço pelo apoio financeiro aos órgãos: FAPESP, CNPQ, CAPES e FAEPA.

*Meu sincero agradecimento ao meu orientador,
Prof. Dr. Wilson Marques Júnior, pelo seu exemplo de
humildade, sabedoria, paciência e retidão.*

Ao meu amor, minha esposa, Carine Borghetti,

Pelo seu apoio

Pela sua paciência

Pelo seu carinho.

*Ao meu anjo,
Minha filha, Eduarda Borghetti,
Razão do meu atual viver.*

*Aos meus irmãos, Cibele, Greice e Gustavo,
Por estarem sempre ao meu lado
Por serem verdadeiros exemplos de amizade.*

*Ao meu pai, Luiz Francisco Borghetti,
Meu melhor amigo e
Exemplo de conduta, retidão pessoal e bondade.*

*A minha mãe Aurea Borghetti,
Minha melhor amiga,
Minha conselheira,
Meu alicerce nos momentos ruins,
Minha companheira nos momentos bons*

Sumário

Lista de abreviaturas e definições utilizadas.....	4
Resumo.....	8
Abstract.....	11
Introdução.....	14
1.0. Epidemiologia das neuropatias em crianças e adolescentes.....	16
2.0. Classificação.....	23
3.0. Neuropatias hereditárias da infância ou adolescência.....	27
3.1 Doença de Charcot-Marie-Tooth.....	27
3.2 Neuropatia Hereditária Sensitivo-Autonômica.....	33
3.3 Outras neuropatias hereditárias.....	35
4.0 Neuropatias crônicas adquiridas de início na infância ou adolescência.....	45
Objetivos.....	53
Casuística e Métodos	55
Casuística	56
Métodos	57
1.0 Avaliação dos pacientes	57
1.1. Avaliação clínica.....	57

1.2. Estudo da condução dos nervos periféricos.....	58
2.0. Estudo molecular	63
2.1. Estudo da duplicação ou deleção da região 17.11.2-p12	63
2.2. Sequenciamento	63
3.0. Análise Estatística.....	69
4.0. Considerações Éticas	70
5.0. Definições utilizadas na estratificação dos pacientes	70
Resultados	71
1.0. Aspectos Gerais	72
2.0. Neuropatias Hereditárias.....	75
a) Pacientes com CMT	75
b) Pacientes com NHTA.....	91
c) Pacientes com Neuropatias Complexas	93
3.0. Neuropatias Adquiridas.....	105
4.0. Neuropatias Indeterminadas.....	112
5.0. Neuropatias Mistas.....	117
Discussão.....	119
1.0. A respeito dos aspectos gerais.....	120
2.0. A respeito das neuropatias hereditárias.....	127
2.1. A respeito dos pacientes com CMT1.....	132
2.2. A respeito dos pacientes com CMT4.....	136
2.3. A respeito dos pacientes com CMT2.....	137
2.4. A respeito dos pacientes com ARCMT2 e CMT2E.....	138

Sumário

Lista de abreviaturas e definições utilizadas.....	4
Resumo.....	8
Abstract.....	11
Introdução.....	14
1.0. Epidemiologia das neuropatias em crianças e adolescentes.....	16
2.0. Classificação.....	23
3.0. Neuropatias hereditárias da infância ou adolescência.....	27
3.1 Doença de Charcot-Marie-Tooth.....	27
3.2 Neuropatia Hereditária Sensitivo-Autonômica.....	33
3.3 Outras neuropatias hereditárias.....	35
4.0 Neuropatias crônicas adquiridas de início na infância ou adolescência.....	45
Objetivos.....	53
Casuística e Métodos	55
Casuística	56
Métodos	57
1.0 Avaliação dos pacientes.....	57
1.1. Avaliação clínica.....	57

1.2. Estudo da condução dos nervos periféricos.....	58
2.0. Estudo molecular	63
2.1. Estudo da duplicação ou deleção da região 17.11.2-p12	63
2.2. Sequenciamento	63
3.0. Análise Estatística.....	69
4.0. Considerações Éticas	70
5.0. Definições utilizadas na estratificação dos pacientes	70
 Resultados	 71
1.0. Aspectos Gerais	72
2.0. Neuropatias Hereditárias.....	75
a) Pacientes com CMT	75
b) Pacientes com NHTA.....	91
c) Pacientes com Neuropatias Complexas	93
3.0. Neuropatias Adquiridas.....	105
4.0. Neuropatias Indeterminadas.....	112
5.0. Neuropatias Mistas.....	117
 Discussão.....	 119
1.0. A respeito dos aspectos gerais.....	120
2.0. A respeito das neuropatias hereditárias.....	127
2.1. A respeito dos pacientes com CMT1.....	132
2.2. A respeito dos pacientes com CMT4.....	136
2.3. A respeito dos pacientes com CMT2.....	137
2.4. A respeito dos pacientes com ARCMT2 e CMT2E.....	138

2.5. A respeito dos pacientes com CMTID.....	139
2.6. A respeito dos pacientes com ARCMTI e CMTIX.....	139
2.7. A respeito dos pacientes com CMTIE.....	140
2.8. A respeito dos pacientes com HNPP.....	142
2.9. A respeito dos pacientes com HSAN e neuropatias complexas.....	142
3.0. A respeito das neuropatias adquiridas.....	143
4.0. A respeito das neuropatias indeterminadas.....	146
5.0. A respeito das neuropatias mistas.....	148
 Conclusões.....	 149
 Referências Bibliográficas.....	 151
 Anexos.....	 190

LISTA DE ABREVIATURAS E DEFINIÇÕES UTILIZADAS

AD	:	Autossômico Dominante
APB	:	Abdutor curto do polegar
AR	:	Autossômico Recessiva
CMT	:	Doença de Charcot-Marie-Tooth
CMT1A	:	Doença de Charcot-Marie-Tooth desmielinizante, associada a mutações no gene PPMP22
CMT1B	:	Doença de Charcot-Marie-Tooth desmielinizante, associada a mutações no gene MPZ
CMTNS	:	“CMT Neuropathy Score”
CNS	:	Central Nervous System
DDS	:	Doença de Dejerine-Sottas
DM	:	Diabete Melitus
ENMG	:	Eletroneuromiografia
ERM	:	Escala de Rankim Modificada
FM	:	Força Muscular
HCFMRP	:	Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HNPP	:	Neuropatia Hereditária com Sensibilidade a Pressão
IgEV	:	Imunoglobulina Humana Endovenosa
IWC	:	International Workshop Criteria of Childhood CIDP
LCR	:	Líquido Cefalorraquidiano
LES	:	Lupus Eritematoso sistêmico
PAMC	:	Potencial de ação muscular composto
PDIC	:	Polirradiculoneuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica
MNGIE	:	“ Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy”
NHC	:	Neuropatia Hipomielinizante Congênita
NHS	:	Neuropatia Hereditária Sensitiva
NHSA	:	Neuropatia Hereditária Sensitiva e Autonômica
NHSM	:	Neuropatia Hereditária Sensitivo motora
ROT	:	Reflexos Osteotendíneos
SGB	:	Síndrome de Guillain Barré

SLS	:	Síndrome de Lewis e Sumner
SNC	:	Sistema Nervoso Central
SNP	:	Sistema Nervoso Periférico
USP	:	Universidade de São Paulo
VC	:	Velocidade de Condução

Tabela 1. Definições utilizadas.

DEFINIÇÕES	
CMT1	NHSM desmielinizante, AD, com $VC \leq 30m/s^*$.
CMT4	NHSM desmielinizante, AR, com $VC \leq 30m/s^*$.
CMTDE	NHSM desmielinizante, esporádica, com $VC \leq 30m/s^*$.
CMTDX	NHSM desmielinizante, ligada ao sexo, com $VC \leq 30m/s^*$.
CMTID	NHSM intermediária, AD, com VC entre $30-45m/s^*$.
ARCMTI	NHSM intermediária, AR, com VC entre $30-45m/s^*$.
CMTIE	NHSM intermediária, esporádica, com VC entre $30-45m/s^*$.
CMTIX	NHSM intermediária, ligada ao sexo, com VC entre $30-45m/s^*$.
CMT2	NHSM axonal, AD, com $VC \geq 45m/s^*$.
ARCMT2	NHSM axonal, AR, com $VC \geq 45m/s^*$.
CMT2E	NHSM axonal, esporádica, com $VC \geq 45m/s^*$.
CMT2X	NHSM axonal, ligada ao sexo, com $VC \geq 45m/s^*$.
PDIC	Neuropatia desmielinizante com características eletrofisiológicas de adquirida que , sem necessariamente preencher os critérios da

IWC (2002), porém com inequívoca melhora com tratamento imunossupressor/imunomodulador.

Neuropatias de origem indeterminada

Foram incluídos nesse grupo 4 tipos de pacientes:

- 1) Pacientes com neuropatia desmielinizante com características eletrofisiológicas de adquirida, porém progressivas e sem qualquer melhora com tratamento imunossupressor/imunomodulador.
- 2) Pacientes com neuropatia motora com características eletrofisiológicas de desmielinizante, porém sem qualquer melhora ao tratamento imunossupressor/imunomodulador.
- 3) Pacientes com quadros muito avançados, em que nem a clínica, ENMG ou biópsia de nervo permitiram um diagnóstico específico.
- 4) Pacientes com neuropatias apresentando VC muito assimétricas, não classificáveis.

NSAC, NSMDC, NSMIC, NSMAC

Neuropatia sensitiva axonal complexa (NSAC), neuropatia sensitivo motora desmielinizante complexa (NSMDC), neuropatia sensitivo motora intermediária complexa (NSMIC), neuropatia sensitivo motora axonal complexa (NSMAC): Pacientes com neuropatia de provável origem hereditária, nos quais se encontra envolvimento multissistêmico importante, em

especial do SNC (malformações, presença de retardo mental, envolvimento do trato córtico-espinhal, cerebelo ou cordonal posterior).

*VC encontrada no estudo de condução motora da maioria dos nervos nos membros superiores; IWC - International Workshop Criteria of Childhood CIDP, Nevo, 2002; ENMG – eletroneuromiografia; NHSM – Neuropatia hereditária sensitivo motora; AD – autossômica dominante; AR – autossômica recessiva; VC – velocidade de condução.

RESUMO

Borghetti, V.H.S. (2010) - Análise fenotípica e genotípica de crianças e adolescentes portadores de neuropatia crônica com início antes dos 18 anos. Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo.

São raros os estudos epidemiológicos sobre neuropatias periféricas crônicas em crianças e adolescentes. Nesse estudo realizamos análise clínica, eletrofisiológica e molecular de 149 pacientes portadores de neuropatia periférica crônica, com início antes dos 18 anos, todos pertencentes a diferentes famílias, encaminhados ao HCFMRP-USP nos últimos 15 anos. Um total de 77.2% dos casos foi classificado como de origem hereditária, incluindo 66% de CMT, 23% de complexas, 6% de HNPP e 5% de NHSA; 12.1% dos casos como de origem adquirida, incluindo 61.1% de PDIC, 27.8% de mononeurite múltipla e 11.1% de neuropatia associada à diabetes melitus; 9.4% dos casos como de origem indeterminada; e em 1.3% dos casos observou-se uma coexistência de CMT e PDIC. Os pacientes com CMT foram estratificados conforme a herança (dominante, recessivo, ligada ao sexo ou esporádico) e subestratificados conforme a velocidade de condução dos nervos nos membros superiores (desmielinizante se a velocidade de condução era $\leq 30\text{m/s}$, intermediário se a velocidade de condução era entre $30\text{-}45\text{m/s}$, e axonal se a velocidade de condução era $\geq 45\text{m/s}$). Realizaram-se testes moleculares de acordo com o grupo em que o paciente foi subestratificado (duplicação ou deleção da região 17p11.2-p12 por PCR e/ou sequenciamento dos genes PMP22, MP0, LITAF, EGR2, GJB1 e MFN2). Assim, entre os 75 pacientes com CMT,

54.7% apresentavam CMT1, incluindo 34 com CMT1A (32 duplicação e 2 mutação ponto na Ser 72) e 2 CMT1B (mutação ponto no gene MPZ); 5.3% apresentavam CMT4; 1.3% apresentavam uma neuropatia desmielinizante esporádica; 8% apresentavam CMT2, incluindo 2 pacientes com CMT2A (mutação no gene MFN2); 9.4% apresentavam ARCMT2; 6.6% apresentavam CMT2 esporádica; 1,3% apresentavam uma neuropatia intermediária dominante, que apresentou uma mutação digênica, ou seja, mutação ponto na ser72 associado à duplicação na região 17p11.2-p12.; 2,7% apresentavam ARCMTI; 8% apresentavam CMTI esporádica, incluindo 1 paciente com mutação no LITAF; e 2.7% apresentavam CMTIX (ligada ao sexo), ambos com mutação no gene GJB1. Analisou-se a velocidade de progressão da neuropatia em cada grupo de CMT através do cálculo da média do CMTNS e da média da duração da neuropatia. Observou-se uma evolução mais lenta nos pacientes com CMT1A, CMT axonal (exceto CMT2A) e CMT intermediária, diferente dos pacientes com CMT1B, CMT4 e CMT2A, nos quais se observou um quadro mais agressivo. Entre os 7 pacientes com HNPP, 6 apresentaram a característica deleção na região 17p11.2-p12 do gene PMP22. Em um paciente não foi possível a realização do teste molecular. Entre os 27 pacientes com neuropatias complexas, inclusas entre as hereditárias, estabeleceu-se um diagnóstico definitivo em 7 pacientes (25,9%). Os diagnósticos definidos em pacientes com neuropatia axonal foram 2 casos de Ataxia de Friedreich e 1 caso de Neurofibromatose tipo 1; nos pacientes com neuropatia intermediária foram 1 caso de Encefalopatia NeuroGastroIntestinal Mitocondrial e caso de 1 Ataxia com Apraxia Oculomotora tipo 1; nos pacientes com neuropatia desmielinizante foi 1 caso de Doença de Krabbe; e nos pacientes com neuronopatia sensitiva foi 1 caso de Neuropatia, Ataxia e Retinite Pigmentar. Dos pacientes com mononeurite múltipla, 1 era portador de Lúpus Eritematoso Sistêmico, 1 de Hanseníase, 1 de Poliangiíte Microscópica e 2 da Síndrome de Lewis-Sumner. Concluindo, nesse estudo descrevemos os aspectos clínicos, eletrofisiológicos e moleculares de uma população de

crianças e adolescentes com neuropatia periférica crônica que frequentam um centro de doenças neuromusculares terciário, e relatamos as características interessantes de cada caso.

ABSTRACT

Borghetti, V.H.S. (2010) - Phenotypic and genotypic analysis of children and adolescents with a chronic peripheral neuropathy with onset below 18 years of age. Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Epidemiological studies about chronic peripheral neuropathies are very rare. In this study we analyzed 149 unrelated patients referred to the HCFMRP-USP with a suspect neuropathy in the last 15 years. A total of 77.2% of the cases were classified as hereditary, including 66% with CMT, 23% with a complex neuropathy, 6% with HNPP and 5% with HSAN; 12.1% had an acquired neuropathy, including 61.1 of them with CIDP, 27.8% multiplex mononeuritis and 11.1% a neuropathy associated to diabetes melitus; 9.4% had an undefined neuropathy; and 1.3% had a coexistence of CIDP and CMT, like the series performed in other countries. CMT patients were classified based in inheritance (dominant, recessive, X-linked and sporadic) and each group was sub classified according to upper limb conduction velocity (demyelinating if the conduction velocity $\leq 30\text{m/s}$, intermediary if the conduction velocity was between 30-45m/s, and axonal if the conduction velocity was $\geq 45\text{m/s}$). We performed molecular tests based in the group in that the patient was classified (PCR for duplication or deletion of the 17p11.2-p12 region, and/or PMP22, MP0, LITAF, EGR2, GJB1 and MFN2 genes

sequenciament). Then, among the 75 CMT patients, 54.7% presented CMT1, including 34 with CMT1A (32 duplication and 2 Ser72 point mutation) and 2 CMT1B (MPZ gene mutation); 5.3% presented CMT4; 1.3% presented a sporadic demyelinating neuropathy; 8% presented CMT2, including 2 patients with CMT2A (MFN2 gene mutation); 9.4% presented ARCMT2; 6.6% presented sporadic CMT2; 1.3% presented an intermediary dominant neuropathy, that showed a compound mutation characterized by a Ser72 point mutation associated to a 17p11.2-p12 region duplication; 2.7% presented ARCMTI; 8% presented sporadic CMTI, including 1 patient with LITAF mutation; and 2.7% presented CMTIX (sex-linked), both with GJB1 gene mutation. We analyze the neuropathy progression in each CMT group by estimating the mean of CMTNS and mean duration of the disease. CMT1A, axonal CMT (except CMT2A) and intermediary CMT patients presented a benign evolution when compared to CMT1B, CMT4 and CMT2A, which presented a more aggressive disease evolution. Among the HNPP patients, six presented the characteristic 17p11.2-p12 region deletion. In one patient it was not possible to perform the molecular test. Among the 27 patients with a complex hereditary neuropathy, the specific diagnosis was performed in 7 (25,9%). In the axonal neuropathy group there were two cases of Friedreich Ataxia and one case of neurofibromatosis type 1; In the intermediary neuropathy group there were one case of MNGIE and one probable case of AOA1; In the demyelinating group there was one case of Krabbe disease; In the sensory axonal neuropathy group there was one case of Neuropathy, Ataxia and Retinitis Pigmentosa. Among the multiple mononeuritis neuropathy group one had neuropathy associated to Systemic Lupus Erythematosus, one neuropathy associated to *Mycobacterium Leprae*, one Microscopic Polyangiitis with associated CNS manifestations and two had Lewis-Sumner Syndrome. In conclusion, in this study we describe the clinical, electrophysiological and molecular characteristics of

a children and adolescent population with a chronic peripheral neuropathy that frequent a tertiary neuromuscular disease center, and relate the interesting aspects of each case.

INTRODUÇÃO

As polineuropatias periféricas são desordens com manifestações sensitivas e/ou motoras e/ou autonômicas decorrentes de múltiplos fatores causais, hereditários ou adquiridos, cujo denominador comum é o comprometimento do sistema nervoso periférico. Embora existam exceções, apresentam, no mais das vezes, uma distribuição simétrica, comprimento-dependente, de distal-para-proximal (THOMPSON & THOMAS, 2005). Frequentemente, o quadro clínico é acrescido por manifestações que decorrem do envolvimento de outros sistemas e/ou órgãos, tanto nas formas adquiridas como nas hereditárias, que podem contribuir para o reconhecimento da doença em questão. Nas crianças, em especial, a apresentação clínica tem particularidades relacionadas à idade de início da doença e à fase de desenvolvimento e maturação, não só do sistema nervoso, mas do organismo como um todo. Nos recém-nascidos, podem estar presentes luxação congênita dos quadris, polihidrânio ou artrogripose, secundários à hipotonia intra-uterina. Nos lactentes, as neuropatias manifestam-se pela hipotonia, falta de movimentos espontâneos, choro fraco, dificuldade na sucção e atraso na aquisição dos marcos do desenvolvimento motor (FENICHEL, 2000; THOMPSON & THOMAS, 2005). No período pré-escolar, quando as manifestações assemelham-se às encontradas nos grupos etários mais avançados, observam-se quedas, incoordenação, pés-caídos, má performance nas brincadeiras e jogos infantis, e deformidades esqueléticas, tais como pés cavos ou planos, dedos “em martelo” e escoliose. A partir do período escolar, além das deformidades esqueléticas, as manifestações são as mesmas dos adultos. As queixas sensitivas são nítidas, incluindo parestesia, hipoestesia e/ou disestesia em “bota” e, às vezes, em “luva”, enquanto as queixas motoras são basicamente as de atrofia e fraqueza muscular. Nas fases iniciais é comum que as queixas sejam subjetivas e indiretas, tais como dificuldade em acompanhar os colegas em brincadeiras e jogos infantis (FENICHEL, 2000; THOMPSON & THOMAS, 2005;

PAREYSON & MARCHESI, 2009). Embora tais queixas sejam comuns e relatadas pela maioria dos pacientes com neuropatia de início precoce, são usualmente negligenciadas pelos pais e, até mesmo, por profissionais não familiarizados com tais doenças e suas manifestações, resultando em um diagnóstico tardio, quando sinais e sintomas mais graves permitem o reconhecimento e o diagnóstico da doença de base (BURNS et al., 2008).

1.0 EPIDEMIOLOGIA DAS NEUROPATIAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

São raros os estudos epidemiológicos abordando a prevalência dos vários tipos de neuropatia periférica de início na infância ou adolescência, as quais constituem 20 a 30% dos diagnósticos dos pacientes vistos num serviço de doenças neuromusculares infantil. Dois terços dessas neuropatias têm curso clínico crônico. Deste grupo, aproximadamente 70% são hereditárias, 20% são indeterminadas e 10% são adquiridas. Atualmente, nesta faixa etária, mais de 100 diferentes etiologias são reconhecidas, sendo pelo menos 30 as de origem hereditária (OUVRIER & WILMSHURST, 2003).

As maiores séries de neuropatias periféricas crônicas de início na infância ou adolescência foram descritas por Gamstorp (1968), Evans (1979), Hagberg e Lyon (1981), Hagberg e Westerberg (1983), Ouvrier e Mcleod (1988), Koul et al. (2002), Ouvrier e Wilmshurst (2003), Polat et al. (2006), Kakarizou et al. (2006) e Shabo et al. (2007), estando os dados sumarizados na tabela 1. Em virtude das diferentes metodologias utilizadas na seleção dos pacientes, é importante ressaltar algumas peculiaridades desses estudos, que os diferem do presente trabalho.

Na série de Gamstorp (1968) foram avaliados 43 pacientes, divididos em dois grupos principais, de acordo com a presença ou não de envolvimento do sistema nervoso central (SNC), sendo que uma criança não foi incluída em nenhum grupo por ser um recém nascido. Entre as 13 crianças incluídas no primeiro grupo, com envolvimento do SNC, estão três casos agudos, sendo um caso de Síndrome de Guillain Barré (SGB), um de neuropatia associada à rubéola e um de encefalomieloneuropatia. Esse último paciente apresentava um quadro central importante, tendo surgido o quadro periférico apenas após internação prolongada em uma unidade de terapia intensiva. As demais crianças com envolvimento do SNC eram portadoras de doenças complexas. Assim, em alguns casos, a neuropatia era um achado de menor importância no quadro clínico. Entre essas estão incluídos dois casos de Ataxia de Friedreich, dois casos de Leucodistrofia Metacromática e um caso de Tirosinose. Entre as 29 crianças incluídas no segundo grupo estão presentes 2 pacientes com SGB e 11 crianças com neuropatia associada ao Diabete Melitus (DM), que fizeram parte de um grupo de 107 crianças assintomáticas, com DM, submetidas a exame eletrofisiológico para detecção precoce de neuropatia. Dessa forma, não foram crianças referenciadas com quadro clínico de neuropatia para avaliação diagnóstica. Há ainda 2 possíveis casos de Polirradiculoneuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica (PDIC) e 13 casos de origem hereditária. Das 43 crianças descritas, 38 tinham quadro crônico.

Na série de Evans (1979) foram avaliados 61 pacientes, sendo 17 com diagnóstico de SGB. Os pacientes foram divididos em seis grupos: pós-infeccioso, degenerativo, metabólico, tóxico, doenças sistêmicas e idiopático. No grupo degenerativo, composto de 17 crianças, estão 11 casos de Doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT), 5 de degeneração espinocerebelar e um caso de disautonomia familiar. Nessa série, casos de origem metabólica, com ou sem envolvimento do SNC, foram

colocados dentro do grupo de origem metabólica. Também são descritos cinco casos associados a doenças sistêmicas, incluindo um paciente com DM, dois com uremia, um com artrite reumatóide juvenil e um com lúpus eritematoso sistêmico (LES). Entre os pacientes do grupo idiopático estão 11 casos com envolvimento associado do SNC, sem diagnóstico específico, em que muitas vezes o quadro central era o predominante, e uma criança com um quadro sugestivo de PDIC.

A série de Hagberg e Lyon (1981) é um estudo descritivo multicêntrico de 14 centros neuropediátricos europeus com ênfase nas neuropatias “puras”. Dos 287 casos selecionados, 241 tinham Neuropatia Hereditária Sensitivo Motora (NHSM) e oito tinham Neuropatia Hereditária Sensitiva (NHS). Das crianças com NHSM, 147 tinham NHSM I (51% do total das neuropatias), 34 tinham NHSM III (ou Doença de Degerine-Sottás - DDS) e 60 tinham NHSM II, sendo 13 de herança dominante. Completando, 20 casos tinham quadro clínico compatível com Neuropatia Hipomielinizante Congênita (NHC), 17 não eram classificáveis, incluindo algumas amiotrofias neurálgicas, e 9 casos tinham neuropatia imunomediada recorrente, incluindo aqueles com PDIC, correspondendo a 3% dos casos.

A série de Hagberg e Westerberg (1983) é um estudo epidemiológico Sueco sobre neuropatias em crianças. Embora realizado com o intuito principal de estudar as NHSM, o grupo inicial incluiu 80 crianças, das quais 63 tiveram diagnóstico de NHSM, 4 de PDIC e 2 de neuropatia associada a doença do colágeno. A casuística final compreendeu 103 crianças com diagnóstico de neuropatia hereditária, sendo 63 NHSM, três NHS e 37 associadas a desordens complexas. Dentre as NHSM, 31 tinham NHSM I, sendo 21 de herança autossômica dominante e 10 autossômicas recessivas (CMT4). As demais crianças eram portadoras de NHSM II, sendo 27 de herança autossômica dominante e 5 autossômica recessiva (ARCMT2).

A série de Ouvrier e Mcleod (1988) baseou-se nas biópsias de nervo de 125 pacientes com neuropatia periférica subaguda ou crônica com início abaixo dos 17 anos. O autor examinou pessoalmente 74% dos casos. Pelo menos 84% dos casos eram hereditários, 58% deles com NHSM. Nessa série delineou-se uma forma até então pouco definida, denominada de NHSM axonal de início na infância (7,2% dos casos). Sabe-se hoje que muitos desses casos têm mutação no gene MFN2 (VERHOEVEN et al., 2006). O autor conclui que a utilização do exame clínico e eletrofisiológico do paciente e de sua família, associados à investigação histopatológica, permitem o diagnóstico em mais de 80% dos casos de neuropatia crônica na infância.

O mesmo autor (OUVRIER & WILMSHURST, 2003), em 2003, faz uma atualização de sua série de biópsias abrangendo casos entre 1967 e 1999. Nesse novo estudo são descritos 260 casos, sendo que em 137 encontrou-se degeneração axonal primária, em 103 neuropatia desmielinizante primária e 20 tinham características mistas. Do ponto de vista etiológico, 45% receberam o diagnóstico de NHSM, 3% de NHS, 12% de neuropatias associadas à degeneração espinocerebelar, 9% associadas a doenças neurodegenerativas, 4% associadas às leucodistrofias, 9% de SGB/PDIC, 2% de doença tóxica e 3% de mononeurite múltipla.

Em 2002, Koul et al. descrevem o perfil das neuropatias em crianças em um hospital universitário de Oman, na Arábia Saudita. Encontrou 82 crianças abaixo de 14 anos com neuropatia aguda ou crônica, obtendo as seguintes proporções: SGB em 37 (45%), NHSM em 17 (20,7%), Neuropatia Hereditária Sensitivo-Autonômica (NHSA) em duas (2,4%), neuropatias complexas em 18 (22%, nove associadas à paraparesia espástica e nove secundárias à leucodistrofia metacromática), PDIC em cinco (6,1%) e neuropatia tóxica em três (3,5%, todas associadas ao uso de vincristina).

Polat et al., em 2006, descreve os achados eletrofisiológicos associados à neuropatia em crianças. Seu estudo é composto por 74 crianças encaminhadas para estudo eletrofisiológico no laboratório da Universidade de Ege, na Turquia. Encontrou cinco padrões eletrofisiológicos: polineuropatia axonal aguda (32 casos), polineuropatia axonal crônica (16 casos), polineuropatia sensitiva pura (11 casos), polineuropatia sensitivo-motora desmielinizante (13 casos) e 2 casos de síndrome “high-low”, caracterizados por elevado limiar de estímulo para obtenção do potencial de ação muscular composto (PAMC). Embora os critérios de inclusão não sejam bem definidos, alguns dados interessantes foram o elevado número de neuropatias adquiridas (54 casos – 73%) e de neuropatias agudas (38 casos – 51,3%). Outros dados relevantes são a alta proporção de etiologia tóxica (18 casos – 24%), todos de ocorrência aguda, e a presença de 9 casos associados a DM (12%). No geral, a etiologia mais freqüente foi a inflamatória (41%), seguida pela tóxica (33%) e pela metabólica (22%).

Também em 2006, Kakarikou et al. apresentaram um estudo epidemiológico sobre neuropatia periférica em adolescentes, abrangendo ao todo 45 pacientes com idade entre 13 e 19 anos, encaminhados para a Universidade de Atenas nos últimos 20 anos para realizar biópsia de nervo. Neuropatias hereditárias foram diagnosticadas em 28 (62%), PDIC em 9 (20%), neuropatias tóxicas em 2, vasculites em 2, Leucodistrofia Metacromática em 1, Adrenoleucodistrofia em 1, Doença de Fabry em 1 e neuropatia associada à Porfíria em 1. Tal estudo confirma que, embora PDIC seja pouco mais freqüente nessa faixa etária que em pacientes mais jovens, as demais características epidemiológicas das neuropatias em adolescentes assemelham-se às das neuropatias em crianças, com predomínio das formas hereditárias.

Mais recentemente, Shabo et al. (2007), em uma revisão dos prontuários e das eletroneuromiografias realizadas em seu serviço, descrevem 118 casos de pacientes com

menos de 18 anos que receberam diagnóstico de polineuropatia. Desses, 87 tinham neuropatia crônica. Dos casos crônicos, 80 são hereditários e 7 adquiridos, todos PDIC. Entre os hereditários, 43 casos de CMT, sendo 29 desmielinizantes e 14 axonais, e 37 casos de neuropatias complexas, sendo 20 desmielinizantes e 17 axonais.

Comparando-se os estudos epidemiológicos de neuropatias acometendo crianças e adolescentes com os estudos descritos na literatura sobre neuropatias em adultos, observam-se diferenças marcantes. São claras a menor incidência de neuropatias tóxicas e de neuropatias associadas a doenças sistêmicas, a maior incidência de neuropatias hereditárias, incluindo as associadas a doenças metabólicas e com acometimento do SNC, além da menor incidência de neuropatias axonais crônicas idiopáticas (OUVRIER & WILMSHURST, 2003).

Tabela 2. Epidemiologia das neuropatias crônicas em crianças.

Série	Número de pacientes	Idade	CMT/NHSA	SGB / neuropatias agudas	Neuropatias complexas*	Inflamatória	Doença sistêmica adquirida	Idiopática / Outras	Associação com SNC**
Gamstorp (1968)	43	<17	12/1	3	10	2?	11	4	13
Evans (1979)	61	<19	11/1	17	20	1?	5	6	21
Hagberg (1981) ^{&}	287	?	253/8	-	-	9	-	17	-
Hagberg (1983)	120	<15	63/3	-	37	4	2	11 ^{&&}	37
Ouvrier (1988)	125	<17	62	-	42	11	5	5	27
Koul (2002)	82	<14	19	37	18	5	-	3	18
Polat (2006)	74	<18	4	38	8	2	14	8	8
Kakarizou (2006)	45	>13 e <19	22	-	10	9	2	2	9
Shabo (2007)	118	<17	43	31	37	7?	-	-	23?

* Estão incluídos casos associados à leucodistrofias, outras doenças metabólicas progressivas afetando diversos locais do SNC (por exemplo, degeneração espinocerebelar) ou doenças multisistêmicas. ** Alguns pacientes estão incluídos em mais de um dos grupos. [&]Foram excluídos casos agudos (SGB) e com envolvimento do SNC. ^{&&} Casos de miopatia e amiotrofia espinhal, além de dois não investigados. CMT: Doença de Charcot-Marie-Tooth; NHSA: Neuropatia Hereditária Sensitivo autonômia; SNC: Sistema Nervoso Central

2.0 CLASSIFICAÇÃO

Podem-se classificar as neuropatias crônicas de início na infância e adolescência em formas hereditárias e adquiridas. Embora não haja um consenso internacional bem estabelecido sobre a classificação das neuropatias hereditárias e adquiridas, seja em adultos ou nessa faixa etária, em especial devido ao crescente número de locus e novos genes descobertos associados a neuropatias hereditárias, nas Tabelas 3, 4 e 5 estão propostas de classificações adaptadas de outros estudos e que abrangem, de uma forma bastante ampla, as neuropatias como um todo.

Tabela 3. Neuropatias hereditárias de início na infância ou adolescência.

HEREDITÁRIAS	
<ul style="list-style-type: none"> • CMT <ul style="list-style-type: none"> ○ Dominante ○ Recessiva ○ Ligada ao X • Desordens de depósito lisossomal <ul style="list-style-type: none"> ○ Leucodistrofia metacromática ○ Leucodistrofia de células globóides (Krabbe) ○ Doença de Niemann Pick tipo C ○ Lipogranulomatose de Farber • Desordens de glicoproteínas <ul style="list-style-type: none"> ○ Mucopolidose II ○ Síndrome de deficiência de Disialotransferina, tipo I ○ Síndrome de Glicoproteína deficiente em carboidratos • Desordens de lipídeos, lipoproteínas ou ácidos graxos <ul style="list-style-type: none"> ○ Doença de Tangier ○ Xantomatose cerebrotendínea ○ Abetalipoproteinemia ○ Lipofuscinose Ceróide neuronal infantil ○ Tirosinemia ○ Deficiência de LCAD* • Defeitos peroxissomais <ul style="list-style-type: none"> ○ Doença de Refsum ○ Doença de Fabry ○ Adrenomieloneuropatia/Adrenoleucodistrofia ○ Doença de Zellweger • Porfirias <ul style="list-style-type: none"> ○ Porfíria Aguda Intermitente • Defeitos na manutenção do DNA <ul style="list-style-type: none"> ○ Xeroderma Pigmentoso ○ Ataxia-telangiectasia 	<ul style="list-style-type: none"> • Amiloidose Familiar <ul style="list-style-type: none"> ○ Mutação na Transtiretina ○ Mutação na Apolipoproteína A1 ○ Mutação na Gelsolina • Desordens Cerebelares <ul style="list-style-type: none"> ○ Ataxia de Friedreich ○ IOSCA* ○ SCA* ○ Outras • Desordens mitocondriais <ul style="list-style-type: none"> ○ Síndrome de Kearns-Sayre ○ Síndrome de Leigh ○ MERFF* ○ MELAS* ○ MNGIE* ○ Hepatopatia de Navajo ○ Outras • Miscelânea <ul style="list-style-type: none"> ○ Síndrome de Cockayne ○ Síndrome de Rett ○ Síndrome de Andermann ○ Distrofia neuroaxonal infantil ○ Neuropatia axonal gigante ○ Mutação Sox10 ○ Distrofia muscular congênita (merosina positivo ou negativo) <ul style="list-style-type: none"> ○ CEDNIK* ○ Doença de Chediak-Higashi ○ Doença de armazenamento neuronal com inclusões citoplásmicas lamelares. ○ Neuropatia termosensível recorrente <ul style="list-style-type: none"> ○ CCFDN* ○ Glicogenose tipo III ○ Outras

(adaptado de www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/index.html)

CCFDN – Catarata congênita, dismorfismo facial e neuropatia; CEDNIK – Disgenesia cerebral, neuropatia, ictiose e ceratoderma palmoplantar; CMT – Doença de Charcot-Marie-Tooth; IOSCA – Ataxia espinocerebelar de início na infância; LCAD – Deficiência de 3-hidroxiácil-coenzima A desidrogenase de cadeia longa; MERFF – Epilepsia mioclônica com fibras vermelhas em rajadas; MELAS – Encefalomiopatia mitocondrial, acidose láctica e doença cerebrovascular; MNGIE – Encefalomiopatia neurogastrointestinal mitocondrial; SCA – Ataxia espinocerebelar

Tabela 4. Neuropatias adquiridas crônicas de início na infância e/ou adolescência.

Adquiridas	
Imunes	Deficiências nutricionais
<ul style="list-style-type: none">• PDIC• NMM• SLS• Outras	<ul style="list-style-type: none">• Deficiência de vitamina B1• Deficiência de vitamina B12• Deficiência de vitamina E (primária ou secundária)
Desordens sistêmicas	Tóxicas
<ul style="list-style-type: none">• Diabetes Melitus• Insuficiência renal crônica• Doença hepática crônica• Amiloidose• Colagenoses (AR, PAN, LES, GW, PAM, SS, vasculite não-sistêmica)• Sarcoidose	<ul style="list-style-type: none">• Metais Pesados• Drogas ilícitas• Antibióticos• Antineoplásicos• Outras medicações• Outros (venenos, plantas, ...)
Infecciosas	Infiltrativas
<ul style="list-style-type: none">• Hanseníase• Doença de Lyme (?)	<ul style="list-style-type: none">• Leucemia• Linfoma

(adaptado de OUVRIER & WILMSHURST, 2003).

AR – Artrite Reumatóide; GW – Granulomatose de Wegener; LES – Lúpus Eritematoso Sistêmico; NMM – Neuropatia motora multifocal; PAM – Poliangiíte Microscópica; PAN – Poliarterite Nodosa; PDIC – Poliradiculoneuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica; SLS – Síndrome de Lewis e Sumner; SS – Síndrome de Schurg Strauss

Tabela 5. Classificação eletrofisiológica/molecular das NHSM/CMT.

CMT/NHSM (gene com mutação)		
DESMIELINIZANTE (VC ≤ 30m/s)	INTERMEDIÁRIA (VC > 30m/s e < 45m/s)	AXONAL (VC ≥ 45m/s)
Dominante (AD)	Dominante (AD)	Dominante (AD)
<ul style="list-style-type: none"> • CMT1A (PMP22) • CMT1B (MPZ) • CMT1C (LITAF) • CMT1D (EGR2) • CMT1F (NEFL) 	<ul style="list-style-type: none"> • DI CMT A (?) • DI CMT B (DNM2) • DI CMT C (YARS) • DI CMT D (MPZ) • Outras (NEFL, GDAP1) 	<ul style="list-style-type: none"> • CMT2A (MFN2) • CMT2B (RAB7) • CMT2C (?) • CMT2D (GARS) • CMT2E (NEFL) • CMT2F (HSP27) • CMT2G (?) • CMT2H (GDAP1) • CMT2I (MPZ) • CMT2J (MPZ) • CMT2K (GDAP1) • CMT2L (HSP22) • Outras (LMNA)
Recessiva (AR)	Recessiva (AR)	Recessiva (AR)
<ul style="list-style-type: none"> • CMT4A (GDAP1) • CMT4B1 (MTMR2) • CMT4B2 (MTMR13/SBF2) • CMT4C (KIAA1985) • CMT4D (NDRG1) • CMT4E (EGR2) • CMT4F (PRX) • CMT4G (?) • CCFDN (CTDP1) • HMSNR (?) • CMT4H (FGD4) • CMT4J (FIG4) 	<ul style="list-style-type: none"> • RI CMT A (GDAP1) 	<ul style="list-style-type: none"> • ARCMT2B1 (LMNA) • ARCMT2B2 (MED25) • ARCMT2H/K (GDAP1) • CMT4C2 (?)
Ligada ao sexo (X)	Ligada ao sexo (X)	Ligada ao sexo (X)
<ul style="list-style-type: none"> • CMTX1(GJB1/Cx32) • Outras (CMTX3, ...) 	<ul style="list-style-type: none"> • CMTX1(GJB1/Cx32) • Outras (PRPS1, ...) 	<ul style="list-style-type: none"> • CMTX1(GJB1/Cx32) • Outras (PRPS1, ...)

Adaptado de HOULDEN et al., 2006; ZUCHNER et al., 2006; DUBOURG et al., 2006; BERNARD et al., 2006; NICHOLSON et al., 2006; KIM et al., 2007; PAREYSON & MARCHESI, 2009.

CCFDN – Congenital Cataract and microcornea, facial dysmorphism, mental retardation and distal motor peripheral neuropathy; DNM2 – dynamin2. EGR2 – early growth response 2 gene; GARS – Glycyl-tRNA synthetase; GDAP1 – Ganglioside-induced differentiation-associated protein 1; HSP22 e 27 – Small Heat Shock Protein 22 and 27; LITAF – lipopolysaccharide-induced TNF factor gene; LMNA – Lamin A/C; MFN2 – mitofusina 2; MPZ - myelin protein zero gene; MTMR2 and 13 – Myotubularin-related protein 2 and 13; NDRG1 – N-myc downregulated gene / Protein regulated by oxygen 1-PROXY1; NEFL – neurofilament protein light polypeptide gene; PMP22 – peripheral myelin protein 22 gene; PRX – Periaxin; RAB7 – Ras-associated protein 7;

3.0 NEUROPATIAS HEREDITÁRIAS DA INFÂNCIA OU ADOLESCÊNCIA

Estas neuropatias constituem a grande maioria das neuropatias encontradas nessa faixa etária, conforme dados apresentados na Tabela 1. De uma forma didática, dividiu-se as neuropatias hereditárias em três grupos, CMT, NHTA e Neuropatias Hereditárias “não-CMT”.

3.1 DOENÇA DE CHARCOT-MARIE-TOOTH (CMT)

CMT, a neuropatia hereditária mais comum, consiste em um grupo geneticamente heterogêneo de desordens do nervo periférico com fenótipo similar, consistindo principalmente de fraqueza, atrofia, deformidades esqueléticas e perda sensitiva distal. Apresenta uma prevalência de 17-40/100.000 (MARTYN et al., 1997), sendo mais freqüente que neuropatias inflamatórias ou paraneoplásicas (SZIGETI et al., 2006).

É classificada, segundo o modo de herança, em formas dominante, recessiva e ligada ao sexo, sendo cada uma dessas subdividida, do ponto de vista eletrofisiológico, pela velocidade de condução (VC), em desmielinizante ($VC \leq 30\text{m/s}$), axonal ($VC \geq 45\text{m/s}$) e intermediária ($VC > 30\text{m/s}$ e $< 45\text{m/s}$) (Tabela 5). Embora a inclusão do grupo intermediário na classificação ainda seja motivo de controvérsia, sua existência já era sugerida por Bradley e Madrid na década de 70 (BRADLEY et al., 1977). No entanto, com a melhor caracterização das formas ligadas ao sexo (HAHN, 1993), ficou claro que estas frequentemente apresentam VC intermediária, característica posteriormente demonstrada em outras neuropatias hereditárias, tais como as associadas a mutações nos genes DNM2 e YARS (Zuchner et al., 2005; NICHOLSON & MYERS, 2006; JORDANOVA et al., 2006). Desta forma, a inclusão desse grupo na classificação tornou-se bem justificada, permitindo uma investigação molecular mais dirigida.

Devido ao grande número de genes identificados e aos fenômenos da variabilidade genotípica (mutações em genes diferentes causando quadro clínico semelhante) e da variabilidade fenotípica (mutações em um mesmo gene causando quadros clínicos distintos), a pesquisa da mutação específica associada com cada caso de CMT deve ser realizada em etapas, baseando-se principalmente na frequência de cada mutação na população, no modo de herança e no exame eletrofisiológico (Tabelas 6 e 7) (SZIGETI et al., 2006).

São muito raros os estudos de CMT especificamente direcionados para avaliação de crianças e adolescentes, sendo a maioria dos dados obtidos sobre essa faixa etária derivados de estudos populacionais sem distinção por idade (TABELA 7) (HATTORI et al., 2003; KECKAREVIC-MARKOVIC et al., 2009; BOERKOEL et al., 2002; MERCIYANOVA et al., 2000; NUMAKURA et al., 2002; MOSTACCIUOLO et al., 2001; SILANDER et al., 1998; CHOI et al., 2004; NICHOLSON, 1999; BORT et al., 1997).

Entre os casos restritos a crianças Tyson, em 1997, descreveu 9 casos de neuropatia hereditária desmielinizante com quadro clínico de Neuropatia Hereditária Congênita (NHC) ou DDS. Das crianças descritas, 4 eram portadoras de mutação de ponto no gene PMP22, 2 no gene MPZ e 3 tinham herança recessiva, sem mutação determinada. As 2 crianças com mutação no gene MPZ e 2 das crianças com mutação no gene PMP22 eram casos esporádicos, prováveis mutação "*de-novo*". Assim, os autores frisam a importância do seqüenciamento dos genes PMP22 e MPZ nas neuropatias desmielinizantes dominantes ou esporádicas de início precoce com quadro clínico grave. Este estudo foi muito relevante, pois demonstrou a complexidade do quadro genético associado às neuropatias hereditárias.

