UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

ALEX EDUARDO DA SILVA

Avaliação genotípica de pacientes com polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica:
estudo da duplicação/deleção do gene PMP22.

RIBEIRÃO PRETO

2014

ALEX EDUARDO DA SILVA

Avaliação genotípica de pacientes com polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica:
estudo da duplicação/deleção do gene PMP22.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia, do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Neurologia.

Orientador: Prof. Dr. Wilson Marques Junior

RIBEIRÃO PRETO

2014

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.

Silva, Alex Eduardo da

Avaliação genotípica de pacientes com polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica: estudo da duplicação/deleção do gene PMP22. Ribeirão Preto, 2014.
105 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Neurologia.

Orientador: Marques Junior, Wilson.

1. Polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica. 2. Polineuropatia hereditária. 3. Doença de Charcot-Marie-Tooth 4. Genótipo. 5. PMP22. 6. Mutação.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Alex Eduardo da Silva.

Avaliação genotípica de pacientes com polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica: estudo da duplicação/deleção do gene PMP22.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia, do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Neurologia.

Área de Concentração: Neurologia.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora:

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Conceito: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Conceito: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____ Instituição: _____

Conceito: _____ Assinatura: _____

Aos meus pais, Armando e Maria.

Por me proporcionarem um imensurável tesouro
– a Educação. E por me possibilitarem uma
grande conquista – a Instrução.

AGRADECIMENTOS

Gratidão!

Há algum tempo aprendi que se trata de reconhecimento a expressar-se de mil formas! E ao final de uma etapa percebemos o quanto somos auxiliados em nosso dia-a-dia para que possamos atingir os objetivos.

Ao Prof Dr Wilson Marques Junior que ao receber um mineirinho desconhecido em seu ambiente de trabalho, dizendo que queria cursar pós-graduação, pergunta “Em que posso ajudar?”. Como não replicar essa boa-vontade tentando melhorar a assistência aos pacientes que vemos hoje, inspirado em suas atitudes e exemplos? Sem seu esforço para disponibilizar parte de seu tempo, driblando o cotidiano tão atarefado, não seria possível a realização deste trabalho.

Aos pacientes que, generosamente, compartilharam comigo parte de seu tempo e de sua história de vida, a fim de que suas vivências pudessem proporcionar um caminho mais suave para aqueles que vierem a ter experiências parecidas.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo e à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo pelo apoio financeiro, na forma de insumos, para a realização deste trabalho.

Ao pessoal do Laboratório de Neurologia Aplicada e Experimental, pela convivência alegre e pela competência técnica segura que me proporcionaram o aprendizado dos “segredos” da biologia molecular. Às pós-graduandas que sempre se dispuseram a esclarecer minhas dúvidas e dividiram comigo experiências, auxiliando a minorar meus medos e ansiedades. Sandra, Sílvia, Daiana, Claudinha, Bianca, Renato, Silmara, Keity, Vivian e Fulviana: este trabalho também traz a contribuição de todos vocês.

Aos outros docentes, médicos contratados e ex-contratados da Neuromuscular do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, dentre eles: Prof. Dr. Amilton Barreira, Profa. Dra. Claudia Sobreira, Dr. André Cleriston, Dr. Charles Lourenço, Dra. Doralina Brum e Dr. Jean Ramos. O aprendizado ao longo dos ambulatórios é lição que guardarei por toda a vida e dividirei com aqueles que se aproximarem buscando um pouquinho mais de intimidade com a Neurologia.

À Silvana Loturco, secretária da Pós-Graduação da Neurologia, por cuidar tão bem de nós, pós-graduandos, nos mantendo em sintonia com o dinamismo do Programa.

Aos funcionários do Serviço de Arquivo Médico, dentre eles Donizete, Guta e Cristina, pela disponibilidade em auxiliar na localização dos prontuários durante a coleta de dados, alicerce na construção do trabalho científico.