Tabela 6. Esquema prático para direcionamento do teste molecular a ser realizado.

HERANÇA		ESTUDO ELETROFISIOLÓGICO		
		DESMIELINIZANTE	INTERMEDIÁRIO	AXONAL
AUTOSSÔMICO DOMINANTE		Duplicação PMP22: 70%	DNM2	MFN: 20%
		Mut MPZ: 5%	MPZ	MPZ
		Mut PMP22: 2,5%		Outros a considerar:
		Considerar: LITAF, NEFL, EGR2.		RAB7, GARS, NEFL, HSP27, HSP 22.
AUTOSSÔMICO RECESSIVA		Raramente: PRX, GDAP1, EGR2, MTMR2, SBF2, NDRG1, SH3TC2.	-----	Raramente: GDAP1, LMNA, TDP1.
		Direcionar pelo fenótipo.		Direcionar pelo fenótipo.
LIGADA	AO	GJB1: 12%	GJB1: 12%	GJB1: 12%
SEXO				

Em negrito dados em que estudos populacionais estão disponíveis.
Retirado de SZIGETI et al., 2006.
DNM2 – dynamin2. EGR2 – early growth response 2 gene; GARS – Glycyl-tRNA synthetase; GDAP1 – Ganglioside-induced differentiation-associated protein 1; GJB1 - Gap junction beta-1 protein HSP22 e 27 – Small Heat Shock Protein 22 and 27; LITAF – lipopolysaccharide-induced TNF factor gene; LMNA – Lamin A/C; MFN2 – mitofusina 2; MPZ - myelin protein zero gene; NDRG1 – N-myc downregulated gene / Protein regulated by oxygen 1-PROXY1; NEFL – neurofilament protein light polypeptide gene; PMP22 – peripheral myelin protein 22 gene; PRX – Periaxin; RAB7 – Ras-associated protein 7; SH3TC2 - SH3 domain and tetratricopeptide repeats 2; TDP1 - Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1.

Tabela 7. Proporção de mutações em pacientes com CMT em diferentes populações

(Retirado e adaptado de KECKAREVIC-MARKOVIC et al., 2009).

Região /gene	PMP22-duplic.	GJB1	MPZ	PMP22 (mut p.)	Outras	Nenhuma	Comentários
Sérvia	39% (36)	11% (10)	3% (3)	1% (1)	0% (EGR2, LITAF)	46% (42; 29 CMT1, 2 CMT1X, 5 CMT1 e 7 não-def.)	93 pacientes sem parentesco (68 CMT1, 9 CMT1X, 5 CMT2, 11 não-definidos)
Rússia	33% (58)	9% (15)	3% (6)	1% (2)	N.E.*	53% (93)	174 pacientes sem parentesco (108 CMT1, 32 CMT2, 34 não-definidos)
Itália	57.6% (98)	7% (12)	2% (4)	1% (2)	0% (EGR2)	32% (54)	170 pacientes sem parentesco (CMT1 ou DDS).
Japão	31% (40)	11% (14)	9% (12)	5% (6)	N.E.*	44% (56)	128 pacientes com VC < 38m/s
Coréia	26% (15)	5% (3)	5% (3)	1% (1)	5% (1 EGR2 e 2 NEFL)	56% (32)	57 pacientes sem parentesco (28 CMT1, 18 CMT2, 4 DDS e 7 não-definidos)
Europa	71% (579)	10/ 36**	14/ 107**	3/98**	N.E.*	<29%	819 pacientes sem parentesco com CMT1**
Predom. EUA	52% (79)	7% (11)	3% (5)	3% (5)	2% (1 EGR2, 1 PRX, 1 NEFL)	33% (50; 44 CMT1, 2 CMT2, 1 DDS, 1 NHC, 1 HNPP, 1 NHSMV)	153 pacientes sem parentesco (141 CMT1, 6 CMT2, 3 DDS, 1 NHC, 1 HNPP e 1 NHSMV)
Austrália	61% (136)	12% (27)	3% (7)	1% (3)	N.E.*	23% (51)	224 pacientes sem parentesco com VC mediano < 50m/s
Finlândia	52% (64)	10% (12)	2% (3)	1% (1)	N.E.*	34% (42)	122 pacientes com CMT1 ou DDS

* = não estudado. **mutações ponto não foram pesquisadas em todos os pacientes não-duplicados. mut. p. = mutação ponto. PMP22duplic. – duplicação na região 17p11.2p12 do gene PMP22; EGR2 – early growth response 2 gene; LITAF – lipopolysaccharide-induced TNF factor gene; MPZ – myelin protein zero gene; NEFL – neurofilament protein light polypeptide gene; PMP22 – peripheral myelin protein 22 gene; PRX – Periaxin;

Em outro estudo restrito a crianças, Parman, em 2004, estudou 20 pacientes com CMT4, alguns com fenótipo compatível com NHC ou DDS. Todos já haviam sido previamente testados e eram negativos para duplicação na região 17p11.2 e mutações de ponto nos genes PMP22, MPZ e GJB1 (CX32). Pesquisaram-se mutações nos genes GDAP1, PRX, EGR2, MTMR2, NDRG1 e realizou-se estudo de ligação ao locus da CMT4C (KIAA1985). Todos pacientes tiveram o início de sua doença antes dos nove anos, sendo que oito pacientes tiveram atraso no desenvolvimento motor (DDS). Encontraram-se mutações homozigóticas em cinco pacientes: uma no gene NDRG1, uma na PRX, uma no GDAP1, uma no MTMR2 e uma no KIAA1985. Um paciente mostrou-se heterozigoto para uma mutação no gene MTMR2. Não foi encontrada nenhuma mutação no gene EGR2. Esse estudo revelou a complexidade e a heterogeneidade da CMT4, já que em 14 pacientes não foram identificadas as mutações responsáveis.

Em nosso meio não há estudos populacionais especificamente direcionados às crianças ou adolescentes. Merece destaque o estudo de Marques Jr, em 2005, que relata as características clínico-eletrofisiológicas de uma população de 57 pacientes com CMT1A, todos com duplicação, pertencentes a 42 famílias distintas (MARQUES JR et al., 2005). Nesse estudo, aproximadamente 20% dos casos mostraram-se esporádicos. Setenta e oito por cento das famílias tinham descendência caucasiana, 14% africana e 7% japonesa. A porcentagem de pacientes de descendência africana mostrou-se maior que os dados presentes na literatura (AIYESIMOJU et al., 1984). Todos os pacientes apresentaram VC motora do nervo mediano inferior a 35m/s. Em relação à idade de início, 58% dos pacientes referiram início de sua doença na primeira década de vida e 5% na segunda década de vida. Quinze por cento não souberam especificar a idade de início e os demais tiveram início após os 20 anos. A manifestação inicial da doença na maioria dos pacientes foi anormalidade na marcha (30%), deformidade nos pés (19%) ou pobre desempenho em atividades físicas (12%).

Algumas manifestações iniciais interessantes e incomuns para pacientes com CMT1A-dupl foram displasia congênita de quadril (1 paciente), síndrome do bebê hipotônico (3 pacientes) e fraqueza ou deformidade nas mãos (3 pacientes). Embora a maioria dos pacientes tenha apresentado uma evolução relativamente benigna, 3 dos pacientes descritos necessitavam de auxílio para a marcha, 1 estava restrito a cadeira de rodas e 2 apresentavam fraqueza diafragmática, com incapacitação severa (MARQUES JR et al., 2005).

Também merece destaque a recente tese de doutorado de Lima, em 2008, que realizou o sequenciamento dos genes PMP22, MPZ e Cx32 em 50 pacientes com CMT1, todos negativos para duplicação na região 17p11.2-p12, em seguimento nos ambulatórios de Doenças Neurogenéticas e Doenças Neuromusculares do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Encontrou nesse estudo quatro mutações no gene da Cx32, duas mutações no gene MPZ e um mutação no gene PMP22. A autora avaliou, dessa forma, na amostra estudada da população brasileira, a frequência mutacional dos genes Cx32, MPZ e PMP22 em pacientes com quadro clínico de CMT1 ou DeJérine Sottas, negativos para a duplicação (incluiu apenas um caso de duplicação com quadro clínico muito atípico), encontrando uma frequência de mutações de 8%, 4% e 2%, nos respectivos genes (LIMA, 2008).

Neuropatia hereditária com sensibilidade à compressão (HNPP)

Consiste em uma neuropatia de herança autossômica dominante caracterizada clinicamente por episódios recorrentes e indolores de mononeuropatias secundários a trauma ou compressão leves, e eletrofisiologicamente por uma neuropatia desmielinizante assimétrica com acentuação das reduções nas velocidades de condução em sítios de compressão (ANDERSON et al., 2000). Menos frequentemente, pode apresentar-se por monoparesias recorrentes em membros superiores, secundárias a envolvimento do plexo braquial (PAREYSON et al., 1998; ORSTAVIK et al., 2001) ou disfunção axonal grave rapidamente

progressiva de nervo periférico associada a esforço excessivo (HOROWITZ et al., 2004). Associa-se a deleções no cromossomo 17p11.2 onde localiza-se o gene PMP22 (CHANCE et al., 1993).

Embora pacientes com HNPP apresentem geralmente manifestações clínicas somente na segunda e terceira décadas de vida, há vários relatos de início precoce, inclusive na infância (BEHSE et al., 1972; GABREELS-FESTEN et al., 1992; FELICE et al. 1999; LESCA et al., 2000; GOIKHMAN et al., 2003; ICHIKAWA & NEZU, 2005; ANTONINI et al., 2007; BAYRAK et al., 2009). Desses relatos, destacam-se os estudos de Ichikawa e Nezu, em 2005, e Antonini, em 2007, que realizam uma revisão dos casos de HNPP já descritos em crianças, e de Goikhman et al., em 2003, relevante pelo fato de que a paciente relatada, embora com sete anos, teve o início de sua doença associado ao parto, através de lesão bilateral do nervo fibular comum. Adicionalmente, tanto a paciente quanto três de seus irmãos tiveram hipotonia na infância e atraso no desenvolvimento motor.

3.2 NEUROPATIA HEREDITÁRIA SENSITIVO-AUTÔNOMICA (NHSA)

As NHSA constituem um grupo clínico e geneticamente heterogêneo de desordens do sistema nervoso periférico (SNP) cuja principal característica clínica é a afecção preferencial e variável do nervo sensitivo e do sistema nervoso autônomo (VERHOEVEN et al., 2006). Podem ter início em qualquer faixa etária. A classificação atual e suas características clínicas gerais e genes envolvidos podem ser vistos na Tabela 8.

Tabela 8. Classificação das NHSA e genes associados.

TIPO	HERANÇA, FENÓTIPO E CARACTERÍSTICAS	GENE
NHSA1	AD, início no adulto, fraqueza distal variável, hipoestesia térmico dolorosa, preservação da palestesia, mínimo envolvimento autonômico, dores lancinantes e perda auditiva.	SPTLC1
CMT2B (NHSM2B)	AD, início no adulto, fraqueza distal proeminente, hipoestesia importante envolvendo todas as modalidades sensitivas, complicações acro-mutilantes distais.	RAB7
NHSA1B	AD, neuropatia de predomínio sensitivo semelhante a NHSA1, com tosse e refluxo gastroesofágico; raramente úlceras nos pés.	?
NHSA2	AR, início nas duas primeiras décadas, proeminente hipoestesia com mutilações nas mãos e pés, acropatia.	HSN2
NHSA3 (Sind. de Riley-Day)	AR, disautonomia familiar, início congênito, complicações e distúrbios autonômicos proeminentes, proeminente hipoestesia térmico-dolorosa, alacrimia, excessiva sudorese.	IKBKAP
NHSA4 (insensibilidade congênita a dor com anidrose)	AR, início congênito, ausência ou reduzida resposta a estímulo doloroso e térmico, febre episódica, anidrose, retardo mental leve, comportamento auto-mutilante.	NTRK1
NHSA5 (insensibilidade congênita a dor)	AR, início congênito, rara, com perda severa da sensibilidade dolorosa e térmica, fraturas ósseas resultando em deformidades, inteligência normal.	NGFB

Retirado e adaptado de AUER-GRUMBACH, 2006. HSN2 - hereditary sensory neuropathy, type II gene; NHSA: Neuropatia Hereditária Sensitiva e Autonômica. NHSM: Neuropatia Hereditária Sensitivo motora. RAB7 – Ras-associated protein 7; IKBKAP - inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, kinase complex-associated protein; NTRK1-

neurotrophic tyrosine kinase receptor type 1; NGFB - Nerve growth factor, beta subunit. **SPTLC1** - Serine palmitoyltransferase long chain base subunit 1.

3.3 OUTRAS NEUROPATIAS HEREDITÁRIAS

Além das formas de neuropatia hereditária acima descritas e já muito bem caracterizadas e classificadas, existe ainda um grupo bastante amplo, não bem caracterizado e/ou classificado, que em sua grande maioria refere-se a doenças raras e/ou infreqüentes e/ou complexas. Muitas vezes, a neuropatia é um achado raro associado à doença de base ou é apenas uma manifestação clínica incomum, de menor relevância no contexto geral do quadro clínico. No entanto, seu achado pode ser de grande importância para orientar a investigação diagnóstica.

As características relevantes das principais neuropatias hereditárias “não-CMT” são pormenorizadas a seguir.

A) Desordens de Depósito Lisossomal

Entre as desordens de depósito lisossomal destacam-se a Doença de Krabbe e a Leucodistrofia Metacromática.

A Doença de Krabbe é uma desordem autossômico recessiva causada por uma mutação no gene galactocerebrosidase beta-galactosidase localizado no cromossomo 14q31. Quando tem início na infância, caracteriza-se clinicamente, no mais das vezes, por manifestações envolvendo o SNC, tais como regressão nos marcos motores, crises epiléticas e irritabilidade (KORN-LUBETZKI et al., 2003), sendo as manifestações periféricas geralmente tardias. Ao exame eletrofisiológico apresenta uma neuropatia desmielinizante simétrica e uniforme (MILLER et al., 1985). Raramente a doença apresenta-se com sintomas periféricos em idades precoces. Nesses casos, não há como diferenciar clinicamente dos pacientes com CMT desmielinizante até que apareçam as demais manifestações clínicas da

doença de base ou através da história familiar. O diagnóstico é fechado através da avaliação da atividade da enzima galactocerebrosidase beta-galactosidase em leucócitos/cultura de fibroblastos ou teste molecular (MARKS et al., 1997; KORN-LUBETZKI et al., 2003). Marks et al., em 1997, descreveram um paciente com Doença de Krabbe juvenil cuja única manifestação era uma polineuropatia. Similarmente, Korn-Lubetzki et al., em 2003, descreveram duas crianças, de um total de oito com Doença de Krabbe de início precoce, cuja manifestação, por um período de 9 e 11 meses, respectivamente, se restringiu ao envolvimento do SNP. Embora ambas apresentassem um estudo de condução relativamente uniforme, em uma das pacientes, em virtude de um possível bloqueio de condução no nervo tibial direito, aventou-se a possibilidade diagnóstica de PDIC, porém sem resposta a imunoglobulina humana endovenosa (IgEV). Uma possível explicação seria um falso bloqueio de condução devido ao alto limiar de excitabilidade.

A Leucodistrofia Metacromática é uma desordem autossômico recessiva da substância branca causada por uma deficiência da enzima Arilsulfatase A. A forma mais frequente é a infantil tardia que no mais das vezes manifesta-se clinicamente por fraqueza nos membros inferiores, dificuldade na marcha e arreflexia, enquanto a eletrofisiologia mostra uma neuropatia desmielinizante simétrica e uniforme (WERNECK et al., 1980; MILLER et al., 1985) e a imagem uma afecção difusa da substância branca (HABERLANDT et al., 2009). Seguem-se regressão nas habilidades cognitivas e motoras e paralisia bulbar, dentre outras manifestações. Muito raramente ocorre um quadro periférico isolado, ainda sem alterações imaginológicas centrais ou achados centrais ao exame físico (HABERLANDT et al., 2009). Nesses casos, assim como na Doença de Krabbe, não há como diferenciar clinicamente dos pacientes com CMT desmielinizante até que apareçam as demais manifestações clínicas da doença de base ou através da história familiar. O diagnóstico é fechado através da dosagem de Arilsulfatase em leucócitos. Nevo et al., em 1996, descreveram uma criança de quatro anos

com leucodistrofia metacromática, cujo quadro clínico inicial simulou PDIC. Essa criança apresentou, em um primeiro estudo de condução, redução não uniforme da VC e, após tratamento imunomodulador, observou-se melhora da força muscular. No entanto, após três meses, houve piora clínica e uma nova eletroneuromiografia revelou uma redução uniforme nas velocidades de condução. Ouvrier et al, em 1999 (apud MOSER & PERCY, 2003), descrevem criança de 10 anos cujo diagnóstico inicial foi de CMT1, somente recebendo o diagnóstico de leucodistrofia metacromática após aparecimento das manifestações centrais. Haberlandt et al., em 2009, relataram os casos de 3 crianças com Leucodistrofia Metacromática Infantil (< 2 anos) com quadro inicial restrito ao sistema nervoso periférico (SNP), hiperproteínoorraquia e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) inicial de encéfalo normal. Dois desses pacientes receberam um diagnóstico inicial de PDIC e 1 de NHC. Os dois pacientes com suspeita inicial de PDIC foram tratados com esteróides, tendo um deles apresentado inclusive melhora clínica parcial. Nos 3 pacientes as manifestações centrais ficaram evidentes durante o seguimento e somente então o diagnóstico foi fechado.

B) Desordens dos Lipídeos, Lipoproteínas ou Ácidos Graxos

Destacam-se nesse grupo, em relação à presença de neuropatia periférica, a Doença de Tangier, a Abetalipoproteinemia (ABL), a Hipobetalipoproteinemia (HBL) e a Tirosinemia.

A Doença de Tangier é uma doença sistêmica autossômica recessiva, rara, com aproximadamente 70 casos descritos (SINHA et al., 2004), que associa-se a mutações no gene ABC1 (RUST et al., 1999). Manifesta-se clinicamente por neuropatia de predomínio sensitivo, axonal ou desmielinizante, iniciando-se na infância ou adolescência, associada a achados sistêmicos secundários ao acúmulo de ésteres de colesterol como hepatomegalia, esplenomegalia e hipertrofia amigdalina, e laboratorialmente por colesterol total sérico baixo, ausência sérica de HDL-colesterol e níveis normais ou elevados de triglicerídeos (CAI

et al., 2006). Entre as várias formas de apresentação destacam-se as formas pseudo-siringomiélicas (acometimento exclusivo de fibras finas), as formas assimétricas e as formas recorrentes (mononeurites múltiplas) (RUST et al., 1999; MOSER & PERCY, 2003; CAI et al., 2006). Esse quadro clínico-laboratorial é patognomônico da doença, embora o diagnóstico possa ser reforçado por biópsia de nervo demonstrando à microscopia eletrônica vacúolos nas células de schwann e fibroblastos, ou teste molecular (CAI et al., 2006). Em virtude de suas características clínicas, pode simular a neuropatia associada à hanseníase, fato frisado em um relato de caso por Sinha et al., em 2004.

A ABL é uma desordem hereditária autossômica recessiva que resulta de mutações no gene da proteína de transferência de triglicerídeos microssomais (MTP). Clinicamente manifesta-se geralmente na infância com um quadro de neuropatia axonal sensitiva, achados centrais caracterizados por uma síndrome degenerativa espinocerebelar semelhante à encontrada na Ataxia de Friedreich (AF), retinopatia pigmentar e miocardiopatia (MOSER & PERCY, 2003; CHARDON et al., 2009). Esses achados resultam da presença de um quadro disabsortivo crônico que leva a níveis séricos muito baixos de colesterol e triglicerídios, além da deficiência de vitaminas lipossolúveis (especialmente vitaminas A e E). A HBL é outra desordem hereditária recessiva e resulta de mutações no gene APOB. Apresenta quadro clínico semelhante ao da abetalipoproteinemia, exceto por níveis séricos de colesterol um pouco mais elevados (normal-baixo). O diagnóstico de ambas desordens é fechado pela ausência sérica de apoB, níveis séricos baixos de colesterol e triglicerídios, reduzidos níveis de vitamina E e biópsia intestinal endoscópica com acúmulo de lipídios nos enterócitos (CHARDON et al., 2009). Quando possível, se realiza o teste molecular. Chardon et al., em 2009, relatou 4 casos de ABL em crianças menores de 14 anos, sendo três delas com 3 anos ou menos, e seus seguimentos por pelo menos 10 anos. Três dessas crianças apresentavam arreflexia ao exame físico. As 3 crianças cujo diagnóstico foi realizado precocemente

apresentaram melhora dos achados neurológicos ao exame físico e mantiveram-se sem novos sintomas neurológicos ou oculares ao longo dos anos com o tratamento de reposição nutricional/vitamínica.

A tirosinemia tipo I é uma desordem hereditária devido à deficiência sérica da enzima fumerilacetato-hidroxilase. Manifesta-se clinicamente pela presença de crises “porfiria-like”, hepatoesplenomegalia ou cirrose hepática, raquitismo hipofosfatêmico (disfunção tubular renal), crises epiléticas e neuropatia periférica sensitivo-motora-autônômica geralmente aguda, que pode simular SGB. Laboratorialmente, além dos achados associados a disfunção hepatorenal, é interessante a elevação precoce dos níveis séricos de alfafetoproteína (AFP), já presente no cordão umbilical. Essa neuropatia, no mais das vezes, é axonal, e associa-se a crises álgicas recorrentes. Embora não seja freqüente, a neuropatia pode ser a manifestação inicial da doença, e ocasionalmente tem características desmielinizantes. Seu diagnóstico é fechado através da dosagem sérica de succinilacetona e tirosina (elevados). Responde bem ao tratamento de manutenção com NTBC (2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoi)-1,3-ciclohexanediona) (CRONE et al., 2003; SCHLUMP et al., 2008).

Gibbs et al., em 1993, apresentou criança de 21 meses com uma neuropatia recorrente, de caráter desmielinizante, cujo diagnóstico inicial foi de PDIC. O diagnóstico definitivo foi conseguido com o aparecimento das características clínicas sugestivas de tirosinemia tipo I.

C) Defeitos Peroxissomais

Destacam-se, entre essas doenças, a Doença de Fabry e a Doença de Refsum. A adrenoleucodistrofia, outro defeito peroxissomal, geralmente se inicia na infância, porém raramente associa-se a neuropatia. Sua variante, a adrenomieloneuropatia, embora apresente frequentemente uma neuropatia axonal ao estudo de condução, em geral tem início tardio (CHAUDRHY et al., 1996). Rosen et al., em 1985, no entanto, relatou criança com

adrenoleucomieloneuropatia, que apresentava neuropatia periférica, manifestações cerebelares e epilepsia.

A Doença de Refsum é uma doença autossômica recessiva associada a mutações no gene PHYH ou PEX7 (phytanoyl-CoA 2-hydroxylase ou fator 7 da biogênese peroxissomal). Caracteriza-se clinicamente pela tríade de polineuropatia, ataxia cerebelar e retinite pigmentosa e, laboratorialmente, pelo acúmulo sérico de ácido fitânico. Outros achados clínicos são surdez, miocardiopatia, catarata e ictiose (WIERZBICKI et al., 2001; MOSER & PERCY, 2003; FISKESTRAND et al., 2009). Inicia-se na primeira década de vida em 43% dos pacientes e na segunda década de vida em 32% dos pacientes (MOSER & PERCY, 2003). Uma de suas principais manifestações clínicas é uma neuropatia sensitivo-motora desmielinizante hipertrófica, com grave acometimento das fibras sensitivas de grosso calibre, associada à hiperproteinorraquia. Seu diagnóstico é confirmado pela presença de elevados níveis plasmáticos de ácido fitânico e, quando factível, análise molecular (WIERZBICKI et al., 2001; MOSER & PERCY, 2003; FISKESTRAND et al., 2009).

Recentemente, em 2009, Fiskerstrand et al., relataram uma doença com quadro clínico muito semelhante a Doença de Refsum e cuja polineuropatia tem início na infância, porém com níveis séricos normais de ácido fitânico e ligada ao cromossomo 20. Sugerem o nome de PHARC (acrônimo inglês de polineuropatia, perda auditiva, ataxia, retinite pigmentosa e catarata).

1. A Doença de Fabry é uma desordem dos esfingolipídios de herança ligada ao sexo associada a mutações no gene GLA (alfa-galactosidase). Caracteriza-se clinicamente pela presença de uma neuropatia de fibras finas manifesta por crises álgicas e hipohidrose, cardiopatia, nefropatia, envolvimento cutâneo (angioqueratoma) e ocular (opacificação lenticular e corneana, e vasculopatia retiniana). No sexo masculino, inicia-se geralmente na adolescência, enquanto no sexo feminino o início geralmente é mais tardio (SCOTT et al.,

1999; MOSER & PERCY, 2003; SCHIFFMANN, 2009). O diagnóstico é fechado pelo achado de reduzida atividade da enzima alfa-galactosidase-A em leucócitos séricos ou na cultura de fibroblastos cutâneos (SCHIFFMANN, 2009).

D) Porfirias

A porfiria aguda é uma desordem hereditária metabólica autossômico dominante resultante de mutações no gene HMBS (hydroxymethylbilane synthase), resultando em reduzidos níveis séricos da enzima porfobilinogênio deaminase (LIN et al., 2008). No mais das vezes tem seu início na adolescência, caracterizando-se clinicamente pela tríade de crises recorrentes de dor abdominal, psicose e neuropatia. Outros sintomas são crises epiléticas, febre, taquicardia, vômitos, constipação (LIN et al., 2008). A neuropatia costuma ser grave, de caráter agudo e de predomínio motor e autonômico. A fraqueza muscular frequentemente é assimétrica e de predomínio proximal. Vários desses pacientes recebem o diagnóstico inicial de SGB (ALBERS et al., 2004). Seu diagnóstico é fechado pela presença de elevados níveis séricos de ácido delta amino-levulínico e porfobilinogênio, pela demonstração de reduzida atividade da enzima em leucócitos e, principalmente, pelo teste molecular (LIN et al., 2008).

E) Amiloidose Familiar

Embora Ouvrier (2003) relate a existência de neuropatia secundária a amiloidose familiar em pacientes de até 13 anos, esse é um achado extremamente raro, pouco descrito na literatura.

F) Desordens Cerebelares

Destacam-se nesse grupo a Ataxia de Friedreich (AF), a Ataxia com Apraxia Oculomotora tipo I (AOA1), a Ataxia com Apraxia Oculomotora tipo II (AOAII), Ataxia-

Telangiectasia e a Ataxia associada à Deficiência de Vitamina E. Todas consistem em desordens hereditárias autossômicas recessivas cujo diagnóstico é firmado pelo quadro clínico, avaliação laboratorial e teste molecular.

A AF, a mais comum das ataxias hereditárias autossômico recessivas (FOGEL & PERLMAN, 2007), resulta da expansão de trinucleotídeos GAA no íntron 1 do gene FRDA (Friedreich's ataxia) localizado no cromossomo 9q13 (MATEO et al., 2004). Inicia-se geralmente entre os 5 e 25 anos com ataxia da marcha e de membros, arreflexia, disartria, fraqueza com padrão piramidal nos membros inferiores, resposta plantar extensora, pés cavos, anormalidades nos movimentos oculares, miocardiopatia, diabetes melitus e escoliose (FOGEL & PERLMAN, 2007). Outro dado relevante é que estudos têm demonstrado que a neuropatia, assim como o início precoce da doença e outras manifestações associadas serem mais freqüentes em pacientes com maior número de expansões GAA no teste molecular. O diagnóstico é confirmado pelo teste molecular (PANAS et al., 2002; MATEO et al., 2004). Panas et al., em 2002, relataram quatro pacientes de três famílias diferentes, todos com AF confirmados com estudo molecular, sendo dois com início do quadro antes dos 18 anos, com quadro simulando CMT, ou seja, tendo como única manifestação inicial uma neuropatia periférica. Embora a neuropatia associada à AF classicamente seja de característica axonal, nesse relato todos pacientes tinham velocidades de condução do nervo mediano intermediárias, entre 29 e 35 m/s. Dessa forma, o autor sugere a pesquisa da expansão GAA em pacientes com neuropatia recessiva axonal ou intermediária de diagnóstico indeterminado, em especial na presença de ataxia cerebelar.

A AOA1 é associada a mutações no gene da Aprataxina. Inicia-se mais comumente em torno dos 7 anos e caracteriza-se clinicamente por ataxia axial e apendicular, anormalidades nos movimentos oculares (apraxia oculomotora, nistagmo, instabilidade na fixação), distúrbio do movimento (coréia), neuropatia periférica de característica axonal e

alteração cognitiva leve, e laboratorialmente pela presença de hipoalbuminemia, hipercolesterolemia, AFP normal e atrofia vermiana na RMN (LE BER et al., 2003; FOGEL & PERLMAN, 2007). Em estudo de LE BER, de 2003, esta ataxia representou 5% das famílias com ataxia autossômica recessiva não-AF. Nesse estudo, a idade média de início foi de 6 anos e todos pacientes apresentaram atrofia cerebelar no exame de imagem e um quadro de polineuropatia sensitivo motora grave.

Outra ataxia que frequentemente acompanha-se de neuropatia axonal é a AOA2, associada a mutações no gene SETX (Senataxin), no cromossomo 9q34. Apresenta um fenótipo muito semelhante ao da AOA1, porém laboratorialmente observa-se albumina sérica normal e elevados níveis de AFP (LE BER et al., 2004; FOGEL & PERLMAN, 2007). Entre as características clínicas frequentemente presentes estão coréia ou distonia e neuropatia, presentes em 44% e 92% dos pacientes, respectivamente, no estudo de Le Ber et al., de 2004. Esse autor sugere que AOA2 seja a ataxia autossômica recessiva em adultos mais frequente após AF.

A Ataxia-Telangiectasia resulta de mutações no gene ATM (ataxia telangiectasia mutated), no cromossomo 11q22-23. Caracteriza-se clinicamente por um início por volta dos 2 anos de ataxia nos membros, apraxia oculomotora, telangiectasias oculocutâneas, variável grau de imunodeficiência e uma predisposição para diversos tipos de câncer, especialmente leucemia e linfoma (BOUHLAL et al., 2005; LE BER et al., 2004; FOGEL & PERLMAN, 2007). Classicamente apresentam radiosensibilidade e um importante achado laboratorial que é o elevado nível sérico de AFP, além da atrofia cerebelar à RMN.

A Ataxia associada à Deficiência de Vitamina E (BOUHLAL et al., 2005; LE BER et al., 2004) resulta de mutações na proteína de transferência do alfatocoferol, cujo gene localiza-se no cromossomo 8q13. Clinicamente apresenta um fenótipo muito semelhante a AF, porém pode apresentar precocemente retinite pigmentosa ou perda visual e titubeação

cefálica. Além disso, a neuropatia é menos frequente e o curso clínico geralmente é mais lento que na AF. Seu principal achado laboratorial diferencial das demais ataxias é o nível sérico muito reduzido de vitamina E (FOGEL & PERLMAN, 2007).

G) Desordens mitocondriais

Neuropatias periféricas frequentemente estão presentes em desordens mitocondriais (CHU et al., 1997; BOUILLOT et al., 2002; STICKLER et al., 2006). Estudo recente de Stickler et al. (2006) avaliou a presença de anormalidades no estudo de condução nervosa de 43 pacientes, todos com idade inferior a 19 anos, lactato sérico elevado e doença mitocondrial comprovada por teste molecular ou bioquímico. Destes 43 pacientes, encontraram-se anormalidades axonais em quatro pacientes, desmielinizantes em 12, mistas em 26 e ausência de alteração no estudo de condução em apenas um paciente. Nikoskelainen et al., em 1995, em estudo sobre LHON (Neuropatia Óptica Hereditária de Leber), relataram 4 casos de neuropatia axonal associada, sem etiologia determinada. Mais recentemente, Gilhuis et al., em 2006, descreveram o caso de um paciente de 63 anos com neuropatia desmielinizante associada a LHON. Esse paciente apresentava velocidade de condução dos nervos motores entre 24 m/s e 30m/s, ausência de bloqueio de condução e líquido cefalorraquidiano normal. O autor não descreve outras características eletrofisiológicas dessa neuropatia.

Embora geralmente não sejam o achado principal ou de apresentação da mitocondriopatia, em alguns casos a neuropatia pode ser a manifestação inicial. Said et al., em 2005, relataram dois casos de MNGIE ("Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy") que simularam inicialmente uma CMT. Por outro lado, Bedlack et al., em 2004, que descreveram cinco pacientes, sendo três adolescentes, com MNGIE cuja apresentação inicial, clínica e eletrofisiológica, simulava PDIC. Três desses pacientes foram, inclusive, submetidos a tratamento.

H) Miscelânea

Conforme pode ser visto na Tabela 3, diversas outras doenças de início na infância ou adolescência têm neuropatia como parte do quadro clínico. Entre estas destaca-se a neuropatia axonal gigante (NAG), em que a neuropatia geralmente é achado dominante e tem início na infância. Trata-se de neuropatia axonal, de predomínio sensitivo, resultando em ataxia sensitiva. Anos após o início, os achados centrais, principalmente espinocerebelares, passam a predominar (GABREELS-FESTEN & GABREELS, 2003). Demir et al., em 2005, relataram os casos de 6 crianças, pertencentes a três famílias, com NAG de início aos 3 ou 4 anos através de fraqueza distal. Embora somente quatro dessas crianças tenham realizado estudo eletrofisiológico, todos revelando um neuropatia sensitivo motora axonal, todas apresentavam neuropatia periférica.

4.0 NEUROPATIAS CRÔNICAS ADQUIRIDAS DE INÍCIO NA INFÂNCIA OU ADOLESCÊNCIA

Embora constituam um grupo menos freqüente nessa faixa etária (ver tabela 1), seu reconhecimento é de fundamental importância, pois são tratáveis e, frequentemente, curáveis.

Os principais grupos são abaixo caracterizados.

A) Imunomediadas

De uma forma geral, podem-se classificar as neuropatias inflamatórias imunomediadas em Neuropatia Motora Multifocal (NMM), Síndrome de Lewis e Sumner (SLS) e PDIC.

A neuropatia motora multifocal, descrita inicialmente por Parry e Clarke (1985), classicamente acomete adultos na idade entre 19-70 anos. Caracteriza-se por fraqueza assimétrica com padrão de comprometimento de nervo, geralmente iniciando-se nos membros superiores. Eletrofisiologicamente, o achado característico é a presença de bloqueio de

condução persistente das fibras motoras, com preservação das fibras sensitivas (TAYLOR et al., 2000; NOBILE-ORAZIO, 2001; DELMONT et al., 2006; VAN ASSELDONK et al., 2006). A apresentação em crianças é raríssima. Em revisão recente, Van Asseldonk et al. (2005) propõe critérios diagnósticos para a NMM, dividindo-os em definitivo, provável e possível. O sexto critério, exigido para um diagnóstico definitivo ou provável, é idade de início entre 20 e 65 anos. Recentemente, no entanto, foram publicados possíveis casos de NMM comprometendo crianças. Em 2004, Attarian et al. relataram o caso de um RN cuja mãe tinha NMM, que apresentou quadro exclusivamente motor e a investigação revelou aumento transitório de IgG anti-GM1, provavelmente devido a sua transferência transplacentária. Mais recentemente, Moroni et al. (2006) descreveram o primeiro caso de NMM típica em uma criança. O quadro iniciou-se aos seis anos e apresentou todas as características clínicas usuais, incluindo uma dramática resposta a IgEV.

A SLS, ou neuropatia sensitivo-motora adquirida multifocal com bloqueio de condução, assim como a NMM, é uma doença da idade adulta. Caracteriza-se clinicamente por deficiência motora e sensitiva multifocal, com típico padrão de nervo e, eletrofisiologicamente, pela presença de múltiplos bloqueios de condução com envolvimento das fibras motoras e das sensitivas. Até recentemente não havia relato de acometimento de pacientes com menos de 22 anos nas maiores séries publicadas (LEWIS et al., 1982; SAPERSTEIN et al., 1999; VIALA et al., 2004; VERSCHUEREN et al., 2005). No entanto, em 2008, Wakamoto et al. descreveram o primeiro caso de SLS em uma criança de 14 anos. Essa criança apresentava uma neuropatia fortemente assimétrica manifesta por um “pé-caído” à esquerda. O exame eletroneuromiográfico não evidenciava bloqueio de condução, achado clássico da SLS. Teve ótima resposta a terapia imunomoduladora com IgEV, sem recorrência dos sintomas durante o acompanhamento de 5 anos.

PDIC em crianças é uma neuropatia relativamente rara, com uma prevalência estimada em 0,48/100.000 (McLEOD, 1999). Manifesta-se como neuropatia de predomínio motor, clinicamente simétrica, onde o distúrbio da marcha é o achado clínico predominante. Assim como nos adultos, queixas sensitivas positivas, embora menos freqüentes, podem estar presentes (NEVO & TOPALOGLU, 2002). Comparado ao quadro dos adultos, as crianças mais frequentemente tem início agudo ou subagudo, às vezes com quadro indistinguível da SGB, e é duas vezes mais freqüente no sexo masculino. Embora em aproximadamente 50% dos casos haja perda da capacidade de deambulação, as crianças apresentam geralmente melhor resposta ao tratamento imunossupressor/imunomodulador (NEVO et al., 1996; HATTORI et al., 1998; RYAN et al., 2000; HATTORI et al., 2001; CONNOLY, 2001). Nevo et al. (1996) e Nevo e Topaloglu (2000) descreveram a existência de dois cursos clínicos em crianças: um monofásico, com completa recuperação, e outro protraído, que pode ser tanto recorrente quanto lentamente progressivo, resultando em significativa morbidade. Os achados ao estudo eletrofisiológico e biópsia são semelhantes em qualquer faixa etária (HATTORI et al., 2001). Acometimento do SNC, semelhante ao descrito por diversas vezes em adultos foi relatado apenas uma vez, por Rodriguez-Casero et al. (2003), em uma criança de oito anos. Nunca se descreveu a forma associada à paraproteinemia nesta faixa etária. Em virtude das diferenças em relação ao quadro em adultos, um Workshop (NEVO & TOPALOGLU, 2002) propôs critérios revisados de PDIC em crianças (critérios da IWC – “International Workshop criteria of childhood PDIC”). Entre as mudanças, destaca-se a proposta de redução do tempo mínimo de progressão do quadro clínico para quatro semanas ou, alternativamente, recorrência de quadros agudos (“SGB-like”) ou progressão tardia após quadro agudo, no intervalo de mais de um ano.

B) Deficiências Nutricionais

As neuropatias crônicas secundárias a deficiências nutricionais são extremamente incomuns em crianças. No entanto, elas ocorrem na presença de doenças gastrointestinais crônicas (doenças hepáticas obstrutivas crônicas, fibrose cística, abetalipoproteinemia, diarreias crônicas) adquiridas ou hereditárias, que podem resultar em deficiência das vitaminas B1, B12 ou E (OUVRIER, 2003).

Um quadro neurológico semelhante ao encontrado na Ataxia de Friedreich decorre da deficiência de vitamina E, quer seja ela decorrente de doença adquirida ou genética. Sua presença sempre deve ser considerada nas situações em que há uma neuropatia axonal sensitiva envolvendo predominantemente fibras grossas (ataxia sensitiva). A deficiência isolada de vitamina E é uma doença autossômica recessiva associada a mutações no gene responsável pela codificação da proteína associada à transferência de alfa-tocoferol (Alpha-tocopherol Transfer Protein ou gene alfa TTP), localizado no cromossomo 8q. Tal proteína é importante no processo de reciclagem, pós-absortivo, da vitamina E, e impede que a mesma seja rapidamente eliminada do organismo. O início do quadro clínico ocorre principalmente entre 3 e 13 anos de idade (OUVRIER, 2003). Embora muito rara, a suspeição e o reconhecimento dessa síndrome é de extrema relevância nos quadros “Friedreich-like”, em especial na presença de teste molecular negativo, devido a sua possível reversibilidade com a reposição de elevadas doses da vitamina.

C) Desordens Sistêmicas

Bastante freqüentes na população adulta, são uma causa rara de neuropatia crônica em crianças e adolescentes.

Crianças com insuficiência renal crônica (IRC) raramente desenvolvem um quadro significativo de neuropatia. Os estudos epidemiológicos realizados mostram resultados conflitantes. Enquanto alguns referem que mesmo as crianças com quadro de IRC terminal

apresentam, geralmente, estudo eletrofisiológico dentro da normalidade (DE BEAUFORT et al., 1989; CHAN & ENG, 1979), outros demonstram anormalidades em até 59% dos pacientes avaliados (ACKIL et al., 1981). Os estudos concordam, no entanto, que mesmo as crianças que apresentam estudo eletrofisiológico anormal, geralmente são assintomáticas. Quando sintomáticas, no entanto, a neuropatia tende a melhorar com a diálise ou com o transplante renal.

Crianças com diabetes melitus (DM), embora apresentem alterações eletrofisiológicas freqüentes, raramente apresentam manifestações clínicas. A presença de alterações na eletroneuromiografia (ENMG) correlaciona-se com a duração da doença e com o grau de controle glicêmico. Muitas dessas alterações são reversíveis com a normalização dos níveis glicêmicos (OUVRIER, 2003). No estudo realizado por Bao et al. (1999), 38 crianças com DM tipo I foram submetidas a ENMG. Embora tenham sido encontradas alterações em 26 (68,4%), apenas duas (7,7%) apresentavam manifestações clínicas. Em estudo realizado no Brasil, Dos Santos (2002) descreve os achados clínicos e eletrofisiológicos de 28 crianças com DM tipo 1 com uma duração média da doença de 8.4 anos. Dessas, 8 preencheram critérios mínimos para polineuropatia, com alterações no estudo de condução do nervo sural (28%), 4 apresentavam sintomas (14%) e somente 3 sinais da doença (10.7%). Nesse estudo não se encontrou relação entre a duração da doença ou grau de controle do DM e a presença de polineuropatia. Turgut et al. (2004) recentemente estudou o valor do estudo do nervo sural para rastreamento precoce de neuropatia em crianças com DM, tendo encontrado como alterações precoces o prolongamento na latência distal e redução na VC. Alterações na amplitude são tardias.

Neuropatias associadas à amiloidose, hereditária ou adquirida, e à sarcoidose são extremamente raras na faixa pediátrica.

Colagenoses são as mais freqüentes causas de mononeuropatia múltipla em crianças e adolescentes. Embora poliarterite nodosa (PAN) e artrite reumatóide (AR) associem-se com freqüência a neuropatia em adultos, é uma associação incomum na faixa etária pediátrica. Destacam-se, embora ainda raras, as neuropatias associadas ao LES. Kakarizou et al. (2006), em estudo recente sobre neuropatia em adolescentes, encontraram 2 casos em 45 de mononeurite múltipla, ambos secundários a LES. Ryan et al., em 2003, descreveram três crianças com mononeurite múltipla e fez uma revisão literária sobre mononeurite múltipla nessa faixa etária. Entre as três crianças, uma teve o diagnóstico de LES, uma de LES-“like” e em uma não se obteve o diagnóstico específico. Harel et al., em 2002, descreveram quatro casos de neuropatia associada à LES nessa faixa etária e fez uma revisão literária sobre neuropatia e LES em crianças. As quatro crianças apresentavam anticorpo anticardiolipina positivo e duas um quadro de mononeurite múltipla.

As vasculites ANCA positivas, ou seja, a Granulomatose de Wegener, a Síndrome de Churg-Strauss (SCS) e a Poliangiíte Microscópica (PAM), são bastante raras em crianças, especialmente a SCS (ELEFTHERIOU, 2009).

D) Tóxicas

São raras em crianças. Vale frisar que muitas não apresentam dificuldade no seu diagnóstico em virtude do agente causador ser bem definido e, desse modo, não chegam ao consultório neurológico para avaliação. Frequentemente são de caráter agudo, como as associadas ao vício de cheirar cola ou ao uso de vincristina, fato exemplificado recentemente no estudo de Polat et al., em 2006.

Podem ser secundárias a medicações, solventes orgânicos, inseticidas, rodenticidas, metais pesados ou plantas (PLEASURE & JONES JR, 2003).

E) Infecciosas

Entre as causas infecciosas destaca-se a Hanseníase. O Brasil é considerado o segundo país do mundo com maior número de casos de Hanseníase ([HTTP://WWW.WHO.INT/LEP/](http://www.who.int/lep/)), com importante variação na prevalência conforme a região avaliada. Observam-se áreas com elevada prevalência, consideradas hiperendêmicas, como as regiões norte e centro-oeste (4.02 e 3.3/10.000 habitantes, respectivamente), e áreas de média prevalência, como as regiões sudeste e sul (0.60 e 0.53/10.000 habitantes, respectivamente) (SINAN/DATASUS/MS 2006). Um dado interessante é o número de casos novos diagnosticados em menores de 15 anos, considerados contactantes de casos ainda não assistidos e não identificados. Em 2005 o Brasil apresentou uma incidência em menores de 15 anos de 0.6/10.000 (endemia), incluindo áreas de elevada incidência (norte, 1.62/10.000; sudeste 0.2/10.000) (SINAN/DATASUS/MS 2006).

Embora Ouvrier et al. (2003) relate que 20 a 30% dos casos diagnosticados de hanseníase ocorram em crianças, a presença de neuropatia clinicamente sintomática secundária a Hanseníase parece ser um evento bastante raro. Prasad, em 1998, na Índia, destaca que de um amplo grupo de pacientes com Hanseníase (917 pacientes) havia apenas 66 crianças (7,2% do total eram crianças). Dessas, 12 (18% das crianças e 1,3% do total) tinham envolvimento clínico dos nervos periféricos, quatro (6% das crianças, 0,4% do total) tinham quadro compatível com Hanseníase multibacilar e somente uma criança (1,5% das crianças) tinha a forma neural pura. Todas as crianças com hanseníase tinham familiar portador da doença. Estudo epidemiológico recente realizado em nosso país por Gomes et al. (2005), em Fortaleza, revelou dados interessantes. Dos 967 pacientes avaliados, 7,7% tinham idade inferior a 14 anos e 15% entre 15 e 24 anos. Não houve diferença significativa na incidência quanto ao sexo e a grande maioria dos pacientes (72,5%), no diagnóstico, não apresentava qualquer incapacidade (lesão neural clinicamente evidente). Dessa forma, embora a hanseníase ocorra em idades precoces e seja relativamente freqüente em nosso país,

comumente apresenta-se de forma subclínica do ponto de vista neurológico. Havendo lesão neural, geralmente manifesta-se clinicamente sob a forma de neuropatias focais (forma tuberculóide, que é mais freqüente na faixa etária pediátrica), sendo bastante incomum a mononeuropatia múltipla ou a forma neural pura em crianças ou adolescentes. Garbino et al., em 2004, em estudo sobre 33 pacientes com possível diagnóstico da forma neural pura da Hanseníase, confirmou 14 casos, sendo um deles uma criança de 9 anos. Essa criança apresentava uma mononeurite do nervo fibular comum desde 1 ano de idade e história familiar positiva.

F) Infiltrativas

É muito rara na faixa etária pediátrica a neuropatia periférica clinicamente manifesta. Da mesma forma, são muito raras as neuropatias associadas à leucemia, carcinomas e as paraneoplásicas.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo foram:

Objetivos gerais:

1) Realizar um estudo epidemiológico brasileiro sobre neuropatia periférica crônica em crianças e adolescentes.

Objetivo específico:

1) Estudar detalhadamente as neuropatias crônicas adquiridas em crianças e adolescentes da nossa região, relatando os aspectos clínicos e eletrofisiológicos.

2) Estudar detalhadamente as neuropatias hereditárias crônicas em crianças e adolescentes da nossa região, descrevendo os aspectos clínicos, eletrofisiológicos e, quando viável, moleculares.

3) Descrever os quadros clínicos incomuns encontrados, ressaltando suas peculiaridades.

CASUÍSTICA &
MÉTODOS

CASUÍSTICA & MÉTODOS

Casuística

Na fase inicial deste estudo foram avaliados todos os pacientes encaminhados para diagnóstico ou em acompanhamento no ambulatório de Doenças Neuromusculares ou de Doenças Neurogenéticas do HCFMRP-USP, durante os anos de 2005 e 2006. Numa segunda fase, foram avaliados os prontuários médicos dos pacientes com neuropatias crônicas. Foram incluídos nesse estudo os pacientes que preenchessem os seguintes critérios de inclusão:

- 1) Fossem portadores de uma neuropatia periférica de caráter crônico.
- 2) O início da neuropatia ocorreu ≤ 18 anos de idade.
- 3) A neuropatia periférica consistia na manifestação inicial e/ou na principal manifestação clínica da doença.
- 4) Não havia diagnóstico prévio da causa da neuropatia (se hereditária, foi o primeiro caso a consultar no ambulatório).

Dessa forma, foram excluídos:

- 1) Pacientes com familiares já em acompanhamento no Ambulatório de Neurogenética, cujo diagnóstico de neuropatia hereditária já estava estabelecido (não foram avaliados mais de um paciente por família).
- 2) Pacientes cuja neuropatia teve caráter agudo ou subagudo (duração do período de piora clínica menor que dois meses).
- 3) Pacientes em que o quadro clínico da neuropatia teve início após os 18 anos.
- 4) Pacientes com Amiotrofia Espinhal Distal (Neuronopatia Motora Distal).

Métodos

1 Avaliação dos pacientes

Todos os pacientes incluídos neste estudo foram avaliados no ambulatório de Doenças Neuromusculares e/ou Neurogenéticas do HCFMRP, tendo sido a maioria deles examinados clínica e eletrofisiologicamente pelo autor. Após a realização de anamnese detalhada, os pacientes foram submetidos a exame neurológico pormenorizado, com especial enfoque ao sistema neuromuscular. Na mesma data da avaliação clínica foi realizado o estudo da condução sensitivo motora buscando-se uma melhor correlação entre o exame clínico e o eletrofisiológico.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do HCFMRP-USP (*processo nº12219/2004*), sendo que todos os pacientes avaliados clinicamente assinaram consentimento informado (protocolo anexo).

1.1 Avaliação Clínica

O protocolo para avaliação clínica é apresentado no anexo A.

O exame de sensibilidade foi realizado com algodão, agulha e diapasão de 128 Hz. A sensibilidade ao frio foi apenas grosseiramente avaliada com diapasão, sempre se comparando regiões distais e proximais.

As alterações sensitivas foram graduadas arbitrariamente da seguinte maneira:

a) Comprometimento mínimo

- > Hipoestesia tátil e/ou dolorosa até joelho/punho
- > Hipopalestesia em artelhos
- > Alteração da sensibilidade cinético-postural apenas no 2º a 5º artelhos

b) Comprometimento moderado

- > Anestesia tátil e/ou dolorosa até tornozelo

- > Hipoestesia acentuada tátil e/ou dolorosa até joelhos e punho
- > Hipopalestesia até tornozelos e interfalangeana distal
- > Alteração da sensibilidade cinético-postural no hálux

c) Comprometimento grave

- > Hipoestesia até raiz da coxa, acima do cotovelo e no abdômen
- > Anestesia acima do tornozelo
- > Apalestesia acima do tornozelo ou hipopalestesia acima dos joelhos ou cotovelos
- > Alteração da sensibilidade cinético-postural acima dos tornozelos

A força muscular foi graduada de acordo com a escala do MRC (Medical Research Council) (BEASLEY, 1956; BEASLEY, 1961) citada abaixo:

- 0 = ausência de movimento
- 1 = contração muscular visível ou palpável, porém sem movimento do membro
- 2 = há movimentação do membro, porém não vence a gravidade
- 3 = vence a gravidade, mas não vence qualquer resistência
- 4 = vence a gravidade e oferece resistência parcial ao movimento do examinador
- 5 = força muscular normal

Na análise clínica, foram utilizados também valores “3-”, vence parcialmente gravidade, mas não completa a amplitude do movimento, “4-”, oferece mínima resistência ao movimento, e “4+”, oferece resistência quase normal ao movimento. No entanto, para finalidades estatísticas, “3-” foi considerado como 3, “4-” como 4 e “4+” como 5.

1.2 Estudo da condução dos nervos periféricos

O estudo de condução foi realizado em um aparelho MEB 4200K ou MEB 8400 (NIHON KODEN). Realizou-se em todos os pacientes o aquecimento distal dos membros antes da realização do exame. O estímulo foi constituído por pulsos retangulares com duração de 0,2ms a 1ms, dependendo da excitabilidade do nervo, buscando-se sempre a obtenção da resposta supramáxima. As amplitudes motoras foram medidas da linha de base ao pico negativo e as sensitivas da linha de base ou primeiro pico positivo ao pico negativo.

As latências motoras foram medidas do artefato de estímulo ao início da deflexão negativa e as sensitivas do artefato de estímulo ao início da deflexão negativa ou ao primeiro pico positivo. Os filtros utilizados foram de 2 Hz a 20 KHz para os nervos motores e de 10Hz a 10KHz para os sensitivos.

Os nervos motores foram estimulados utilizando-se eletrodos de garfo, enquanto para os sensitivos foram utilizados eletrodos de garfo (radial, sural e fibular superficial) ou de anel (mediano e ulnar). Durante a realização do estímulo o cátodo sempre foi posicionado mais próximo do eletrodo de registro ativo do que o ânodo. Para a captação dos potenciais motores utilizaram-se eletrodos de disco, sendo o ativo colocado sobre o ponto motor do músculo examinado e o referencial na proeminência óssea mais próxima, aproximadamente 3 cm distal do ativo. Para a captação dos potenciais sensitivos utilizou-se eletrodos de agulhas subdérmicas, sendo o ativo colocado próximo ao nervo e o referencial a aproximadamente 3 cm de distância desse. No estudo dos nervos ulnar e mediano utilizou-se montagem bipolar, enquanto no estudo dos demais nervos montagem unipolar. Os potenciais de ação de nervos sensitivos obtidos foram promediados até a obtenção de componentes inicial e final nítidos. As ondas F foram evocadas sob o ponto de estímulo distal, com estímulo supramáximo, porém com o cátodo proximal ao ânodo. Analisaram-se pelo menos 5 ondas F em cada nervo.

Os parâmetros considerados normais em neonatos e lactentes utilizados estão em anexo B.

A técnica e os parâmetros considerados normais (adolescentes e adultos) utilizados são:

1.2.1 Nervo mediano

1.2.1.1 Nervo mediano motor:

Registro

Eletrodo ativo: músculo *abductor pollicis brevis*

Eletrodo referencial: base do primeiro metacarpo

Estimulação

Punho, fossa antecubital, axila e, às vezes, ponto de Erb.

Valores normais

Amplitude: $\geq 3,8\text{mV}$

VC: $\geq 50\text{m/s}$

Latência distal: $\leq 4,0\text{ms}$

Onda F (estímulo no punho): $\leq 32\text{mseg}$

1.2.1.2 Nervo mediano sensitivo

Registro

Punho

Estimulação

Dedo II

Valores normais

Amplitude: $\geq 9\text{ uV}$

VC: $\geq 50\text{m/s}$

Latência no punho: $\leq 3,5\text{ms}$

1.2.2 Nervo Ulnar

1.2.2.1 Nervo Ulnar motor

Registro

Eletrodo ativo: músculo *abductor digiti minimi*

Eletrodo referencial: base do quinto metacarpo

Estimulação

Punho, abaixo e acima do epicôndilo medial, axila e, às vezes, ponto de Erb.

Valores normais

Amplitude: $\geq 3,8\text{mV}$

VC: $\geq 50\text{m/s}$

Latência distal: $\leq 3,5\text{ms}$

Onda F (estímulo no punho): $\leq 33\text{mseg}$

1.2.2.2 Nervo ulnar sensitivo

Registro

Punho

Estimulação

Dedo V

Valores normais

Amplitude: $\geq 9,0\text{uV}$

VC: $\geq 50\text{m/s}$

Latência no punho: $\leq 3,1$

1.2.3 Nervo fibular comum

1.2.3.1 Nervo fibular comum (motor)

Registro

Eletrodo ativo: músculo *extensor digitorum brevis*

Eletrodo referencial: sobre o tendão do músculo *extensor digitorum*

brevis

Estimulação

Tornozelo, abaixo e acima da cabeça da fíbula

Valores normais

Amplitude: $\geq 2,8\text{mV}$

VC: $\geq 40\text{m/s}$

Latência distal: $\leq 5,0\text{ms}$

Onda F (estímulo no tornozelo): $\leq 56\text{mseg}$

1.2.3.2 Nervo fibular superficial

Registro

Tornozelo

Estimulação

Face anterior da perna

Valores normais

Amplitude: $\geq 5,0\text{uV}$

VC: $\geq 40\text{m/s}$

Latência: $\leq 3,5$

1.2.4 Nervo tibial

Registro

Eletrodo ativo: músculo *abductor hallucis*

Eletrodo referencial: sobre a cabeça do primeiro metatarso

Estimulação

Tornozelo (posterior ao maléolo medial) e fossa poplíteia

Valores normais

Amplitude: $\geq 3,8\text{mV}$

VC: $\geq 40\text{m/s}$

Latência distal: $\leq 5,0\text{ms}$

Onda F (estímulo no tornozelo): $\leq 56\text{mseg}$

1.2.5 Nervo sural

Registro

Posterior ao maléolo lateral

Estimulação

14 cm proximal ao maléolo lateral, posteriormente

Valores normais

Amplitude: $\geq 5,0\text{uV}$

VC: $\geq 40\text{m/s}$

Latência: $\leq 3,4$

Em virtude dos fatores relacionados à maturação progressiva do sistema nervoso periférico, que ocorre até aproximadamente cinco anos de vida (KIMURA, 2000), na realização do estudo de condução em crianças frequentemente deve-se correlacionar os parâmetros encontrados (latência distal, amplitude, VC e ondas F) com a idade concepcional da mesma. Nos anexos encontram-se os valores considerados normais conforme a faixa etária.

2 Estudo molecular

2.1 Análise da duplicação ou deleção da região 17p11.2-p12

Todos os pacientes participantes deste estudo com neuropatia desmielinizante ou intermediária de possível origem hereditária (CMT1, CMT4 e CMTD-E, CMTI-D, CMTI-E, CMTI-R e HNPP) foram testados para a duplicação da região 17p11.2-p12, através da técnica de PCR fluorescente semi-quantitativa para a amplificação de marcadores microsatélites polimórficos localizados dentro da região duplicada/deletada (THOMAS et al., 1997).

2.2 Sequenciamento

Nos pacientes com neuropatia desmielinizante ou intermediária, sem a duplicação 17p11.2 e herança autossômica dominante ou esporádica foram sequenciados os genes PMP22, MPZ, conexina 32 (GJB1), LITAF e EGR2. Aqueles pacientes com neuropatia desmielinizante e herança autossômica recessiva tiveram sequenciados os genes MPZ e EGR2; enquanto os com neuropatia axonal e herança autossômica recessiva tiveram sequenciados o gene MPZ. Nos casos compatíveis com herança ligada ao X ou com VC intermediária foram sequenciados os genes GJB1 e MPZ. Os pacientes com neuropatia axonal e herança autossômica dominante ou esporádicos tiveram sequenciados os genes MFN e MPZ.

2.2.1. Coleta de Sangue

Aproximadamente 10 mL de sangue foram colhidos de todos os participantes do estudo em que se realizou avaliação clínica, após assinatura do termo de consentimento informado, utilizando-se o sistema de coleta a vácuo com anticoagulante EDTA (etilenodiaminotetra cético).

2.2.2 Extração do DNA

O DNA genômico foi extraído seguindo as recomendações descritas pelo fabricante PureGene (Gentra), para evitar altas concentrações de sais que é incompatível com a coluna DNasep do equipamento D-Wave 4500 para DHPLC.

Lise Celular:

1. Adicionar a 300ul de sangue, 900ul de RBC Lysis Solution (tampão de lise de glóbulos vermelhos), vórtex por 15 segundos, encubar 1 minuto a temperatura ambiente, invertendo gentilmente 10 vezes durante a incubação.

2. Centrifugar por 20 minutos a 13.000-16.000 rpm. Remover o sobrenadante com uma pipeta deixando apenas o pellet visível de células brancas, deixando um líquido residual de 10-20 ul.
3. Vórtex o tubo vigorosamente por 10s para ressuspender as células brancas no líquido residual.
4. Adicionar 300ul de **Cell Lysis Solution** (Solução de Lise de células brancas). homogeneizar lentamente com a pipeta.

Precipitação de Proteína

1. Adicionar 100ul de **Protein Precipitation Solution** na célula lisada .
2. Vórtex vigorosamente na maior velocidade por 20 segundos para misturar uniformemente a proteína com as células lisadas.
3. Centrifugar de 13,000-16,000 por 1 minuto. As proteínas precipitadas ficarão ao fundo como um botão marron. Se o pellet de proteína não estiver nessa cor escura repita o passo 2, deixe a amostra encubada no gelo por 5 minutos e repita o passo 3.

Precipitação do DNA

1. Pegar o sobrenadante contendo DNA deixando o pellet de proteína (marron), colocar em um microtubo de 1,5 ml e adicionar 300 ul de isopropanol (2-propanol) 100%.
2. Misture a amostra invertendo gentilmente 50 vezes. (Nesse momento vê-se a nuvem de DNA).
3. Centrifugar à 13.000-16.000 rpm por 1 minuto.
4. Descartar o sobrenadante cuidadosamente, o DNA poderá estar visível como um pequeno pellet esbranquiçado ou transparente, e muitas vezes invisível.
5. Adicionar 300ul de etanol 70%, inverter o tubo várias vezes para lavar o pellet de DNA. Centrifugar à 13.000-16.000 rpm por 1 minuto.
6. Descartar o sobrenadante e permanecerá apenas o pellet de DNA.

(Deixar os microtubos abertos até que o etanol se evapore)

Hidratação do DNA

1. Adicionar 30 μ l de **DNA Hidration Solution** (ou água milliQ autoclavada).
2. Encubar por 5 minutos à 65°C para acelerar a hidratação. Estocar o DNA a 4°C. Quando for estocá-lo por longo tempo, armazenar em freezer -20°C ou -80°C.

2.2.3. Seleção dos Primers

As seqüências dos *primers* empregados na análise para pesquisa de mutações nos genes Cx32, PMP22, MPZ, EGR2 e LITAF foram as mesmas utilizadas por Takashima et al. (2001) (anexo D). As seqüências de nucleotídeos obtidas foram conferidas no *site* (<http://genome.ucsc.edu>).

2.2.4. Reação de PCR

A reação de PCR foi montada à temperatura de aproximadamente 4°C (no gelo) usando 1 μ l de DNA genômico (200ng) do paciente; 1 μ l dos *primers* (20 μ M), *sense* e *anti-sense*, específico para cada região a ser amplificada (Anexo II); 5 μ l de tampão 10X; 3 μ l de MgCl₂ (50mM); 5 μ l de dNTPs (200mM); 0,5 μ l de polimerase *Taq Platinum* (5U/ μ l) (Invitrogen); q.s.p. 50 μ l de *H₂O free DNase*. O perfil térmico foi realizado como descrito a seguir: 95°C, por 5 minutos; 30 ciclos: 95°C por 30 segundos, temperatura de anelamento (específico para cada *primer*) por 30 segundos, 72°C por 45 segundos; extensão final a 72°C por 5 minutos e 4°C para conservação.

2.2.5. Análise mutacional

Análise mutacional por RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism)

Realizamos a técnica *RFPL* (digestão enzimática) com as enzimas de restrição *RsaI* e *Taq I*.

Como o paciente CMT3091 apresentou a duplicação 17p e a mutação Ser72Leu simultaneamente, surgiu a dúvida se a mutação estava nos dois segmentos duplicados ou apenas em um. Então esclarecemos a dúvida realizando a digestão para a mutação Ser72Leu usando a enzima *Taq I*. O produto de PCR digerido foi referente ao exon 4 do gene PMP22 e todas as amostras de DNA molde para realizar o PCR foram quantificadas a 200ng/ul. Para cada amostra digerida usamos 38 µl do produto de PCR, 2 µl da enzima *TaqI* (5U/µl) e 4 µl do Tampão específico para a enzima (*Invitrogen*). O produto de PCR digerido foi analisado em gel de agarose 6%, a banda não digerida denominada "A" (383bp) e as duas primeiras bandas resultantes da digestão enzimáticas designadas B e C (360bp e 273bp respectivamente), foram quantificadas com Kodack 1D Image Analysis Software (Eastman Kodack Company, New Haven, CT, USA), e a intensidade relativa comparada. Primeiro nós calculamos a razão entre a banda digerida (A) e a primeira banda produzida por restrição enzimática (B), em seguida nós calculamos a razão entre as duas primeiras bandas (B e C) produzidas por restrição enzimática.

Análise mutacional por seqüenciamento direto

Os exons dos genes: Cx32, PMP22, MPZ, EGR2, LITAF e MFN2 foram isolados pela PCR como descrita por Takashima et al.. (2001). Cada segmento amplificado foi seqüenciado ambas as direções por seqüenciamento direto pela química Big Dye Primer (Applied Biosystems) em eletroforese em um gel de acrilamida 6% no equipamento ABI 377 DNA Sequencer (Applied Biosystems). Nós analisamos os resultados do seqüenciamento e avaliamos as mutações pelo programa *Sequence Scanner*, livre no site www.appliedbiosystems.com.

Reação de Seqüenciamento de DNA.

As amostras são preparadas com o kit de reação ABI Prism Big Dye Terminator Cycle Sequencing Ready (Applied Biosystems). Para cada amostra a ser seqüenciada, foram usados aproximadamente 200 - 500ng de DNA (1 a 2 µl), 2 µl de “primer”(específico de cada região analisada) 5 pmoles/µl, 2 µl de “Big Dye” (deoxinucleotídeos, dideoxinucleotídeos fluorescentes, enzima Taq DNA-Polimerase), 2 µl de tampão de diluição do “Big Dye” (200 mM Tris-HCl pH 9,0 e 5mM de Cloreto de Magnésio) e água milli-Q estéril, para completar o volume final de 10 µl. O programa de PCR utilizado foi:

Desnaturação - 96°C por 2 minutos (passo inicial)

Desnaturação - 96°C por 45 segundos;

Pareamento - 50°C por 30 segundos;

Extensão - 60°C por 4 minutos.

Número total de ciclos: 35

Manutenção: 4°C por tempo indeterminado.

Precipitação e purificação da reação de seqüenciamento

O produto das reações de PCR de seqüenciamento foi precipitado com 80 µl de isopropanol 75% e, após leve agitação no vórtex, foi incubado por 15 minutos a temperatura ambiente. Após centrifugação por 45 minutos, a 4.000 rpm (Centrifuga Eppendorf 5804 R), o sobrenadante foi descartado e, em seguida, o precipitado foi seco a temperatura ambiente. Este precipitado foi lavado com 200 µl de etanol 70% e a seguir, submetido a centrifuga a 3.000 rpm por 10 minutos para precipitação dos fragmentos. O etanol foi removido completamente por centrifugação a 4.000 rpm e inversão do tubo em papel limpo. O precipitado foi incubado a temperatura ambiente por 1 hora e ressuspendido em 2 µl de Loading Buffer (5µl de formamida deionizada e 1µl de Blue

Dextran), em seguida foi desnaturado a 96°C por 2 minutos e mantido no gelo até a aplicação em gel de acrilamida 6%.

2.2.6. Cromatografia líquida desnaturante de alta eficiência (DHPLC)

Condições para detecção de Mutações por DHPLC

Para realização da DHPLC foram usados os mesmos primers descritos por Takashima et al., 2001. Para detecção de mutações, mais recentemente nós utilizamos a técnica de DHPLC usando o D-Wave System 4500 da Transgenomic. A amplificação por PCR foi padronizada usando os *primers* descritos no Anexo D. Em seguida, com o produto de PCR realizamos a formação de heteroduplex esfriando-se lentamente de 95°C a 25°C por 45 minutos. Para detecção de mutações no gene da Cx32, uma doença ligada ao X, os heteroduplexes foram formados depois de uma combinação do produto de paciente com um controle normal. Nós determinamos a otimização das condições do DHPLC por vários testes subsequentes de mudanças de temperatura e gradiente de acetonitrila na coluna DNASep. Nós escolhemos a temperatura e gradiente de Tampão A (Trietilamônioacetato e Água), Tampão B (Trietilamonioacetato, Acetonitrila e Água) iniciais usando o programa WaveMaker software da Transgenômics em comparação com o Stanford DHPLC Melt program (<http://insertion.stanford.edu/melt.html>). Foram eluídos 12 µl do produto de PCR por amostra a um fluxo de 0.9 mL/min com um gradiente linear de acetonitrila entre 3 e 6 minutos.

3 Análise estatística

Os dados obtidos no estudo através da avaliação clínica, eletrofisiológica e do estudo molecular foram avaliados através do programa estatístico MINITAB. Em um primeiro momento foi realizado o cálculo da estatística descritiva utilizando-se todas as variáveis do estudo. Posteriormente, buscaram-se correlacionar as variáveis, sendo então utilizado

os coeficientes de correlação de Pearson (variáveis normais) e Spearman (variáveis não paramétricas). Em algumas situações utilizou-se a ANOVA visando encontrar a influência de duas ou mais variáveis sobre uma principal.

4 Considerações Éticas

O presente estudo passou por análise e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP – USP, de acordo com o processo HCRP nº 12219/2004 (anexo III).

5 Definições utilizadas na estratificação dos pacientes

Os pacientes com CMT foram estratificados primeiramente através da VC no estudo eletrofisiológico em 3 grupos: desmielinizante, com velocidades de condução ≤ 30 m/s, intermediário, com VC entre 30 e 45m/s, e axonal, com VC ≥ 45 m/s. Para definição da VC avaliou-se o exame como um todo, dando-se ênfase especialmente para os potenciais motores de maior amplitude, não tendo sido considerados valores isolados. Posteriormente, os pacientes de cada grupo foram subestratificados pela forma de herança em dominante, recessiva, esporádica e ligada ao sexo.

Dessa forma, para análise geral e posteriormente por grupos, utilizaram-se as definições presentes na tabela 1 (inclusa em “lista de abreviaturas e definições utilizadas”).

Vale frisar que embora a divisão em grupos tenha sido utilizada para orientar a ordem dos testes moleculares a serem realizados, todos os pacientes de cada grupo foram submetidos aos testes indicados, conforme relatado acima nos itens 2.1 e 2.2.

RESULTADOS

RESULTADOS

1. ASPECTOS GERAIS

Na primeira fase deste estudo foram avaliados clínica e eletrofisiologicamente 79 pacientes encaminhados para diagnóstico ou em acompanhamento no Ambulatório de Doenças Neuromusculares ou de Doenças Neurogenéticas do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), durante os anos de 2005 e 2006. Posteriormente, numa segunda fase, foram avaliados os prontuários médicos de outros 70 pacientes, totalizando-se 149 pacientes.

A idade média de início da neuropatia foi de 6 anos, estando a correlação entre a idade de início e o número de paciente avaliados na Tabela 9, onde observa-se que 41,6% dos pacientes tinha menos de 2 anos quando do início da doença.

Em relação ao sexo, foram avaliados ao todo 74 pacientes do sexo masculino (49,6%) e 75 do sexo feminino (50,4%). Do total, 138 (92%) eram brancos, 10 (7%) eram mulatos/negros e 1 (1%) era amarelo.

A etiologia mais freqüente foi a hereditária (77,2%), abrangendo 115 pacientes. Outros 18 pacientes (12,1%) tiveram uma neuropatia adquirida, 14 pacientes (9,4%) neuropatia de origem indeterminada, e 2 (1,3%) pacientes tiveram uma neuropatia mista, ou seja, uma provável PDIC associado à CMT (Organograma 1, Tabela 10).

Tabela 9. Características etárias gerais dos pacientes avaliados

IDADE DE INÍCIO	NÚMERO DE PACIENTES (n)	NÚMERO CUMULATIVO (n)	PERCENTUAL (%)	PERCENTUAL CUMULATIVO (%)
< 1	20	20	13,4	13,4
1	21	41	14,0	27,5
2	21	62	14,0	41,6
3	5	67	3,3	44,9
4	11	78	7,3	52,3
5	3	81	2,0	54,3
6	6	87	4,0	58,3

7	2	89	1,3	59,7
8	1	90	0,6	60,4
9	5	95	3,3	63,7
10	5	100	3,3	67,1
11	6	106	4,0	71,1
12	11	117	7,3	78,5
13	4	121	2,6	81,2
14	6	127	4,0	85,2
15	8	135	5,3	90,6
16	4	139	2,6	93,2
17	6	145	4,0	97,3
18	4	149	2,6	100

Tabela 10. Características gerais dos pacientes

	Idade de início (anos) (média / mediana)	Sexo (M / F)*	Raça (B / M-P / A)**
Hereditárias	5,7 / 3	56 / 59	109 / 5 / 1
Adquiridas	12 / 15	9 / 10	16 / 2 / 0
Indeterminadas	5,5 / 5	7 / 6	12 / 2 / 0
Mistas	6,5 / -	2 / 0	1 / 1 / 0
Total	6,6	74 / 75	138 / 10 / 1

*M = masculino; F = feminino ** B = branco; M-P = mulato-preto; A = amarelo;

Organograma 1. Estratificação dos pacientes conforme etiologia.

2. NEUROPATIAS HEREDITÁRIAS

Este foi o grupo mais freqüente. Na maioria destes pacientes a neuropatia se iniciou nos primeiros anos de vida, sendo aproximadamente 60% antes dos 5 anos. Para melhor análise dos dados, descreveram-se separadamente os pacientes em CMT, NHTA e neuropatias complexas.

a) PACIENTES COM DOENÇA DE CHARCOT-MARIE-TOOTH (CMT)

Um total de 82 pacientes (53%), todos pertencentes a diferentes famílias, recebeu o diagnóstico de CMT. Desses, 38 (46,3%) eram do sexo feminino e 44 (53,7%) do sexo masculino. Mais de 50% dos pacientes tiveram o início de suas doenças antes dos 5 anos de idade. Entre os pacientes com CMT, CMT1 foi o diagnóstico mais freqüente (50,0%), seguido por HNPP (8,5%) e ARCMT2 (8,5%) (Tabela 11; Anexos E e F).

Conforme pode ser visto na Tabela 11, os pacientes com CMT4 e CMTDE tiveram início da doença precoce em relação aos demais pacientes, enquanto os pacientes com HNPP e CMTIX tiveram um início de doença mais tardio ($P < 0.05$).

Tabela 11. Dados gerais dos pacientes com CMT

Diagnóstico	Número de pacientes com CMT/ % dos pacientes com CMT (total 82)	Idade de início (média, em anos)	Velocidade de progressão*
CMT1	41 / 50.0%	4.9	CMT1Adup: 0.85 CMT1B: 1.48
CMT4	4 / 4.9%	2.2	1.49
CMTDE	1 / 1.3%	1.0	1.7

CMT2	6 / 7.3%	6.1	Geral: 1.06 MFN2: 2.0
ARCMT2	7 / 8.5%	5.2	0.92
CMT2E	5 / 6.1%	6.8	0.95
CMTID	1 / 1.3%	6.0	0.25 (mutação digênica)
ARCMTI	2 / 2.4%	7.5	0.76
CMTIE	6 / 7.3%	8.8	Geral: 1.1 LITAF: 0.46
CMTIX	2 / 2.4%	15.0	0.88
HNPP	7 / 8.5%	15.1	----
Total	82 / 100%	6.5	----

* CMTNS/duração da doença (anos); CMT – Doença de Charcot-Marie-Tooth; CMT1 – CMT desmielinizante dominante; CMT4 – CMT desmielinizante recessiva; CMTDE – CMT desmielinizante esporádica; CMT2 – CMT axonal dominante; ARCMT2 – CMT axonal recessiva; CMT2E – CMT axonal esporádica; CMTID – CMT intermediária dominante; ARCMTI – CMT intermediária recessiva; CMTIE – CMT intermediária esporádica; CMTIX – CMT intermediária ligada ao sexo; HNPP – Neuropatia hereditária com sensibilidade a pressão.

CMT Desmielinizante Dominante (CMT1)

Quarenta e um (50,0%) pacientes receberam o diagnóstico de CMT1, incluindo 34 com CMT1A e 2 com CMT1B. Dos pacientes com CMT1A, encontrou-se em 32 a duplicação na região 17p11 e em 2 uma mutação *missense* Ser72Leu.

Em 2 não foi possível realizar estudo molecular (perdeu-se acompanhamento e não havia material para estudo) e em três pacientes não foi possível um diagnóstico molecular definitivo, mesmo após sequenciamento dos genes PMP22, P0, GJB1, EGR2 e LITAF.

As 2 pacientes em que não se realizou estudo molecular apresentavam quadro clínico característico de CMT, de início aos 7 e 11 anos, ambos através de dificuldade na marcha, e tinham pai ou mãe com quadro semelhante. Em uma a ENMG apresentava

uma neuropatia desmielinizante simétrica com VC de 11m/s, enquanto a outra apresentava nervos inexcitáveis e biópsia de sural compatível com uma neuropatia desmielinizante hipertrófica.

Entre as 3 pacientes testadas e com exames negativos, 1 tinha fenótipo compatível com DDS, tendo apresentado como primeira manifestação clínica luxação congênita do quadril. As outras 2 apresentavam um quadro clássico de CMT1 com início da neuropatia aos 2 e 10 anos, através de dificuldade na marcha e dificuldade em acompanhar colegas nas atividades esportivas, respectivamente. Todos apresentavam à ENMG uma neuropatia desmielinizante simétrica com VC de 13 m/s, 12 m/s e 19 m/s, e tinham pai ou mãe com quadro semelhante. Nenhum desses pacientes apresentava um achado clínico atípico que fosse sugestivo de uma mutação específica.

CMT1 com duplicação na região 17p11.2-p12 do gene PMP22 (CMT1Adup)

Trinta e dois pacientes, todos pertencentes a diferentes famílias, sendo 16 de cada sexo, com uma idade média de início de suas doenças de 5,2 anos de idade, apresentaram duplicação da região 17p11.2-p12. Dos 32 pacientes, 20 (62,5%) tiveram o início de suas doenças antes dos 4 anos de idade. Do total, 29 eram brancos (91%), 2 mulatos-negros (6%) e 1 (3%) era amarelo. As características eletrofisiológicas (VC do nervo mediano direito) desses pacientes podem ser vistas no gráfico 1. A VC média dos pacientes estudados foi de 16m/s (10-28 m/s) (Anexo F).

Gráfico 1. Divisão dos pacientes com CMT1A-dupl, segundo VC.

As manifestações clínicas iniciais, estratificadas por idade, podem ser vistas na Tabela abaixo.

Tabela 12. Manifestações iniciais estratificadas pela idade.

Idade de início	Manifestação Inicial	Número
Nascimento	Hipotonia	1
O – 11 meses	Escoliose	1
1 ano	Dificuldade em deambular (2 marcha digitígrada)	5
2 anos	Dificuldade em deambular	7
	Quedas ao correr	1
	Deformidade nos pés	1
3 anos	Deformidade nos pés	1
4 anos	Dificuldade em deambular	1
	Quedas ao correr	1
	Fraqueza nas mãos	1
5-8 anos	Dificuldade em deambular	1

	Quedas ao correr	1
	Deformidade nos pés	1
9-12 anos	Dificuldade em deambular	2
	Deformidade nos pés	4
	Dor no joelho direito	1
13-18	Dificuldades em jogos/esportes	1
	Deformidade nos pés	1

Dos 32 pacientes avaliados com a duplicação foi possível quantificar o CMTNS (Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score; SHY et al., 2005) em 28. Correlacionou-se diversas variáveis com o CMTNS, como a força do músculo abdutor curto do polegar direito (APB) e a amplitude do potencial de ação muscular composto (PAMC) do músculo APB, buscando encontrar fatores que auxiliem na definição do prognóstico e/ou na definição da história natural da doença. Não se encontrou correlação entre VC e CMTNS ($p=0,6$), entre VC e força muscular do APB ($p=0,2$) e entre VC e a amplitude do PAMC do APB ($p=0,2$). O principal fator que interagiu com o CMTNS foi a duração da doença ($p=0,0001$), a qual também correlacionou-se com a FM do APB ($p=0,001$). De forma interessante, embora sugestivo, não se encontrou uma clara relação entre a amplitude do PAMC do APB e a duração da doença ($p=0,13$), embora haja uma clara relação entre a amplitude e a força muscular do APB ($p=0,01$). Dessa forma, os pacientes com maior duração de suas doenças tiveram uma tendência a estar clinicamente mais debilitados. Em relação à idade de início, observou-se uma correlação entre a idade de início e a VC ($p=0,04$), ou seja, pacientes com VC mais reduzidas tiveram uma tendência a ter um início de doença mais precoce. No entanto, o prognóstico a longo prazo desses pacientes foi influenciado principalmente pela duração

de suas doenças e não pelas VC, conforme descrito acima. Desse modo, de uma forma global, considerando-se pacientes com idade semelhante, aqueles com VC menor tenderão a ter um CMTNS maior, já que suas doenças iniciaram-se geralmente mais cedo. Embora uma tendência, não houve uma clara correlação entre a idade de início da doença e a força muscular do APB ($p=0,16$), amplitude do PAMC do APB ($p=0,91$) ou CMTNS ($p=0,11$), provavelmente devido à baixa amostragem já que, considerando-se pacientes com idades semelhantes, a duração da doença nos pacientes com início mais precoce é maior. O período médio entre o início da doença e a nossa avaliação clínico-eletrofisiológica (duração) foi de 14.6 anos (1 – 54 anos) e o CMTNS médio foi de 12.5 (4-25).

Algumas características clínicas e as características eletrofisiológicas dos pacientes com CMT1A_{dup} podem ser visualizados no anexo E.

CMT1A com mutação de ponto no gene PMP22

Somente duas pacientes com CMT1A não apresentaram duplicação do gene PMP22 (Anexo F). Ambas, pacientes CMT1147 e CMT3305, apresentaram mutação de ponto Ser72Leu e manifestações clínicas de início precoce, compatível com DDS. A paciente CMT3305 teve o início do seu quadro no primeiro ano de vida, com atraso para sentar. Aos 2 anos caminhava somente com apoio bilateral. Sua ENMG era compatível com uma neuropatia desmielinizante simétrica com VC de 20m/s, assim como a ENMG do pai. A biópsia do nervo sural evidenciou uma neuropatia desmielinizante com bulbos de cebola. A paciente CMT1147 apresentou como primeira manifestação hipotonia congênita, com atraso importante no desenvolvimento motor, tendo firmado a região cervical somente aos 3 anos e caminhado com apoio após os quatro anos de idade. Ao exame apresentava também ptose leve bilateral. Não tinha história de doença semelhante na família ou de consanguinidade. Seu exame revelava

uma neuropatia desmielinizante simétrica com VC do nervo ulnar direito de 2m/s. O potencial de ação muscular composto do nervo mediano direito não foi detectado. A ENMG dos pais e do irmão foi normal, sugerindo uma mutação nova. A biópsia do nervo sural foi compatível com uma neuropatia desmielinizante hipertrófica, com abundantes formações em bulbo de cebola. Não foi possível quantificar o CMTNS de ambas pela ausência de alguns dados.

CMT1B (mutação de ponto no gene MPZ/P0)

Uma das pacientes com CMT1B, CMT1632, apresentava a mutação *missense* Val58Asp, já descrita previamente por Lee et al. (2004). A outra paciente com CMT1B, CMT3756, apresentava a mutação Arg98Cis, descrita inicialmente por Gabreëls-Festen et al. (1996) e mais recentemente por Seeman et al. (2004) (AnexoF).

As duas pacientes com mutação no gene P0 apresentaram um quadro compatível com NHC/DDDS, ambas com importante atraso no desenvolvimento motor. A paciente CMT3756 iniciou a deambulação somente aos 4 anos. Apresentava tetraparesia importante com fraqueza inclusive proximal e hipopalestesia grave, com sinal de Romberg presente. Não havia história de caso semelhante na família. Em virtude de algum grau de consanguinidade, pois seus pais são primos distantes, antes da identificação da mutação havia sido classificada como provável CMT4. Sua ENMG revelava uma neuropatia desmielinizante com VC do nervo mediano direito de 4.1m/s. Seu CMTNS era de 24 após 23 anos de doença. A paciente CMT1632 também teve atraso na marcha, andando com apoio somente aos 2 anos e tendo começado a usar órteses para os pés aos 4 anos. Também apresentava leve fraqueza proximal e hipopalestesia importante. Era interessante a presença de frouxidão ligamentar com hiperestensibilidade articular generalizada. Também não havia história de caso

semelhante na família. Sua ENMG revelava uma neuropatia desmielinizante com VC de aproximadamente 5m/s. Seu CMTNS era de 19 para 6 anos de doença.

CMT desmielinizante recessiva (CMT4)

Ao todo 4 pacientes, com média de idade de início de suas doenças de 2.2 anos, filhos de pais hígidos e consangüíneos, receberam esse diagnóstico (Anexo F). Em dois casos havia irmãos com quadro semelhante. Os quatro pacientes, embora com herança recessiva, foram testados para duplicação, todos negativos, e três desses pacientes tiveram seqüenciados os genes PMP22, P0, GJB1, EGR2 e LITAF, também sem anormalidades.

No paciente CMT217 a doença se iniciou aos 9 anos, com dificuldade na marcha. Atualmente, com 39 anos, apresenta tetraparesia importante, caminhando somente com andador. Tem perda visual decorrente de glaucoma grave bilateral e teve hipertireoidismo. Sua ENMG revela uma neuropatia desmielinizante com VC aproximada de 19m/s, captada no flexor ulnar do carpo, bilateralmente. Os outros três pacientes apresentaram um quadro clínico compatível com NHC/DDS, todos com início dos seus quadros através de hipotonia congênita. Um dos pacientes, atualmente com três anos, ainda não caminha, enquanto os outros dois somente iniciaram a marcha após os dois anos. Foram freqüentes, nesses pacientes, pequenas alterações centrais como dificuldade no aprendizado e epilepsia. Suas ENMG revelavam uma neuropatia desmielinizante com VC do nervo mediano direito de 3.8 m/s, 19.7 m/s e 29 m/s.

Foi possível determinar o CMTNS em todos pacientes, sendo que a duração média da doença até o período de avaliação foi de 13.2 anos (30, 11, 9 e 3 anos, respectivamente), e o CMTNS médio de 19.7 (28, 14, 11, e 26, respectivamente).

CMT desmielinizante esporádica (CMTDE)

Somente 1 paciente, filho de pais normais e não consangüíneos, sem mutações nos genes PMP22, P0, GJB1, EGR2 e LITAF foi incluso nesse grupo (Anexo F). Apresentou quadros clínico e eletrofisiológico compatíveis com DDS/NHC, com hipotonia severa ao nascimento, luxação bilateral dos quadris e ausência de sucção. Firmou a cabeça somente após os 8 meses e caminhou após os 5 anos de idade. Nessa idade, apresentava hiperidrose, escoliose importante, disfonia, apalestesia distal e sinal de Romberg. Seu quadro clínico era restrito ao sistema nervoso periférico. A ENMG revelava uma neuropatia desmielinizante simétrica com VC aproximada de 3 a 4m/s.

O CMTNS era de 17 para 10 anos de doença.

CMT axonal dominante (CMT2)

Ao todo 6 pacientes, com uma média de idade de início de suas doenças de 6 anos, foram inclusos nesse grupo (Anexo F). Todos foram seqüenciados para mutações no gene da mitofusina2 (MFN2), sendo que dois apresentaram mutação nesse gene, sendo então classificados como CMT2A.

O paciente CMT50, com mutação p.104 R>W no gene MFN2, teve o início de seu quadro clínico aos 4 anos, com história de quedas freqüentes e “pés tortos”. Na evolução de seu quadro observou-se a presença de retardo mental leve e uma síndrome de resistência à insulina associada à obesidade mórbida. Ao exame, com 15 anos, era evidente uma tetraparesia distal com marcha escarvante-talonante, mãos em garra mista, pés cavos, dedos em martelo e ROT proximais dos membros superiores grau 1, com demais ausentes. Tinha história de cirurgia em ambos pés e estava em uso de órteses devido a “pés caídos” bilateral. Embora apresentasse uma ENMG compatível com polineuropatia axonal, a biópsia de nervo sural revelou achados predominantemente

desmielinizantes, com perda de fibras grossas, esboços de formações em bulbo de cebola e fibras com bainha de mielina fina em relação ao diâmetro do axônio. Seu CMTNS era de 21 após 11 anos do início do seu quadro.