Aos Professores da Disciplina de Neurologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Dr Alfredo Leboreiro, Dr Jose Luiz, Dra Renata Bonatti, Dra Sônia Ribeiro. Aos colegas médicos assistentes da Neurologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Dra Beatriz Penhalver, Dr Claudio Cruvinel, Dr Denito Stabille, Dr Euripedes Balçanufu e Dr Emerson Milhorim. Hoje tenho a oportunidade de trabalhar ao lado de meus mestres e sigo aprendendo sempre, com o compromisso de ser um pouco melhor a cada dia. O apoio de vocês foi fundamental para que eu seguisse em frente! Ao pessoal da equipe multi-disciplinar da Neurologia, Cátia, Claudinha, Cledes e Patrícia, com o agradecimento pelo incentivo. Como não agradecer também a Dra Geisa Gomide, que na função de Diretora da Unidade de Pronto Socorro do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, sempre se predispôs a encontrar comigo a melhor solução para que o binômio estudo e trabalho se transformasse em uma melodia de grande encanto durante esse período, apesar dos “calos nos dedos”.

Aos queridos Professores Marlene Antônia dos Reis e Vicente de Paula Antunes Teixeira, da Disciplina de Patologia Geral da Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Aqui também se materializa o aprendizado recebido durante minha iniciação científica, daqueles momentos que guardo com carinho e que me servem de estímulo.

Aos meus familiares, Tio Aldo e Tia Shirley, pelo inestimável auxílio durante os primeiros tempos em Ribeirão Preto. Aos meus pais, Armando e Maria, pelo apoio incondicional. À minha irmã, Alessandra, e ao meu cunhado Welder pelo incentivo e carinho constantes. Ao Rodrigo, pela presença durante essa jornada e sua disponibilidade para auxiliar. À Annacarolina, pelo incentivo e torcida, desde os dias que antecederam a Faculdade de Medicina e, logo a seguir, como companheira de estudos. A todos, muito obrigado!

RESUMO

Silva, AE. Avaliação genotípica de pacientes com polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica: estudo da duplicação/deleção do gene PMP22. 2014. 105 págs. Tese (Mestrado). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Introdução: Polineuropatias são doenças do sistema nervoso periférico com etiologias variadas. Dentre elas são frequentes as inflamatórias e as hereditárias, com prevalência de 0,67-7,7/100000 e 7,9-82,3/100000 para polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC) e Doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT), respectivamente. Existem poucas evidências de sobreposição entre estas duas doenças e também algumas dificuldades diagnósticas em situações específicas. **Objetivos:** Estudar a frequência de mutações (duplicações e deleções) do gene PMP22 em uma coorte de pacientes inicialmente diagnosticados como PIDC ou suspeitos de apresentarem as duas condições, os sinais e sintomas sugestivos da sobreposição e os fatores implicados em erro de classificação da neuropatia. **Métodos:** 111 pacientes com diagnóstico de PIDC foram estudados. DNA foi isolado a partir de leucócitos de sangue periférico segundo protocolo padrão. Duplicações e deleções do gene PMP22 foram avaliadas através de marcadores polimórficos do DNA localizados dentro do cromossomo 17p11.2-12, o qual contém o gene PMP22. Achados clínicos e laboratoriais também foram estudados e comparados entre os grupos. **Resultados:** Dentre os 111 pacientes estudados, mutações no PMP22 foram encontradas em 10 (9%), sendo duplicações em 9 pacientes e deleção em 1 paciente. Concomitância entre PIDC e CMT foi verificada em 4 pacientes (3,6%), todos com duplicação do PMP22. Os outros 6 pacientes foram diagnosticados como CMT puro (5) ou Neuropatia Hereditária Susceptível à Compressão (1), visto que não apresentaram melhora com o uso de tratamento imunomodulador e/ou imunossupressor (5 casos) ou foi estabelecido diagnóstico alternativo associado (1). Os outros 101 pacientes não tiveram duplicação nem deleção deste gene e, portanto, tinham PIDC apenas. Idade média dos pacientes com PIDC/CMT foi de $23,8 \pm 18,0$ anos e $43,6 \pm 19,3$ anos para pacientes sem mutações ($p=0,04$). Houve diferença estatisticamente significativa na resposta ao tratamento entre os grupos PIDC/CMT X CMT ($p=0,008$) e PIDC X CMT ($p=0,00$). Ausência de história familiar e presença de doenças e hábitos ligados ao desenvolvimento de neuropatias periféricas, como diabetes mellitus e ingestão de bebidas alcoólicas, por exemplo, bem como achados atípicos na eletroneuromiografia e na biópsia de nervo podem ter contribuído para a confusão diagnóstica nos casos de CMT puro. **Conclusões:** Alguns pacientes podem desenvolver PIDC em associação com CMT e se beneficiam do tratamento. A neuropatia hereditária poderia predispor à neuropatia inflamatória, uma vez que estes pacientes tendem a apresentar essa condição em idades mais precoces. Cautela deve ser dispensada àqueles pacientes com suspeita diagnóstica de PIDC que não têm os achados clássicos ou não melhoram com o tratamento, uma vez que podem apresentar outras etiologias para a neuropatia, dentre elas uma neuropatia hereditária, como a CMT.

Palavras-chave: polineuropatia, polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica, doença de Charcot-Marie-Tooth, gene PMP22, duplicação, deleção, sobreposição.

ABSTRACT

Silva, AE. **Genotypic evaluation of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: study of the PMP22 gene duplication/deletion.** 2014. 105 pages. Thesis (Master's). Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo.

Introduction: Polyneuropathies are peripheral nervous system disorders with a wide range of etiologies. Among them, inflammatory and hereditary are frequent with prevalence of 0.67-7.7/100000 and 7.9-82.3/100000, for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) and Charcot-Marie-Tooth disease (CMT), respectively. There are a few evidence of overlapping between these two conditions and also some diagnostic difficulties in specific situations. **Objectives:** To study the frequency of mutations in PMP22 gene (duplications and deletions) among a cohort of patients initially diagnosed as CIDP or suspected to have both conditions, the signs and symptoms related to this overlapping and factors implicated in misdiagnose. **Methods:** 111 patients with an initially CIDP suspected diagnosis were studied. DNA was isolated from peripheral blood leucocytes following a standard salting-out protocol. Duplications and deletions in the PMP22 gene were analysed by polymorphic DNA markers located within the chromosome 17p11.2-12, wich contains the PMP22 gene. Clinical and laboratory findings were also studied and compared within groups. **Results:** Among 111 patients studied, 10 (9%) were found to harbor mutations in PMP22 gene, specifically duplications in nine and deletion in one. We therefore diagnosed CIDP plus CMT in four patients (3.6%), all of them with a duplicated PMP22 gene. The other six patients were diagnosed as pure CMT (5) or Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsy (1), as they did not improved with the use of immunomodulatory and/or immunosupressive treatment (five cases) or were found to have alternative associated diagnosis (one patient). The other 101 patients did not show duplication nor deletion in this gene, so they had CIDP. Mean age of patients with CIDP/CMT were 23.8 ± 18.0 years and 43.6 ± 19.3 years for patients without mutations ($p=0.04$). There were statistically significant difference in treatmet response between groups CIDP/CMT X CMT ($p=0.008$) and CIDP X CMT ($p=0.00$). The lack of family history and presence of other diseases and habits linked to the development of peripheral neuropathies, as diabetes mellitus and alcohol intake, for instance, as well as atypical findings in electrodiagnostic studies and nerve biopsy may have contributed to misdiagnose in the pure CMT cases. **Conclusions:** Some patients may develop CIDP in association with CMT and have benefit from treatment. The hereditary neuropathy may predispose to the inflammatory neuropathy as these patients tend to show this condition at younger ages. Caution should be dispensed to those patients with a suspected diagnose of CIDP who do not have the classical disease findings or do not improve with treatment, as they can have alternative etiologies for the neuropathy, among them a hereditary neuropathy as CMT disease.