O paciente CMT3812, com mutação Phe217Leuc, também teve o início de sua doença aos 4 anos, com queixa de “pernas tortas”. Ao exame, então com 6 anos, apresentava joelhos varos, uma paresia à dorsiflexão dos pés (força muscular grau 3 na MRC), leve hipoestesia distal, ROT proximais dos membros superiores grau 1, estando os demais ausentes. Seu CMTNS era de 5.

Os demais pacientes com CMT2 tiveram o início de seus quadros caracterizado por dificuldade na marcha. Três realizaram biópsia de nervo, compatíveis com neuropatia axonal inespecífica. Não se observaram outras alterações sistêmicas ou centrais significativas associadas nesses pacientes.

Foi possível determinar o CMTNS em 5 pacientes (em 1 a ENMG e o exame clínico foram realizados em datas muito distantes, não sendo possível o cálculo). A média da idade de início permaneceu de 6.8 anos, com uma duração média da doença até o período de avaliação de 18 anos (2 - 30 anos), e um CMTNS médio de 19.2.

CMT axonal recessiva (ARCMT2)

Ao todo 7 pacientes, com uma média de idade de início de suas doenças de 7 anos (1 – 17 anos), receberam esse diagnóstico (Anexo F). Não se realizou testes moleculares nesses pacientes. Em 5 a herança recessiva foi definida pela presença de pais hígidos e consanguíneos, e em 2 pela presença de irmãos com quadro semelhante, porém pais hígidos.

Cinco desses pacientes tiveram o início de seus quadros antes dos 3 anos de idade. Em 6 pacientes, a queixa inicial foi dificuldade na marcha, com quedas

freqüentes, e em um paciente a queixa inicial foi de “pés tortos”. Em alguns pacientes estava presente o envolvimento leve de outros sistemas, manifestando-se através de estrabismo, paresia de VI nervo bilateral, ptose, nistagmo, cifoescoliose ou sinais piramidais leves (espasticidade, reflexos proximais exaltados).

Uma das pacientes, CMT57, cujo quadro se iniciou com deformidade nos pés aos 18 meses, apresentava uma irmã mais nova com quadro semelhante, porém que ao exame eletrofisiológico havia preservação completa dos potenciais sensitivos, compatível com uma amiotrofia espinhal distal (neuronopatia hereditária motora distal). A nossa paciente realizou ENMG aos 13 anos e os potenciais sensitivos nos membros inferiores estavam ausentes.

Quatro pacientes realizaram biópsia de nervo, que caracterizou neuropatia axonal inespecífica.

Foi possível determinar o CMTNS em 6 pacientes (em 1 não havia informações suficientes para o seu cálculo). A média da idade de início desses 6 pacientes foi de 6.1 anos, com uma duração média da doença até o período de avaliação de 22.5 anos (8-38 anos), e um CMTNS médio de 21.6 (13-27).

CMT axonal esporádica (CMT2E)

Ao todo 5 pacientes, com uma média de idade de início de suas doenças de 6 anos (2 – 12 anos), receberam esse diagnóstico (Anexo F). Todos foram sequenciados para mutações no gene da MFN2, sem que mutações tenham sido encontradas.

Exceto por um paciente com início do quadro aos 2 anos, todos os demais tiveram o início de suas doenças após os 4 anos. Quatro pacientes apresentaram, no início de seus quadros, dificuldade na marcha e 1 parestesias nos membros inferiores. Nenhum desses pacientes teve envolvimento importante de outros sistemas.

Foi possível determinar o CMTNS em 4 pacientes (em 1 não havia informações suficientes para o seu cálculo). A média da idade de início desses 4 pacientes permaneceu de 6 anos, com uma duração média da doença até o período de avaliação de 19.5 anos (4-30 anos), e um CMTNS médio de 18.7 (17-21).

CMT intermediária dominante (CMTID)

Somente a paciente CMT3091, do sexo feminino, apresentou uma neuropatia de herança autossômica dominante com VC intermediária, simétrica ($\pm 32\text{m/s}$) (Anexo F). O teste molecular revelou uma mutação digênica, nunca descrita previamente, ou seja, a paciente apresentou duplicação na região 17p11.2-p12 associado a mutação ponto Ser72.

Sua primeira queixa, assim como a de seu pai, foi de dor em membros inferiores, espontânea, predominantemente à noite, com piora aos esforços. Atualmente, aos 22 anos, queixa-se de fadiga e dor em membros inferiores aos esforços. Apresenta força muscular grau 5 global, reflexos osteotendíneos (ROT) preservados, hipopalestesia em artelhos, e um discreto tremor postural. Não apresenta queixas centrais ou sistêmicas. Na ENMG, realizada no nosso serviço quando a paciente tinha 22 anos (com 16 anos de doença), tanto os potenciais sensitivos quanto os motores estavam relativamente preservados (PAMC do APB de 15mV, amplitude do potencial sensitivo do mediano de 4,4uV e do sural de 20,0uV).

O CMTNS dessa paciente era de 4, mesmo com 16 anos de duração de sua doença.

A ausência de relatos prévios de mutações digênicas causarem um fenótipo benigno fez com que nós descrevêssemos recentemente esse caso (GOUVEA et al., 2009).

CMT intermediária recessiva (ARCMTI)

Dois pacientes apresentaram uma neuropatia de herança autossômica recessiva com VC intermediária, simétrica (Anexo F). Os testes moleculares realizados, ou seja, seqüenciamento dos genes PMP22, P0 e CX32, foram negativos.

O paciente CMT114, que apresentava pais normais e uma irmã com quadro semelhante, apresentou como primeira manifestação dificuldade de deambulação, com quedas freqüentes desde 1 ano. Aos 16 anos apresenta fraqueza leve distal (grau 4), hipertonia em membros inferiores, disartria, acentuada lordose lombar e queixas de parestesias e disestesias até joelhos. Além disso, tem importante dificuldade no aprendizado. Sua irmã apresenta quadro periférico e central semelhante. Sua ENMG revela uma neuropatia com leves assimetrias nas VC, sendo a VC do nervo mediano direito no antebraço de 35m/s. O paciente CMT3629 apresentava dois irmãos com quadro semelhante, porém pai e 2 irmãs normais. Não foi possível realizar exame clínico ou eletrofisiológico da mãe, não se podendo, dessa forma, afastar um quadro ligado ao sexo. Suas queixas se iniciaram aos 14 anos com dificuldade na marcha, especialmente entorses freqüentes ao correr. Ao exame, com 22 anos, apresenta uma tetraparesia com comprometimento importante da dorsiflexão dos pés (grau 2) e musculatura intrínseca das mãos (grau 3/4), arreflexia profunda e hipopalestesia distal. Sua ENMG revela uma neuropatia simétrica com VC do nervo mediano direito no antebraço de 40m/s.

O CMTNS médio desses pacientes no momento do exame era de 10 para uma média de duração de suas doenças de 13 anos.

CMT intermediária ligada ao sexo (CMTIX)

Dois pacientes, com uma neuropatia de herança ligada ao sexo e com média de idade de início de suas doenças de 15 anos, foram incluídos nesse grupo (Anexo F). Ambos apresentaram ao estudo molecular mutação na CX32.

O paciente CMT2586 apresentou a mutação *missense* Arg164Gli na Conexina32, já descrita previamente (MERSIYANOVA et al., 2000). Seu quadro se iniciou com queixas de fraqueza nas mãos e ataxia sensitiva, embora fosse evidente ao exame fraqueza nos membros inferiores. Atualmente observa-se uma importante tetraparesia distal com marcha escarvante e atrofia distal generalizada, porém desproporcionadamente grave em região tenar, além de sinal de Romberg presente. Apresenta irmão e tio materno com quadro semelhante. Embora não tenha sinais de comprometimento central seu irmão tem epilepsia. Sua ENMG revelou uma neuropatia simétrica com VC do nervo ulnar direito de 32m/s (amplitude de 5.0mV). O potencial do nervo mediano direito apresentou amplitude muito baixa (0.3mV), não sendo adequado para cálculo da VC. Vale frisar que as latências dos potenciais motores dos nervos mediano e ulnar foram semelhantes (6.0ms e 4.8ms, respectivamente), sendo assim improvável uma Síndrome do Túnel do Carpo para justificar essa assimetria de amplitude.

No paciente CMT2564, que apresentou uma mutação *missense* ainda não descrita (Trp132Arg), o quadro se iniciou por dificuldade na marcha. Ao exame apresentava uma tetraparesia com arreflexia profunda associados a tremor postural/de ação. Sua ENMG revelou uma neuropatia simétrica com VC do nervo mediano direito de 36m/s, sem assimetria de comprometimento mediano-ulnar.

Ambos tinham vários familiares acometidos, sendo que as mulheres apresentavam quadro clínico muito mais brando. Nenhum dos pacientes apresentava outras alterações sistêmicas significativas.

O CMTNS médio desses pacientes no momento do exame era de 15 para uma média de duração de suas doenças de 17 anos.

CMT intermediária esporádica (CMTIE)

Seis pacientes, sendo 2 mulheres e 4 homens, com uma média de idade de início de suas doenças de 9 anos, foram incluídos nesse grupo (Anexo F). Uma das pacientes foi colocada nesse grupo porque sua história familiar era desconhecida, já que era adotada. Todos foram testados para duplicação/deleção no gene 17p11.2-p12, com resultados negativos, e posteriormente tiveram seqüenciados os genes PMP22, P0, Conexina32 (GJB1), EGR2 e LITAF. Um desses pacientes apresentou mutação no gene LITAF (mutação Gly112Ser) e outro apresentou um polimorfismo no gene LITAF (629C>T, de um exon não codificado).

Quatro dos pacientes com CMTIE sem mutação definida tiveram o início de seus quadros com parestesias nos pés, fraqueza nas mãos, atrofia nas mãos associado a quedas freqüentes e perda progressiva de peso. Dois desses pacientes realizaram biópsia do nervo sural, compatível com neuropatia axonal ou neuropatia mista, sem outros achados significativos. Nenhum teve o envolvimento significativo de outros sistemas. Suas ENMG revelaram uma neuropatia com VC em níveis intermediários, sendo a VC do nervo mediano direito de 37m/s, 35m/s, 35m/s e 38m/s, respectivamente. No entanto, foram freqüentes discretas assimetrias nas velocidades de condução, sendo que 2 desses pacientes foram submetidos a prova terapêutica com metilprednisolona e imunoglobulina, sem qualquer resposta. Três desses pacientes tinham todos seus potenciais com reduzida amplitude (1 a 2mV), não se podendo excluir um possível quadro de CMT predominantemente axonal (CMT2E) com perda de fibras rápidas, e não de CMTIE.

O paciente CMT3494, com polimorfismo 629C>T de um exon não codificado, teve o início do seu quadro com 1 ano manifesto através de marcha digitígrada, com báscula dos quadris. Aos 4 anos, apresenta um atraso na linguagem e hiperatividade. Ao exame apresenta reflexos preservados, leve hipertonia nos membros inferiores e Babinski bilateral. A RMN de encéfalo é normal. Sua ENMG revelou potenciais motores com VC moderadamente assimétricas (33-42m/s), sendo a VC do nervo mediano direito 34 m/s, e potenciais sensitivos de amplitude preservada (sural de 22uV). Dessa forma, o mesmo apresenta um quadro de NHSM 5.

O paciente CMT2664, com a mutação Gly112Ser no gene LITAF, apresentou um quadro clínico de início aos 4 anos com quedas frequentes. Aos 11 anos apresentou discreta fraqueza e arreflexia distal (FM grau 4 na dorsiflexão dos pés), atrofia do pé esquerdo, disestesias nos pés e ausência de dificuldades com as mãos. Não apresentava outras alterações sistêmicas. Sua ENMG revelou uma polineuropatia sensitivo-motora simétrica com VC do nervo mediano direito de 36.2m/s, potenciais motores de amplitude preservada e levemente dispersos ao estímulo proximal e potenciais sensitivos com amplitudes no limite inferior da normalidade (mediano 10uV e sural 8uV).

Ao todo foi possível determinar o CMTNS em 5 pacientes, com uma média de 7.8 para uma média de duração de suas doenças de 6.6 anos.

Neuropatia hereditária com sensibilidade a pressão (HNPP)

Sete pacientes avaliados receberam o diagnóstico de HNPP. Seis tiveram seu diagnóstico confirmado através de teste molecular (todos com deleção no cromossomo 17p11.2-p12) e um através de biópsia de nervo fibular superficial que evidenciou uma neuropatia desmielinizante com a presença de tomáculas. Não foi possível realizar teste

molecular nesse último paciente, pois não havia material para teste e o mesmo deixou de fazer seguimento no nosso serviço. A idade média de início de suas doenças foi de 15 anos, variando entre 12 e 18 anos. As características clínicas e eletrofisiológicas dos pacientes desse grupo podem ser vistas na Tabela 13.

b) PACIENTES COM NEUROPATIA HEREDITÁRIA SENSITIVA E AUTONÔMICA (NHSA)

Um total de 6 pacientes, com uma média de idade de início de suas doenças de 1,8 anos, recebeu um diagnóstico de NHSA. Nenhum teve um diagnóstico molecular firmado. Desses, 1 recebeu um diagnóstico clínico de provável NHSA tipo 2 e cinco o diagnóstico de provável NHSA tipo 4 ou 5.

A paciente com hipótese clínica de NHSA tipo 2 tinha pais consangüíneos e seu quadro se iniciou aos 11 anos com lesões indolores no pé esquerdo que resultaram em amputação de alguns artelhos. Apresentou posteriormente fraturas em membros inferiores, com infecção, amputação de membro, endocardite e óbito. Ao exame apresentava força preservada, porém anestesia térmico-dolorosa e hipoestesia palestésica distal. Sua ENMG evidenciou uma neuropatia sensitiva axonal grave.

Os 5 pacientes com hipótese de NHSA tipo 4/5 tiveram seus quadros clínicos de início muito precoce (4 no primeiro ano de vida e 1 no segundo ano de vida), todos com ferimentos indolores. Em quatro havia história de pais consangüíneos, sendo que um deles tinha irmãos com quadro semelhante, porém pais hígidos. Nenhum apresentava fraqueza muscular ou arreflexia. Um deles tinha história de hiperpirexia e anidrose, sendo muito provável uma NHSA tipo 4. Todas apresentavam ENMG sem anormalidades.

Tabela 13. Pacientes com Neuropatia Hereditária com Sensibilidade a Pressão (HNPP)

Pac.	Início (anos)	Queixa inicial	ENMG: principais achados.
1	16	Cãibras e parestesias após ficar na mesma posição por tempo prolongado. Sempre teve dificuldade em correr.	Polineuropatia mista (redução da VC em sítios de compressão), STC + SC com bloqueio à esquerda, Guyon bilateral. Amplitude reduzida dos PAS dos nervos surais/fibulares superficiais.
2	12	Mordedura de cão com estiramento do plexo braquial esquerdo.	Polineuropatia desmielinizante, com redução mais acentuada da VC em sítios de compressão (STC + SC). PAS dos nervos surais de reduzida amplitude.
3	16	Fraqueza no pé direito ao chutar bola.	Polineuropatia assimétrica (SC bilateral, PAS dos nervos surais assimétricos e dos fibulares superficiais ausentes). PAMC dos medianos de latência levemente prolongada.
4	18	Paresia do hálux esquerdo. Parestesias nos pés.	Polineuropatia assimétrica (SC bilateral, PAS dos nervos surais e fibulares superficiais assimétricos). PAMC dos medianos de latência levemente prolongada.
5	16	Paresia do MSE (estiramento das raízes de C5-C6) ao realizar esforço excessivo.	Leve diminuição generalizada da VC, com SC e STC bilateral. Desnervação grave nos miótomos de C5-C6 à esquerda.
6	13	Parestesias focais, recorrentes.	STC + SC + Guyon bilateral. PAS dos nervos fibulares superficiais ausentes. PAS dos nervos surais normais.
7	15	Parestesias no território dos nervos ulnares.	Polineuropatia desmielinizante assimétrica, com SC bilateral.

ENMG: Eletroneuromiografia; FM: Força muscular; Pac – paciente; MSE – membro superior esquerdo; PAMC: Potencial de ação muscular composto; PAS – potencial de ação sensitivo; ROT: Reflexos osteotendíneos. SC: Síndrome do Cubital; STC – Síndrome do Túnel do Carpo; VC – velocidade de condução.

c) PACIENTES COM NEUROPATIAS COMPLEXAS

Um total de 27 pacientes, todos caucasianos, receberam o diagnóstico de neuropatia hereditária “não-CMT”. Em alguns desses pacientes foi possível encontrar o diagnóstico específico (tabela 14 e 15).

Tabela 14. Dados gerais de pacientes com outras neuropatias hereditárias

Diagnóstico	Número de pacientes	Idade de início (média, anos)	Número de diagnósticos definitivos obtidos
NSAC	5	5.6	1 NARP
NSMAC	14	4.7	1 Neurofibromatose tipo 1 e 2 AF
NSMIC	3	9.6	1 MNGIE e 1 AOA1
NSMDC	5	0.6	1 Doença de Krabbe

NSAC – Neuropatia sensitiva axonal complexa; NSMAC – Neuropatia sensitivo motora axonal complexa; NSMIC – Neuropatia sensitivo motora intermediária complexa; NSMDC – Neuropatia sensitivo motora desmielinizante complexa; AF - Ataxia de Friedreich; AOA1 - Ataxia cerebelar com apraxia oculomotora tipo 1; MNGIE - Encefalopatia NeuroGastroIntestinal Mitocondrial; NARP - Neuropatia, Ataxia e Retinite Pigmentosa.

Tabela 15. Características dos pacientes com neuropatias complexas.

Diagnóstico clínico- eletrofisiológico	Início	Principais achados clínicos	História familiar e	Imagem e achados laboratoriais relevantes	ENMG	Diagnóstico final
NSAC 1)	Hipotonia congênita e atraso motor.	Retardo mental, ptose, retinose pigmentar, disfunção cerebelar e piramidal (ROT +3), hipotonia global e pés cavos.	Ausente consanguinidade	RMN = hiposinal em T1 e hipersinal em T2 putaminal. Atrofia cerebelar e de tronco cerebral.	Neuronopatia sensitiva com PAS* tanto do nervo mediano quanto sural direitos de 2.6uV.	NARP
2)	Hipoacusia e "tonturas" progressivos aos 16 anos.	Aos 18 anos "SGB-like", com posterior melhora. Ataxia sensitiva-cerebelar com Romberg presente e ROT em MIs* ausentes. Pupila esquerda fixa com atrofia óptica e retinose sem pigmentos. Surdez neurossensorial. Óbito antes do diagnóstico.	Pais primos em 2º grau.	RMN = leve atrofia cerebelar. Trânsito intestinal = lentificado. Rx = escoliose tóraco-lombar. Lactato = elevado. LCR = normal. Bx* nervo = neuropatia axonal envolvendo fibras de grande calibre.	Neuronopatia sensitiva com todos PAS ausentes, exceto sural direito (8.0uV).	Doença Mitochondrial? (NARP?)
3)	Fraqueza nos MIs de início aos 8 anos.	Síndrome cerebelar com fala escandida, dismetria, disdiadococinesia e ataxia sensitiva-cerebelar axial e apendicular. Hipopalestesia e fraqueza discreta distal (grau 4 em MIs). RCP em extensão.	Dois irmãos com quadro semelhante.	RMN = leve atrofia cerebelar e cerebral. LCR = normal. Bx nervo = neuropatia axonal ausente. crônica.	Neuronopatia sensitiva com PAS de reduzida amplitude e PAS do sural esquerdo like	"Síndrome Friedreich-like"
4)	Quedas de início aos 2 anos.	Aos 5 anos deambula com apoio, acentuada ataxia axial e apendicular, pés planos, ROT ausentes nos MIs, força preservada. Epilepsia	Ausente.	RMN = atrofia encefálica e cervical alta. Rx = escoliose tóraco-lombar. LCR = normal. Ecocardiograma =	Neuronopatia sensitiva com PAS de reduzida amplitude nos MSs e ausentes nos like	"Síndrome Friedreich-like"

generalizada desde 5 anos.		hipertrofia concêntrica do ventrículo MIs.
5)		esquerdo. Bx nervo = neuropatia axonal e redução global de fibras.
Pé torto e luxação congênita do quadril.	Crises epilépticas neonatais, traqueomalácia, atraso severo no desenvolvimento motor (aos 6 anos não deambula). Síndrome cerebelar importante com dismetria ocular e apendicular. ROT ausentes, hipopalestesia distal. Força preservada.	RMN = atrofia cerebelar discreta. Rx = escoliose acentuada tóraco-lombar. PAS de reduzida amplitude EEG* = normal. Ecocardiograma = nos MSs* e ausentes nos MIs. normal. Bx nervo = neuropatia mista, mais acentuada perda de fibras de reduzido calibre.
NSMDC 1)		Neuropatia desmielinizante Doença de
Involução no DNPM aos 4 meses.	Perda do sustentação cerfálica. Após crises epilépticas tónicas e mioclónicas refratárias. Perda de contato com o meio, da lalação e do seguimento ocular, fraqueza distal, hipotonia axial e hipertonia apendicular, ROT ausentes, RCP extensão.	RMN = leucodistrofia. EEG = epilepsia multifocal, possível West, e encefalopatia difusa. Galactocerebrosidease = reduzida, com betagalactosidase normal.
2)		Neuropatia desmielinizante Doença de
Dificuldade na marcha aos 5 anos.	Fraqueza muscular distal progressiva e Ausente. hipertonía em MIs, com marcha em tesoura. Hipopalestesia distal moderada com hipotrofia e pés cavos. Dismetria leve nos MSs.	RMN = hiposinal no tracto corticoespinal e atrofia cerebelar. Bx sural = neuropatia desmielinizante de 12m/s. hipertrófica.

3)	Hipotonia congênita.	Atraso no desenvolvimento motor com posterior involução do desenvolvimento. Tetraparesia flácida grave com ROT ausentes nos MIs. Tardamente quadro cerebelar grave. Epilepsia focal associada. Óbito sem diagnóstico.	Ausente.	TC crânio = leve atrofia frontal. Bx nervo = neuropatia desmielinizante e perda axonal associada. LCR = m/s) e VC mediano direito normal. EEG (dois) = epilepsia focal, status epiléptico. EIM = elevação na tirosina e presença de cetóácidos.	Neuropatia desmielinizante com leve assimetria (até 7 m/s) e VC mediano direito de 19m/s.	EIM?
4)	Hipotonia congênita.	Retardo mental, ptose, atraso no desenvolvimento motor com posterior perda da capacidade de deambular, tetraparesia flácida grave distal, com hipotrofia acentuada distal, disfagia, disфонia. Quadro cerebelar associado e RCP extensão. Dismorfismos faciais e membros, pés cavos. Nistagmo, ataxia ocular.	Pais primos em 1º grau.	RMN = agenesia de corpo caloso. Rx = escoliose acentuada tóraco-lombar.	Polineuropatia desmielinizante assimétrica com grave perda axonal associada, VC nervo mediano direito de 28m/s e ulnar direito 18m/s, com intensa dispersão porém amplitudes muito reduzidas (0.5 a 1mV).	?
5)	Hipotonia congênita	RDNPM grave, crises epilépticas, colestase, cardiopatia. Tetraparesia flácida grave com ROT ausentes, RCP extensão. Estrabismo convergente e opsoclônus.	Pais primos em 1º grau.	RMN = lesões bilaterais (encefalomalácia?). diversas alterações pouco específicas. Enzimas hepáticas = elevadas. Função hepática = alterada. US = hepatomegalia. Ecocardiograma =	Neuropatia desmielinizante simétrica com VC mediano direito de 6 m/s. (mitocondrio-patia?)	EIM?

hipertrofia ventricular esquerda.

NSMIC 1)

Coréia de Aos 13 anos iniciou com dificuldade na Pais primos em 1º RMN = atrofia cerebelar e de tronco AOA1 (Ataxia início aos 5 marcha, com piora rapidamente progressiva. grau. cerebral. Hipercolesterolemia = VC intermediárias, com Apraxia anos. Aos 18 anos estava restrita ao leito com Irmã com quadro 336mg%, hipoalbuminemia = mediano 30.4m/s, ulnar Oculomotora tetraparesia flácida grave, hipotonia, semelhante. 2.6g/dL. Leve hipotrigliceridemia = 35m/s. PAS não detectados. tipo 1). hipotrofia e hipoestesia distal. Paresia do olhar lateral, com apraxia oculomotora. 335mg/dL. Bx sural = neuropatia axonal. Enzimas hepáticas elevadas.

2)

Dificuldade Fraqueza distal em MIs lentamente Irmã com quadro RMN = Leucodistrofia, pico de Neuropatia simétrica com MNGIE na marcha de progressiva, sem hipoestesia ao exame, com semelhante. lactato na espectroscopia. Seriografia VC intermediárias, (Encefalopatia início aos 15 ROT ausentes. Hipoacusia neurosensorial GI = trânsito muito lentificado. mediano 33.8m/s, ulnar NeuroGastro- anos. bilateral. Timidina fosforilase = atividade 35.2m/s. Intestinal ausente. Lactato sérico = elevado. Mitocondrial)

3)

Atraso Fraqueza progressiva, ficando restrita a Pais primos de 2º RMN = Atrofia generalizada, mais Neuropatia simétrica com ? Motor desde cadeira de rodas. Hipoestesia dolorosa distal grau. intensa de cerebelo. VC intermediárias, o 1º ano. e anestesia palestésica e cinético-postural nos Uma irmã com Lactato sérico = normal. mediano 41.0m/s, ulnar artelhos, com Romberg presente. Pés caídos e quadro Bx sural = neuropatia axonal crônica. 36.8m/s. Sensitivos não cavos. Quadro cerebelar associado. Disfagia, semelhante. detectados. hipoacusia neurosensorial, nistagno e perda visual progressivas (catarata).

NSMAC 1)	Dificuldade	Aos 9 anos fraqueza distal nos MIs e aos 20	Pais primos em 1º	Rx = escoliose acentuada tóraco-lombar.	Potenciais distais não detectados.	?
	na marcha e fraqueza nos MIs aos 5 anos	anos restrito ao leito e totalmente dependente (tetraplegia). Hipo/anestesia distal com hipotrofia severa e hipotonia. Quadro cerebral, oftalmoparesia holodirecional de predomínio vertical e neuropatia autonômica associados. Atrofia lingual grave.	grau, irmão semelhante.		VC ulnar direito no cotovelo (captação no flexor ulnar) e do nervo facial esquerdo normal	
2)	Movimentos oculares anormais aos 8 meses.	Quedas frequentes desde início da deambulação, com piora progressiva. Associado perda visual e atrofia de nervo óptico. Apresenta aos 7 anos marcha atáxica com báscula do quadril, um quadro cerebelar importante, paresia de VI nervo bilateral e leve fraqueza distal.	Ausente.	TC crânio = normal. BX nervo = neuropatia predominantemente axonal, envolvendo principalmente fibras de grande calibre.	Neuropatia axonal de predomínio sensitivo, com potenciais sensitivos ausentes e deservação leve distal na agulha.	?
3)	Pé direito torto congênito.	Aos 7 anos ainda não caminha sem apoio, tem atraso importante na fala e retardo mental leve. Apresenta ataxia axial e apendicular (uma síndrome cerebelar importante) com fraqueza importante distal em MIs. Hipertonía e ROT + 3, exceto aquileu ausente. RCP extensão. Hipoacusia	Ausente.	TC crânio = normal. Rx = leve escoliose tóraco-lombar. EEG = paroxismos temporais e frontolândicos (sugere um quadro geneticamente determinado). Bx 1.2mV). nervo = neuropatia desmielinizante com esboços de bulbos de cebola.	Neuropatia sensitivo motora axonal com VC do mediano direito de 46m/s	?

neurosensorial.			
4)	Pés tortos aos 6 meses.	Atraso na marcha (2.5 anos), sendo que aos 17 anos tem somente leve ataxia na marcha. Sem alteração cognitiva. Apresenta nistagmo holodirecional, fraqueza leve distal em MIs com pés cavos e hipoestesia moderada distal, com Romberg presente. Teve 2 episódios de tetraparesia associado a vômitos e diarreia com melhora em poucos dias. Em um terceiro episódio, mais grave, associou-se coma, oftalmoplegia internuclear e distonia em MSs, tendo evoluído à óbito.	Ausente.
			RMN = Lesão com isosinal em T1 e hipersinal em T2/Flair em globo pálido, núcleos mediais talâmicos, pedúnculos cerebelares e ao redor do 4º ventrículo (sugestivo de doença metabólica – mitocondrial - Leigh?). Bx músculo = normal (não avaliado cadeia respiratória). No terceiro episódio de tetraparesia observou-se acidose metabólica severa (HCO3 = 11mEq/L) e lactato muito elevado = 12mmol/L.
5)	Disestesias e parestesias distais nos MIs de início aos 15 anos.	Seguiu-se de fraqueza nos pés. Ao exame estrabismo convergente, força preservada e hipopalestesia leve a moderada. Oftalmo = neuropatia óptica bilateral. Na evolução tetraparesia grave e síndrome cerebelar importante, ficando totalmente dependente. Foi tratada empiricamente com corticoterapia	RMN encéfalo = normal. RMN medula total = Hipersinal em T2 e atrofia do funículo posterior. LCR = normal. Exames laboratoriais, metais pesados, provas reumáticas, sorologias = normais. Bx glândula salivar, músculo e medula óssea = normais. Bx sural = neuropatia
			Aos 16 anos, neuropatia axonal sensitivo-motora de forte predomínio sensitivo. Em uma segunda, aos 23 anos, neuropatia sensitivo-motora grave, com PAMC de 3.8mV e VC 46m/s, e PAS não

e IgEV, sem resposta.

axonal, envolvendo mais fibras de detectáveis

reduzido calibre.

- 6) Quedas Piora progressiva da marcha, aos 10 anos RMN = atrofia cerebelar e de medula Neuropatia sensitivo- ? (Doença
frequentemente de somente deambula com muita dificuldade. cervical. Lactato de esforço = elevado motora grave, com PAMC mitocondrial?)
início aos 2 Aos 5 anos dificuldade com as mãos. Aos 22 (6.94mmol/L). Rx = escoliose tóraco- mediano de 1.7mV e VC 56
anos. anos restrita a cederia de rodas. Sem m/s, e PAS não detectáveis.
alterações cognitivas. Tem tetraparesia glicogênio, sem estudo da cadeia PAMC MIs não
espástica grave com acentuada hipotrofia respiratória. Bx nervo = neuropatia detectáveis,
distal e hipoestesia moderada de todas predominantemente desmielinizante,
modalidades sensitivas. ROT + 3, exceto sem bulbos de cebola. Teste
aquileu ausente. Síndrome cerebelar molecular para NARP = negativo.

7)

- Hipotonia Retardo mental leve. Atraso motor grave, Ausente. RMN = atrofia grave cerebelar e de Neuropatia sensitivo- ?
congénita. deambulando somente aos 6 anos com apoio. tronco cerebral. motora axonal com PAMC
Piora progressiva. Aos 14 anos restrito a Lactato, lipidograma e CPK = mediano de 6.1mV e VC 51
cadeira de rodas, com dismorfismos faciais, normais. m/s. PAMC peroneiro e
quadro cerebelar importante axial e PAS sural ausentes.
apendicular e tetraparesia espástica com ROT
+4, exceto aquileu ausente. RCP extensão.
Fraqueza distal moderada em MIs.

8)	Dificuldade na marcha de início aos 3 anos.	Piora progressiva, ficando restrito a cadeira de rodas aos 11 anos. Aos 15 anos parou de falar e aos 17 anos incontinência urinária e fecal. Crises epiléticas desde 19 anos. Atualmente totalmente dependente, tetraparesia espástica com ROT + 4. Estrabismo divergente.	Pais primos de 2º grau.	RMN = leucodistrofia com preservação da substância branca subcortical. Lactato, CPK = normais. EEG = moderada desorganização difusa da atividade de base. Aritisulfatase e sulfatídeos na urina normais. Túnel do Carpo grave associada.	Neuropatia motora axonal com PAMC mediano de 11.3mV e VC 47.7 m/s. PAMC e PAS nos MIs ausentes. Síndrome do	sensitivo- ?
9)	Desequilíbrio excessivo desde início da marcha.	Piora progressiva, aos 9 anos somente deambula com apoio bilateral. Mioclonias de ação de início aos 2 anos, incapacitantes, e epilepsia desde 6 anos. Hipoacusia neurosensorial leve bilateral. Tetraparesia flácida grave com ROT ausentes e quadro cerebelar grave associado. RCP extensão. Oftalmoparesia holodirecional, nistagmo importante com flutter ocular.	Ausente.	RMN = esclerose mesial temporal esquerda. LCR = normal. Exames laboratoriais, metais pesados, provas reumáticas, sorologias = normais.	Neuropatia motora axonal com PAMC mediano de 3.4mV e VC 51.5 m/s. PAMC e PAS nos MIs ausentes.	sensitivo- ?
10)	Quedas frequentes de início aos 9 anos.	Aos 12 anos somente deambula com apoio e apresenta tetraparesia flácida leve a moderada com ROT ausentes, RCP extensão. Quadro cerebelar importante associado.	Ausente.	RMN = atrofia cerebelar leve. Ecocardiograma = normal. Teste molecular para Ataxia de Friedreich = normal.	Neuropatia motora axonal com PAMC mediano de 9.4mV e VC 50.5 m/s. PAS mediano 2.7uV e sural 5.9uV.	sensitivo- ?

11)	Desequilíbrio na marcha de início aos 2 anos.	Evoluiu estável até 13 anos, quando novamente percebeu-se ataxia progressiva, sendo que aos 18 anda com apoio e é incapaz para escrita. Quadro cerebelar axial e apendicular grave, associado a tetraparesia flácida grave e ROT ausentes.	Ausente.	RMN = atrofia cerebelar leve.	Neuropatia motora axonal com PAMC mediano de 5.9mV e VC 51.7 m/s. PAS nos MIs ausentes.	sensitivo- ?
12)	Neurofibromas nos membros e tronco de início aos 7 anos.	Aos 12 anos surgimento de manchas "café com leite". Evoluiu com pés cavos, fraqueza distal nos MIs e garra ulnar esquerda. Cognitivo normal. Queixas sensitivas somente no território do ulnar esquerdo. ROT +2, exceto aquileu + 1.	Ausente.	TC de crânio e órbitas = normal. RMN medula = normal. Bx do nervo sural = neurofibromas intraneurais.	Neuropatia motora axonal leve, com PAMC mediano de 8.5mV e VC 45.4 m/s, e PAS sural 3.6uV.	Neurofibromatose tipo I
13)	Aos 12 anos dificuldade para deambular e pés cavos.	Cáimbras frequentes, parestesias distais e dificuldade progressiva para deambular, pés cavos e garra ulnar bilateral. Diagnóstico inicial de polineuropatia axonal. Sem alterações cerebelares. Após 1 ano iniciaram alterações cerebelares axiais e apendiculares progressivas, RCP extensão, hipoacusia neurosensorial e cardiopatia. Ausência de hipocrestesia ao exame.	Ausente.	TC crânio = normal. Rx = escoliose toracolombar. Ecocardiograma = miocardiopatia hipertrofica. Teste molecular para Ataxia de Friedreich = expansão (positivo).	Neuropatia motora axonal, com PAMC mediano de 7.5mV e VC 51.7m/s, e PAS sural 4.2uV.	sensitivo- Ataxia de Friedreich.

14)	Dificuldade na marcha de início aos 4 anos. Evoluiu com piora e aos 11 anos era anos.	Realizou ENMG e recebeu o diagnóstico de Ausente.	RMN = atrofia cerebelar. Ecocardiograma = miocardiopatia hipertrófica. Bx nervo = Neuropatia desmielinizante hipertrófica, com bulbos de cebola. Teste molecular para Ataxia de Friedreich = expansão (positivo).	Neuropatia axonal de forte predomínio sensitivo. PAMC mediano com VC 52m/s e todos PAS ausentes.	Ataxia de Friedreich.
-----	---	---	--	--	-----------------------

AF - Ataxia de Friedreich; AOAI - Ataxia cerebelar com apraxia oculomotora tipo I; Bx - Biópsia; DNPM - Desenvolvimento neuropsicomotor; CMT - Doença de Charcot-Marie-Tooth; EIM - Erro inato do metabolismo; EEG - eletroencefalograma; ENMG - eletro-neuromiografia; GI - gastrointestinal; MIs - Membros inferiores; MNGIE - Encefalopatia NeuroGastroIntestinal Mitochondrial; MSS - Membros superiores; NARP - Neuropatia, Ataxia e Retinite Pigmentosa; NSAC - Neuropatia sensitiva axonal complexa; NSMAC - Neuropatia sensitivo motora axonal complexa; NSMIC - Neuropatia sensitivo motora intermediária complexa; NSMDC - Neuropatia sensitivo motora desmielinizante complexa; PAMC - potencial de ação muscular composto; PAS - Potenciais de ação sensitivos; RCP - Reflexo cutâneo-plantar; RDNPM - Retardo no desenvolvimento neuropsicomotor; RMN - Ressonância Magnética Nuclear; ROT - Reflexos Osteotendíneos; SGB - Síndrome de Guillain Barré; TC - tomografia computadorizada; US - ultrasonografia; VC - velocidade de condução.

Somente 1 paciente com NSAC (Neuropatia Sensitiva Axonal Complexa), ou seja, neuropatia sensitiva, recebeu um diagnóstico específico, NARP (mutação 8993 do DNA mitocondrial). As outras 4 crianças com NSAC não receberam diagnóstico específico, embora 3 tivessem um quadro clínico sugestivo de Ataxia de Friedreich (AF). Essas crianças apresentaram teste molecular negativo para a expansão característica.

Os pacientes com NSMDC (Neuropatia Sensitivo Motora Desmielinizante Complexa) tiveram um início de doença precoce em relação aos demais pacientes desse grupo. Somente em um desses pacientes o diagnóstico etiológico foi estabelecido, de Doença de Krabbe.

Dentre os 3 pacientes com NSMIC (Neuropatia Sensitivo-Motora Intermediária Complexa), em 1 não foi possível estabelecer um diagnóstico específico mesmo após sequenciamento dos genes PMP22, P0 e GJB1, e os outros 2 receberam um diagnóstico de MNGIE e AOA1. A paciente com MNGIE teve o diagnóstico confirmado através de teste molecular e quantificação da atividade sérica da timidina fosforilase (ausente). Na paciente com AOA1 o diagnóstico foi realizado através do quadro clínico-laboratorial.

Ao todo 14 pacientes foram incluídos no grupo de NSMAC (Neuropatia Sensitivo-Motora Axonal Complexa), sendo que somente 3 receberam diagnóstico específico (Tabela 14 e 15). Ambos pacientes com diagnóstico molecular revelando a expansão característica da Ataxia de Friedreich (AF) foram encaminhados inicialmente devido a neuropatia, sendo que um deles tinha um diagnóstico fechado previamente de CMT. Nesse paciente, a presença de sinais cerebelares e piramidais no momento do exame levaram a realização do teste molecular que confirmou a expansão característica. Um dos achados interessantes nesse paciente era uma biópsia de nervo sural com evidentes formações em de "Bulbo de Cebola", característicos de neuropatias desmielinizantes hipertróficas. O outro paciente também apresentava quadro inicial sugestivo de AR-CMT2, com ROT preservados nos membros superiores, desenvolvendo sinais cerebelares somente anos após o quadro da neuropatia. O terceiro

paciente tinha Neurofibromatose tipo I, com neurofibromas cutâneos, diversas lesões de pele características, pés cavos, dedos em martelo e biópsia do nervo sural mostrou neurofibromas intraneurais. Os demais pacientes apresentavam, além do quadro periférico, diversos distúrbios centrais, tais como alterações cerebelares, piramidais e cordonais posteriores. Dois tinham imagem mostrando leucodistrofia, mas a investigação realizada foi normal. Vários apresentaram um quadro bastante sugestivo de doença mitocondrial, dentre eles um com provável Síndrome de Leigh, com imagem de encéfalo característica. Estes pacientes não foram submetidos ao teste molecular.

3. NEUROPATIA ADQUIRIDA

Um total de 18 pacientes recebeu o diagnóstico de neuropatia adquirida (Tabela abaixo).

Tabela 16. Dados gerais dos pacientes com neuropatia adquirida.

Diagnóstico	Número de pacientes	Idade média de início (anos)
PDIC	11	11.6
DM	2	16.0
Mononeurite Múltipla	5	15.8
Total	18	13,2

PDIC – Polirradiculoneuropatia desmielinizante Inflamatória Crônica; DM – Diabete Melitus

Diabete Melitus (DM)

Somente 2 pacientes, ambos do sexo feminino, apresentaram neuropatia associada a doença metabólica sistêmica, ambos com DM tipo I. O início de suas doenças foi na adolescência, posterior à maioria dos pacientes incluídos nesse estudo. Uma era portadora da doença desde os 13 anos e desenvolveu uma neuropatia dolorosa de fibras finas aos 17 anos, com exame eletroneuromiográfico normal. Apresentou melhora parcial com controle

glicêmico e amitriptilina. A outra era diabética desde os três anos de idade, fazia tratamento irregular e desenvolveu, aos 15 anos, uma neuropatia sensitivo-motora e autonômica axonal grave, associada a diversas outras complicações do DM, tais como nefropatia e retinopatia. Apresentava, associadamente, hipotireoidismo e Síndrome dos Anticorpos Antifosfolípidos (SAAF). Para ambas, a neuropatia era a principal queixa e o principal fator incapacitante.

Mononeurite Múltipla

Um total de 5 pacientes preencheu os critérios de mononeurite múltipla. Esse grupo é formado por 1 paciente com Poliangiíte Microscópica (PAM), 2 com Síndrome de Lewis-Sumner (SLS), 1 com LES e 1 com Hanseníase.

A paciente com PAM era portadora de DM tipo 1 desde os 12 anos, com diversas descompensações clínicas e retinopatia pré-proliferativa. Apresentava associado hipotireoidismo, história de pielonefrites de repetição e SAAF. Seu quadro de neuropatia se iniciou aos 17 anos com dor, parestesias e fraqueza no membro inferior direito. Após 1 mês os sintomas surgiram na mão direita e, posteriormente, na mão esquerda. Seu quadro evoluiu em alguns dias para uma tetraparesia que a tornou restrita ao leito. Sua ENMG revelava uma neuropatia sensitivo-motora predominantemente desmielinizante, com acentuada perda axonal assimétrica associada. Nessa época, surgiram alterações cognitivas e a RMN demonstrou várias lesões de características desmielinizantes no SNC. Seu LCR revelava pleocitose (11 células) e hiperproteinorraquia (147mg/dL). As provas de atividade inflamatória estavam muito elevadas, havia proteinúria com características nefróticas (4.5g/1.73m²/24h) e p-ANCA positivo. A paciente foi tratada com corticosteróides e ciclofosfamida, com melhora quase completa, porém perdeu-se o seu seguimento. A biópsia do nervo fibular superficial esquerdo demonstrou infiltrado inflamatório perivascular.

A paciente com Hanseníase tinha uma neuropatia assimétrica dolorosa de predomínio sensitivo. Seu quadro iniciou-se aos 15 anos com uma queixa de hipoestesia na região pré-tibial. Por volta dos 17 anos, após gestação, surgiram lesões cutâneas nodulares no membro superior direito e perda progressiva de peso. Seguiram-se o aparecimento de diversas outras lesões cutâneas hipoestésicas ou anestésicas. Ela começou seu tratamento quatro meses antes de chegar ao nosso serviço, baseado no quadro clínico (lesões cutâneas). Quando avaliada apresentava um característico eritema nodoso associado à hanseníase, mais grave nos membros superiores. O diagnóstico foi realizado através de biópsia do nervo fibular superficial e de pele (compatíveis com hanseníase no pólo Virchoviano), além de coleta de linfa (joelho, cotovelo e orelha), também positiva. Apresentava anticorpo anti-PGL1 em títulos elevados. Tratada com corticosteróides e poliquimioterapia específica, teve boa resposta. Seu avô paterno tinha história de Hanseníase.