Keywords: polyneuropathy, Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy, Charcot-Marie-Tooth disease, PMP22 gene, duplication, deletion, overlap.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Marcadores microssatélites utilizados no diagnóstico da duplicação 17p11.2-p12.....Pág. 49
- Tabela 2 - Pacientes com duplicação ou deleção no gene PMP22..... Pág. 54
- Tabela 3 - Características do líquido, eletroneuromiografia e biópsia de nervo encontrados nos pacientes com duplicação/deleção do gene PMP22 e suspeita de neuropatia inflamatória associada..... Pág. 55
- Tabela 4 - Achados sugestivos do diagnóstico de neuropatia inflamatória entre os pacientes com duplicação/deleção do gene PMP22..... Pág. 56
- Tabela 5 - Características epidemiológicas (gênero e cor) dos pacientes com suspeita inicial de neuropatia inflamatória desmielinizante crônica em seguimento no Ambulatório de Doenças Neuromusculares do HC-FMRP/USP, de acordo com a presença de mutação (duplicação/deleção) no gene PMP22..... Pág. 56
- Tabela 6 - Frequência dos achados sugestivos de sobreposição entre neuropatias inflamatória e adquirida nos pacientes com suspeita inicial de neuropatia inflamatória desmielinizante crônica em seguimento no Ambulatório de Doenças Neuromusculares do HC-FMRP/USP, de acordo com a presença de mutação (duplicação/deleção) no gene PMP22..... Pág. 57
- Tabela 7 - Comparação dos valores de celularidade e concentração protéica no líquido dos pacientes com diagnóstico final de PIDC, CMT/PIDC e CMT em seguimento no Ambulatório de Doenças Neuromusculares do HC-FMRP/USP..... Pág. 62
- Tabela 8 - Comparação das características gênero e cor dos pacientes com diagnóstico final de CMT/PIDC e CMT em seguimento no Ambulatório de Doenças Neuromusculares do HC-FMRP/USP..... Pág. 63
- Tabela 9 - Comparação dos achados sugestivos de concomitância entre neuropatia hereditária e adquirida inflamatória dos pacientes com diagnóstico final de CMT/PIDC e CMT em seguimento no Ambulatório de Doenças Neuromusculares do HC-FMRP/USP..... Pág. 64

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAN –	American Academy of Neurology
CCL2 –	chemokine (C-C motif) ligand 2
CCL3 –	chemokine (C-C motif) ligand 3
CIDP –	Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy
CMT1 –	Doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 1
CMT2 –	Doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2
CMTX –	Doença de Charcot-Marie-Tooth ligada ao X
CXCL9 –	chemokine (C-X-C motif) ligand 9
CXCL10 –	chemokine (C-X-C motif) ligand 10
Cx32 –	gene da proteína conexina 32
DNA –	ácido desoxi-ribonucleico
EFNS/PNS –	European Federation of Nerve Societies/Peripheral Nerve Society
ENMG –	eletroencefalografia
GJB1 –	gene da proteína beta 1 da junção comunicante (também conhecido como Cx32)
GM1 –	monosialotetrahexosylganglioside
GM2 –	ganglioside monosialic 2GMS
HC/FMRP –	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HLA –	Human leucocyte antigen
HIV –	vírus da imunodeficiência humana
HMSN1 –	neuropatia hereditária sensitivo-motora tipo 1
HNPP –	neuropatia hereditária susceptível a compressão
IgG –	imunoglobulina G
IgM –	imunoglobulina M
IL-6 –	interleucina 6

INCAT –	Rotterdam Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Group
IVIg –	Imunoglobulina endovenosa
LCR –	líquido céfalo-raquidiano
LNAE –	Laboratório de Neurologia Aplicada e Experimental
MAG –	myelin-associated glycoprotein
MFN2 –	gene da mitofusina 2
MHC –	Major histocompatibility complex
MLPA –	multiplex ligation-dependent probe analysis
MMP-9 –	matrix metalloproteinase 9
MPZ –	gene da proteína zero da mielina
PCR –	reação em cadeia da polimerase
PD-1 –	programmed cell death protein 1
PIDC –	Polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica
PMP22 –	gene da proteína periférica da mielina 22
SPTLC1 –	Serine palmitoyltransferase long chain base subunit 1 gene
TNF α –	tumoral necrosis factor alfa
TNRF1 –	type 1 tumoral necrosis factor alfa receptor
TNRF2 –	type 2 tumoral necrosis factor alfa receptor
USP –	Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	Pág. 15
1.1 POLINEUROPATIA INFLAMATÓRIA DESMIELINIZANTE CRÔNICA.....	Pág. 17
1.1.1 Epidemiologia.....	Pág. 18
1.1.2 Fisiopatologia.....	Pág. 20
1.1.3 Diagnóstico.....	Pág. 24
1.1.4 Quadro Clínico.....	Pág. 25
1.1.5 Tratamento.....	Pág. 27
1.2 DOENÇA DE CHARCOT-MARIE-TOOTH.....	Pág. 29
1.2.1 Epidemiologia.....	Pág. 30
1.2.2 Quadro Clínico.....	Pág. 32
1.2.3 Fisiopatologia.....	Pág. 34
1.2.4 Diagnóstico.....	Pág. 39
1.2.5 Tratamento.....	Pág. 40
1.3 POLINEUROPATIA INFLAMATÓRIA DESMIELINIZANTE CRÔNICA E DOENÇA DE CHARCOT-MARIE-TOOTH.....	Pág. 41
2 OBJETIVOS.....	Pág. 46
2.1 Objetivo geral.....	Pág. 46
2.2 Objetivos específicos.....	Pág. 46
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	Pág. 47
3.1 Detecção da duplicação com marcadores micro-satélites fluorescentes e análise semiquantitativa em seqüenciador automático.....	Pág. 47
3.2 MLPA (multiplex ligation-dependent probe analysis)	Pág. 48
4 RESULTADOS.....	Pág. 50
4.1 Características gerais dos pacientes.....	Pág. 50
4.2 Pacientes com duplicação ou deleção do gene PMP22.....	Pág. 53

4.3 Pacientes com duplicação ou deleção do gene PMP22 e associação com PIDC.....	Pág. 59
4.4 Pacientes com duplicação ou deleção do gene PMP22 e sem associação com PIDC.....	Pág. 60
4.5 Análise das características dos pacientes com CMT/PIDC, CMT e PIDC.....	Pág. 61
4.6 História clínica dos pacientes com alteração no exame molecular.....	Pág. 65
5 DISCUSSÃO.....	Pág. 72
6 CONCLUSÕES.....	Pág. 82
REFERÊNCIAS	Pág. 83
APÊNDICES.....	Pág. 98
Apêndice A - Protocolo de coleta de dados	Pág. 98
Apêndice B - Termo de consentimento informado PIDCXCMT.....	Pág. 103
ANEXO.....	Pág. 105
Folha de Aprovação do Projeto de Pesquisa no Comitê de Ética em Pesquisa.....	Pág. 105

1 INTRODUÇÃO

As neuropatias são doenças do sistema nervoso periférico que podem determinar importante morbidade, por vezes severa, resultando em incapacitações intensas e freqüentemente permanentes, levando em alguns casos ao êxito letal (THOMAS et al., 1969; ŽIVKOVIĆ et al., 2011; SANTOS et al., 2014). Estas afecções possuem etiologia variada e todas as faixas etárias, raças e sexos podem ser acometidos (GRAVESON, 1959; MILLER, 1966; THOMAS, 1970; FREITAS et al., 1990; MARQUES Jr e BARREIRA, 1992; MYGLAND e MONSTAD, 2001; HUGHES, 2002; ENGLAND e ASBURY, 2004; MISRA, KALITA e NAIR, 2008; LOZERON, TROCELLO e KUBIS, 2013).

As manifestações clínicas das neuropatias periféricas variam amplamente, constituindo-se em apresentações combinadas de alterações de sensibilidade, dor, fraqueza muscular, atrofia e alterações autonômicas (AMO-USANOS et al., 2001; ENGLAND e ASBURY, 2004).

Os determinantes etiológicos relacionam-se ao ambiente e ao próprio indivíduo. Dentre os fatores ambientais, chamam atenção a exposição a substâncias tóxicas, fatores nutricionais, distúrbios metabólicos, infecções e traumas (BARREIRA e MARQUES Jr, 1992; MARTYN e HUGHES, 1997; TONDEL et al., 2006). Em relação aos fatores individuais, assumem importância cada vez maior as características genotípicas (FEENEY et al., 1990; GABREËLS-FESTEN et al., 1996; MÄURER, TOYKA e GOLD, 2002; TAZIR et al., 2013), que determinam comprometimento dos nervos periféricos tanto diretamente, por modificar a arquitetura da bainha de mielina e dos axônios, o fluxo axonal e o funcionamento de canais iônicos; como indiretamente, influenciando na resposta imunológica a determinantes antigênicos tanto de origem externa quanto interna (VAUGHAN et al., 1990; STAUDT e FLAVELL, 2001; KOBASAR et al., 2005). Além disso, fatores culturais, como miscigenação e altas taxas de casamentos consanguíneos, também podem influenciar na epidemiologia de determinadas doenças, como as neuropatias hereditárias (RADHAKRISHNAN, EL-MANGOUSH e GERRYO, 1987; BENAMER, 2007).