A paciente com LES desenvolveu o quadro de neuropatia seis meses após o início de sua doença de base. Tinha uma história prévia de doença cerebrovascular isquêmica, ocorrida 2 anos antes do início do LES, quando nessa época um diagnóstico de SAAF foi realizado. O quadro de neuropatia, de início muito assimétrico, foi rapidamente progressivo, tornando a paciente restrita ao leito. A ENMG evidenciou um quadro de neuropatia sensitivo-motora assimétrica, mais grave no membro superior esquerdo e membro inferior direito. O LCR revelava uma dissociação proteíno-citológica (0.3 células e 56mg/dL de proteinorraquia). Houve melhora parcial com uso de corticosteróides e resolução quase completa após tratamento prolongado com ciclofosfamida. A mesma ainda encontra-se em tratamento.

Ambos pacientes com SLS eram do sexo masculino. Em um deles o quadro iniciou-se aos 16 anos, com tremor, parestesias e fraqueza no membro superior direito, onde desenvolveu uma “garra mista”. Meses após desenvolveu um quadro de distonia, ataxia, disdiadococinesia e fraqueza nos membros superiores, porém mais intensos à direita. Embora um quadro

periférico evidente, apresentava ROT exaltados no membro superior direito. Devido a isso, realizou-se uma RMN de crânio que evidenciou uma lesão parietal esquerda com edema perilesional, compatível com um quadro de Neurocisticercose na fase grânulo-nodular. A ENMG evidenciava um bloqueio de condução em ambos nervos medianos e ulnares, com potenciais sensitivos e motores nos membros inferiores relativamente preservados. Esse paciente não melhorou com corticosteróides, porém teve boa resposta ao tratamento prolongado com IgEV (pulsos de 21/21 dias, por quatro anos). O mesmo parou o tratamento há 4 anos e permanece estável. O outro paciente teve o início de sua doença com 13 anos de idade. Foi tratado por longo tempo em outro serviço, inicialmente com corticosteróides e, posteriormente, com pulsos mensais de IgEV, com melhoras transitórias. No entanto, devido às recorrências freqüentes durante o tratamento, foi encaminhado para nossa avaliação. Ao exame físico era evidente uma tetraparesia com força muscular grau 3/4 nos membros superiores e proximal nos membros inferiores, e grau 0 distal nos membros inferiores. Assim, era dependente inclusive para a higiene pessoal. A ENMG demonstrava um bloqueio de condução constante nos nervos mediano e ulnar, à direita. Devido à inadequada resposta a terapia e a gravidade da neuropatia, foi submetido a transplante de medula óssea. Após esse procedimento houve resolução temporária dos bloqueios de condução, com melhora clínica e neurofisiológica, porém observou-se a recidiva dos mesmos na mesma topografia após aproximadamente 15-20 dias. Não houve melhora significativa do quadro neurológico. Ele ainda está em tratamento com pulsos mensais de IgEV e deambula somente dois a três metros sozinho. Ambos pacientes com SLS apresentaram hiperproteinorraquia.

PDIC

A maioria dos pacientes com neuropatia adquirida eram portadores de PDIC. A idade média de início foi de 11.6 anos. Suas características gerais estão descritas na Tabela 17 e suas

características neurofisiológicas estão descritas na Tabela 18. O seguimento médio desses pacientes foi de quatro anos. Vinte e sete por cento desses pacientes tiveram um início de doença agudo, similar à síndrome de Guillain Barré, e 73% desses pacientes tiveram uma doença com surtos, recorrente. Três pacientes apresentaram um envolvimento grave de fibras grossas sensitivas, com ataxia sensitiva e presença do Sinal de Romberg. A maioria dos pacientes apresentou arreflexia generalizada, exceto o “paciente 4”, que apresentava somente arreflexia aquileana, devido a uma malformação craniocervical e da artéria basilar (ectasia basilar), com uma síndrome compressiva bulbar/cervical alta e sinais de primeiro neurônio. Todos apresentaram fraqueza proximal com um padrão não-comprimento-dependente, e somente 2 (“pacientes 4 e 6”) apresentaram fraqueza assimétrica. Não houve correlação entre a forma de início (agudo/insidioso), o curso (progressivo/recorrente) e a Escala de Rankin Modificada (ERM). Oito pacientes realizaram biópsia de nervo, sendo 62.5% delas sugestiva de PDIC, devido à presença de redução na densidade de fibras mielínicas, desmielinização segmentar, edema subperineural, infiltrado inflamatório mononuclear e “bulbos de cebola”. O paciente “número 1” abandonou o tratamento, não sendo possível se avaliar sua resposta a terapêutica/prognóstico. Todos pacientes preencheram os critérios da IWC (International Workshop Criteria of Childhood CIDP) para PDIC. Nenhum paciente era portador de paraproteinemia.

Embora todos tenham apresentado resposta a terapia, necessário para o paciente ser incluso nesse grupo, aproximadamente 83% dos pacientes tratados com corticosteróides, 66% dos pacientes tratados com IgEV e os dois pacientes submetidos a plasmaférese (100%) tiveram uma ótima resposta terapêutica.

Tabela 17. Características clínicas dos pacientes com PDIC.

Pac.	Idade de início	S	Sintomas sensitivos	Início/curso	NC	LCR (prot.)**	Biópsia	Resposta ao Tratamento	ERM após tto	Outros dados bastante relevantes
1	11	F	Não	Subag (4m), recorrente	Normais	125mg%	Axonal	Ig: Parcial Cort: ?	4	Abandonou tratamento
2	9	M	Não	Agud (15d), recorrente	VII bilateral	57mg%	Não realizou	Cort: Ótima	1	Pés cavos.
3	15	M	Sim	Subag (2m), recorrente	Normais	180mg%	Típica PDIC	Cort: Ótima	0	-
4	15	F	Sim	Subag (4m), recorrente	VII, IX, X bilateral	Não fez ***	Não realizou	Cort: Ótima	1 *	DA + Sínd. pontobulbar
5	15	F	Sim	Lentamente progressiva	IX/X	Não fez	Típica PDIC	Plasmaférese : Ótima	2	-
6	4	F	Sim	Agud (17d), recorrente	Normais	68mg%	Típica PDIC	Ig: Ótima	2	-
7	14	M	Sim	Subag (45 d) recorrente	VII, IX, X bilateral	360mg%	Axonal	Cort: Ótima	1	-
8	12	M	Sim	Agud (6 d), recorrente	Normais	52mg%	Mielín, sem BC	Cort: Boa	2	Pés cavos, mão garra
9	14	M	Sim	Subag (40 d) recorrente	Normais	84mg%	Axonal	Plasmaférese : Ótima	1	-
10	17	F	Sim	Subag (2m), recorrente	VII, IX, X bilater, I E	44mg%	Mielín., sem BC	Cort: Ótima	1	-
11	2	M	Não	Lentamente progressivo	VII bilateral	Normal	Não fez	Ig: Ótima Cort: Iniciou	2	Anóxia neonatal, RDNPM

*óbito após meses sem causa esclarecida; **Proteína normal no LCR = < 40mg%.***contra-indicado. Agud – agudo; Assimétr – assimétrica; BC – Bloqueio de Condução; Comp – comprimento; Cort – Corticóide; DA – Doença de Addison; Dif. – dificuldade; ERM – Escala de Rankin Modificada; Ig – Imunoglobulina; LCR – Líquido Cefaloraquidiano; NC – Nervos cranianos; Pac – paciente; PDIC – Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica; tto - tratamento ROT – Reflexos osteotendíneos; S – sexo; Subag – subagudo.

Tabela 18. Características eletrofisiológicas dos pacientes com PDIC.

ENMG Paciente (número)	Reduzida VC*	Bloqueio de condução*	Dispersão temporal*	Latência distal prolongada *	Ondas F prolongadas*	Preservação dos PANS em membros inferiores*
1	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
2	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
3	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não
4	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
5	-	-	-	-	-	-
6	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não
7	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não
8	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
9	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
10	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não
11	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não

*: Valores de referência de retirados de NEVO et al, 2002. ENMG – Eletro-neuromiografia; PANS: Potenciais de ação de nervos sensitivos; VC – velocidade de condução;

4. NEUROPATIA INDETERMINADA

Restaram neste grupo um total de 14 pacientes, todos sem história familiar de quadro semelhante ou de consangüinidade, pertencentes a 1 dos 4 possíveis critérios de inclusão pré-determinados.

Desses pacientes, 8 tinham um quadro eletrofisiológico bastante sugestivo de PDIC (5 preenchendo os critérios da IWC), porém não tiveram qualquer resposta a múltiplas formas de tratamento, incluindo corticoterapia, IgEV e, em alguns pacientes, Azatioprina e Ciclofosfamida. A idade média de início da neuropatia foi de 3 anos, sendo que em 4 o quadro se iniciou no primeiro ano de vida. Nenhum apresentava fraqueza assimétrica ou alterações em nervos cranianos. Todos eram brancos e na maioria realizou-se exame eletrofisiológico dos pais, todos normais. Nos pacientes “2, 6 e 7”, em que o LCR foi analisado, a proteinorraquia mostrou-se normal. As características clínicas gerais e dos exames eletrofisiológicos desses pacientes podem ser vistas nas Tabelas 19 e 20. Todos foram testados para duplicação, com resultado negativo. Quatro pacientes tiveram seqüenciados os genes PMP22, P0, Conexina 32, EGR2 e LITAF, também com resultados negativos.

Os outros 6 pacientes preencheram um dos outros critérios de inclusão nesse grupo. O primeiro recebeu o diagnóstico de neuropatia desmielinizante motora, com reduzida VC, acentuada dispersão temporal, porém sem bloqueio de condução, a qual se mostrou progressiva, não respondendo a múltiplas formas de terapia. Sua doença se iniciou aos 5 anos, com marcha digitígrada. Posteriormente, ao longo dos anos, desenvolveu fraqueza muscular distal e epilepsia. Apresentava ainda escoliose e um leve tremor postural em membros superiores. Não tinha alterações sensitivas, cognitivas, a história familiar era negativa para doenças semelhantes e não havia consanguinidade.

A segunda apresentava uma ENMG compatível com neuropatia sensitivo motora levemente assimétrica, com alguns achados sugestivos de lesão primariamente

desmielinizante, porém sem latências distais prolongadas, dispersão temporal ou bloqueio de condução, não preenchendo os critérios da IWC para PDIC. Sua biópsia de nervo foi compatível com uma neuropatia crônica axonal inativa. Seu quadro se iniciou com dor e deformidade progressiva no pé esquerdo aos 10 anos, seguindo-se após meses de quadro semelhante no membro contralateral. Não apresentava queixas sensitivas ou nos membros superiores e os ROT proximais eram preservados, com aquileu ausente. Realizou tratamento empírico com Metilprednisolona em pulsos mensais por 6 meses e após Metilprednisolona associada a IgEV por mais 6 meses, sem boa resposta. Na realidade, sua neuropatia foi piorando lenta, mas progressivamente, e após 1 ano já se observava ao exame leve fraqueza muscular distal nos membros superiores.

O terceiro apresentava uma ENMG compatível com neuropatia sensitivo motora levemente simétrica, de forte predomínio motor, predominantemente axonal, porém com leves reduções nas velocidades de condução em vários nervos motores estudados, provavelmente associado aos potenciais motores de amplitude muito reduzida/perda de fibras rápidas. Não havia latências distais prolongadas, dispersão temporal ou bloqueio de condução, não preenchendo os critérios da IWC para PDIC. Não realizou biópsia de nervo. Seu quadro se iniciou com quedas freqüentes aos 4 anos, seguindo-se uma atrofia e fraqueza progressivos distal. Aos 13 anos apresentava cifoescoliose e garra mista bilateral. Tinha queixas de parestesias nos pés os ROT estavam ausentes. Realizou tratamento empírico com Metilprednisolona em pulsos mensais por 5 meses e após IgEV por mais 6 meses, sem melhora significativa. Acompanhado por 14 anos observou-se uma aparente piora muito lentamente progressiva.

Na quarta paciente a ENMG evidenciou uma neuropatia sensitivo motora axonal com assimetria importante em membros inferiores, porém a biópsia de nervo foi compatível com uma neuropatia desmielinizante, parcialmente hipertrófica, com bulbos de cebola, sem

infiltrado inflamatório. A doença iniciou-se aos 5 anos com deformidade nos pés e dor em panturrilhas, seguindo-se de tropeços freqüentes. Ao exame era evidente uma tetraparesia flácida distal, levemente assimétrica, e hipoestesia dolorosa até tornozelos. Os ROT proximais eram preservados, com aquileu ausente. Exame das demais modalidades sensitivas e restante do exame neurológico sem alterações significativas. Embora submetida a tratamento empírico com IgEV devido aos achados da biópsia, não houve resposta, havendo uma piora lentamente progressiva. A ENMG dos pais era normal e não havia consanguinidade.

No quinto paciente, ao ser avaliado, com 11 anos, a ENMG evidenciava uma polineuropatia sensitivo motora muito grave, com todos potenciais distais ausentes. O estudo de condução proximal evidenciou latências levemente prolongadas, e o estudo da face foi normal. A biópsia de nervo evidenciou uma neuropatia predominantemente desmielinizante, e a histometria uma neuropatia axonal gravíssima, predominando lesões de fibras de elevado calibre. Assim, não foi possível uma classificação do tipo de neuropatia. O quadro clínico desse paciente se iniciou aos 4 anos, com deformidade nas pernas. Seguiu-se quedas freqüentes e, posteriormente, dificuldades com as mãos. Houve piora progressiva, sendo que na data de avaliação o paciente tinha uma marcha escarvante com garra ulnar bilateral, sendo dependente para alguns auto-cuidados, como vestir-se. Ao exame observava-se uma tetraparesia flácida severa com força grau 0 distal, em mãos e pés, e grau 4/4+ proximal, e hipoestesia envolvendo todas modalidades sensitivas em gradiente até joelhos e terço distal dos antebraços. Havia hipoestesia tricipital e bicipital, com demais ROT ausentes. Não havia outras alterações significativas no exame neurológico ou sistêmico. Foi submetido a tratamento empírico com Metilprednisolona em pulsos mensais por 6 meses e posteriormente com IgEV por 1 ano, mas não houve melhora. Não tinha alterações cognitivas, a história familiar era negativa para doenças semelhantes e não havia consanguinidade.

No sexto paciente incluso nesse grupo a ENMG revelava uma neuropatia sensitivo motora desmielinizante com redução das VC em sítios de compressão, de forma mais acentuada nos cotovelos, sugestiva então de um quadro de HNPP. No entanto, o teste para a detecção da deleção da região 17p11.2-p12 foi negativo e 2 biópsias de nervo realizadas, do ramo cutâneo dorsal do ulnar e biópsia de epineuro do nervo ulnar no cotovelo, não revelaram a presença de tomáculas ou de sinais de Hanseníase, embora sugestivas de uma neuropatia predominantemente desmielinizante. Esse paciente iniciou aos 12 anos com dor nas articulações interfalangeanas e garra mista bilateral, predominantemente ulnar. Ao exame apresentava, além da garra mista, hipoestesia na face medial do braço e antebraço esquerdos e pés planos. Os ROT estavam preservados, assim como a força nos demais segmentos. Era evidente, ainda, dismorfismos e outros problemas sistêmicos como ausência de lobos das orelhas, hipertelorismo, aranodactilia, fimose, estenose subglótica da laringe (operado), malformações cardíacas (insuficiência aórtica, inversão do septo atrial e dilatação da artéria pulmonar), astigmatismo e hipoacusia bilateral. Em virtude de suas queixas terem vindo associadas a dor articular e da lesão mais acentuada de nervos ulnares, mesmo na ausência de achados cutâneos e biópsias negativas, esse paciente chegou a fazer tratamento empírico para hanseníase, sem boa resposta, permanecendo uma piora lentamente progressiva. A história familiar era negativa para doenças semelhantes e não havia consanguinidade.

Tabela 19. Características dos pacientes com neuropatia indeterminada sugestiva de PDIC.

Pac.	Idade de início / seguimento (anos)	S	Sintoma inicial	Curso	Fraqueza Proximal (Não comp. Dep.)	Reflexos profundos	Biópsia	ERM	Outros dados relevantes
1	2 / 7	M	Distonia cervical	Progressivo / recorrente**	Não	Somente aquileu ausente	Axonal	3	Distonia Cervical; ataxia cerebelar; Leve retardo mental
2	6 / 8	M	Anormalidade na marcha	Progressivo	Não	Ausentes	NR	3	Anemia hemolítica
3	1 / 16	M	Anormalidade na marcha	Progressivo	Não	Ausentes	Axonal	5	Leve retardo mental, ataxia cerebelar grave.
4	1 / 7	M	Anormalidade na marcha	Progressivo	Não	Ausentes	Desmiel.	4	Não
5	6 / 10	F	Anormalidade na marcha	Progressivo	Não	+1 proximais (demais 0)	Desmiel.	3	Não
6	1 / 17	M	Anormalidade na marcha	Progressivo / recorrente	Não	Ausente em MIs	Desmiel.	3	Não
7	2 / 3	F	Anormalidade na marcha	Monofásico	Sim	Ausentes	Desmiel.	4	Não
8	9 / 12	F	Deformidades nos pés	Monofásico	Não	Somente aquileu ausente	Mista	3	Não

* Crônico: Mais de 1 mês.** Durante infecções sistêmicas/febre. Comp-dep – comprimento-dependente; Desmiel.- desmielinizante; MIs – membros inferiores; NR – não realizada; Pac – paciente; S – sexo.

Tabela 20. Características do estudo de condução dos pacientes com neuropatia indeterminada, sugestiva de PDIC.

ENMG (Paciente)	Lentificação na VC	BC	DT	Prolongamento na LD	OF prolongadas ou ausentes	Leve redução na VC, prolongamento na LD ou nas OF	Preenchem os critérios da IWC
1	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
2	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
3	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim (VC)	Sim
4	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim (LD)	Não
5	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
6	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim
7	Não	Sim***	Não	Não	Não	Sim (VC)	Não
8	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim (LD)	Não

Valores de referência de retirados de NEVO et al, 2002. **: Anormal VC, OF ou LD, em nervos com amplitude de, pelo menos 1.0 mV, mas sem preencher os critérios eletrofisiológicos da IWC (International Workshop Criteria of Childhood CIDP). ***: Nervo ulnar, em ambos cotovelos. BC – bloqueio de condução; DT – dispersão temporal; ENMG – Eletro-neuromiografia; LD – latência distal; OF – Ondas F; VC – velocidade de condução;

5. NEUROPATIA MISTA

Dois pacientes foram incluídos nesse grupo. Ambos apresentaram quadro clínico e neurofisiológico típico de uma neuropatia hereditária progressiva, porém com ocasional piora clínica súbita, quando se associavam aspectos eletrofisiológicos de uma neuropatia adquirida (PDIC), como dispersão temporal e bloqueio de condução. Havia melhora parcial desta piora episódica com terapia imune.

Um desses pacientes, filho único de um casamento consanguíneo, iniciou seu quadro aos 12 anos, com dor nos membros inferiores. Aos 14 anos apresentava dificuldade na marcha, em virtude de importante ataxia cerebelar e sensitiva. Ao exame físico eram evidentes pés

cavos e hipoacusia neurosensorial. O exame eletrofisiológico demonstrava uma polineuropatia desmielinizante com tendência a simetria nos membros superiores ($VC \pm 30$ m/s), porém com potenciais motores proximais dos nervos peroneiros e tibial direito dispersos (potencial distal de amplitude bastante acima da normalidade), VC variável (acima de 5 m/s) e com a presença de bloqueio de condução nos nervos peroneiros, bilateralmente, abaixo da cabeça da fíbula, e no nervo mediano esquerdo no antebraço. Os bloqueios respondiam com terapia imune, mas havia piora súbita da neuropatia com suspensão do corticóide. Realizou biópsia de nervo sural em outro serviço, a qual não tivemos acesso. Embora os pais fossem consangüíneos, teve os genes PMP22, P0, Conexina 32, LITAF e EGR2 sequenciados, todos normais.

O segundo paciente apresentou como primeira manifestação quedas freqüentes com 1 ano. Aos 9 anos seu pé esquerdo estava “torto” e havia deformidade na coluna vertebral (escoliose torácica). Ao exame, era evidente uma tetraparesia flácida grau 4 generalizada com hipotrofia global e mioedema bicipital. A ENMG evidenciava uma neuropatia desmielinizante ($VC \pm 10-20$ m/s) assimétrica com nervos ulnares apresentando potenciais motores proximais acentuadamente dispersos. A biópsia de nervo sugeriu uma neuropatia axonal, porém com alguns achados desmielinizantes, tais como leve a moderada redução de fibras mielínicas, e desmielinização e remielinização segmentar. Submetido a terapia imune, houve melhora parcial, porém nítida, de suas deficiências motoras, tais como interrupção das quedas, mesmo ao correr. O pai apresentava escoliose grave e atrofia em membros, mas não foi possível examiná-lo. Apesar do tratamento imunossupressor com pulsos mensais de Metilprednisolona e da melhora clínica inicial, a VC se manteve abaixo dos 20 m/s, tendo o quadro clínico e a amplitude dos PAMC piorado progressivamente.

DISCUSSÃO

1. A RESPEITO DOS ASPECTOS GERAIS

São raros os estudos epidemiológicos já realizados abordando as neuropatias periféricas como um todo em crianças e adolescentes, estando os mais relevantes sumarizados na Tabela 2. Os primeiros estudos datam da era pré-genética molecular e tiveram uma grande importância na descrição dos aspectos clínicos e epidemiológicos destas neuropatias, estabelecendo as bases para a sua sistematização. Relatos clínicos de polineuropatia, seja hereditária ou adquirida, ocorreram ainda no século 19, e baseavam-se na avaliação clínica e líquórica dos pacientes. Embora seja atribuído a Charcot e Marie, na França, e a Tooth, na Inglaterra, ambos em 1886, o primeiro relato da doença hoje denominada de Doença de Charcot-Marie-Tooth, há descrições prévias dessa doença. Em 1873, Eichhorst descreveu seis gerações de uma família com atrofia muscular peroneira. Nesse mesmo ano, Friedrich relatou outro caso de paciente com atrofia muscular peroneira (apud DYCK & LAMBERT, 1968), e em 1884, Ormerod descreveu 2 crianças com quadro semelhante (apud HARDING, 1995). O mesmo Eichhorst, em 1890, descreveu um caso de polineurite crônica recorrente, denominada por Dyck et al. (1982) posteriormente de PDIC, e Austin, em 1899, descreveu a primeira criança com esse diagnóstico (apud BURNS et al., 2003).

Até a primeira metade do século passado, os estudos diagnósticos das neuropatias periféricas baseavam-se na avaliação clínica, líquórica, biópsia e eletromiografia (BYERS & TAFT, 1957). A introdução dos estudos de condução dos nervos periféricos na prática clínica, ocorrido nas décadas de 1940 e 1950 (DAWSON & SCOTT, 1949), associada aos achados clínicos e morfológicos, permitiu a identificação de 3 grandes grupos de neuropatias, as neuropatias hereditárias sensitivo-motoras, as neuropatias hereditárias motoras e as neuropatias hereditárias sensitivo-autonômicas. Embora estes grupos pudessem ser identificados clinicamente, ficou claro que somente a neurofisiologia poderia identificar com

precisão o envolvimento das fibras sensitivas e/ou motoras, ainda que persista a dificuldade na caracterização do envolvimento das fibras finas.

No início de sua aplicação clínica, os estudos de condução visavam somente confirmar a presença ou não de alterações no sistema nervoso periférico, como nos estudos de GANSTORP, em 1968, e de TASKER e CHUTORIAM, em 1969. Posteriormente, no entanto, estes estudos permitiram a identificação de dois grandes grupos de neuropatia hereditária sensitivo-motora, um com redução na velocidade de condução e outro com preservação da velocidade de condução (GILLIAT & THOMAS, 1957; DYCK & LAMBERT, 1968a; THOMAS & CALNE, 1974; BUCHTHAL & BEHSE, 1977). Nessa época, DYCK e LAMBERT (1968a) definiram a Síndrome de Dejerine-Sottas (SDS), como sendo uma forma severa de neuropatia hipo/desmielinizante, com velocidades de condução muito reduzidas ($<10\text{m/s}$) ao estudo eletrofisiológico, e que se associa a atraso no desenvolvimento motor na infância.

Já na década de 80, Lewis e Sumner (1980) demonstraram que na PDIC a condução dos nervos periféricos era não uniforme, enquanto a condução nas neuropatias hereditárias era uniforme, o que permitiu a elaboração de critérios que permitiram um diagnóstico diferencial entre as neuropatias imunomediadas, passíveis de tratamento imunossupressor, das neuropatias hereditárias, não responsivas a tratamento imunossupressor. Embora estes conceitos continuem válidos, ao longo dos anos foi sendo demonstrado que nem todas as neuropatias se adequavam a este conceito (LEWIS et al., 2000), tendo-se identificado um grupo crescente de neuropatias hereditárias que apresentam condução não uniforme.

Harding e Thomas (1980) encontraram o valor limite de 38 m/s nos nervos mediano e ulnar como sendo o limite que permite distinguir as neuropatias hereditárias axonais das neuropatias hereditárias desmielinizantes, conceito ainda hoje válido, embora este valor não seja mais considerado de maneira rígida. Antes do trabalho de Harding e Thomas, no entanto,

alguns autores propunham a existência de 3 grupos de CMT, a forma hipertrófica, a forma intermediária e a forma axonal (MADRI et al., 1977). Embora este conceito não tenha sido valorizado, a identificação dos vários genes associados à CMT confirmou a existência de um grupo com redução intermediária da VC, decorrente de mutações em vários genes, tais como GJB1, DNM2, YARS, MPZ, NEFL e GDAP1 e outros ainda não identificados (NICHOLSON & MYERS, 2006; JORDANOVA et al., 2006).

Em 1982, Lewis e Sumner identificaram um novo grupo de neuropatias imunomediadas, atualmente conhecido como Síndrome de Lewis e Sumner ou MADSAM (“multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy”), cuja apresentação clínica não se fazia na forma de uma polirradiculoneuropatia, mas sim na forma de mononeuropatia múltipla sensitivo-motora, que apresentava a particularidade neurofisiológica de estar associada a bloqueio de condução que persistia na mesma topografia por longo período de tempo, às vezes por décadas (LEWIS et al., 1982). Parry e Clarck, em 1985, encontraram pacientes que apresentavam uma neuropatia muito semelhante à descrita anteriormente, mas que acometia somente fibras motoras, atualmente identificada como Neuropatia Motora Multifocal com Bloqueio Persistente de Condução (PARRY & CLARCK, 1985). Ainda dentro deste grupo, merecem destaque os pacientes com paraproteinemia que apresentam prolongamento desproporcional das latências distais e aqueles que apresentam neuropatia adquirida desmielinizante simétrica (KAKU et al., 1994; CAPASSO et al., 2001; TROJABORG et al., 1995).

Dyck et al. (1982) propuseram a existência de uma forma de CMT que respondia a tratamento imunossupressor. Embora a existência desta forma de CMT fosse sempre questionada, dados recentes indicam que elas realmente existem (DONAGHY et al., 2000; WATANABE et al., 2002). Adicionalmente, a coexistência de neuropatia hereditária com neuropatia imunomediada é um fato já bem determinado (GINSBERG et al., 2004).

Dessa forma, a introdução de novos conceitos fisiológicos e eletrofisiológicos do nervo periférico, tais como bloqueio de condução persistente e bloqueio de condução frequência-dependente (BOSTOCK e GRAFE, 1985; apud BROWN e WATSON, 2002; WATSON et al., 2006; LEWIS et al., 1982), os avanços dos conceitos imunológicos e a introdução dos novos conceitos e técnicas de genética molecular propiciaram a identificação e a caracterização de muitas neuropatias periféricas, que antes não eram individualmente reconhecidas.

No que se refere às faixas etárias mais jovens, a genética molecular contribuiu de maneira imensurável para que as neuropatias periféricas pudessem ser particularizadas e melhor identificadas. No entanto, há muito ainda a ser feito e desenvolvido. Se considerarmos as neuropatias hereditárias, estima-se que o número de genes será em torno de 50 a 100, tendo sido clonados até o momento cerca de 40 genes (www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations). Adicionalmente, somente recentemente as formas complexas passaram a ser estudadas.

As mudanças e os novos conceitos acima delineados, dentre outros, introduziram novas bases para a sistematização das neuropatias periféricas, ainda pouco consideradas no que se refere às neuropatias das crianças e dos adolescentes. Neste trabalho, buscamos estudar detalhadamente, clínica e eletrofisiologicamente, as crianças com neuropatia atendidas no HCFMRP-USP, levando em consideração as bases dos trabalhos prévios dedicados a esta faixa etária, mas também os novos conceitos acima delineados. Dentro de nossas limitações, realizamos os testes moleculares pertinentes ao quadro clínico e eletrofisiológico do paciente (SZIGETTI et al., 2006). No entanto, como já salientado por Ryan e Ouvrier (2005), é praticamente impossível para um único centro investigar todos os genótipos existentes. Tal dificuldade é ainda maior nos países em desenvolvimento.

Foram avaliadas 149 crianças e adolescentes encaminhados ao nosso serviço devido à presença de uma neuropatia periférica. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo

epidemiológico sobre neuropatias periféricas em crianças na América do Sul e um dos maiores estudos já realizados nessa faixa etária. Incluímos somente um paciente por família, buscando uma análise mais fidedigna da incidência de cada etiologia. Também excluimos os casos agudos, que na maioria das situações são de fácil diagnóstico: Síndrome de Guillain Barré, polineuropatia do paciente crítico e polineuropatias tóxicas (SHABO et al., 2007).

Na Tabela 21 estão descritos dados do atual estudo e a comparação com os demais estudos epidemiológicos já realizados. A grande maioria dos pacientes avaliados era portador de uma neuropatia hereditária crônica (77%), semelhante aos demais estudos, exceto o de Polat (2006), com 33%. O estudo de Polat visava descrever os achados eletrofisiológicos das neuropatias em crianças e não necessariamente a prevalência do tipo de neuropatia em uma região. Também se observa, nesse estudo, um número bastante acima do usual de neuropatias adquiridas, principalmente neuropatia associada ao DM, e um número muito reduzido de CMT. Outros estudos em que se observam um elevado número de pacientes com neuropatias adquiridas são o de Gamstorp (1968) e o de Kakarizou (2006). Enquanto no primeiro a pesquisa de neuropatia associada ao DM em um grande número de crianças assintomáticas é responsável pelo aumento no número de neuropatias adquiridas, no segundo o fato de estudarem-se apenas adolescentes aumentou a proporção de PDIC e, consequentemente, de neuropatias adquiridas. É interessante notar-se a elevada proporção de pacientes com neuropatia hereditária na série de Hagberg (90.9%, todos CMT), em 1981. Isso se deve ao fato de esse estudo desde o início visar o estudo das neuropatias hereditárias puras, tendo-se excluído as complexas.

Em relação à idade de início, chama a atenção o predomínio do início precoce. Em mais de 50% das crianças o início se deu com quatro ou menos anos de idade. Observa-se, entre os pacientes com neuropatia hereditária e indeterminada, uma idade de início mais precoce em relação aos pacientes com neuropatia adquirida, um dado já esperado, uma vez

que as doenças causadoras de neuropatias adquiridas são muito mais freqüentes na idade adulta. Esse dado é corroborado quando se separa as crianças (idade inferior a 13 anos) dos adolescentes (13 a 18 anos). Somente 5 crianças (4.2%), entre as 117 avaliadas no estudo, apresentaram neuropatia de origem adquirida. Por outro lado, dos 32 pacientes avaliados com o início de seu quadro na adolescência, 19 (59,3%) eram portadores de uma neuropatia hereditária e 13 (40,7%) de uma neuropatia adquirida, sendo 6 PDIC (18.7%). Nenhum paciente com neuropatia indeterminada teve o início do seu quadro após os 12 anos. Esses dados são semelhantes aos descritos por kakarizou et al. (2006), que ao avaliar 45 adolescentes encontrou em 20% dos pacientes PDIC. Achou, assim, uma proporção maior de neuropatias adquiridas nesta faixa etária, embora ainda bem menor que a proporção de neuropatias hereditárias.

Somente 23% dos pacientes em nosso estudo eram portadores de neuropatia complexa, número inferior a todos os demais estudos realizados (Tabela 21). Essa diferença pode resultar dos diferentes critérios de obtenção da amostragem de cada estudo, já que nós obtivemos nossa amostragem dos pacientes avaliados no nosso ambulatório de doenças neuromusculares e neurogenéticas, que não segue pacientes com doenças complexas. Além disso, pacientes em que a neuropatia não foi a manifestação inicial ou que era um achado menor no quadro clínico foram excluídos. Assim, pacientes com neuropatia em doenças complexas podem estar sub-representados no nosso estudo.

O número de pacientes com PDIC do nosso estudo foi semelhante aos dos demais estudos realizados (Tabela 21), excetuando-se o de Kakarizou et al., pelo fato desse estudo ser restrito a adolescentes. Dos estudos epidemiológicos descritos na Tabela 21, somente o de Shabo et al. realizou análise molecular. Os mesmos obtiveram diagnóstico molecular em 21 de 29 pacientes com CMT1 (72.4%), enquanto nossa proporção foi de 36 em 39 (92.3%).

Tabela 21. Comparação entre o atual estudo e os demais estudos epidemiológicos sobre neuropatia crônica.

Série	Número de pacientes (neuropatia crônica)	Neuropatia Adquirida	Neur. Hereditária (CMT/NHSA + Complexa)	CMT / NHSA	Neuropatias complexas*	Inflamatória (PDIC)	Doença sistêmica adquirida	Idiopática / Outras
Atual estudo	149	12.1%	77.2%	76.5%	23.5%	11 (7.4%)	7 (4.7%)	14/2
Gamstorp (1968)	40	32.5%	57.5%	56.5%	43.5%	27 (5%)	11 (27.5%)	4
Evans (1979)	44	13,6%	72.7%	37.5%	62.5%	1? (2.3%)	5 (11.3%)	6
Hagberg (1981)*	287	3.1%	90.9%	100%	-	9 (3.1%)	-(0%)	17
Hagberg (1983)	120	5%	85.8%	64%	36%	4 (3.3%)	2 (1.6%)	11
Ouvrier (1988)	125	10.4%	84.8%	58.5%	41.5%	11 (8.8%)	5 (4%)	5
Koul (2002)	45	11%	82%	51.3%	48.7%	5 (11%)	-(0%)	3
Polat (2006)	36	44.4%	33%	33.3%	66.6%	2 (5.5%)	14 (38.8%)	8
Kakarizou (2006)	45	24.4%	71.1%	68.7%	31.3%	9 (20%)	2 (4.4%)	2
Shabo (2007)	92	8%	68%	53.7%	46.3%	4 (4.6%)	0 (0%)	-

CMT – Doença de Charcot-Marie-Tooth; NHSA – Neuropatia Hereditária Sensitivo autonômica.

Essa grande diferença presumivelmente se deve ao fato de termos incluído um grupo intermediário no nosso estudo, o que resultou em um grupo de CMT1 mais homogêneo.

Não se observou diferença importante na incidência entre os sexos, assim como na maioria dos outros estudos (EVANS, 1979; HAGBERG & WESTERBERG, 1983; POLAT et al., 2006). Por outro lado, deve ser mencionado o fato de que embora 15% dos pacientes atendidos no nosso hospital tenham visualmente origem africana ou alguma linhagem africana (mulatos), somente 5 dos pacientes que avaliamos com neuropatia hereditária tinha essa origem (mulato ou preto). Vale frisar que o único paciente classificado em prontuário hospitalar como negro, nessa casuística, era portador de PDIC, enquanto 5% dos pacientes como um todo atendidos no HCFMRP-USP são classificados como negros. Esse achado é corroborado pelos estudos de Aiyesimoju et al., em 1984, que analisando uma população de 2,1 milhões de pacientes encontraram apenas três casos de CMT em uma população africana (ou seja, uma incidência de 1:700.000), e de Radhakrishnan et al., in 1987, que encontraram na população Líbia uma prevalência de CMT de 7.9:100.000, levantando-se a hipótese de algum fator protetor genético ou ambiental na população de origem africana.

2. A RESPEITO DAS NEUROPATIAS HEREDITÁRIAS

Assim como já descrito nos demais estudos epidemiológicos sobre neuropatias em crianças (Tabela 2), a maioria das crianças e adolescentes do nosso estudo portadores de neuropatia hereditária tiveram o diagnóstico de CMT. Embora a inclusão de um grupo de CMT intermediário na classificação seja uma posição controversa, a existência desse grupo já foi sugerida por Bradley e Madrid na década de 70 (BRADLEY et al., 1977; MADRID et al., 1977). Com a identificação dos genes responsáveis pelas neuropatias hereditárias, ficou claro que alguns genes ou que algumas mutações específicas em outros genes resultam em redução intermediária na VC e que este achado é comum para o gene ou para a mutação específica

(BERGOFFEN et al., 1993; HAHN et al., 1993; NICHOLSON & NASH, 1993; KENNERSON et al., 2001; DUBOURG et al., 2001). O estudo descritivo de Hahn et al. (1993) revelou que pacientes com CMT ligada ao sexo e mutações no gene GJB1 frequentemente apresentam valores intermediários de VC. Posteriormente foram descritos outros genes associados a valores intermediários de VC, tais como mutações específicas no gene MP0 (MASTAGLIA et al., 1999), mutações no gene DNM2 (ZUCHNER et al., 2005), frequentemente acompanhada de neutropenia e, finalmente, mutações no gene YARS (tyrosyl tRNA synthetase) (JORDANOVA et al., 2006). Embora não associado a um fenótipo de CMT, Verhoeven et. al, em 2003, relatou que mutações no gene ARHGEF10 estavam associadas a VC intermediárias e axônios com mielina anormalmente fina, porém sem correspondência clínica. Desta forma, tornou-se necessário considerar os pacientes com VC intermediária como um grupo à parte, o que certamente tem implicações na seleção dos testes moleculares e também resulta em importantes questões à respeito da função biológica destes genes na fibra nervosa normal e anormal (JORDANOVA et al., 2006; ZUCHNER et al., 2005; VERHOEVEN et al., 2003).

O presente estudo deixa clara a necessidade de se considerar este grupo. Nenhum paciente com CMT1A apresentou VC sobreposta ao do grupo intermediário. Por outro lado, todos pacientes com mutação no gene GJB1 apresentaram velocidades entre 30m/s e 40m/s. Devido a isso, fizemos a estratificação das neuropatias hereditárias inicialmente pela herança e, posteriormente, pela VC, de forma a obtermos grupos de pacientes que apresentassem maior probabilidade de suas doenças resultarem de grupos específicos de genes, o que facilita não só os diagnósticos clínicos, como também os testes moleculares a serem realizados (SZIGETI et al., 2006).

Assim, hoje há uma tendência em utilizar o termo CMTI para identificar famílias com CMT em que se observam indivíduos com VC intermediária ou famílias em que os indivíduos

não seguem um padrão de VC, ou seja, em que se observam indivíduos com neuropatia axonal e neuropatia desmielinizante (BOUCHE et al., 1983; ROSSI et al., 1985; MASTAGLIA et al., 1999; KENNERSON et al., 2001; SPEER et al., 2002; JORDANOVA et al., 2003; ZUCHNER et al., 2005; JORDANOVA et al., 2006). No entanto, devido ao fato de termos estudado somente um paciente por família, com o objetivo de tornar a ordem dos testes moleculares a serem realizados mais coerente (SZIGETTI et al., em 2006), classificamos os pacientes com VC entre 30m/s e 45m/s no grupo CMTI. Embora não haja um consenso sobre os valores de velocidades de condução a utilizar no grupo CMT intermediário, buscamos uma menor sobreposição com pacientes com CMT1 e CMT2, tornando esses grupos mais restritos.

Na nossa série (Tabela 11 e 22), assim como nas outras séries descritas na literatura (Tabelas 2, 7 e 22), entre os pacientes com CMT a forma mais freqüente foi CMT1 (50%). O único estudo que demonstrou dados diferentes foi o de Hagberg e Westerberg, de 1983, cujo grupo de pacientes mais freqüente foi o de CMT2. Em relação aos demais grupos observa-se no estudo de Hagberg e Lyon uma proporção de pacientes com CMT4 acima dos demais estudos. Seguiram-se no nosso estudo, porém em frequência bastante inferior, ARCMT2 (8.5%) e HNPP (8.5%). Entre os demais estudos descritos na Tabela 22 observa-se que somente no trabalho de Mersiyanova et al, em 2000, encontramos casos de HNPP, não descritos nos demais estudos. Isso se deve provavelmente a forma de obtenção da amostragem de cada estudo. Deve ser aqui lembrado que somente incluímos 1 paciente por família, o que tende a reduzir a incidência de casos autossômicos dominantes e aumentar a incidência dos casos recessivos e esporádicos.

Nota-se que em nenhum dos estudos epidemiológicos já realizados (Tabelas 2 e 7) os grupos de paciente com CMT foram definidos detalhadamente, com análise clínica, eletrofisiológica e molecular como no atual estudo. A maioria desses estudos visaram somente

a realização de testes moleculares em pacientes com CMT1 (Tabela 7), detalhar os pacientes que realizaram biópsia de nervo (OUVRIER & MCLEOD, 1988), ou descrever os grupos de pacientes que realizaram ENMG em um serviço terciário (SHABO et al., 2007). Assim, diferentemente do atual estudo, que obteve sua amostragem basicamente em um ambulatório de atendimento de um serviço terciário, os demais estudos não descrevem adequadamente os pacientes encontrados na clínica diária. Poucos estudos, conforme pode ser visto na Tabela 22, detalham a forma de herança, e em diversos pacientes nesses estudos estão faltando dados dos exames eletrofisiológicos para se definir as neuropatias em desmielinizantes ou axonais.

Em relação à idade de início, pacientes com CMT4 tendem a ter um início mais precoce (2.2 anos), enquanto os pacientes com HNPP e CMTI-X têm um início mais tardio em relação aos demais pacientes com CMT (15.1 e 14.6 anos, respectivamente), achados consistentes com os encontrados na literatura. Esses dados vão ao encontro dos descritos por Dubourg et al., em 2001, que encontrou em seus 93 pacientes com CMT-X uma média de idade de início de suas doenças de 15.4 anos nos homens e 18.7 anos nas mulheres, comprovando ser uma neuropatia com idade de início predominantemente na adolescência e nos adultos jovens. Também vão ao encontro do estudo de Plante-Bordeneuve e Said, em 2002, que descrevem que as formas recessivas de CMT têm um início mais precoce e tendem a ser mais graves que as formas dominantes. Da mesma forma, se sabe que a HNPP é uma neuropatia que geralmente se manifesta na segunda ou terceira décadas de vida, sendo rara na primeira década (GABREELS-FESTEN et al., 1992; LESCA et al., 2000; GOIKHMAN et al., 2003; ICHIKAWA & NEZU, 2005; BAYRAK et al., 2009).

Tabela 22. Estudos populacionais de pacientes com CMT.

		CMT1	CMT4	CMTDE	CMT2	ARCMT2	CMT2E	CMTID	ARCMTI	CMTIE	CMTIX	HNPP	Total	Outros dados
Atual estudo		41 50%	4 4.9%	1 1.3%	6 7.3%	7 8.5%	5 6.1%	1 1.3%	2 2.4%	6 7.3%	2 2.4%	7 8.5%	82 100%	Somente 1 paciente por família.
Hagberg & Lyon, 1981.		147 61%	34 14.1%	*	13 5.4%	47 - 19.5% (recessivos ou esporádicos)		*	*	*	*	-	241 100%	Incluiu ainda 20 casos de início congênito.
Hagberg & Westerberg, 1983		21 33.3%	10 - 15.9% (recessivos ou esporádicos)		27 42.9%	1 - 1.6% (recessivos ou esporádicos)		*	*	*	*	-	63 100%	Em 4 pacientes com quadro axonal não se obteve informações dos pais
Shabo et al., 2007		29 67%				14 33%		*	*	*	*	-	43 100%	Não estabeleceu forma de herança
Keckarevic-Markovic et al., 2009		68 73.1%				5 5.4%		*	*	*	9 9.6%	-	93 100%	Somente probandos. 11 casos indeterminados. 9 casos de herança ligada ao sexo, não necessariamente CMTI.
Mersilyanova et al., 2000		65 (AD ou ligado ao sexo) 37.3%	2 1.1%	22 12.7%	32 (não se estabeleceu herança)				*	*	*	3 1.7%	174 100%	Somente probandos. 34 pacientes não se definiu a forma de CMT e em 16 com CMTD não se definiu a herança.
Choi et al., 2004		28 49.1%				18 31.6%		*	*	*	*	-	57 100%	57 famílias (238 pacientes). Entre as 57 estão 4 com DDS. Não definido herança.