Dessa forma, determinadas características individuais contribuem para a maior prevalência de certas neuropatias em grupos específicos. O conhecimento dessas características é importante para o estudo dos mecanismos fisiopatológicos e para prever-se a resposta aos tratamentos disponíveis. Assim, o prognóstico da doença pode ser estabelecido e

abre-se a possibilidade de busca de novas alternativas terapêuticas, além do aconselhamento para se evitar a exposição às situações que podem levar à piora da neuropatia (SZIGETI, GARCIA e LUPSKI, 2006)

Há escassa literatura mostrando a prevalência de neuropatias periféricas na população geral, cujas cifras são estimadas entre 2,4 a 8% (MARTYN e HUGHES, 1997). Pasnoor et al. (2013), avaliando a distribuição etiológica de neuropatias na América do Norte e na América do Sul, concluíram que nos centros terciários da América do Sul há maior probabilidade de se encontrar pacientes com neuropatias infecciosas, diabética e em decorrência de alterações hereditárias, como neuropatia amiloidótica familiar, enquanto nos centros terciários da América do Norte há maior probabilidade de se encontrar pacientes com Doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT). As neuropatias imunes e criptogênicas foram igualmente vistas na América do Norte e na América do Sul.

Kandil et al. (2012) encontraram uma prevalência de neuropatias de 3.181/100.000 habitantes em Assiut, no Egito. Neste estudo, as neuropatias compressivas tiveram a maior prevalência, sendo de 1.868/100.000 habitantes para a síndrome do túnel do carpo. A polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC) e a CMT apresentaram a mesma prevalência: 12/100.000 habitantes. Pesquisa realizada na Índia mostrou prevalência de neuropatias periféricas de 2.384/100.000 habitantes (BHARUCHA, BHARUCHA e BHARUCHA, 1991). Mygland e Monstad (2001) encontraram uma prevalência geral de 123/100.000 habitantes em uma região do sul da Noruega. A determinação da etiologia da polineuropatia não foi possível em 26% dos pacientes. A causa mais comum foi o diabetes mellitus em 19% dos pacientes, 8% receberam o diagnóstico de PIDC e 12% tinham polineuropatias de origem hereditária, embora não tenha sido realizada análise molecular para determinação do subtipo. Em Tawain, análise de 520 pacientes com neuropatia generalizada, mostrou 12 (2,31%) pacientes com PIDC. A causa mais freqüente de neuropatia neste estudo foi o diabetes mellitus em 256 (49,23%) pacientes (LIN et al., 1993).

No Brasil, Freitas et al. (1990) estudaram 407 pacientes com polineuropatias no Hospital Universitário Antônio Pedro, no Rio de Janeiro, e encontraram dentre as quatro principais etiologias, as polineuropatias diabética (21,86%), etílico-carencial (19,41%), a Síndrome de Guillain-Barré (14,74%) e as neuropatias sensitivo-motoras hereditárias (8,10%). PIDC foi encontrada em 1,47% destes pacientes (6/407). No Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Marques Jr et al. (1992) avaliaram 209 pacientes

com neuropatias periféricas e diagnosticaram polineuropatias em 103 casos, sendo as etiologias mais comuns as etílico-carenciais (23,3%), o diabetes mellitus (20,39%), a Síndrome de Guillain-Barré (14,56%) e as polineuropatias hereditárias sensitivo-motoras (12,62%). PIDC foi diagnosticado em apenas um paciente nesta casuística.

Szegeti, Garcia e Lupski (2006) consideram que em um paciente que se apresenta com polineuropatia crônica, na ausência de outros sinais e sintomas, após se excluir as causas sistêmicas tratáveis mais comuns, como diabetes mellitus, uremia e deficiência nutricional, as causas genéticas seriam mais frequentes do que as autoimunes ou paraneoplásicas.

Os trabalhos acima apresentados mostram que dentre as polineuropatias de evolução crônica, a PIDC e a CMT são dois grupos prevalentes. A distinção entre elas nem sempre é fácil (GABREËLS-FESTEN et al., 1993; KRIVICKAS, HOCHBERG e FREEMAN, 2006), mesmo na presença de história familiar positiva (CARVALHO et al., 2013; MATHIS et al., 2014). Esta distinção, no entanto, é fundamental, pois tanto é ruim submeter um paciente com neuropatia hereditária à imunomodulação e/ou imunossupressão, como deixar de utilizar estes grupos de medicamentos em pacientes com doença imunomediada (SZIGETI, GARCIA e LUPSKI, 2006). Dificultando ainda mais o manuseio destes pacientes com neuropatia de evolução crônica, vários autores observaram a coexistência de neuropatia imunomediada e adquirida (NAKAI et al., 2001; VITAL et al., 2003; GINSBERG et al., 2004; DESURKAR et al., 2009; MARQUES Jr et al., 2010; REMICHE, ABRAMOWICZ e MAVROUDAKIS, 2013) ficando claro que dentro de uma mesma família diferentes pacientes devem ser submetidos a diferentes abordagens de investigação e terapêuticas.