*Não incluiu esse grupo na estratificação; DDS - Doença de Dejerine-Sottas; CMT - Doença de Charcot-Marie-Tooth; CMTI - CMT desmielinizante dominante; CMT4 - CMT desmielinizante recessiva; CMTDE - CMT desmielinizante esporádica; CMT2 - CMT axonal dominante; ARCMT2 - CMT axonal recessiva; CMT2E - CMT axonal esporádica; CMTID - CMT intermediária dominante; ARCMTI - CMT intermediária recessiva; CMTIE - CMT intermediária esporádica; CMTIX - CMT intermediária ligada ao sexo; HNPP - Neuropatia hereditária com sensibilidade a pressão; CMTD - CMT desmielinizante; CMTI - CMT intermediária.

2.1 A RESPEITO DOS PACIENTES COM CMT1

Entre os 41 pacientes com CMT1, 39 realizaram teste molecular e 32 apresentaram duplicação na região 17p11.2-p12. Esse dado é muito relevante e demonstra que na nossa região pacientes com CMT1 (nesse caso, estratificado com $VC < 30m/s$) têm uma probabilidade superior a 82% de apresentar um teste molecular positivo para duplicação. Entre os demais estudos já descritos, embora não restritos a uma faixa etária, destacam-se os de Nelis et al. (1996) que encontraram em 70.7% (Europeu) dos seus pacientes com CMT1 duplicação na região 17p11, Ikegami et al. (1997) que encontraram em 31.2%, Silander et al. (1998) que encontraram em 52.4% (Finlândia), Merciyanova et al. (2000) que encontraram em 53.7% (Rússia), Mostacciuolo et al. (2001) que encontraram em 57.6% (Itália), Boerkoel et al. (2002) que encontraram em 56% (EUA), Marques Jr et al. (2005) que encontraram em 79% (Brasil), Song et al. (2006) que encontraram em 62.5% (China), Shabo et al. (2007) que encontraram em 48.3% (Holanda), Keckarevic-Markovic et al. (2009) que encontraram em 52.9% (Sérvia) e Choi et al. (2009) que encontraram em 53.5% (Coréia) de seus pacientes. Percebe-se que a porcentagem no nosso estudo é bastante superior a maioria dos demais estudos já descritos, sendo a mais provável razão para tal discrepância a utilização para ponto de corte de CMT1 de 30m/s. O fato de encontrarmos uma porcentagem maior corrobora o uso de um grupo intermediário, já que tornamos o teste para duplicação mais específico para um determinado grupo clínico-eletrofisiológico.

CMT1A – duplicação (CMT1A-dupl)

Assim como no nosso estudo (Tabela 12), nos demais estudos realizados que avaliaram a manifestação inicial da doença observa-se que a apresentação mais frequente foi de dificuldade na marcha, quedas ao correr ou deformidades nos pés (THOMAS et al., 1997; MARQUES JR et al, 2005). Um dos nossos pacientes apresentou hipotonia ao nascimento e

outro fraqueza nas mãos como manifestação inicial, incomuns em pacientes com CMT1A e já descritos no estudo de Marques Jr et al., em 2005.

É interessante o fato de todos os pacientes com CMT1A-dupl estudados neste trabalho terem apresentado na ENMG uma VC motora do nervo mediano $\leq 28\text{m/s}$, diferente dos estudos de Kaku et al., em 1993 ($\text{VC} \leq 43\text{m/s}$), Thomas et al., em 1997 ($\text{VC} \leq 34\text{m/s}$), Birouk et al., em 1997 ($\text{VC} \leq 33\text{m/s}$), Marques Jr et al., em 2005 ($\text{VC} \leq 35\text{m/s}$), Videler et al., em 2008, ($\text{VC} \leq 34.7\text{m/s}$) e Yiu et al., em 2008 ($\text{VC} \leq 32.9\text{m/s}$). Vale frisar que somente o estudo de Yiu et al., em 2008, foi restrito a crianças menores de 16 anos. Embora nesses estudos alguns pacientes tenham apresentado VC acima de 30m/s , esses foram infreqüentes, sendo, por exemplo, somente 4 dos 119 pacientes no estudo de Birouk et al (1997) . A VC média no estudo de condução motora do nervo mediano no nosso trabalho (16 m/s) também se mostrou discretamente inferior a descrita nos estudos de Hoogendijk et al, em 1994 (26m/s ; 20.5m/s ; 21.8m/s ; conforme a idade dos pacientes avaliados), Thomas et al., 1997 (19.9m/s), Birouk et al., em 1997 (20.2m/s), Marques Jr et al., em 2005 (18.9m/s), Padua et al., em 2008 (22.3m/s), Yiu et al., 2008 (18.7m/s), Videler et al., em 2008 (23.4m/s). A maioria dos pacientes apresentou VC entre 10m/s a 20m/s (79%), conforme pode ser observado na Tabela 13 (resultados). A possível razão para essas diferenças nos valores de VC em relação aos demais estudos é a inclusão nesse estudo de somente pacientes com doença de início precoce, que tendem a ter menores valores de VC.

Os principais estudos que realizaram uma correlação clínico-eletrofisiológica em pacientes com CMT1A-dupl são os de Hoogendijk et al., em 1994, de Birouk et al., em 1997, Krajewski et al., em 2000, e Hattori et al., em 2003.

Não encontramos uma clara relação entre a amplitude do PAMC do APB e a duração da doença ($p=0,13$), semelhante ao estudo de Birouk et al., em 1997 (p “não significativo”), e de Hattori et al., em 2003 (p “não significativo”). Isso se deve provavelmente ao processo

natural de reinervação, em que as poucas unidades motoras gigantes preservam a amplitude do PAMC mesmo em fases tardias da doença. Não obstante, com maior duração da doença ou maior amostragem a tendência natural é que essa relação exista, já que o quadro clínico habitual dessa neuropatia é de desnervação comprimento-dependente. Sendo assim, em fases tardias, mesmo com o processo de reinervação, à medida que se perdem unidades motoras, há uma queda na amplitude do PAMC. Essa relação foi descrita por Hoogendijk et al., em 1994, que encontrou uma relação inversa entre a amplitude do PAMC e GNDS (Global Neurological Disability Score; $p < 0.01$) e por Krajewski et al., em 2000, que encontrou uma relação entre a amplitude do PAMC e do potencial sensitivo e o grau de incapacidade. Mais recentemente, isso foi muito bem e detalhadamente demonstrado no estudo de Videler et al., em 2008. Nesse estudo demonstrou-se uma clara relação entre a destreza e função das mãos e o número de unidades motoras, a área do PAMC e a amplitude do PAMC.

Assim como no nosso estudo ($p < 0.04$), Birouk et al., em 1997, também observou uma relação direta entre VC e idade de início da doença ($p < 0.001$), ou seja, quanto menor a VC mais precoce o início da doença. No entanto, Krajewski et al., em 2000, não encontrou tal relação, referindo que a incapacidade nos pacientes com CMT1A-dupl se deve unicamente a lesão axonal, mais precisamente a perda de fibras sensitivas e de fibras motoras de grande calibre. Assim, encontrou relação entre o grau de incapacidade do paciente e a amplitude do PAMC, do potencial de ação sensitivo e com a estimativa do número de unidades motoras.

Semelhante aos estudos de Krajewski et al., em 2000, e Hattori et al., em 2003, não houve uma relação direta entre a VC e o CMTNS ou a amplitude do PAMC do APB. Birouk et al., em 1997, também não encontrou uma relação direta entre a VC e a amplitude do PAMC do APB. Por outro lado, Hoogendijk et al., em 1994, e Birouk et al., em 1997, encontraram uma relação inversa entre VC e grau de incapacidade (ambos $p < 0.001$). Hoogendijk et al., em 1994, deixa claro em seu estudo que a variável VC estava mais relacionada com o grau de

incapacidade do paciente que a amplitude do PAMC. Embora não significativo, os nossos pacientes com menores VC tiveram uma tendência a ter uma menor FM do APB. No entanto, devemos considerar o tamanho da nossa amostragem. Como os pacientes com menores VC tiveram um início de doença significativamente mais precoce e o CMTNS é relacionado à duração da doença, espera-se que pacientes com menores VC tenham, em idades semelhantes, um quadro clínico mais grave que pacientes com VC maiores, o que é corroborado pelos estudos supracitados de Hoogendijk et al. (1994) e Birouk et al. (1997). A importante relação demonstrada entre a duração da doença e o aumento no CMTNS é muito bem descrita por Berciano et al., em 2006, que relata os achados do acompanhamento de 3 gerações de pacientes com CMT1A e descreve dois pacientes que em idades avançadas apresentaram marcha em báculo devido a grave fraqueza e atrofia da musculatura proximal.

Observa-se que os dados de progressão do CMTNS do nosso estudo são semelhantes os descritos por Shy et al. (2008). Observamos uma progressão de 0.85 pontos no CMTNS por ano, para uma duração média de 14 anos de doença, enquanto no seu estudo de 8 anos Shy et al. observaram um aumento médio de 0.68/ano. Essa lenta progressão no CMTNS sugere que tratamentos que possivelmente tenham algum benefício em lentificar a progressão da doença, por exemplo a vitamina C (PASSAGE et al., 2004), exigirão um grande número de pacientes e um longo acompanhamento para que sejam adequadamente avaliados.

CMT1A – Mutação Ponto

Os únicos dois pacientes com CMT1A com mutação de ponto no gene PMP22 apresentaram a mutação *missense* Ser72Leu, com um quadro clínico compatível com DDS. Esses dados corroboram os descritos por Marques Jr et al. (1998) e Marques Jr et al. (2004) que sugeriram esse locus como sendo um “hot spot” para mutações de ponto no gene PMP22. Nesse último estudo (MARQUES JR et al., 2004) realizam uma revisão bibliográfica sobre mutações de ponto no gene PMP22, descrevem uma paciente com mutação de ponto Ser72

Leu e melhor definem o fenótipo associado a esta mutação, semelhante ao apresentado por nossa paciente (DDS). Assim, descrevem que pacientes com mutação de ponto no gene PMP22, em especial Ser72Leu, no mais das vezes, apresentam formas graves de CMT1A, DDS ou Neuropatia Hipomielinizante Congênita (NHC).

CMT1B

Ambas as pacientes com CMT1B apresentaram um fenótipo clássico de DDS, confirmando os estudos que sugerem ser essa apresentação a mais frequente nos casos de CMT1 associados a mutações no gene P0 (SHY et al., 2004; SHY, 2006; GRANDIS et al., 2008). Não se encontrou mutações nesse gene em pacientes com CMT1 “clássico”, resultado de certa forma esperado após o estudo de Shy et al. (2004), que de um grupo de 77 pacientes com CMT1B descrevem que 90% dos pacientes apresentavam um fenótipo de CMT2 ou DDS. É interessante o caso da paciente CMT3756, com pais primos em segundo grau e que inicialmente pensou-se ser um caso de CMT4. Isso indica ser importante a pesquisa de mutações nos genes P0 e PMP22, entre outros envolvidos em neuropatias com herança dominante, nos pacientes que aparentemente tem CMT4, conforme já sugerido por Tyson et al., em 1997. Outro dado interessante, já esperado para casos de DDS, é a evolução mais agressiva que nos pacientes com CMT1A, com um aumento médio no CMTNS de aproximadamente 1.5 pontos/ano. Nenhuma paciente apresentava envolvimento ocular ou auditivo. A ausência de história familiar é um fato comum em mutações nesse gene, conforme descrito por Shy, em 2006, onde aproximadamente 50% dos pacientes não apresentaram história familiar. Ambas pacientes apresentaram mutações já descritas previamente, com fenótipos clínicos semelhantes aos descritos para esse genótipo (LEE et al., 2005).

2.2 A RESPEITO DOS PACIENTES COM CMT4

Os pacientes com CMT4 tiveram um início de doença mais precoce e uma doença de evolução mais agressiva que os pacientes com CMT1A, ratificando os estudos Parman et al., de 2004, e Ouvrier et al., de 2007. Esse dado é confirmado pela evolução de seus CMTNS, com média de piora de 1.49 pontos/ano, comparado a 0.8 pontos/ano dos pacientes com CMT1A. Também corroborando outros estudos, vários desses nossos pacientes apresentaram discretas alterações em outros sistemas.

Embora a herança seja presumivelmente recessiva, realizou-se os testes moleculares disponíveis em nosso serviço para neuropatias desmielinizantes, assim como no estudo de Tyson et al. (1997), em que se realizou sequenciamento dos genes P0 e PMP22 em pacientes com neuropatias desmielinizantes de início precoce, independente da herança. É interessante o fato de que um dos pacientes com CMT1B apresentava pais primos em 2º grau. Esse paciente, inicialmente, pensou-se ser um caso de CMT4.

2.3 A RESPEITO DOS PACIENTES COM CMT2

Assim como no trabalho de Verhoeven et al., de 2006, um terço (dois) de nossos pacientes com CMT2 apresentaram mutação no gene da MFN2 (CMT2A). O paciente com CMT2A CMT50 apresentava retardo mental leve, incomum em mutações nesse gene e não descrito na maioria dos estudos recentes sobre mutações nesse gene (VERHOEVEN et al., 2006; CHUNG et al., 2006; BROCKMANN et al., 2008). Um quadro semelhante de deficiência cognitiva foi descrito recentemente em uma família com CMT2A por Del Bo et al., em 2008. Infelizmente o nosso paciente não realizou exame de imagem de encéfalo, já que são frequentes as alterações na RMN nesses pacientes (CHUNG et al., 2006; BROCKMANN et al., 2008). Nenhum dos nossos pacientes com CMT2A apresentava outros achados centrais como macrocefalia, esquizofrenia, parkinsonismo, sinais piramidais, surdez ou atrofia óptica, todos já associados a mutações nesse gene. Achados tipicamente desmielinizantes na biópsia

de nervo também foram relatados nos estudos de Verhoeven et al. (2006) e Brockmann et al. (2008). Não obstante, os achados de biópsia em pacientes com CMT2A foram descritos mais detalhadamente no estudo de Vallat et al., em 2008, o qual descreve que achados como o do paciente desse estudo, na presença de uma neuropatia axonal ao exame eletrofisiológico, são sugestivos de mutação nesse gene.

Os pacientes com CMT2 como um todo apresentaram uma evolução intermediária entre CMT1A e CMT4, com aumento médio no CMTNS de 1.06 ponto/ano. Observou-se, no entanto, um aumento médio de 2 pontos/ano nos pacientes com mutação na MFN2, sugerindo, embora seja a casuística muito pequena, uma evolução mais grave que os demais pacientes com CMT2 e que a maioria dos pacientes com CMT. Essa evolução agressiva, muitas vezes levando o paciente a ficar restrito a cadeira de rodas precocemente, é frequentemente encontrada em pacientes com mutação nesse gene com neuropatia de início precoce, ou seja, com idade $10 \leq$ anos (VERHOEVEN et al., 2006; CHUNG et al., 2006).

2.4 A RESPEITO DOS PACIENTES COM ARCMT2 E CMT2E

Entre os pacientes com ARCMT2 é interessante comentar o caso de uma paciente que tinha uma irmã com quadro típico de Neuronopatia Hereditária Motora Distal. Embora a presença de ambos os fenótipos (CMT e NHMD) na mesma família já tenha sido descrito em alguns casos isolados de famílias com CMT2, especialmente CMT2D (ANTONELLIS et al., 2003), em pacientes com neuropatia axonal de herança recessiva esse achado é muito raro. Relatos esporádicos de mutações no gene SMN1 causando um fenótipo de ARCMT2 foram relatados em 2003 por Bouhouche (BERNARD et al., 2006).

Não obstante descritos na literatura como geralmente apresentando uma evolução mais grave (BERNARD et al., 2006), os pacientes com ARCMT2 nesse estudo apresentaram uma

evolução semelhante aos pacientes com CMT2, com um aumento médio no CMTNS de 0.92 pontos/ano.

Nenhum paciente com CMT2E apresentou mutação no gene MFN2. Esse resultado não é surpreendente já que apenas 11% dos pacientes com CMT axonal em que se desconsidera a história familiar apresentam mutação nesse gene (VERHOEVEN et al., 2006). Os pacientes com CMT2E apresentaram uma evolução também semelhante aos pacientes com CMT2, com um aumento médio no CMTNS de 0.95 pontos ao ano.

2.5 A RESPEITO DO PACIENTE COM CMTID

A paciente CMT3091 caracterizava-se por apresentar uma mutação digênica, ou seja, a clássica duplicação encontrada no CMT1A (região 17p11.2-12) associada a mutação de ponto na Ser72Leu. Ao contrário dos casos associados a essa última mutação, comumente com fenótipos de DDS ou NHC, essa paciente apresentava um quadro muito benigno, com força muscular preservada e com evolução do CMTNS de 0.25 pontos/ano. Esse fato levanta a hipótese de que essas mutações estarem exercendo um efeito antagônico, ou seja, uma estar contrabalançando os efeitos deletérios da outra. Esse caso foi recentemente publicado (GOUVEA et al., 2009).

Há outros relatos de pacientes com CMT apresentando mutações digênicas (JEDRZEJOWSKA et al., 2008; HODAPP et al., 2006; AL-THIHLI et al., 2008; AZZEDINE et al., 2003), porém em todos eles essas mutações causaram um agravamento do fenótipo, diferente da paciente desse estudo.

2.6 A RESPEITO DOS PACIENTES COM ARCMTI E CMTIX

O paciente com ARCMTI CMT3629 apresentava dois irmãos com quadro semelhante, porém pai e 2 irmãs normais. Como não foi possível a realização dos exames clínico e

eletrofisiológico da mãe não foi possível afastar-se um quadro ligado ao sexo, não obstante o teste molecular negativo para mutações no gene GJB1. Huttner et al., em 2006, relatam a presença de heterogeneidade genética na CMTX, descrevendo que somente 51% das famílias com provável CMT ligada ao sexo apresentam mutação no gene GJB1. Kim et al., em 2007, evidenciaram que mutações no gene PRPS1, no locus Xq21.32-q24, leva a uma forma de CMT associada a perda auditiva neurosensorial e neuropatia óptica (CMTX5).

O outro paciente com ARCMTI, CMT114, tinha um quadro de espasticidade associado e, não obstante a herança recessiva, teve sequenciado os genes PMP22 e GJB1, com resultados negativos. Formas recessivas intermediárias e axonais foram descritas por CUESTA et al., em 2002, associadas a mutações no gene GDAP1, não testado nesse estudo.

Ambos pacientes com CMTIX apresentaram mutação no gene GJB1. Nenhum desses pacientes apresentou achados centrais significativos, frequentemente descritos em mutações nesse gene (PANAS et al., 1998; KLEOPA et al., 2006). O paciente CMT2586 teve como primeira manifestação fraqueza nas mãos e atrofia predominante na região tenar, achado característico dessa mutação, no mais das vezes em mulheres (DUBOURG et al., 2001). Em ambos a ENMG revelou um quadro uniforme de redução das VC, sem assimetrias, às vezes presente em pacientes com mutações nesse gene, também especialmente em mulheres (TABARAUD et al., 1999; GUTIERREZ et al., 2000; DUBOURG et al., 2001),.

Os pacientes com CMTIX apresentaram uma evolução do CMTNS de 0.86 pontos ao ano, semelhante aos pacientes com CMT1.

2.7 A RESPEITO DOS PACIENTES COM CMTIE

Entre os 6 pacientes com CMTIE, 1 apresentou mutação no gene LITAF. LITAF está classicamente associado a CMT1C, embora um caso de neuropatia axonal tenha sido associado a essa mutação (HOULDEN et al., 2006). O paciente CMT2664 apresentava um

quadro de evolução benigna, com uma evolução do CMTNS de 0.57 pontos/ano. Esse tipo benigno de evolução já foi relatado no estudo de LATOUR et al., em 2006, que avaliou 38 pacientes com CMT1C. Os potenciais proximais dispersos, presentes no nosso paciente, também já foram descritos em mutações nesse gene (BENNET et al., 2004). No estudo de BENNET, em 2004, vários pacientes apresentavam VC em níveis intermediários, enquanto no estudo de LATOUR et al., a grande maioria dos probandos com mutação apresentava uma VC menor que 25m/s. Assim, os achados do estudo de BENNET et al. e do nosso estudo não corroboram a sugestão de LATOUR et al. (2006) de pesquisa de mutações nesse gene especialmente em casos de CMT com VC abaixo de 25m/s. Nessa nossa casuística não encontramos nenhuma mutação nesse gene em pacientes com CMT1 (VC menor que 30m/s). A presença dessa mutação na nossa série de pacientes corrobora a suspeita de LATOUR et al. (2006) que sugere a região GLy112Ser como sendo um “hot-spot” para mutações nesse gene.

O paciente com polimorfismo no gene LITAF, CMT3494, apresentava um quadro de neuropatia com VC em níveis intermediários, porém assimétrica. Tinha achados centrais piramidais, o que resultou na preservação dos ROT, além de um atraso na fala. Também apresentava um quadro de evolução benigna do ponto de vista periférico (evolução do CMTNS de 0.25 pontos/ano). Assim, esse paciente apresentava um quadro de CMT com sinais piramidais ou NHSM5, originalmente descrito por Harding e Thomas, em 1984.

É importante frisar que os valores de VC utilizados na estratificação dos pacientes fizeram com que o paciente com mutação no gene LITAF fosse classificado no grupo intermediário e não no grupo CMT1, onde é classicamente denominado de CMT1C. Isto pode trazer certa confusão na denominação dos pacientes com mutação nesse gene. No entanto, essa situação é semelhante a dos pacientes com mutação no gene P0 e GJB1, nos quais também se observa uma grande variabilidade nos valores de VC. O fato de encontrarmos mutação nesse gene associado a níveis intermediários de VC reforça o seqüenciamento do

gene LITAF como um dos primeiros testes moleculares a ser realizados em pacientes com neuropatias associadas a esses níveis de VC, sejam de herança dominante ou em casos esporádicos.

2.8 A RESPEITO DOS PACIENTES COM HNPP

Embora HNPP seja raro em crianças, estando presente na literatura somente relatos de caso esporádicos (FELICE et al., 1999; GOIKMAN et al., 2003; ICHIKAWA et al., 2005), 7 pacientes dos 149 avaliados tiveram confirmados esse diagnóstico. É muito interessante se notar que 3 dos 7 pacientes avaliados tiveram como primeiro sintoma paresia de membro após traumas leves, que comumente não levam a sintomas importantes. Assim, é importante a suspeição de HNPP nessas situações. Nenhum dos nossos pacientes apresentava envolvimento associado de outros sistemas.

2.9 A RESPEITO DOS PACIENTES COM HSAN E NEUROPATIAS COMPLEXAS

Outros grupos inclusos entre as neuropatias hereditárias foram as HSAN e as neuropatias complexas. O grupo denominado por nós neuropatias complexas foi descrito por todos os estudos epidemiológicos prévios em crianças com as mais diferentes denominações. Em alguns desses pacientes foi possível se obter um diagnóstico exato, diferente da maioria dos estudos prévios. Embora muitos desses pacientes tivessem a neuropatia como manifestação inicial da doença, a maioria desenvolveu quadro central ou multissistêmico exuberante, que na maioria das vezes sobressaiu-se ao quadro periférico. A paciente com agenesia do corpo caloso apresentava dismorfismos faciais, escoliose grave, tetraespasticidade, RDNPM e uma neuropatia desmielinizante, sendo uma de suas hipóteses diagnósticas a Síndrome de Andermann.

Semelhante a relatos de casos já publicados (PANAS et al., 1992; SAID et al., 2005), alguns desses pacientes apresentaram um quadro inicial semelhante à CMT, como a paciente com MNGIE e ambos com AF, o que confundiu o diagnóstico inicial. Somente com o aparecimento de outras características clínicas de suas doenças o diagnóstico correto foi realizado.

3. A RESPEITO DAS NEUROPATIAS ADQUIRIDAS

Avaliaram-se, ao todo, 18 pacientes com neuropatia crônica adquirida de início na infância ou adolescência. No nosso estudo não foram encontrados casos de neuropatia tóxica, infiltrativa ou secundária a deficiência nutricional.

Embora DM seja uma doença relativamente frequente, neuropatia clinicamente evidente em crianças e adolescentes é rara. A maioria dos casos tem envolvimento subclínico, sendo detectada apenas no estudo eletrofisiológico (GANSTORP, 1968; BAO et al., 1999; apud OUVRIER et al., 2003; HOFFMAN et al., 1983). As duas crianças com neuropatia associada a DM tiveram diferentes quadros clínicos. A primeira apresentava um quadro típico de neuropatia de fibras finas, muito rara nessa faixa etária (apud OUVRIER et al., 2003). A segunda, portadora de uma neuropatia sensitivo-motora grave, apresentava freqüentes internações devido a descompensações clínicas do DM, não seguia o tratamento corretamente, apresentava outras complicações do DM (retinopatia) e outros distúrbios imunológicos associados (hipotireoidismo, SAAF), os quais podem ter predisposto ao surgimento dessa neuropatia.

Não obstante as mononeurites múltiplas serem infrequentes em crianças, encontra-se na literatura a descrição de vários casos isolados associados ao LES e à PAN (KAKARIZOU et al., 2006; HAREL et al., 2002; RYAN et al., 2003; CARLOTTI et al., 2004; ENGEL et al., 1995. Entre as doenças do colágeno, LES é a mais freqüentemente associada à neuropatia na

faixa etária pediátrica, porém encontramos somente uma criança com esse diagnóstico. Por outro lado, PAM é muito incomum na faixa etária pediátrica (O'NEIL, 2009). No caso da nossa paciente, além dos achados renais e da neuropatia periférica comumente presentes nessa doença, apresentava sintomas e exame de imagem com envolvimento central, fato não muito incomum nessa doença. Em estudo recente Zhang (2009) encontrou envolvimento do sistema nervoso em 36.6% de 93 pacientes com PAM, em sua grande maioria adultos ou idosos, no mais das vezes neuropatia periférica. Em 29.4% dos casos com envolvimento do sistema nervoso o quadro foi central, manifesto através de lesão cerebral multifocal e hemorragia subaracnóide, entre outros (ZHANG et al., 2009).

A neuropatia clinicamente manifesta associada à Hanseníase é muito rara em crianças (PRASAD, 1998; GOMES et al., 2005). A paciente descrita nesse estudo apresentava envolvimento clínico do sistema nervoso periférico, caracterizado por hipoestesia, achado incomum nesta faixa etária e descrito em 1.3% das crianças no estudo de Prasad, de 1998. Corroborando os estudos que descrevem dados sobre Hanseníase nessa faixa etária (PRASAD, 1998; GOMES et al., 2005), o quadro cutâneo de eritema nodoso de predomínio nos membros superiores tornou-se predominante e foi o responsável pela suspeição diagnóstica. A história familiar positiva - avô paterno com diagnóstico definido de MH - é muito freqüente na hanseníase de início precoce, e foi encontrada em todas as crianças no estudo de Prasad, em 1998.

A SLS é muito rara em crianças e adolescentes. Recentemente, Wakamoto et al. (2008) descreveu o primeiro caso de SLS em uma criança de 14 anos, portadora neuropatia fortemente assimétrica, manifesta por um "pé-caído" à esquerda. O exame eletroneuromiográfico não evidenciava bloqueio de condução, achado clássico da SLS. Teve ótima resposta a IgEV, sem recorrência dos sintomas durante o acompanhamento de 5 anos. Nossos pacientes com SLS apresentavam um quadro mais característico dessa doença, ambos

com múltiplos bloqueios de condução persistentes ao exame de ENMG. Enquanto um apresentou boa resposta a terapia com IgEV (não respondeu bem a corticóide), o outro, paciente mais jovem já descrito com essa doença até o momento, teve resposta apenas parcial com IgEV, e não teve resposta às demais formas de terapia. Realizou-se pela primeira vez um transplante de medula óssea autólogo em paciente com SLS, com resposta eletrofisiológica apenas transitória e retorno do quadro após 2 semanas. A evolução clínica desse paciente demonstra uma evolução grave de uma SLS, pouco descrita nos relatos prévios.

Um total de 27.3% dos nossos pacientes com PDIC tiveram um início agudo e a maioria dos pacientes na nossa série (72.7%) apresentaram evolução recorrente, achados similares aos estudos de Simmons et al., em 1997 (33 e 83.3%, respectivamente), Kyllerman et al., em 1999 (0 e 65%, respectivamente), e Nevo e Topaloglu, em 2002 (36 e 90.9%). Quatro pacientes (36%) ficaram restritos ao leito logo no início da doença, confirmando os dados de outros estudos em crianças que relatam uma apresentação frequentemente mais agressiva nessa faixa etária, mas uma melhor resposta ao tratamento (HATTORI et al., 2001; SIMMONS et al., 1997). É interessante nesse estudo o elevado número de pacientes com envolvimento de nervos cranianos (54.5%) e com ataxia sensitiva (27.3%), achados menos comumente descritos na literatura (5% e 0%, respectivamente) (HATTORI et al., 2001).

A maioria dos pacientes (88.9%) apresentou hiperproteinorraquia, similar ao estudo de Kyllerman, em 1999 (85%). Oito pacientes realizaram biópsia de nervo, 62.5% delas sugestivas de PDIC. Aproximadamente 83% dos pacientes tiveram uma resposta muito boa com corticóides e 66% com IgEV, achados semelhantes aos descritos na literatura e mais bem detalhados no estudo de revisão de Connolly et al., em 2001 (CONNOLLY, 2001; HATTORI et al., 1998; HATTORI et al., 2001; NEVO et al., 1996; NEVO & TOPALOGU, 2002; RYAN et al., 2000; SIMMONS et al., 1997). Os outros pacientes tiveram uma resposta

parcial (critérios de inclusão). Ambos pacientes tratados com plasmaférese responderam muito bem a terapia, achado similar ao descrito na revisão de Conolly et al., em 2001.

A única paciente que tinha manifestações centrais associadas apresentava uma malformação óssea craniana e vascular, justificando seu quadro clínico. Similar aos quadros de PDIC descritos na literatura, nenhum paciente apresentou paraproteinemia (NEVO & TOPALOGLU, 2002). Os critérios da IWC revisados (NEVO & TOPALOGLU, 2002) mais comumente preenchidos por nossos pacientes foram a lentificação na VC e ondas F prolongadas ou ausentes (100%), seguidos pela presença de dispersão temporal (90%). Sessenta por cento dos pacientes com PDIC apresentaram latências distais prolongadas e em somente 30% havia a presença de bloqueios de condução. A melhor preservação dos potenciais sensitivos nos membros inferiores, comparados aos dos membros superiores, demonstrou ser um critério pouco sensível para PDIC. Embora a maioria das séries não descrevam com detalhes os achados eletrofisiológicos, Hattori et al., em 1998, encontrou lentificação na VC em 100%, prolongamento das latências distais em 90%, excessiva dispersão temporal em 60% e bloqueio de condução em 60% dos seus pacientes.

Diferente de outros estudos, não houve correlação entre a idade, rapidez de início ou curso da doença e a Escala de Rankin Modificada (ERM). Embora a maioria de nossos pacientes tenha apresentado uma ERM final de 1 ou 2, 1 paciente enquadrou-se como ERM 4 ao final de seu tratamento e somente um apresentou melhora completa (ERM 0), diferente do estudo de Simmons, em 1997, que encontrou a ERM 0 em 83% e ERM 1 em 17% de seus pacientes.

4. A RESPEITO DAS NEUROPATIAS INDETERMINADAS

A maioria dos estudos traz esse grupo de pacientes denominados por nós de indeterminado. Entre os 14 pacientes inclusos nesse grupo, alguns merecem uma discussão a parte.

Oito desses pacientes compõe um grupo específico, que apresentaram ao exame eletroneuromiográfico aspectos característicos de uma neuropatia adquirida, porém nenhuma resposta ao tratamento clínico. Algumas características eletrofisiológicas de uma neuropatia adquirida já foram descritas em alguns tipos de neuropatias hereditárias, especialmente HNPP, CMTX e CMT1C (HOULDEN & REILLY, 2006; BENNET et al., 2004). Nossos pacientes apresentaram aspectos eletrofisiológicos característicos de uma neuropatia desmielinizante adquirida, a maioria preenchendo os critérios da IWC para PDIC. Esses pacientes foram seqüenciados para mutações nos genes PMP22, GJB1 e alguns para o gene LITAF, sem anormalidades. Chamam a atenção nesse grupo de pacientes o fato de nenhum ter história familiar positiva, o que é encontrado em quadros adquiridos e, por outro lado, a idade média de início precoce, a ausência de fraqueza proximal, as freqüentes manifestações centrais associadas, o curso monofásico e a ausência de infiltrado inflamatório na biópsia de nervo, achados característicos de neuropatias hereditárias. Se esses pacientes formam um novo grupo de neuropatias hereditárias nós ainda não sabemos, e somente um estudo detalhado desses pacientes e de outros com quadro semelhante poderá responder a essa pergunta.

Também foi relevante o quadro de um paciente que recebeu o diagnóstico de uma neuropatia desmielinizante motora, porém sem bloqueio de condução ou resposta a IgEV, característicos da neuropatia motora multifocal. Embora a neuropatia motora multifocal seja extremamente rara nessa faixa etária, em 2006 Moroni et al. descreveram um paciente com início aos 6 anos de idade.

Outro quadro interessante foi o da paciente que aos 12 anos foi consultar e apresentava aspectos eletrofisiológicos semelhantes aos encontrados na HNPP, com uma Síndrome do Cubital grave bilateral, que embora seqüenciada para HNPP e investigada e tratada empiricamente para a forma neural pura da Hanseníase, não teve diagnóstico fechado. Essa paciente levanta a possibilidade da existência de outra neuropatia hereditária com achados eletrofisiológicos semelhantes à HNPP, porém não relacionada ao gene PMP22.

5. A RESPEITO DAS NEUROPATIAS MISTAS

Nós também encontramos 2 pacientes portadores de uma neuropatia provavelmente mista, ou seja, com achados de uma neuropatia hereditária desmielinizante e de uma neuropatia adquirida inflamatória, com resposta parcial a terapia. O primeiro era filho de casamento consanguíneo e apresentava um quadro progressivo de uma neuropatia desmielinizante relativamente simétrica, porém com bloqueios de condução em ambos nervos peroneiros e mediano esquerdo, com resposta clínica (força muscular) e eletrofisiológica a terapia imune. O segundo tinha história familiar de caso semelhante (pai), era portador de uma neuropatia desmielinizante assimétrica, progressiva, porém com acentuações ocasionais, quando havia melhora a terapia imune. Nessas situações observava-se melhora das quedas ao solo e na capacidade de correr. Há alguns relatos de casos similares na literatura (GINSBERG et al., 2004; RAJABALLY et al., 2000) e o achado desses novos casos apenas reforça a recomendação de suspeição da presença de uma neuropatia adquirida associada sempre que um paciente com uma neuropatia de origem hereditária apresentar uma piora anormalmente rápida ou em “degraus”.

CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo possibilitaram as seguintes conclusões:

- 1- A maioria das neuropatias crônicas em crianças tem etiologia hereditária.
- 2- Entre as neuropatias hereditárias crônicas predomina a CMT, especialmente CMT1. Seguem-se em frequência decrescente ARCMT2, CMT2 e CMTIE.
- 3- A inclusão de um grupo de CMT intermediário fez com que a porcentagem de pacientes com CMT1 com teste molecular positivo para CMT1A (78%) fosse superior aos demais estudos descritos. Ambos pacientes com mutação no gene GJB1 foram incluídos nesse grupo.
- 4- Observou-se uma evolução mais agressiva nos pacientes com CMT2A, CMT4 e CMT1B.
- 5- Os pacientes com CMT1A, CMT intermediário (independente de herança) e os demais pacientes com CMT axonal apresentaram uma evolução mais benigna.
- 6- Um total de 83% dos pacientes com CMT1 apresentaram a clássica duplicação na região 17.11.2-p12 do gene PMP22.
- 7- Um terço dos pacientes com CMT2 apresentaram mutação no gene MFN2.
- 8- Ambos pacientes com CMTIX apresentaram mutação no gene GJB1 e um paciente com CMTIE apresentou mutação no gene LITAF.
- 9- Dois pacientes com DDS apresentaram mutação no gene MPZ (CMT1B) e outros dois pacientes com DDS apresentaram mutação ponto no gene PMP22 (Ser72Leu).
- 10- Menos de um terço das crianças portadoras de uma neuropatia complexa receberam um diagnóstico definitivo.

-
- 11- A mais frequente neuropatia crônica adquirida de início na infância e adolescência é a PDIC.
 - 12- Algumas crianças e adolescentes com PDIC e com a SLS podem apresentar uma evolução menos favorável que a geralmente descrita na literatura.
 - 13- Há um grupo de neuropatia desmielinizante assimétrica, com características eletrofisiológicas de PDIC, não responsiva a tratamento clínico.
 - 14- Entre os quadros clínicos incomuns destaca-se uma criança com evolução muito benigna e com uma mutação digênica (mutação ponto na Ser72 associado a clássica duplicação no gene PMP22).
 - 15- A prevalência das neuropatias crônicas em um centro de doença neuromuscular terciário, de uma forma geral, é semelhante à encontrada em países do hemisfério norte, ou seja, predominam as de origem hereditária. Nota-se a existência de exceções nos países em desenvolvimento, como no caso descrito da criança com neuropatia associada à hanseníase.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACKIL, A.A.; SHAHANI, B.T.; YOUNG, R.R. Sural nerve conduction studies and late responses in children undergoing hemodialysis. **Arch Phys Med Rehabil**, 62(10):487-91, 1981.

AIYESIMOJU, A.B.; OSUNTOKUN, B.O.; BADEMOSI, O.; ADEUJA, A.O.; Hereditary neurodegenerative disorders in Nigerian Africans. **Neurology**, 34(3):361-62, 1984.

ALBERS, J.W.; FINK, J.K. Porphyric neuropathy. **Muscle Nerve**, 4(30):410-22, 2004.

AL-THIHLI, K.; RUDKIN, T.; CARSON, N.; POULIN, C.; MELANÇON, S.; DER KALOUSTIAN, V.M. Compound Heterozygous Deletions of PMP22 Causing Severe Charcot-Marie-Tooth Disease of the Dejerine-Sottas Disease Phenotype. **American Journal of Medical Genetics Part A**, 146A:2412-2416, 2008.

ANDERSON, P.B.; YUEN, E.; PARKO, K.; SO, Y.T. Electrodiagnostic features of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. **Neurology**, 54:40-4, 2000.

ANTONELLIS, A.; ELLSWORTH, R.E.; SAMBUUGHIN, N; PULS, I.; ABEL, A.; LEE-LIN, S.Q.; JORDANOVA, A.; KREMENSKY, I.; CHRISTODOULOU, K.; MIDDLETON, L.T.; SIVAKUMAR, K.; IONASESCU, V.; FUNALOT, B.; VANCE, J.M.; GOLDFARB, L.G.; FISCHBECK, K.H.; GREEN, E.D. Glycyl tRNA synthetase mutations in Charcot-Marie-Tooth disease type 2D and distal spinal muscular atrophy typeV. **Am J Hum Genet**, 72:1293-1299, 2003.

ANTONINI, G.; LUCHETTI, A.; MASTRANGELO, M.; CIAMBRA, G.L.; DI NETTA, S.; TAIOLI, F.; FABRIZI, G.M.; IANNETTI, P. Early-onset hereditary neuropathy with liability to pressure palsy. *Neuropediatrics*, 38(1):50-4, 2007.

ATTARIAN, S.; AZULAY, J.P.; CHABROL, B.; ESCANDE-BEILLARD, N.; POUGET, J.; BOUCRAUT, J. Neonatal lower motor neuron syndrome associated with anti-GM1 IgG. *Neurology*, 63:379-81, 2004.

AZZEDINE, H.; RUBERG, M.; ENTE, D.; GILARDEAU, C.; PERIE, S.; WECHSLER, B.; , BRICE, A.; LEGUER, E.; DUBOURG, O. Variability of disease progression in a family with autosomal recessive CMT associated with a S194X and new R310Q mutation in the GDAP1 gene. *Neuromuscular Disorders*, 13:341-346, 2003.

BAYRAK, A.O.; BATTALOGLU, E.; TURKER, H.; BARIS, I.; OZTAS, G. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsy (HNPP) in childhood: a case study emphasizing the relevance of detailed electrophysiological examination for suspected HNPP in the first decade. *Brain Dev.*, 31(6):445-8, 2009.

BAO, X-H.; WONG, V.; WANG, Q.; LOW, L.C.K. Prevalence of peripheral neuropathy with insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatr Neurol*, 20:204-09, 1999.

BEASLEY WC. Instrumentation and equipment for quantitative muscle testing. *Arch Phys Med Rehabil*, 37(10):601-621, 1956.

BEASLEY WC. Quantitative muscle testing: principles and applications to research and clinical services. *Arch Phys Med Rehabil*, 42:398-425, 1961.

BEDLACK, R.S.; VU, T.; HAMMANS, S.; SPARR, S.A.; MYERS, B.; MORGENLANDER, J.; HIRANO, M. MNGIE neuropathy: Five cases mimicking chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*, 29:364-68, 2004.

BEHSE, F.; BUCHTHAL, F.; CARLSEN, F.; KNAPPEIS, G.G. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Electrophysiological and histopathological aspects. *Brain*, 95(4):777-94, 1972.

BENNETT, C.L.; SHIRK, A.J.; HUYNH, H.M.; STREET, V.A.; NELIS, E.; VAN MALDERGEM, L.; DE JONGHE, P.; JORDANOVA, A.; GUERGUELTCHEVA, V.; TOURNEV, I.; VAN DEN BERGH, P.; SEEMAN, P.; MAZANEC, R.; PROCHAZKA, T.; KREMENSKY, I.; HABERLOVA, J.; WEISS, M.D.; TIMMERMAN, V.; BIRD, T.D.; CHANCE, P.F. SIMPLE Mutation in Demyelinating Neuropathy and Distribution in Sciatic Nerve. *Ann Neurol*, 55:713-720, 2004.

BERCIANO, J.; GALLARDO, E.; GARCÍA, A.; INFANTE, J.; MATEO, I.; COMBARROS, O. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication with severe paresis of the proximal lower limb muscles: a long-term follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77(10):1169-76, 2006.

BERGOFFEN, J.; SCHERER, S.S.; WANG, S.; SCOTT, M.O.; BONE, L.J.; PAUL, D.L.; CHEN, K.; LENSCH, M.W.; CHANCE, P.F.; FISCHBECK, K.H. Connexin mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Science*, 262(5142):2039-2042, 1993.

BERNARD, R.; DE SANDRE-GIOVANNOLI, A.; DELAGUE, V.; LÉVI, N. Molecular Genetics of Autosomal-Recessive Axonal Charcot-Marie-Tooth Neuropathies. *NeuroMolecular Medicine*, 8:87-106, 2006.

BIROUK, N.; GOUIDER, R.; LE GUERN, E.; GUGENHEIM, M.; TARDIEU, S.; MAISONOBE, T.; LE FORESTIER, N.; AGID, Y.; BRICE, A.; BOUCHE, P. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A with 17p11.2 duplication. Clinical and electrophysiological phenotype study and factors influencing disease severity in 119 cases. *Brain*, 120:813-823, 1997.

BOERKOEL, C.F.; TAKASHIMA, H.; GARCIA, C.A.; OLNEY, R.K.; JOHNSON, J.; BERRY, K.; RUSSO, P.; KENNEDY, S.; TEEBI, A.S.; SCAVINA, M.; WILLIAMS, L.L.; MANCIAS, P.; BUTLER, I.J.; KRAJEWSKI, K.; SHY, M.; LUPSKI, J.R. Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies: mutation distribution and genotype-phenotype correlation. *Ann Neurol*, 51(2):190-201, 2002.

BORT, S.; NELIS, E.; TIMMERMAN, V.; SEVILLA, T.; CRUZ-MARTÍNEZ, A.; MARTÍNEZ, F.; MILLÁN, J.M.; ARPA, J.; VÍLCHEZ, J.J.; PRIETO, F.; VAN BROECKHOVEN, C.; PALAU, F. Mutational analysis of the MPZ, PMP22 and Cx32 genes in patients of Spanish ancestry with Charcot-Marie-Tooth disease and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Hum Genet.*, 99(6):746-54, 1997.

BOSTOCK, H.; GRAFE, P. Activity-dependent excitability changes in normal and demyelinated rat spinal root axons. *J Physiol*, 365:239-257, 1985.

BOUCHE, P.; GHERARDI, R.; CATHALA, H.P.; LHERMITTE, F.; CASTAIGNE, P. Peroneal muscular atrophy. Part 1. Clinical and electrophysiological study. *J. Neurol. Sci*, 61:389-399, 1983.

BOUHLAL, Y.; EL-EUCH-FAYECHE, G.; AMOURI, R.; HENTATI, F.; Distinct phenotypes within autosomal recessive ataxias not linked to already known loci. *Acta Myol*, 24(2):155-61, 2005.

BOUILLOT, S.; MARTIN-NÉGRIER, M.L.; VITAL, A.; FERRER, X.; LAGUENY, A.; VINCENT, D.; COQUET, D.M.; ORGOGOZO, J.M.; BLOCH, B.; VITA, C. Peripheral neuropathy associated with mitochondrial disorders: 8 cases and review of the literature. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 7:213-20, 2002.

BRADLEY, W.G.; MADRID, R.; DAVIS, C.J. The peroneal muscular atrophy syndrome. *J Neurol Sci*, 32:123-36, 1977.

BROCKMANN, K.; DREHA-KULACZEWSKI, S.; DECHENT, P.; BÖNNEMANN, C.; HELMS, G.; KYLLERMAN, M.; BRÜCK, W.; FRAHM, J.; HUEHNE, K.; GÄRTNER, J.; RAUTENSTRAUSS, B. Cerebral involvement in axonal Charcot-Marie-Tooth neuropathy caused by mitofusin2 mutations. *J Neurol*, 255(7):1049-58, 2008.

BROWN, W.F.; WATSON, B.V. Pathophysiology of conduction in peripheral neuropathies. In: Brown WF, Bolton CF, Aminoff MJ (eds). **Neuromuscular function and disease: basic, clinical, and electrodiagnostic aspects**. Philadelphia, WB Saunders, p.56–95, 2002.

BUCHTHAL, F. BEHSE, F. Peroneal muscular atrophy (PMA) and related disorders. I. Clinical manifestations as related to biopsy findings, nerve conduction and electromyography. **Brain**, 100: 41-66, 1977.

BURNS, T.M.; DYCK, P.J.; DARRAS, B.T.; JONES, H.R. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. In: Jones Jr HR, De Vivo DC, Darras BT (eds): **Neuromuscular disorders of infancy, childhood, and adolescence. A clinician's approach**. Philadelphia, Butterworth Heinemann, p.445-468, 2003.

BURNS, J.; BRAY, P.; CROSS, L.A.; NORTH, K.N.; RYAN, M.M.; OUVRIER, R.A. Hand involvement in children with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. **Neuromuscular Disorders**, 18: 970–973, 2008.

BYERS, R.K.; TAFT, L.T. Chronic multiple peripheral neuropathy in childhood. **Pediatrics**, 20(3):517-37, 1957.

CAI, F.; ZHANG, J. Study of nerve conduction and late response in normal Chinese infants, children and adults. **J Child Neurol**, 12:13-18, 1997.

CAI, Z.; BLUMBERGS, P.C.; CASH, K.; RICE, P.J.; MANAVIS, J.; SWIFT, J.; GHABRIEL, M.N.; THOMPSON, P.D. Paranodal pathology in Tangier disease with

remitting-relapsing multifocal neuropathy. *Journal of Clinical Neuroscience*, 13:492-97, 2006.

CAPASSO, M.; TORRIERI, F.; DI MUZIO, A.; DE ANGELIS, M.V.; LUGARESI, A.; UNCINI, A. Can electrophysiology differentiate polyneuropathy with anti-MAG/SGPG antibodies from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy? *Clinical Neurophysiology*, 113:346–353, 2002.

CARLOTTI, A.P.C.P.; FERRIANI, V.P.L.; CALDAS, C.T.; CERVI, M.C.; PILEGGI, G.; CARVALHO, C.; CARLOS DOS SANTOS, A.; CHANG, D. Polyarteritis nodosa with central nervous system involvement mimicking meningoencephalitis. *Pediatr Crit Care Med*, 5(3):286-8, 2004.

CHAN, J.C.; ENG, G. Long-term hemodialysis and nerve conduction in children. *Pediatr Res*, 13:591-93, 1979.

CHANCE, P.F.; ALDERSON, M.K.; LEPPIG, K.A.; LENSCH, M.W.; MATSUNAMI, M.; SMITH, B.; SWANSON, P.D.; ODELBURG, S.J.; DISTECHE, C.M.; BIRD, T.B. DNA deletion associated with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Cell*, 72:143–51, 1993.

CHARDON, L.; SASSOLAS, A.; DINGEON, B.; MICHEL-CALEMARD, L.; BOVIER-LAPIERRE, M.; MOULIN, P.; LACHAUX, A. Identification of two novel mutations and long-term follow-up in abetalipoproteinemia: a report of four cases. *Eur J Pediatr*, 168(8):983-9, 2009.

CHAUDHRY, V.; MOSER, H.W.; CORNBLATH, D.R. Nerve conduction studies in adrenomyeloneuropathy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 61:181-85, 1996.

CHOI, B.O.; LEE, M.S.; SHIN, S.H.; HWANG, J.H.; CHOI, K.G.; KIM, W.K.; SUNWOO, I.N.; KIM, N.K.; CHUNG, K.W. Mutational Analysis of PMP22, MPZ, GJB1, EGR2 and NEFL in Korean Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Patients. **Human Mutation**, 24(2):185-6, 2004.

CHU, C.C.; HUANG, C.C.; FANG, W.; CHU, N.S.; PANG, C.Y.; WEI, Y.H. Peripheral neuropathy in mitochondrial encephalomyopathies. **European Neurology**, 2(37):110-15, 1997.

CHUNG, K.W.; KIM, S.B.; PARK, K.D.; CHOI, K.G.; LEE, J.H.; EUN, H.W.; SUH, J.S.; HWANG, J.H.; KIM, W.K.; SEO, B.C.; KIM, S.H.; SON, I.H.; KIM, S.M.; SUNWOO, I.N.; AND CHOI, B.O. Early onset severe and late-onset mild Charcot-Marie-Tooth disease with mitofusin 2 (MFN2) mutations. **Brain**, 129:2103-2118, 2006.

CONNOLLY, A.M. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in childhood. **Pediatr Neurol**, 24:177-83, 2001.

CRONE, J.; MOSLINGER, D.; BODAMER, O.A.; SCHIMA, W.; HUBER, W.D.; HOLME, E.; STÖCKLER IPSIROGLU, S. Reversibility of cirrhotic regenerative liver nodules upon NTBC treatment in a child with tyrosinaemia type I. **Acta Paediatr.**, 92(5):625-8, 2003.

CUESTA, A.; PEDROLA, L.; SEVILLA, T.; GARCÍA-PLANELL, J.; CHUMILLAS, M.J.; MAYORDOMO, F.; LEGUERN, E.; MARIN, I.; VÍLCHEZ, J.J.; PALAU, F. The gene encoding ganglioside-induced differentiation-associated protein 1 is mutated in axonal Charcot-Marie-Tooth type 4A disease. *Nature Genetics*, 30, 22 – 25, 2001.

DAWSON, G.D.; SCOTT, J.W. The recording of nerve action potentials through skin in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 12:259-267, 1949.

DE BEAUFORT, C.E.; ANDRE, J.L.; HEIMANS, J.J.; VAN DER EERDEN, H.A.; VAN DIEMEN, N.G.; DUC, M.L.; PIERSON, M. Peripheral nerve function in children with end-stage renal failure. *Pediatr Nephrol*, 3(2):175-78, 1989.

DEL BO, R.; MOGGIO, M.; RANGO, M.; BONATO, S.; D'ANGELO, M.G.; GHEZZI, S.; AIROLDI, G.; BASSI, M.T.; GUGLIERI, M.; NAPOLI, L.; LAMPERTI, C.; CORTI, S.; FEDERICO, A.; BRESOLIN, N.; COMI, G.P. Mutated mitofusin 2 presents with intrafamilial variability and brain mitochondrial dysfunction. *Neurology*. 71(24):1959-66, 2008.

DELMONT, E.; AZULAY, J.P.; GIORGI, R.; ATTARIAN, S.; VERSCHUEREN, A.; UZENOT, D.; POUGET, J. Multifocal motor neuropathy with and without conduction block. A single entity? *Neurology*, 67:592–96, 2006.

DEMIR, E.; BOMONT, P.; ERDEM, S.; CAVALIER, L.; DEMIRCI, M.; KOSE, G.; MUFTUOGLU, S.; CAKAR, A.N.; TAN, E.; AYSUN, S.; TOPCU, M.; GUICHENEY, P.;

KOENIG, M.; TOPALOGLU, H. Giant axonal neuropathy: clinical and genetic study in six cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76:825–832, 2005.

DONAGHY, M.; SISODIYA, S.M.; KENNETT, R.; MCDONALD, B.; HAITES, N.; BELL, C. Steroid responsive polyneuropathy in a family with a novel myelin zero mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 69:799–805, 2000.

DOS SANTOS, L.H.; BRUCK, I.; ANTONIUK, S.A.; SANDRINI, R. Evaluation of sensorimotor polyneuropathy in children and adolescents with type I diabetes: associations with microalbuminuria and retinopathy. *Pediatr Diabetes*. 3(2):101-8, 2002.

DUBOURG, O.; TARDIEU, S.; BIROUK, N.; GOUIDER, R.; LÉGER, J.M.; MAISONOBE, T.; BRICE, A.; BOUCHE, P.; LE GUERN, E. Clinical, electrophysiological and molecular genetic characteristics of 93 patients with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain*, 124:1958–1967, 2001.

DUBOURG, O.; AZZEDINE, H.; VERNY, C.; DUROSIER, G.; BIROUK, N.; GOUIDER, R.; SALIH, M.; BOUHOUCHE, A.; THIAM, A.; GRID, D.; MAYER, M.; RUBERG, M.; TAZIR, M.; BRICE, A.; LE GUERN, E. Autosomal-recessive forms of Demyelinating Charcot-Marie-Tooth Disease. *NeuroMolecular Medicine*, 8:75-86, 2006.

DYCK, P.J.; LAMBERT, E.H. Lower Motor and Primary Sensory Neuron Diseases With Peroneal Muscular atrophy. *Arch Neurol*, 18:603-618, 1968a.

DYCK, P.J.; SWANSON, C.J.; LOW, P.A.; BARTLESON, J.D.; LAMBERT, E.H. Prednisone responsive hereditary motor and sensory neuropathy. *Mayo Clin Proc*, 57:239-246, 1982.

DYCK, P.J.; O'BRIEN, P.C.; OVIATT, K.F.; DINAPOLI, R.P.; DAUBE, J.R.; BARTLESON, J.D.; MOKRI, B.; SWIFT, T.; LOW, P.A.; WINDEBANK, A.J. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol.*, 11(2):136-41, 1982.

ELEFThERIOU, D.; DILLON, M.J.; BROGAN, P.A. Advances in childhood vasculitis. *Current Opinion in rheumatology*, 21:411-418, 2009.

ENGEL, D.G.; GOSPE, S.M.; TRACY, K.A.; ELLIS, W.G.; LIE, J.T. Fatal infantile polyarteritis nodosa with predominant central nervous system involvement. *Stroke*, 4(26):699-701, 1995.

EVANS, O.B. Polyneuropathy in Childhood. *Pediatrics*, 64:96-105, 1969.

FELICE, K.J.; LEICHER, C.R.; DIMARIO JR, F.J. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies in children. *Pediatr Neurol*, 21:818-21, 1999.

FENICHEL, G.M.; A criança hipotônica. In Fenichel (ed): *Neurologia pediátrica. Sinais e sintomas*. Revinter, p.163-217, 2000.

FISKERSTRAND, T.; KNAPPSKOG, P.; MAJEWSKI, J.; WANDERS, R.J.; BOMAN, H.; BINDOFF, L.A. A novel Refsum-like disorder that maps to chromosome 20. *Neurology*, 72(1):20-7, 2009.

FOGEL, B.L.; PERLMAN, S. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. *Lancet Neurol*, 6: 245-57, 2007.

GABREELS-FESTEN, A.A.W.M.; GABREELS, F.J.M.; JOOSTEN, E.M.G.; VINGERHOETS, H.M.; RENIER, W.O. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies in childhood. *Neuropediatrics*, 23:138-43, 1992.

GABREËLS-FESTEN, A.A.; HOOGENDIJK, J.E.; MEIJERINK, P.H.; GABREËLS, F.J.; BOLHUIS PA, VAN BEERSUM S, KULKENS T, NELIS E, JENNEKENS FG, DE VISSER M, VAN ENGELN BG, VAN BROECKHOVEN C, MARIMAN EC. Two divergent types of nerve pathology in patients with different P0 mutations in Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology*, 47(3):761-5, 1996.

GABREËLS-FESTEN, A.; GABREËLS, F. Congenital and early infantile neuropathies. In Jones Jr HR, De Vivo DC, Darras BT (eds): *Neuromuscular disorders of infancy, childhood, and adolescence. A clinician's approach*. Philadelphia, Butterworth Heinemann, p.361-388, 2003.

GANSTORP, I. Polyneuropathy in Childhood. *Acta Paediat Scand*, 57:230-238, 1968.

GARBINO, J.A.; URA, S.; BELONE, A.F.F.; MARCIANO, L.H.S.C.; FLEURY, R.N. Aspectos clínicos e diagnósticos da hanseníase primariamente neural. **Hansen. Int**, 29(2): 124-129, 2004.

GIBBS, T.C.; PAYAN, J.; BRETT, E.M.; LINDSTEDT, S.; HOLME, E.; CLAYTON, P.T. Peripheral neuropathy as the presenting feature of tyrosinaemia type I and effectively treated with an inhibitor of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 56(10):1129-32, 1993.

GILHUIS, H.J.; SCHELHAAS, H.J.; CRUYSEBERG, J.R.M.; ZWARTS, M.J. Demyelinating polyneuropathy in Leber hereditary optic neuropathy. **Neuromuscular Disorders**, 1-2, 2006.

GILLIAT, R.W.; THOMAS, P.K. Extreme slowing nerve conduction in peroneal muscular atrophy. **Annals of Physical Medicine**, 4:104-6, 1957.

GINSBERG, L.; MALIK, O.; KENTON, A.R.; SHARP, D.; MUDDLE, J.R.; DAVIS, M.B.; WINER, J.B.; ORRELL, RW, KING, R.H.M. Coexistent hereditary and inflammatory neuropathy. **Brain**, 127:193-202, 2004.

GOIKHMAN, I.; MEER, J.; ZELNIK, N. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies in infancy. **Pediatr Neurol**, 28:307-09, 2003.

GOMES, C.C.D.; PONTES, M.A.A.; GONÇALVES, H.S.; PENNA, G.O. Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes diagnosticados com hanseníase em um centro de referência na região nordeste do Brasil. **An. Bras Dermatol**, (80):suppl.3, 2005.

GOUVEA, S.P.; BORGHETTI, V.H.S.; BUENO, K.C.; GENARI, A.B.; LOURENÇO, C.M.; SOBREIRA, C.; BARREIRA, A.A.; MARQUES JR, W. Compound Charcot-Marie-Tooth disease may determine unusual and milder phenotypes. *Neurogenetics*, 2009.

GRANDIS, M.; VIGO, T.; PASSALACQUA, M.; JAIN, M.; SCAZZOLA, S.; LA PADULA, V.; BRUCAL, M.; BENVENUTO, F.; NOBBIO, L.; CADONI, A.; MANCARDI, G.L.; KAMHOLZ, J.; SHY, M.E.; SCHENONE, A. Different cellular and molecular mechanisms for early and late-onset myelin protein zero mutations. *Hum Mol Genet*, 17(13):1877-89, 2008.

GUTIERREZ, A.; ENGLAND, J.D.; SUMNER, A.J.; FERER, S.; WARNER, L.E.; LUPSKI, J.R.; GARCIA, C.A. Unusual electrophysiological findings in X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth disease. *Muscle Nerve*, 23(2):182-8, 2000.

HABERLANDT, E.; SCHOLL-BÜRGI, S.; NEUBERGER, J.; FELBER, S.; GOTWALD, T.; SAUTER, R.; ROSTASY, K.; KARALL, D.; KORINTHENBERG, R. Peripheral neuropathy as the sole initial finding in three children with infantile metachromatic leukodystrophy. *Eur J Paediatr Neurol*, 13(3):257-60, 2009.

HAGBERG, B.; LYON, G. Pooled European Series of Hereditary Peripheral Neuropathies in Infancy and Childhood. *Neuropediatrics*, 12: 9-17, 1981.

HAGBERG, B.; WESTERBERG, B. The nosology of General Peripheral Neuropathies in Swedish Children. *Develop Med Child Neurol*, 25:3-18, 1983.

HAHN, A.F. Hereditary motor and sensory neuropathy: HMSN type II (neuronal type) and X-linked HMSN [Review]. *Brain Pathol*, 3:147-55, 1993.

HARDING, A.E.; THOMAS, P.K. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain*, 103:259-80, 1980b.

HARDING, A.E.; THOMAS, P.K. Peroneal muscular atrophy with pyramidal features. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 47:168-172, 1984.

HARDING, A.E. From the syndrome of Charcot, Marie and Tooth to disorders of peripheral myelin proteins. *Brain*, 118:809-818, 1995.

HAREL, L.; MUKAMEL, M.; BRIK, R.; BLAU, H.; STRAUSSBERG, R. Peripheral neuropathy in pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatr Neurol*, 27:53-6, 2002.

HATTORI, N.; ICHIMURA, M.; AOKI, S.; NAGAMATSU, M.; YASUDA, T.; KUMAZAWA, K.; YAMAMOTO, K.; MITSUMA, T.; SOBUE, G. Clinicopathological features of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in childhood. *J Neurol Sci*, 154:66-71, 1998.

HATTORI, N.; MISU, K.; KOIKE, H.; ICHIMURA, M.; NAGAMATSU, M.; HIRAYAMA, M.; SOBUE, G. Age of onset influences clinical features of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Journal of the Neurological Sciences*, 184:57-63, 2001.

HATTORI, N.; YAMAMOTO, M.; YOSHIHARA, T.; KOIKE, H.; NAKAGAWA, M.; YOSHIKAWA, H.; OHNISHI, A.; HAYASAKA, K.; ONODERA, O.; BABA, M.; YASUDA, H.; SAITO, T.; NAKASHIMA, K.; KIRA, J.; KAJI, R.; OKA, N.; SOBUE, G.; STUDY GROUP FOR HEREDITARY NEUROPATHY IN JAPAN. Demyelinating and axonal features of Charcot Marie Tooth disease with mutations of myelin related proteins (PMP22, MPZ and Cx32): a clinicopathological study of 205 Japanese patients. *Brain*, 126:134-151, 2003.

HODAPP, J.A.; CARTER, G.T.; LIPE, H.P.; MICHELSON, S.J.; KRAFT, G.H.; BIRD, T.D. Double Trouble in Hereditary Neuropathy: Concomitant Mutations in the PMP-22 Gene and Another Gene Produce Novel Phenotypes. *Arch Neurol*, 63:112-117, 2006.

HOFFMAN, W.H.; HARTZ, Z.W.; FRANK, R.N. Correlates of delayed motor nerve conduction and retinopathy in juvenile-onset diabetes mellitus. *J Pediatr*, 102:351-356, 1983.

HOOGENDIJK, J.E.; DE VISSER, M.; BOLHUIS, P.A.; HART, A.A.M.; DE VISSER B.W.O. Hereditary motor and sensory neuropathy type 1: Clinical and neurographical features of the 17p duplication subtype. *Muscle Nerve*, 17:85-90, 1994.

HOROWITZ, S.H.; SPOLLEN, L.E.; YU, W. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsy: fulminant development with axonal loss during military training. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 75:1629–1631, 2004.

HOULDEN, H.; REILLY, M.M. Molecular Genetics of Autosomal-Dominant Demyelinating Charcot-Marie-Tooth Disease. **NeuroMolecular Medicine**, 8:43-62, 2006.

HUTTNER, I.G.; KENNERSON, M.L.; REDDEL, S.W.; RADOVANOVIC, D.; NICHOLSON G.A. Proof of genetic heterogeneity in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. **Neurology**, 67:2016–2021, 2006.

ICHIKAWA, K.; NEZU, A. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies in childhood: report of a case and a brief review. **Brain Development**, 27:152–4, 2005.

IKEGAMI, T.; IKEDA, H.; CHANCE, P.F.; KIYOSAWA, H.; YAMAMOTO, M.; SOBUE, G.; OHNISHI, A.; TACHI, N.; HAYASAKA, K. Facilitated diagnosis of CMT1A duplication in chromosome 17p11.2-12: analysis with a CMT1A-REP repeat probe and photostimulated luminescence imaging. **Hum Mutat**, 9:563-566, 1997.

JEDRZEJOWSKA, M; RYNIEWICZ, B.; KABZINSKA, D.; DRAC, HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ, I.; KOCHANSKI, A. A patient with both Charcot-Marie-Tooth disease (CMT 1A) and mild spinal muscular atrophy (SMA 3). **Neuromuscular Disorders**, 1-3, 2008.

JORDANOVA, A.; THOMAS, F.P.; GUERGUELTCHEVA, V.; TOURNEV, I.; GONDIM, F.A.; ISHPEKOVA, B.; DE VRIENDT, E.; JACOBS, A.; LITVINENKO, I.; IVANOVA, N.; BUZHOV, B.; DE JONGHE, P.; KREMENSKY, I.; TIMMERMAN, V. Dominant Intermediate Charcot-Marie-Tooth type C maps to chromosome 1p34-p35. *Am. J. Hum. Genet.*, 73:1423-1430, 2003b.

JORDANOVA, A.; IROBI, J.; THOMAS, F.P.; VAN DIJCK, P.; MEERSCHAERT, K.; DEWIL, M.; DIERICK, I.; JACOBS, A.; DE VRIENDT, E.; GUERGUELTCHEVA, V.; RAO, C.V.; TOURNEV, I.; GONDIM, F.A.; D'HOOGE, M.; VAN GERWEN, V.; CALLAERTS, P.; VAN DEN BOSCH, L.; TIMMERMANS, J.P.; ROBBERECHT, W.; GETTEMANS, J.; THEVELEIN, J.M.; DE JONGHE, P.; KREMENSKY, I.; TIMMERMAN, V. Disrupted function and axonal distribution of mutant tyrosyl-tRNA synthetase in dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Nat Genet.*, 38(2):197-202, 2006.

KAKU, D.A.; PARRY, G.J.; MALAMUT, R.; LUPSKI, J.R.; GARCIA, C.A. Nerve conduction studies in Charcot-Marie-Tooth polyneuropathy associated with a segmental duplication of chromosome 17. *Neurology*, 43:1806-1808, 1993.

KAKU, D.A.; ENGLAND, J.D.; SUMNER, A.J. Distal accentuation of conduction slowing in polyneuropathy associated with antibodies to myelin-associated glycoprotein and sulphated glucuronyl-paragloboside. *Brain*, 117:941-947, 1994.

KARARIZOU, E.; KARANDREAS, N.; DAVAKI, P.; DAVOU, R.; VASSILOPOULOS, D. Polyneuropathies in teenagers: A clinicopathological study of 45 cases. *Neuromuscular Disorders*, 16: 304–07, 2006.

KECKAREVIC-MARKOVIC, M.; MILIC-RASIC, V.; MLADENOVIC, J.; DACKOVIC, J.; KECMANOVIC, M.; KECKAREVIC, M.; SAVIC-PAVICEVIC, D.; ROMAC, S. Mutational analysis of GJB1, MPZ, PMP22, EGR2, and LITAF/SIMPLE in Serbian Charcot-Marie-Tooth patients. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 14:125-136, 2009.

KENNERSON, M.L.; ZHU, D.; GARDNER, R.J.; STOREY, E.; MERORY, J.; ROBERTSON, S.P.; NICHOLSON, G.A. Dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth neuropathy maps to chromosome 19p12-p13.2. *Am J Hum Genet*, 69(4):883-88, 2001.

KIM, H.J.; SOHN, K.; SHY, M.E.; KRAJEWSKI, K.M.; HWANG, M.; PARK, J.H.; JANG S.; WON, H.; CHOI, B.; HONG S.H., KIM, B.J.; SUH, Y.L., KI, C.S., LEE S., KIM, S.H.; KIM, J.W. Mutations in *PRPS1*, Which Encodes the Phosphoribosyl Pyrophosphate Synthetase Enzyme Critical for Nucleotide Biosynthesis, Cause Hereditary Peripheral Neuropathy with Hearing Loss and Optic Neuropathy (CMTX5). *Am. J. Hum. Genet.*, 81:552–558, 2007.

KIMURA, J. Electrodiagnosis in pediatric population. In Kimura, J (ed). *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice*. New York, Oxford, 22:586-596, 2000.

KLEOPA, K.A.; SCHERER, S.S. Molecular genetics of X-linked Charcot-Marie-Tooth Disease. *Neuromolecular Medicine*, 8:107-122, 2006.

KORN-LUBETZKI, I.; DOR-WOLLMAN, T.; SOFFER, D.; RAAS-ROTHSCHILD, A.; HURVITZ, H.; NEVO, Y. Early peripheral nervous system manifestations of infantile Krabbe disease. *Pediatr Neurol*, 28:115-18, 2003.

KOUL, R.; CHACKO, A.; JAVED, H.; AL-HANAI, K.; ZACHARIAH, M.; BULUSU, S.; RAO, T.V. A profile of childhood neuropathies at a University Hospital in Oman. *Saudi Medical Journal*, 23(4):450-56, 2002.

KRAJEWSKI, K.M.; LEWIS, R.A.; FUERST, D.R.; TURANSKY, C.; HINDERER, S.R.; GARBERN, J.; KAMHOLZ, J.; SHY, M.E. Neurological dysfunction and axonal degeneration in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Brain*, 123:1516-1527, 2000.

KYLLERMAN, M.; RISBERG, K.; BECKUNG, E. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in children: follow-up investigation and results of prednisone-azathioprine treatment. *European Journal of Paediatric Neurology*; 3:209-215, 1999.

LATOUR, P.; GONNAUD, P.M.; OLLAGNON, E.; CHAN, V.; PERELMAN, S.; STOJKOVIC, T.; STOLL, C.; VIAL, C.; ZIEGLER, F.; VANDENBERGHE, A.; MAIRE, I. SIMPLE mutation analysis in dominant demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease: three novel mutations. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 11:148-155, 2006.

LE BER I.; BOUSLAM N.; RIVAUD-PÉCHOUX S.; GUIMARÃES J.; BENOMAR A.; CHAMAYOU C.; GOIZET C.; MOREIRA M.; KLUR S.; YAHYAOU M.; AGID Y.; KOENIG M.; STEVANIN G.; BRICE A.; ALEXANDRA DURR A. Frequency and

phenotypic spectrum of ataxia with oculomotor apraxia 2: a clinical and genetic study in 18 patients. **Brain**, 127:759-767, 2004.

LE BER I.; MOREIRA M.; RIVAUD-PÉCHOUX S.; CHAMAYOU C.; OCHSNER F.; KUNTZER T.; TARDIEU M.; SAID G.; HABERT M.; DEMARQUAY G.; TANNIER C.; BEIS J.; BRICE A.; KOENIG M.; DURR A. Cerebellar ataxia with oculomotor apraxia type 1: clinical and genetic studies. **Brain** 126:2761-2772, 2003.

LEE Y.C.; SOONG, B.W.; LIN, K.P.; LEE, H.Y.; WU, Z.A.; KAO, K.P. Myelin protein zero gene mutations in Taiwanese patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1. **J. Neurol. Sci.**, 15;219(1-2):95-100, 2004.

LEE Y.C.; SOONG, B.W.; LIU, Y.T.; LIN, K.P.; KAO, K.P.; WU, Z.A. Median nerve motor conduction velocity is concordant with myelin protein zero gene mutation. **J Neurol**, 252: 151-155, 2005.

LESCA, G.; MEUNIER, S.; ZINE, A.; JEANNOEL, P.; LATOUR, P.; VANDENBERGHE, A. Hereditary neuropathy with tendency to pressure palsies (HNPP) in a child: clinical and biological diagnosis. A case report. **Arch Pediatr.**, 7(3):271-3, 2000.

LEWIS, R.A.; SUMNER, A.J.; BROWN, M.J.; ASBURY, A.K. Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. **Neurology**, 32:958-64, 1982.

LEWIS, R.A.; SUMNER, A.J. The electrodiagnostic distinctions between chronic familial and acquired demyelinating neuropathies. **Neurology**, 32:592-96, 1982.

LEWIS, R.A.; SUMNER, A.J.; SHY, M.E. Electrophysiological features of inherited demyelinating neuropathies: a reappraisal in the era of molecular diagnosis. *Muscle Nerve*, 23:1472–87, 2000.

LIMA, S.P.G. Doença de Charcot – Marie – Tooth, estratégia de investigação diagnóstica e análise mutacional dos genes PMP22, MPZ e Cx32. Tese (Doutorado – Programa de Pós-Graduação em Neurologia, Sub-área: Neurociências) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 2008.

LIN, C.S.; KRISHNAN, A.V.; LEE, M.J.; ZAGAMI, A.S.; YOU, H.L.; YANG, C.C.; BOSTOCK, H.; KIERNAN, M.C. Nerve function and dysfunction in acute intermittent porphyria. *Brain*, 131:2510-9, 2008.

MADRID, R.; BRADLEY, W.G.; DAVIS, C.J. The peroneal muscular atrophy syndrome. Clinical, genetic, electrophysiological and nerve biopsy studies. Part 2. Observations on pathological changes in sural nerve biopsies. *Journal of the Neurological Sciences*, 32(1):91-122, 1977.

MARKS, H.G.; SCAVINA, M.T.; KOLODNY, E.H.; PALMIERI, M.; CHILDS, J. Krabbe's disease presenting as peripheral neuropathy. *Muscle Nerve*, 20:1024-28, 1997.

MARQUES JR, W.; TOMAS, P.K; SWEENEY, M.G.; WOOD, N.W. Dejerine–Sottas neuropathy and PMP22 point mutations: a new base pair substitution and a possible _hot spot on Ser72. *Ann Neurol*, 43:680–3, 1998.

MARQUES, W.; PINA NETO, J.M.; BARREIRA, A.A.; Dejerine–Sottas neuropathy caused by the missense mutation PMP22 Ser72Leu. *Acta Neurol Scand*, 110:196–199, 2004.

MARQUES JR, W.; FREITAS, M.R.; NASCIMENTO, O.J.M.; OLIVEIRA, A.B.; CALIA, L.; MELO, A.; LUCENA, R.; ROCHA, V.; BARREIRA, A.A. 17p duplicated Charcot-Marie-Tooth 1A. Characteristics of a new population. *J Neurol*, 252:972-79, 2005.

MARTYN, C.N.; HUGHES, R.A.C. Epidemiology of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 62:310–318, 1997.

MASTAGLIA, F.L.; NOWAK, K.J.; STELL, R.; PHILLIPS, B.A.; EDMONDSTON, J.E.; DOROSZ, S.M.; WILTON, S.D.; HALLMAYER, J.; KAKULAS, B.A.; LAING, N.G. Novel mutation in the myelin protein zero gene in a family with intermediate hereditary motor and sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67:174–179, 1999.

MATEO, I.; LLORCA, J.; VOLTINI, V.; CORRAL, J.; BERCIANO, J.; COMBARROS, O. Expanded GAA repeats and clinical variation in Friedreich's ataxia. *Acta Neurol Scand*, 109:75–8, 2004.

MCLEOD, J.G; POLLARD, J.D.; MACASKILL, P.; MOHAMED, A.; SPRING, P.; KHURANA, V. Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in New South Wales, Australia. *Ann Neurol*, 1999; 46:910-3.

MERSIYANOVA, I.V.; ISMAILOV, S.M.; POLYAKOV, A.V.; DADALI, E.L.; FEDOTOV, V.P.; NELIS, E.; LÖFGREN, A.; TIMMERMAN, V.; VAN BROECKHOVEN, C.; EVGRAFOV, O.V. Screening for mutations in the peripheral myelin genes PMP22, MPZ and Cx32 (GJB1) in Russian Charcot-Marie-Tooth neuropathy patients. **Hum. Mutat.** 15(4):340-7, 2000.

MILLER, R.G.; GUTMANN, L.; LEWIS, R.A.; SUMNER, A.J. Acquired versus familial demyelinating neuropathies in children. **Muscle Nerve**, 8(3):205-10, 1985.

MILLER, R.G.; KUNTZ, N.L. Nerve conduction studies in infants and children. **J child Neurol**, 1:19-26, 1986.

MORONI, I.; BUGIANI, M.; CIANO, C.; BONO, R.; PAREYSON, D. Childhood-onset multifocal motor neuropathy with conduction blocks. **Neurology**, 66:922-24, 2006.

MOSER, H.W.; PERCY, A.K. Peripheral neuropathy in inherited metabolic disease. In Jones Jr HR, De Vivo DC, Darras BT (eds): **Neuromuscular disorders of infancy, childhood, and adolescence. A clinician's approach**. Philadelphia, Butterworth Heinemann, p.469-492, 2003.

MOSTACCIUOLO, M.L.; RIGHETTI, E.; ZORTEA, M.; BOSELLO, V.; SCHIAVON, F.; VALLO, L.; MERLINI, L.; SICILIANO, G.; FABRIZI, G.M.; RIZZUTO, N.; MILANI, M.; BARATTA, S.; TARONI, F. Charcot-Marie-Tooth Disease Type I and Related Demyelinating Neuropathies: Mutation Analysis in a Large Cohort of Italian Families. **Human Mutation**, 18:32-41, 2001.

NEVO, Y.; PESTRONK, A.; KORNBERG, A.J.; CONNOLLY, A.M.; YEE, W.C.; IGBAL, I.; SHIELD, L.K. Childhood chronic inflammatory demyelinating neuropathies: clinical course and long-term follow-up. *Neurology*, 47(1):98–102, 1996.

NEVO, Y.; PESTRONK, A.; LOPATE, G.; CARROLL, S.L. Neuropathy of metachromatic leukodystrophy: Improvement with immunomodulation. *Pediatr Neurol*, 15:237-39, 1996.

NEVO, Y.; TOPALOGLU, H. 88th ENMC International Workshop: Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (including revised diagnostic criteria). *Neuromuscular Disorders*, 12:195–200, 2002.

NICHOLSON, G.; NASH, J. Intermediate nerve conduction velocities define X-linked Charcot-Marie-Tooth neuropathy families. *Neurology*, 43:2558–2564, 1993.

NICHOLSON, G.A. Mutation testing in Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Ann N Y Acad Sci.*, 14;883:383-8, 1999.

NICHOLSON, G.A. The dominantly inherited motor and sensory neuropathies: clinical and molecular advances. *Muscle Nerve*, 33(5):589-97, 2006.

NICHOLSON, G.A.; MYERS, S. Intermediate Forms of Charcot-Marie-Tooth Neuropathy. *NeuroMolecular Medicine*, 8:123-30, 2006.

NIKOSKELAINEN, E.K.; MARTTILA, R.J.; HUOPONEN, K.; JUVONEN, V.; LAMMINEN, T.; SONNINEN, P.; SAVONTAUS, M.L. Leber's "plus": neurological

abnormalities in patients with Leber's hereditary optic neuropathy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 59(2):160-4, 1995.

NOBILE-ORAZIO, E. Multifocal Motor Neuropathy. **Journal of Neuroimmunology**, 115:4-18, 2001.

NUMAKURA, C.; LIN, C.; IKEGAMI, T.; GULDBERG, P.; HAYASAKA, K. Molecular Analysis in Japanese Patients With Charcot-Marie-Tooth Disease: DGGE Analysis for PMP22, MPZ, and Cx32/GJB1 Mutations. **Human Mutation**, 20:392-398, 2002.

O'NEIL K.M. Progress in pediatric vasculitis. **Current opinion in rheumatology**, 21:538-546, 2009.

ORSTAVIK, K.; SKARD HEIER, M.; YOUNG, P.; STOGBAUER, F. Brachial plexus involvement as the only expression of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. **Muscle Nerve**, 24(8):1093-6, 2001.

OUVRIER, R.A.; MCLEOD, J.G. Chronic peripheral neuropathy in Childhood: an overview. **Aust J Paediatr**, 24(suppl 1):80-2, 1988.

OUVRIER, R.A.; WILMSHURST, J.M. Overview of the neuropathies. In Jones Jr HR, De Vivo DC, Darras BT (eds): **Neuromuscular disorders of infancy, childhood, and adolescence. A clinician's approach**. Philadelphia, Butterworth Heinemann, p.339-359, 2003.

OUVRIER, R.A. Neuropathies secondary to systemic disorders. In Jones Jr HR, De Vivo DC, Darras BT (eds): **Neuromuscular disorders of infancy, childhood, and adolescence. A clinician's approach**. Philadelphia, Butterworth Heinemann, p.493-503, 2003.

OUVRIER, R.; GEEVASINGHA, N.; RYAN, M.M. Autosomal-Recessive And X-Linked Forms Of Hereditary Motor And Sensory Neuropathy In Childhood. **Muscle Nerve**, 36: 131–143, 2007.

PÁDUA, L.; SHY, M.E.; APRILE, E.; CAVALLARO, T.; PAREYSON, D.; QUATTRONE, A.; RIZZUTO, N.; VITA, G.; TONALI, P.; and SCHENONE, A. Correlation between clinical/neurophysiological findings and quality of life in Charcot-Marie-Tooth type 1A. **Journal of the Peripheral Nervous System**, 13:64–7, 2008.

PANAS, M.; KARADIMAS, C.; AVRAMOPOULOS, D.; VASSILOPOULOS, D. Central nervous system involvement in four patients with Charcot-Marie-Tooth disease with connexin 32 extracellular mutations. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 65(6):947-8, 1998.

PANAS, M.; KALFAKIS, N.; KARADIMA, G.; DAVAKI, P.; VASSILOPOULOS, D. Friedreich's ataxia mimicking hereditary motor and sensory neuropathy. **J Neurol**, 249: 1583–86, 2002.

PARANO, E.; UNCINI, A.; DE VIVO, D.C.; LOVELACE, R.E. Electrophysiologic correlates of peripheral nervous system maturation in infancy and childhood. **J Child Neurol**, 8:336-38, 1993.

PAREYSON, D.; SOLARI, A.; TARONI, F.; BOTTI, S.; FALLICA, E.; SCAIOLI, V.; CIANO, C.; SGHIRLANZONI, A. Detection of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies among patients with acute painless mononeuropathy or plexopathy. *Muscle Nerve*, 21(12):1686-91, 1998.

PAREYSON, D.; SCAIOLI, V.; LAURA, M. Clinical and electrophysiological aspects of Charcot-Marie-tooth Disease. *Neuromolecular Medicine*, 8:3-22, 2006.

PAREYSON, D.; MARCHESI, C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol*, 8:654-67, 2009.

PARMAN, Y.; BATTALOGU, E.; BARIS, I.; BILIR, B.; POYRAZ, M.; BISSAR-TADMOURI, N. Clinicopathological and genetic study of early-onset demyelinating neuropathy. *Brain*, 127:2540-50, 2004.

PARRY, G.J.; CLARKE, S. Pure motor neuropathy with multifocal conduction block masquerading as motor neuron disease. *Muscle Nerve*, 8:167, 1985.

PASSAGE, E.; NORREEL, J.C.; NOACK-FRAISSIGNES, P.; SANGUEDOLCE, V.; PIZANT, J.; THIRION, X.; ROBAGLIA-SCHLUPP, A.; PELLISSIER, J.F.; FONTÉS, M. Ascorbic acid treatment corrects the phenotype of a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Med*, 10(4):396-401, 2004.

PLANTE-BORDENEUVE, V.; SAID, G. Dejerine-Sottas disease and hereditary demyelinating polyneuropathy of infancy. *Muscle Nerve*, 26: 608-21, 2002.

PLEASURE, D.; JONES JR, H.R. Toxic neuropathies. In Jones Jr HR, De Vivo DC, Darras BT (eds): **Neuromuscular disorders of infancy, childhood, and adolescence. A clinician's approach**. Philadelphia, Butterworth Heinemann, p519-528, 2003.

POLAT, M.; TEKGUL, H.; KILINCER, A.; TOSUN, A.; TERLEMEZ, S.; SERDAROGLU, G.; ULUDAG, B.; GOKBEN, S. Electrodiagnostic pattern approach for childhood polyneuropathies. **Pediatr Neurol**, 35:11-17, 2006.

PRASAD, P.V. Childhood loprosoy in a rural hospital. **Indian J Pediatr**, 65(50):751-54, 1998.

RADHAKRISHNAN, K.; EL-MANGOUSH, M.A.; GERRYO, S.E. Descriptive epidemiology of selected neuromuscular disorders in Benghazi, Libya. **Acta Neurol Scand**, 75:95-100, 1987.

RAJABALLY, Y.; VITAL, A.; FERRER, X.; VITAL, C.; JULIEN, J.; LATOUR, P.; VANDENBERGHE, A.; LAGUENY, A. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy caused by HIV infection in a patient with asymptomatic CMT1A. **journal of peripheral nervous system**, 5; 158-162, 2000.

RODRIGUEZ-CASERO, M.V.; SHIELD, L.K.; COLEMAN, L.T.; KORNBERG, A.J. Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with central nervous system demyelination resembling multiple sclerosis. **Neuromuscular Disorders**, 13:158-61, 2003.

ROSEN, N.L.; LECHTENBERG, R.; WISNIEWSKI, K.; PULLARKAT, R.; BENNETT, H.S. Adrenoleukomyeloneuropathy with onset in early childhood. *Ann Neurol*, 17:311-12, 1985.

ROSSI, A.; PARADISO, C.; CIONI, R.; RIZZUTO, N.; GUAZZI, G. Charcot-Marie-Tooth disease: study of a large kinship with an intermediate form. *J Neurol*, 232:91-98, 1985.

RUST, S.; ROSIER, M.; FUNKE, H.; REAL, J.; AMOURA, Z.; PIETTE, J.C.; DELEUZE, H.J.F.; BREWER, B.; DUVERGER, N.; DENÈFLE, P.; ASSMANN, G. Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding Atp-Binding Cassette Transporter 1. *Nature Genetics*, 22:352-55, 1999.

RYAN, M.M.; GRATTAN-SMITH, P.J.; PROCOPIS, P.G.; MORGAN, G.; OUVRIER, R.A. Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical course and long-term outcome. *Neuromuscul Disord*, 10(6):398-406, 2000.

RYAN, M.M.; TILTON, A.; DE GIROLAMI, U.; DARRAS, B.T.; JONES JR, H.R. Paediatric mononeuritis multiplex: a report of three cases and review of the literature. *Neuromuscular Disorders*, 13:751-56, 2003.

RYAN, M.M.; OUVRIER, R. Hereditary peripheral neuropathies of childhood. *Curr Opin Neurol*, 18(2):105-10, 2005.

SAID, G.; LACROIX, C.; PLANTÉ-BORDENEUVE, V.; MESSING, B.; SLAMA, A.; CRENN, P.; NIVELON-CHEVALLIER, A.; BEDENNE, LAURENT.; SOICHOT, P.;

MANCEAU, E.; RIGAUD, D.; GUIOCHON-MANTEL, A.; MATUCHANSKY, CLAUDE. Clinicopathological aspects of the neuropathy of Neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE) in four patients including two with a Charcot-Marie-Tooth presentation. *J Neurol*, 252:655–62, 2005.

SAPERSTEIN, D.S.; AMATO, A.A.; WOLFE, G.I.; KATZ, J.S.; NATIONS, S.P.; JACKSON, C.E.; BRYAN, W.W.; BURNS, D.K.; BAROHN, R.J. Multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy: the Lewis-Sumner Syndrome. *Muscle Nerve*, 22: 560-66, 1999.

SCHIFFMANN, R. Fabry disease. *Pharmacol Ther.*, 122(1):65-77, 2009.

SCHLUMP, J.U.; PEROT, C.; KETTELER, K.; SCHIFF, M.; MAYATEPEK, E.; WENDEL, U.; SPIEKERKOETTER, U. Severe neurological crisis in a patient with hereditary tyrosinaemia type I after interruption of NTBC treatment. *J Inherit Metab Dis.*, (Online) 2008.

SCOTT, L.J.C.; GRIFFIN, J.W.; LUCIANO, C.; BARTON, N.W.; BANERJEE, T.; CRAWFORD, T.; MCARTHUR, J.C.; TOURNAY, A.; SCHIFFMANN, R. Quantitative analysis of epidermal innervation in Fabry disease. *Neurology*, 52:1249-54, 1999.

SEEMAN, P.; MAZANEC, R.; HUEHNE, K.; SUSLÍKOVÁ, P.; KELLER, O.; RAUTENSTRAUSS, B. Hearing loss as the first feature of late-onset axonal CMT disease due to a novel P0 mutation. *Neurology*. 63(4):733-5, 2004.

SHABO, G.; PASMAN, J.W.; VAN ALFEN, N.; WILLEMSSEN, M.A.A.P. The spectrum of polyneuropathies in childhood detected with electromyography. **Pediatr Neurol**, 36:393-96, 2007.

SHY, M.E.; JÁNI, A.; KRAJEWSKI, K.; GRANDIS, M.; LEWIS, R.A.; LI, J.; SHY, R.R.; BALSAMO J.; LILIEN, J.; GARBERN, J.Y.; AND KAMHOLZ, J. Phenotypic clustering in MPZ mutations. **Brain**, 127(2):371-384, 2004.

SHY, M.E.; BLAKE, J.; KRAJEWSKI, K.; FUERST, D.R.; LAURA, M.; HAHN, A.F.; LI, J.; LEWIS, R.A.; REILLY, M. Reliability and validity of the CMT neuropathy score as a measure of disability. **Neurology**, 64:1209-14, 2005.

SHY, M.E. Peripheral neuropathies caused by mutations in the myelin protein zero. **Journal of the Neurological Sciences**, 15;242(1-2):55-66, 2006.

SHY, M.E.; CHEN, L.; SWAN, E.R.; TAUBE, R.; KRAJEWSKI, K.M.; HERRMANN, D.; LEWIS, R.A.; McDERMOTT, M.P. Neuropathy progression in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. **Neurology**, 70:378-383, 2008.

SILANDER, K.; MERETOJA, P.; JUVONEN, V.; IGNATIUS, J.; PIHKO, H.; SAARINEN, A.; WALLDEN, T.; HERRGARD, E.; AULA, P.; SAVONTAUS, M. Spectrum of Mutations in Finnish Patients With Charcot-Marie-Tooth Disease and Related Neuropathies. **Human Mutation**, 12:59.68, 1998.

SIMMONS, Z.; WALD, J.J.; ALBERS, J.W. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children: I. Presentation, Electrodiagnostic studies, and initial clinical course, with comparison to adults. *Muscle Nerve*, 20:1008-15, 1997.

SIMMONS, Z.; WALD, J.J.; ALBERS, J.W. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children: II. Long-term follow-up, with comparison to adults. *Muscle Nerve*, 20(12):1569-75, 1997.

SINHA, S.; MAHADEVAN, A.; LOKESH, L.; ASHRAF, V.; SAGAR, B.K.C.; TALY, A.B. CHANKAR, S.K. Tangier disease: a diagnostic challenge in countries endemic for leprosy. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75:301-04, 2004.

SONG, S.; ZHANG, Y.; CHEN, B.; ZHANG, Y.; WANG, M.; WANG, Y.; YAN, M.; ZOU, J.; HUANG, Y.; ZHONG, N. Mutation frequency for Charcot-Marie-Tooth disease type 1 in the Chinese population is similar to that in the global ethnic patients. *Genet Med.*, 8(8):532-5, 2006.

SPEER, M.C.; GRAHAM, F.L.; BONNER, E.; COLLIER, K.; STAJICH, J.M.; GASKELL, P.C.; PERICAK-VANCE, M.A.; VANCE, J.M. Reduction in the minimuncandidate interval in the dominant-intermediate form of Charcot-Marie-Tooth neuropathy to D19S586 to D19S432. *Neurogenetics*, 4:83-85, 2002.

STICKLER, D.; VALENSTEIN, E.; NEIBERGER, R.; PERKINS, L.; CARNEY, P.; SHUSTER, J.J.; THERIAQUE, D.W.; STAEPOOLE, P.W. Peripheral Neuropathy in Genetic Mitochondrial Diseases. *Pediatr Neurol*, 34:127-31, 2006.

SZIGETI, K.; NELIS, E.; LUPSKI, J.R. Molecular diagnostics of Charcot-Marie-Tooth Disease and Related Peripheral Neuropathies. *NeuroMolecular Medicine*, 8:243-54, 2006.

TABARAUD, F.; LAGRANGE, E.; SINDOU, P.; VANDENBERGHE, A.; LEVY, N.; VALLAT, J.M. Demyelinating X-linked Charcot-Marie-Tooth disease: unusual electrophysiological findings. *Muscle Nerve*, 22(10):1442-7, 1999.

TAYLOR, B.V.; WRIGHT, R.A.; HARPER, C.M.; DYCK, P.J. Natural history of 46 patients with multifocal motor neuropathy with conduction block. *Muscle Nerve*, 23:900-08, 2000.

THOMAS, P.K.; CALNE, D.B. Motor nerve conduction velocity in peroneal muscular atrophy: evidence for genetic heterogeneity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 37:68-75, 1974.

THOMAS, P.K.; MARQUES JR. W.; DAVIS, M.B.; SWEENEY, M.G.; KING, R.H.M.; BRADLEY, J.L.; MUDDLE, J.R.; TYSON, J.; MALSOM, S.; HARDING, A.E. The phenotypic manifestations of chromosome 17p11.2 duplication. *Brain*, 120:465-78, 1997.

THOMPSON, P.D.; THOMAS, P.K. Clinical patterns of peripheral neuropathy. In Dyck PJ and Thomas PK (eds): *Peripheral Neuropathies*, 4th edition. Philadelphia, W. B. Saunders, p.1137-1162, 2005.

TROJABORG, W.; HAYS, A.P.; VAN DEN BERG, L.; YOUNGER, D.S.; LATOV, N. Motor conduction parameters in neuropathies associated with anti-MAG antibodies and other types of demyelinating and axonal neuropathies. *Muscle Nerve*, 18:730-735, 1995.

TURGUT, N.; KARASALIOGLU, S.; KU"CU"KUGURLUOGLU, Y.; BALCIA, K.; EKUKLUC, G.; TU"TU"NCU"LERB, F. Clinical utility of dorsal sural nerve conduction studies in healthy and diabetic children. *Clinical Neurophysiology*, 115:1452-56, 2004.

TYSON, J.; ELLIS, D.; FAIRBROTHER, U.; KING, R.H.M.; MUNTONI, F.; JACOBS, J.; MALCOLM, S.; HARDING, A.E.; THOMAS, P.K. Hereditary demyelinating neuropathy of infancy. A genetically complex syndrome. *Brain*, 120:47-63, 1997.

VALLAT, J.M.; OUVRIER, R.A.; POLLARD, J.D.; MAGDELAINE, C.; ZHU, D.; NICHOLSON, G.A.; GREW, S.; RYAN, M.M.; FUNALOT, B. Histopathological findings in hereditary motor and sensory neuropathy of axonal type with onset in early childhood associated with mitofusin 2 mutations. *J Neuropathol Exp Neurol*. 67(11):1097-102, 2008.

VAN ASSELDONK, J-TH.; FRANSSEN, H.; VAN DEN BERG-VOS, R.M.; WOKKE, J.H.J.; VAN DEN BERG, L.H. Multifocal motor neuropathy. *Lancet Neurol*, 4:309-19, 2005.

VERHOEVEN, K.; DE JONGHE, P.; VAN DE PUTTE, T.; NELIS, E.; ZWIJSEN, A.; VERPOORTEN, N.; DE VRIENDT, E.; JACOBS, A.; VAN GERWEN, V.; FRANCIS, A.; CEUTERICK, C.; HUYLEBROECK, D.; TIMMERMAN, V. Slowed Conduction and Thin

Myelination of Peripheral Nerves Associated with Mutant Rho Guanine-Nucleotide Exchange Factor 10. **Am. J. Hum. Genet.**, 73:926–932, 2003.

VERHOEVEN, K.; CLAEYS, K. G.; ZUCHNER, S.; J. MICHAEL SCHRODER, J.M.; WEIS, J.; CEUTERICK, C.; JORDANOVA, A.; NELIS, E.; DE VRIENDT, E.; VAN HUL, M.; SEEMAN, P.; MAZANEC, R.; SAIFI, G.M.; SZIGETI, K.; MANCIAS, P.; BUTLER, I.J.; KOCHANSKI, A.; RYNIEWICZ, B.; DE BLEECKER, J.; VAN DEN BERGH, P.; VERELLEN, C.; VAN COSTER, R.; GOEMANS, N.; AUER-GRUMBACH, M.; ROBBERECHT, W.; MILIC RASIC, V.; NEVO, Y.; TOURNEV, I.; GUERGUELTCHEVA, V.; ROELEN, F.; VIEREGGE, P.; VINCI, P.; MORENO, M.T.; CHRISTEN, H.J.; SHY, M.E.; LUPSKI, J.R.; VANCE, J.M.; DE JONGHE, P.; TIMMERMAN, V. MFN2 mutation distribution and genotype/phenotype correlation in Charcot–Marie–Tooth type 2. **Brain**, 129:2093–2102, 2006.

VERHOEVEN, K.; TIMMERMAN, V.; MAUKO, B.; PIEBER, T.R.; DE JONGHE, P.; AUER-GRUMBACH, M. Recent advances in hereditary sensory and autonomic neuropathies. **Current Opinion in Neurology**, 19:474–480, 2006.

VERSCHUEREN, A.; AZULAY, J.P.; ATTARIAM, S.; BOUCRAUT, J.; PELLISSIER, J.F.; POUGET, J. Lewis-Sumner syndrome and multifocal motor neuropathy. **Muscle Nerve**, 31:88-94, 2005.

VIALA, K.; RENIÉ, L.; MAISONOBE, T.; BÉHIN, A.; NEIL, J.; LÉGER, J.M.; BOUCHER, P. Follow-up study and response to treatment in 23 patients with Lewis-Sumner syndrome. **Brain**, 127:2010-17, 2004.

VIDELER A.J.; VAN DIJK, J.P.; BEELEN, A.; DE VISSER, M.; NOLLET, F.; NAN SCHAI, I.N. Motor axon loss is associated with hand dysfunction in Charcot-Marie-Tooth disease 1A. *Neurology*, 71:1254–1260, 2008.

WAKAMOTO, H.; CHISAKA, A.; INOUE, N.; NAKANO, N. Childhood Multifocal Acquired Demyelinating Sensory and Motor Neuropathy. *Muscle Nerve*, 37: 790–795, 2008.

WATANABE, M.; YAMAMOTO, N.; OHKOSHI, N.; NAGATA, H.; KOHNO, Y.; HAYASHI, A.; TAMAOKA, A.; SHOJI, S. Corticosteroid- responsive asymmetric neuropathy with a myelin protein zero gene mutation. *Neurology*, 59: 767-9, 2002.

WATSON, B.V.; BROWN, W.F.; DOHERTY, T.J. Frequency-dependent conduction block in carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve*, 33: 619–626, 2006.

WERNECK, L.C.; PEREIRA, J.L.; BRUCK, I. Metachromatic leukodystrophy: report of 2 cases with histochemistry of nerves and muscles. *Arq Neuropsiquiatr*, 38(3):237-48, 1980.

WIERZBICKI, A.S.; LLOYD, M.D.; SCHOFIELD, C.J.; FEHER, M.D.; GIBBERD, F.B. Refsum's disease: a peroxisomal disorder affecting phytanic acid alpha-oxidation. *J Neurochem.*, 80(5):727-35, 2002.

YIU, E.M.; BURNS, J.; RYAN, M.M.; OUVRIER, R.A. Neurophysiologic abnormalities in children with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. **Journal of the Peripheral Nervous System**, 13:236–241, 2008.

ZHANG, W.; ZHOU, G.; SHI, Q.; ZHANG, X.; ZENG, X.F.; ZHANG, F.C. Clinical analysis of nervous system involvement in ANCA-associated systemic vasculitides. **Clin Exp Rheumatol**, 27:S65-9, 2009.

ZUCHNER, S.; NOUREDDINE, M.; KENNERSON, M.; VERHOEVEN, K.; CLAEYS, K.; DE JONGHE, P.; MERORY, J.; OLIVEIRA, S.A.; SPEER, M.C.; STENGER, J.E.; WALIZADA, G.; ZHU, D.; PERICAK-VANCE, M.A.; NICHOLSON, G.; TIMMERMAN, V.; VANCE, J.M. Mutations in the pleckstrin homology domain of dynamin 2 cause dominant intermediate Charcot-Marie-Tooth disease. **Nature Genetics**, 37:289-294, 2005.

ZUCHNER, S.; VANCE, J.M. Molecular Genetics of Autosomal-Dominant Axonal Charcot-Marie-Tooth Disease. **NeuroMolecular Medicine**, 8:63-74, 2006.

ANEXOS

ANEXO A

PROTOCOLO PARA DE CRIANÇAS

COM NEUROPATIA PERIFÉRICA

Nome:.....

Registro:.....

Nascimento:.....

Procedência:.....

Sexo:..... Cor:.....

Raça:.....

Profissão:.....

Idade na Consulta:.....

Principal Queixa

HMA

gestação	
DNPM	
idade início	
modo início	
pessoa q.	
percebeu	
progressão	
progeção	
dificuldade	
levantar	
dific. usar mãos	
dific. erguer	
braços	
dific. mastigar	
dific. deglutir	
dific. sopro	
dific. respiratória	
alt. Sensitivas	
dist	
esfincterianos	
mov.	
involuntários	
alt. visuais	
alt. auditivas	
d. concomitantes	

cirurgias	
HEREDOGRAMA	

IDA

Geral:**Alterações cutâneas:****Segmento Cefálico:****Pescoço:****Sistema cardio-vascular:****Sistema respiratório:****Sistema digestivo:****Sistema genito-urinário:****Sistema linfohematopoiético:****Sistema endócrino-vegetativo:****Sistema nervoso:****Sistema Psíquico:**

ANTECEDENTES PESSOAIS

ANTECEDENTES FAMILIARES

EXAME NEUROLÓGICO

1. SENSIBILIDADE

(A=abolida; D = diminuída; N = normal; Dis = disestesia; H = hiperestesia).

	art.	torn.	1/3 d*	1/3 m*	1/3 p*	joel.	1/3 d#	1/3 m#	1/3 p #	abdômen	tronco
dor											
tacto											
calor											
frio											
CP											
Vibr											

art= artelhos; torn= tornozelo; joel= joelho; * = perna; # = coxa

	Fd	Fm	Fp	Mão	Pun	1/3 d*	1/3 m*	cot.	1/3 m #	1/3 p #	face	vert.
dor												
tacto												
calor												
frio												
CP												
Vibr												

Fd = falange distal; fm= falange média; fp= falange proximal; *=antebraço; cot=cotovelo; # =braço; vertex.

2. Motricidade

Trofismo muscular

EDB		APB	
MM intrínsecos pé		1º ID	
Atrofia peroneira		Antebraço - distal	
Panturrilha		Antebraço - médio	
1/3 distal coxa		Antebraço - proximal	
1/3 médio coxa		Braço	
1/3 proximal coxa		Cintura escapular	
MM pélvicos		Face	

0 = ausente, 1 = mínima; 2 = moderada; 3 = intensa.

Tônus:

MMSS.....

.....

MMII.....

Força Muscular:

D	movimento	E	D	movimento	E
	flexão 1º artelho			APB	
	extensão 1º artelho			1º ID	
	flexão demais artelho			lumbricais	
	extensão demais artelho			flexão radial corpo	
	flexão plantar pé			flexão ulnar corpo	
	flexão dorsal pé			extensão radial carpo	
	inversão			extensão ulnar capo	
	eversão			flexão braço sup.	
	extensão perna			flexão braço pron./sup.	
	flexão perna			extensão braço	
	extensão quadril			rotação lateral	
	flexão quadril			rotação medial	
	rotação interna			abdução até 15º	
	rotação externa			abdução acima 15º	
	abdução perna			flexão cabeça	
	adução perna			extensão cabeça	
	reto abdominal			rotação p/E	
	oblíquos			rotação p/ D	
	Intercostais				
	diafragma				

Movimentos Involuntários

Fasciculações:.....

Mioquimia:.....

Câimbras:.....

Tremores de
repouso.....

Tremores postural:.....

Tremores de
intenção:.....

Coréia:.....

Mioclonia:.....

Outros:.....

Marcha:
.....
.....

**Marchar c/olhos
fechados:**.....

**Marcha em linha:
reta:**.....

**Marcha para frente e para trás c/
OF:**.....

3. COORDENAÇÃO E EQUILIBRIO

**Index-
Nariz:**.....

**Index-
Index:**.....

Diadococinésia:.....

**Calcanhar-
joelho:**.....

**Prova do
Rechaço:**.....

Sentado c/ olhos abertos:.....

**Sentado c/olhos
fechados:**.....

**Em pé c/olhos abertos e pés
separados:**.....

**Em pé c/olhos abertos e pés
unidos:**.....

**Em pé c/ olhos fechados e pés
separados:**.....

**Em pé c/olhos fechados e pés
unidos:**.....

4. REFLEXOS

Superficiais

D	Reflexo	E
	cutâneo-abdominal superior	
	cutâneo-abdominal médio	

	cutâneo-abdominal inferior	
	palmo-mentoniano	
	cremastérico	
	Hoffman	
	cutâneo - plantar	

Profundos:

D	Reflexo	E
	tornozelo	
	patelar	
	adutor	
	estiloradial	
	estiloulnar	
	bicipital	
	tripciptal	
	peitoral	
	costo-abdominal	
	médio-púbico	

Reflexos Axiais da Face:

D	Reflexo	E
	mandibular	
	oro-orbicular	
	glabellar	

Outras Atividades Reflexas/Involuntárias

D	Atividade	E
	preensão	
	perseguição	
	clônus de pé	
	clônus mão	
	clônus mandíbula	

5.Nervos Cranianos**1º nervo**

Olfato	
--------	--

IIº nervo

Fundoscopia	
acuidade visual	

Campimetria	
visão noturna	

III, IV e VI NERVOS

	E	D
reto medial		
reto lateral		
reto superior		
reto inferior		
obliquo superior		
obliquo inferior		
mirada lateral		
convergência		
mirada vertical Sup.		
mirada vertical Inf.		
reflexo fotomotor D		
reflexo fotomotor I		

V nervo

a. sensibilidade

	D	E
ramo oftálmico		
ramo maxilar		
ramo mandibular		
refl. córneo-palpebral		

b.motricidade

	D		E	
	Força	trofismo	força	Trofismo
m. temporal				
m. masseter				
m. pterigoideo interno				
m. pterigóideo externo				

VII nervo

a.motricidade

	D	E
1/3 superior da face		
2/3 inferior da face		

b.sensibilidade

	D	E
táctil		
doce		
sal		
amargo		

VIII nervo

	D	E
Acuidade auditiva		
P. Weber		
P. Rinne		

nistagmo	
mov. perseguição	
mov. sacádicos voluntários	
mov. sacádicos reflexos	

IX e X nervos

elevação palato	
reflexo vômito	
voz anadalada	
voz rouca	

XI nervo

	D	E
esternocleidomastoideo		
Trapézio		

XII nervo

motricidade língua	
trofismo língua	
fasciculações língua	

DEFORMIDADES ESQUELÉTICAS

escoliose	
pé cavo	
dedo em martelo	
mão em garra	

alteração dedos	
outros	

ALTERAÇÕES FALA/LINGUAGEM

disfonia	
disartria	

OUTROS

Questionário Resumido

Identificação paciente:

Outros membros da família afetados:

Idade na época da aquisição dos dados:

1. Gravidade: Movimentação

Normal	
Anormal-s/ajuda, exceto sapatos ortopédicos	
Anormal-c/ajuda: orteses, bengala, muleta	
Cadeira de rodas p/longas distancias ou sair de casa	
Cadeira de rodas todo o tempo	
Restrito ao leito	
Insuficiência respiratória: noturna, longas distâncias, repouso	

Membros superiores

Normal	
Fraqueza distal	
Fraqueza proximal	

2. Primeiro sintoma e idade

Sintoma	Idade

3. Idade de Início da Fraqueza muscular

Sem fraqueza muscular	
Idade	

4. Idade de Início de cadeira de rodas

Não usa cadeira de rodas	
Idade Início	

5. Quadros adicionais

Manifestação	Presente/Ausente	Idade De início	Não investigado
Pé cavo			
Escoliose			
Ataxia sensitiva			
Tremor			
S.cerebelar			
Disfunção bulbar			
Disfunção diafragmática			
Paralisia cordas vocais			
Ulcerações			
Nistagmo			
Reação à luz			
Convergência			
Disfunção autonômica			
Outras			

Outras			
Outras			

6. CSF

Celularidade	Proteínas

7. Biópsia de nervo (#)

Desmielinização		B. cebola- Cel Schawann	
Deg. Walleriana		B. cebola – lâmina basal	
Perda fibras grossas		Mielin autotfolding	
Perdas fibras finas		Hipomielinização	
Tomacula		clusters	
Infiltrado			

#:quantificar sempre possível: 0 = ausente; 1 = leve/poucas; 2 = moderada/varias;
3=grave/muitas.

Observações:.....
.....
.....
.....
.....

8 Modo de herança:

AD (transmissão homem/p homem)	
Dominante (várias gerações, sem homem p/homem)	

Ligados ao sexo (homens > mulheres)	
Recessiva: irmãos afetados e/ou pais parentes	
-pais examinados e não afetados	
-pais não examinados ou só um examinado	
Isolado	
- pais examinados e não afetados	
- pais não examinados ou só um examinado	

9. Genótipo:

Duplicação 17p 11.2 () Tamanho # 1,5 Mb? ()

Deleção 17p 11.2 () Tamanho # 1,5 Mb? ()

Linkage () Locus () Locus Excluído ()

Mutação:

Conexina 32	
MPZ	
PMP22	
EGR2	
LITAF	
MFN2	

Comentários:

ENMG

	MD	ME	UD	UE	RD	RE
MOTOR						
LAT. DIST						
A1						
A2						
A3						
A4						
A5						
VC12						
VC23						
VC34						
VC45						
ONDA F						
SENSITIVO						
LAT						
A						
VC						

	PD	PE	TPD	TPE
LAT. DIST				
A1				
A2				
A3				
VC12				
VC23				

ONDA F				

	SURAL D	SURAL E	FIB SUP D	FIB SUP E
LAT. DIST				
A				
VC				

ANEXO B

Tabela 1. Condução motora e sensitiva em neonatos e lactentes.

	Amplitude (mV / uV)	Velocidade de condução (m/s)	Latência distal (ms) / distância (cm)
Neonatos			
Condução motora			
Ulnar	1,6 – 7,0	20,0 – 36,1	1,3 – 2,9 / 1,0 - 3,4
Mediano	2,6 – 4,9	22,4 – 27,1	2,0 – 2,9 / 1,9 – 3,0
Peroneiro	1,8 – 4,0	21,0 – 26,7	2,1 – 3,1 / 1,9 – 3,8
Condução sensitiva			
Mediano	7,0-15,0 (A) / 8,0-17,0 (O)	25,2 – 31,9	2,1 – 3,0 / 3,8 – 5,4
Sural	8,0	22,5 ± 2,2*	3,3 / 5,5
Plantar medial	10,0 – 40,0	-	2,1 – 3,3 / 4,4 – 5,8
1-6 meses			
Condução motora			
Ulnar	2,5 – 7,4	33,0 – 50,0	1,1 – 3,2 / 1,7 – 4,4
Mediano	3,5 – 6,9	37,0 – 47,7	1,6 – 2,2 / 2,1 – 4,1
Peroneiro	1,6 – 8,0	32,4 – 47,7	1,7 – 2,4 / 2,5 – 4,1

Condução sensitiva			
Mediano	13,0 – 52,0 (A) / 9,0 – 26,0 (O)	36,3 – 41,9	1,5 – 2,3 / 4,3 – 6,3
Sural	9,0 – 10,0	28,7 ± 2,9*	1,7 – 2,3 / 5,8
Plantar medial	17,0 – 26,0	35,4 – 35,7	1,5 – 1,9 / 4,5 – 5,5
7-12 meses			
Condução motora			
Ulnar	3,2 – 10,0	35,0 – 58,2	0,8 – 2,2 / 1,9 – 4,6
Mediano	2,3 – 8,6	33,3 – 46,3	1,5 – 2,8 / 1,9 – 4,3
Peroneiro	2,3 – 6,0	38,8 – 56,0	1,4 – 3,2 / 2,2 – 5,5
Condução sensitiva			
Mediano	14,0 – 64,0 (A) / 11,0 – 36,0 (O)	39,1 – 60,0	1,6 – 2,4 / 5,5 – 6,8
Sural	10,0 – 28,0	29,4 ± 3,5*	1,7 – 2,5 / 5,8 – 7,6
Plantar medial	15,0 – 38,0	39,4 – 40,3	1,9 – 2,7 / 6,5 – 7,9

Tabela 2. Condução motora e sensitiva em neonatos e lactentes (continuação).

	Amplitude (Mv / uV)	Velocidade de condução (m/s)	Latência distal (ms) / distância (cm)
13-24 meses			
Condução motora			
Ulnar	2,6 – 9,7	41,3 – 63,5	1,1 – 2,2 / 2,4 – 4,8
Mediano	3,7 – 11,6	39,2 – 50,5	1,8 – 2,8 / 2,2 – 4,3
Peroneiro	1,7 – 6,5	39,2 – 54,3	1,6 – 3,5 / 2,2 – 5,8
Condução sensitiva			
Mediano	14,0–82,0(A)/7,0-36,0 (O)	46,5 – 57,9	1,7 – 3,0 / 5,7 – 9,1
Sural	8,0 – 30,0	35,3 ± 4,3*	1,4 – 2,8 / 4,5 – 8,6
Plantar medial	15,0 – 60,0	42,6 – 57,3	1,8 – 2,5 / 6,1 – 9,3

MILLER et al, 1986. A = antidrômico; O = Ortodrômico.
Retirado de CAI et al, 1997.

Tabela 3. Latência das ondas F em neonatos e lactentes.

Idade	Nervo	Latência (ms)
1 - 6 meses	Ulnar	17
	Peroneiro	22 - 25
7 - 12 meses	Ulnar	13 - 16
	Mediano	13 - 16
	Peroneiro	19 - 23
	Tibial	19 - 24
13 - 24 meses	Ulnar	14 - 17
	Mediano	14 - 18
	Peroneiro	21 - 26
	Tibial	22 - 26

MILLER et al, 1986.

Tabela 4. Condução motora em crianças e adolescentes.

	Latência distal (ms)	Velocidade de condução (m/s)	Amplitude (mV)	Onda F (menor latência)
Nervo mediano				
1 - 3 anos	2,1 ± 0,3	52,7 ± 4,7	5,8 ± 2,5	16,4 ± 1,1
4 - 6 anos	2,2 ± 0,29	55,0 ± 5,2	6,4 ± 1,8	17,6 ± 1,6
7 - 14 anos	2,6 ± 0,34	57,2 ± 3,7	8,8 ± 1,8	20,1 ± 1,6
18 - 30 anos	3,2 ± 0,45	57,8 ± 2,58	10,5 ± 3,6	26,1 ± 3,0
Nervo ulnar				
1 - 3 anos	1,8 ± 0,2	53,8 ± 4,8	7,6 ± 2,2	16,6 ± 1,8
4 - 6 anos	1,8 ± 0,2	56,9 ± 4,3	8,8 ± 2,3	18,5 ± 1,7
7 - 14 anos	2,2 ± 0,3	58,3 ± 5,7	10,2 ± 2,0	20,6 ± 1,9
18 - 30 anos	2,5 ± 0,2	58,8 ± 3,3	12,7 ± 2,0	27,0 ± 2,1
Nervo peroneiro				
1 - 3 anos	2,4 ± 0,5	48,7 ± 4,8	6,4 ± 1,9	25,9 ± 1,9 (1-2 anos)* 29,5 ± 2,1 (2-4 anos) *

4 – 6 anos	2,6 ± 0,3	49,6 ± 4,9	7,1 ± 1,1	29,9 ± 2,6*
7 – 14 anos	3,2 ± 0,6	49,6 ± 3,4	7,2 ± 1,6	34,2 ± 4,2*
18 – 30 anos	3,9 ± 0,7	48,8 ± 3,4	8,6 ± 2,1	-
Nervo tibial				
1 – 3 anos	2,7 ± 0,6	44,9 ± 4,4	15,7 ± 1,7	-
4 – 6 anos	2,8 ± 0,4	48,6 ± 4,2	15,7 ± 2,1	-
7 – 14 anos	3,6 ± 0,8	48,2 ± 2,7	15,7 ± 1,7	-
18 – 30 anos	3,7 ± 0,7	49,8 ± 4,3	14,9 ± 3,3	-

CAI et al, 1997.

* Retirado de PARANO et al, 1993.

Tabela 5. Condução sensitiva em crianças e adolescentes.

	Amplitude (uV)	VC (m/s)	Amplitude (uV)	VC (m/s)	Amplitude (uV)	VC (m/s)
	Mediano		Ulnar		Sural	
1 – 3 anos	19,5 ± 3,9	36,4 ± 3,9	12,3 ± 2,1	34,9 ± 2,9	18,0 ± 3,8	35,3 ± 4,3
4 – 6 anos	19,7 ± 4,2	41,0 ± 4,9	13,1 ± 3,6	42,9 ± 4,5	18,5 ± 3,8	39,3 ± 4,5
7 – 14 anos	20,5 ± 3,4	43,7 ± 3,3	14,3 ± 2,5	43,9 ± 3,9	18,6 ± 4,3	40,6 ± 4,7
18 – 30 anos	23,7 ± 5,0	47,4 ± 4,6	15,3 ± 3,2	55,4 ± 3,5	21,2 ± 5,3	40,2 ± 5,4

CAI et al, 1997.

Anexo C

Comitê de Ética/ Processo HCRP nº12219/2004

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

CAMPUS UNIVERSITÁRIO - MONTE ALEGRE
FONE: 602-1000 - FAX (018) 833-1144

Ribeirão Preto, 10 de dezembro de 2004

Ofício nº 3397/2004
CEP/SPC

Prezada Senhora:

O trabalho intitulado **"ANÁLISE MUTACIONAL DOS GENES: PMP22, PO, CX32 E EGR2 EM PACIENTES COM A DOENÇA DE CHARCOT-MARIE-TOOTH"**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 194ª Reunião Ordinária realizada em 06/12/2004, e enquadrado na categoria: **APROVADO**, de acordo com o Processo HCRP nº 12219/2004.

Aproveito a oportunidade para apresentar a Vossa Senhoria protestos de estima e consideração.

PROF. DR. SÉRGIO PEREIRA DA CUNHA
Coordenador do Comitê de Ética
em Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssima Senhora
SILMARA PAULA GOUVÊA DE LIMA
PROF. DR. WILSON MARQUES JÚNIOR (Orientador)
Depto. de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica
Em mãos

Anexo D

Sequência dos Primers.

Marcador	Localização	Região amplificada	Seqüência dos primers foward (F) e reverse (R) 5' – 3'
CX32 (GJB1)	Xq13.1	A	F:CCAGCTTTCTGACAGCTTGCT R:CTCAAACAACAGCCGAACAC
		B	F:GCACAAGGTCCACATCTCAGG R:AGGGCAGGGTCGGGGGTGGGATG
PMP22	17P11	2E	F:CTA GTG CGC GGG ACC CTC R:CTG ACC CAG CAG GAG CAC GGG CTG
		3E	F:CAT GCA GGG GTG GGC GGT GTG R:GGG CTG AGA AAC GTG TTA CAG
		4E	F:TGG CCC TTC AGG CCC TGC ACC T R:CCC ACA CAT ACA AGC ACC CAC CCT CA
		5E	F:TTC CTA CCC AGC AAT TGT CAG C R:CTT CCT CCC TTC CCT ATG TAC G
MPZ	1Q22	1E	F:CCA CCT CTC AAC TGC ACA TG R:ATT GCT GAG AGA CAC CTG AGT CC
		2E	F:TCC TCT GTA TCC CTT ACT GG R:TTT GAA GCA CTT TCT GTT ATC C
		3E	F:GGA GCT AAG CTT TGA CAG CTG TG R:ATC CCC TCC CAA ACT GCT TC

		4E	F:CGG ACT AGG AAC CAC AGA TAC R:TCC GCC CAG ATG GGG GAT AG
		5E	F:TGT GTC CGC GGT GCA AGG GGT TC R:CTC CCA GGG TTC TCC TTC CCA
		6E	F:AAG CCC CAG TCG CTC GGT GA R:CTT TGG GCC TTT GGC GGA CTC
LITAF	16p12.3-13.1	Exon 2	F: GAGGGAGAGATCAACTGAATTT R: CAGAGTCACTTCGGTCACTCT
		Exon 3	F: GGCCTTGTTTCCTGAGCAACCTG R: CAGTTGAGAACCCACCCCGCC
		Exon 4	F: GGCAGCCAGTGTTACCCTGTT R: CAGTTAGATGGCAGGACTCAGGG
EGR2	10q21	Exon 1	F: CAGCAACTTGTTTGCTACTTTTATTCTG R: GTCTTCAAAGCCAGTGCAGT
		Exon 2a	F: AATTTCCCCACCTTTTGGAC R: GCAGAAGGGTCCTGGTAGAG
		Exon 2b	F: AGCTTCAACCACAGCCTCAT R: CTGCTGCTGAGCTGCTACC
		Exon 2c	F: CAGACTATCCTGGATTCTTTCCAT R: GCTTATGCCCAGTGTGGATT
		Exon 2d	F: ATTCTGAGGCCTCGCAAGTA R: GTGGATCTTGGTGTGGCGCT
		Exon 2e	F: CTA CTGTGGCCGAAAGTTTGC

R: GTTTGTTGTGCAGCTCCAGTG			
MFN2	1p36.22	Mit-1 (coding)	(non- F: CCATGATGCAGTGGGAGTC R: GCTTGACTGCATCCCAGAC
		Mit-2 (coding)	(non- F: GCAACTCCCCAATACCTCAA R: GAGACTTGCCACCAGAGGTC
		Mit-3	F: TGATTCTCCCCAAAGCATT R: TATGACTTCCCTGGGAGCAG
		Mit-4b	F: ATCTTCTACCAGCCGCCATT R: GGATTGAAAATGGGTCACCA
		Mit-4	F: CCTTCCAGACTTGGGACTGT R: GCCTGGAACGTTCTGTGAC
		Mit-5	F: ACTGGCAACATTGCACTGAA R: GTCTCCCATTACCTCCACA
		Mit-6	F: CCACTGTGCTGTGATGCAG R: AGGGACCCTGGCCTAGATTA
		Mit-7/8	F: GTCCCAGGTCTGTTCTCAGC R: CACTAGATCCAGGGGTGCAG
		Mit-9	F: TCCCAAAGTGCTGGGATTAC R: TCTCAGCATCCCCCTTCTCAG
		Mit-10	F: CTGAGAAGGGGATGCTGAGA R: TCACTGCAGACTGGGAGATG
		Mit-11	F: TCTGTGCCTCCCCAGCTC R: GGTGGAGCACCTTGTCTC

Mit-12	F: ATTTCTGGCATCCCCTCTTG R: TGAAAGGCTGAGAAGTCCCTA
Mit-13	F: GCCATCTGCTAGGATCTCTCC R: TGTCTCTGTGGCTTCTACTGTCA
Mit-14	F: CCCAGCAGTGACAGTAGAAGC R: CCAGAACCTGAAGGTATCGAGT
Mit-15	F: TGGTAGAGCCCTGTCTCCAA R: TTAGGGAACCCCGTTTTAG
Mit-16	F: GAGCCACTCTGTGTCCCTGT R: CAGTGGACTGTGGAGTGTGG
Mit-17	F: GAAACATGAAGGCTCCTTGG R: AGAGAGATGGGGAAGGGAGA
Mit-18	F: AGGAGATTCTGCCAAACCAG R: TTTGTGTCCACACCCAAGAC
Mit-19	F: GGTGTGTGTCAAGCGTCCTT R: GATGAAGCACTGAGCCAACA

Anexo E

Características gerais dos pacientes com CMT1A-dupl (somente inclusos os pacientes com todos os dados disponíveis).

Paciente	Idade de início (anos)	Tempo de doença (anos)	VC mediano motor (m/s)	Amplitude mediano motor (mV)	CMTNS	FM APB D
CMT2679	2	8	23	4.8	4	5
CMT67	10	28	14	6.4	19	3
CMT2206	6	8	12	4.8	10	5
CMT1859	2	15	14	12.5	13	4
CMT136	1	3	14	4.0	5	5
CMT1053	11	1	28	3.0	12	4
CMT2499	12	2	12	11.0	8	5
CMT3160	9	4	16	11.5	7	5
CMT1071	4	15	16	3.9	10	4
CMT1421	1	12	13	9.8	6	4
CMT3497	1	6	16	5.1	10	4
CMT3213	17	31	19	2.8	25	3
CMT2629	14	5	18	9.5	6	4
CMT840	2	9	17	0.8	21	2
CMT963	2	20	15	9.1	11	4
CMT69	2	5	13	5.0	14	4
CMT971	1	16	14	1.4	16	4
CMT1497	12	25	20	0.4	21	0

CMT3634	4	21	14	3.5	12	4
CMT3144	3	19	16	4.8	7	4
CMT1381	8	10	17	6.9	10	5
CMT131	2	21	17	1.0	16	4
CMT25	2	18	14	4.7	17	3
CMT103	2	12	17	10.2	15	4
CMT2814	6	17	16	12.2	10	4
CMT1186	2	8	15	5.4	8	4
CMT1374	2	17	9	2.1	15	4
CMT760	10	54	19	2.9	22	2

CMT – Doença de Charcot-Marie-Tooth; CMTNS – CMT “Neuropathy Score”; FM APB - Força muscular do músculo abdutor curto do polegar direito; VC – velocidade de condução; * Sem número do DNA disponível.

Anexo F. Características gerais dos pacientes com CMT1A-mutação ponto, CMT1B, CMT4, CMTDE, CMT axonal e CMT intermediária.

Paciente	Idade de início	Sexo	Diagnóst.	Mutação	Diagnóst. Clínico	História familiar	Sintoma inicial	Tempo de doença (anos)	VC mediano motor (m/s)	Amplitude mediano motor (mV)	VC uniforme ou não ⁴	CMTNS	Evolução (CMTNS/ duração)	Outros dados relevantes
CMT1147	Congén.	F	CMT1A	Ser72 (PMP22)	NHC	Não	Hipotonia	12	ND**	ND**	-	***	-	Nunca caminhou sem apoio, ptose bilateral
CMT3305	1 ano	F		Ser72 (PMP22)	DDS	Pai	Dificuldade na marcha	1	ND	&	&	***		
CMT 1632	Meses	F	CMT1B	Val58Asp (P0)	DDS	Não	Atraso motor	6	5.6	0.1	Sim	19	1.48	Frouxidão ligamentar
CMT 3756	Meses	F		Arg98Cis (P0)	DDS	Não	Atraso motor	23	7.0	4.1	Sim	24	Ano	-
CMT100	Meses	F	CMT4	-	DSD	Irmã	Atraso motor	3	29	2.7	Sim	26	1.49	Ptose, estrabismo, paralisia facial periférica
CMT217	9 anos	F		-	CMT	Irmão	Dificuldade na marcha	30	ND**	0.02	-	28	ano	Glaucoma, hipertireoidismo
CMT919	Congén.	M		-	NHC	Não	Hipotonia	9	19.7	9.1	Sim	11		Perda visual, criptorquidismo, RDNPM

CMT2200	Congén.	M	-	NHC	Não	Insuficiência respiratória	11	3.8	1.3	Sim	14	Ptose, RDNPM
CMT1367	Congén.	F	CMTDE	NHC	Não	Insuficiência respiratória	10	4.2	0.1	Sim	17	1.7 Luxação quadris
CMT50	4 anos	M	CMT2 p.104 R>W (MFN2)	CMT	Não	Pés tortos e quedas	11	42****	1.6	Não	21	1.06 RDNMP, obesidade mórbida
CMT748	3 anos	F	-	CMT	Pai	Dificuldade na marcha	1	49.4	9.7	Sim	***	Fraqueza proximal
CMT1647	4 anos	M	-	CMT	Pai e 2 irmãos	Dificuldade na marcha	21	32.1****	0.1	Não	32	-
CMT346	10 anos	M	-	CMT	Pai	Dificuldade na marcha	30	42****	0.1	Não	26	-
CMT3812	4 anos	M	Phe217Leu (MFN2)	CMT	Pai e irmã	Deformidade nas pernas	2	59	15	Sim	5	-
CMT3640	12 anos	F	-	CMT	Mãe	Dificuldade para correr	26	46	2.4	Sim	12	-
CMT20	2 anos	M	ARCMT2	CMT	Não	Dificuldade na marcha	15	ND**	ND**	-	26	0.96 pontos/ano
CMT57	1 ano	F	-	CMT	Não	Dor pés, pés tortos	11	45.3	6.4	Sim	13	Paresia de VI nervo bilateral

CMT186	2 anos	F	-	CMT	Não	Dificuldade na marcha	8	ND**	ND**	-	24	Estrabismo convergente
CMT351	17 anos	F	-	CMT	2 irmãos	Dificuldade na marcha	26	54.0	7.1	Sim	22	Cadeira de rodas aos 30 anos
CMT1852	11 anos	F	-	CMT	Não	Dificuldade na marcha	37	54.0	0.2	Não	18	Quadro assimétrico, mais intenso no MSD
CMT2818	3 anos	M	-	CMT	Irmã	Pés tortos, quedas frequentes.	38	ND**	ND**	-	27	Espasticidade, hiperreflexia (quadro piramidal)
CMT110	15 anos	M	-	CMT	Não	Fraqueza e edema nos pés	1	65.9	9.9	Sim	***	RDNPM, ptose D, quadro SGB-like intercorrente
CMT279	4 anos	F	-	CMT2E	Não	Dificuldade na marcha	30	48	0.4	Não	21	0.95 Cadeira de rodas aos 29 anos
CMT1863	2 anos	M	-	CMT	Não	Dificuldade na marcha	4	ND	ND	-	20	-
CMT3425	6 anos	M	-	CMT	Não	Dificuldade na marcha	19	41.8	0.4	Não	17	-
CMT120	12 anos	M	-	CMT	Não	Dificuldade na marcha	25	51.7	5.0	Sim	17	-
CMT130	10 anos	M	-	CMT	Não	Parestesias	1	47.7	8.5	Não	***	-

Tese de Doutorado

Vincius Horácio Stefani Borghetti

CMT2846	17 anos	F	-	CMT	-	Parestesias nos pés	16	37.7	14.7	Sim	11	Mialgia
CMT3070	14 anos	M	-	CMT	-	Fraqueza nas mãos	5	35.8	2.8	Sim	13	-
CMT3494	1 ano	M	Polim. 629 C > T (LITAF)	CMT	-	Dificuldade na marcha	3	34.0	7.6	Não	1	RDNPM, hiperatividade

CMT – Doença de Charcot-Marie-Tooth; CMT1A mutação ponto – CMT desmielinizante dominante com mutação ponto no gene PMP22; CMT1B – CMT desmielinizante dominante com mutação ponto no gene MP0; CMT4 – CMT desmielinizante recessiva; CMTDE – CMT desmielinizante esporádica; CMT axonal (CMT2 – CMT axonal dominante; ARCM2 – CMT axonal recessiva; CMT2E – CMT axonal esporádica); CMTID – (CMT intermediária dominante; ARCM1 – CMT intermediária recessiva; CMTIE – CMT intermediária esporádica; CMTIX – CMT intermediária ligada ao sexo); CMTNS – “CMT Neuropathy Score”; Diagn – diagnóstico PAMC – Potencial de ação muscular composto; VC – velocidade de condução; * Sem número do DNA disponível. ** PAMC do nervo mediano, proximal ou distal, não detectáveis. ***Data exame clínico e ENMG muito distantes, não permitindo cálculo do CMTNS, ou ausência de dados suficientes para o cálculo. ****VC abaixo do limite do grupo, porém maioria dos nervos e primeiras ENMG com VC dentro dos limites determinados para o grupo em que foram incluídos & Uniforme: VC, em nervos com amplitude semelhante, com variação menor que 5m/s. & Sem exame disponível (somente exame do pai).

D = Direito (a); E = esquerdo (a); MSD = Membro superior direito; MSE = Membro superior esquerdo.; Polim = polimorfismo.