1.1 POLINEUROPATIA INFLAMATÓRIA DESMIELINIZANTE CRÔNICA.

A etiologia inflamatória de algumas neuropatias foi reconhecida há mais de cinquenta anos, tendo como características marcantes a evolução aguda e autolimitada, além do caráter desmielinizante (WAKSMAN e ADAMS, 1955; GRAVESON, 1959). Em 1958, Austin chamou a atenção para um grupo de pacientes com neuropatia inflamatória cuja evolução tinha a característica de ser recorrente e dependente de corticosteróides. Thomas et al. (1969) apresentaram casos de “polineurite” de Guillain-Barré crônica e recorrente. Reconheceram que alguns casos não eram desencadeados por eventos como infecções, cirurgias ou imunizações, e que mostravam melhora após tratamento com corticosteróides. O termo PIDC foi proposto por Dyck e colaboradores em 1982.

A PIDC é uma doença inflamatória desmielinizante multifocal, resultando em fraqueza proximal e distal, devido ao acometimento das raízes dos nervos espinhais, dos nervos espinhais, dos plexos e dos troncos nervosos dos nervos periféricos (KIESEIER, DALAKAS e HARTUNG, 2002).

Austin, em 1958, fez uma revisão sobre neuropatias crônicas recorrentes responsivas a corticóide, destacando se tratar de um grupo de neuropatias que mereceria melhor estudo. Dyck et al. (1982) cunharam o termo polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante crônica e, em 1991, o Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force estabeleceu os critérios diagnósticos de PIDC para pesquisa (CORNBLATH et al., 1991).

1.1.1 Epidemiologia

A PIDC é uma doença que acarreta um alto custo decorrente tanto da necessidade de uso de medicações onerosas, como a imunoglobulina humana endovenosa (IVIg), quanto da incapacidade resultante da doença (SGHIRLANZONI et al., 2000; VIALA et al., 2010). Numa série de 38 pacientes com a doença, apresentada por Kuwabara et al. (2006), embora a maioria dos pacientes tenha mostrado um bom prognóstico em cinco anos, com 26% dos pacientes alcançando remissão completa da doença, 39% dos pacientes permaneceram com necessidade de uso freqüente da medicação e 13% apresentaram incapacidade grave. Esses números se mantiveram em observações posteriores de até 15 anos.

São poucos os estudos a respeito da prevalência da PIDC (RENTZOS et al., 2007). Estes estudos excluem pacientes com diagnóstico de neuropatias hereditárias, conforme orientação dos critérios diagnósticos utilizados (IIJIMA et al., 2008), o que pode contribuir para que os verdadeiros números acerca da doença não sejam conhecidos. Além disso, subestima a possibilidade de ocorrência de dois fenômenos distintos - inflamatório e degenerativo - os quais podem ser responsáveis pela piora dos sintomas naqueles pacientes com concomitância de neuropatia inflamatória e hereditária.

A taxa de prevalência PIDC varia de acordo com a região considerada, sofrendo também influência dos critérios diagnósticos empregados (RAJABALLY et al., 2009).

No norte da Noruega, Mygland e Monstad (2001) encontraram uma prevalência de 7,7/100 000. É de 3,58/100 000 na região de Piemonte e Valle d'Aosta, na Itália (CHIÒ et al.,

2007). A prevalência bruta encontrada por Mahdi-Rogers e Hughes (2014) no sudeste da Inglaterra foi de 2,84/100 000. No Japão, Iijima et al. (2008) encontraram uma prevalência de 1,61/100 000 e Kusumi et al. (1995) encontraram prevalência de 0,81/100 000 habitantes. No sudeste da Inglaterra, Lunn et al. (1999) encontraram uma prevalência mínima de 0,67/100 000, com variação entre as quatro sub-regiões investigadas (0,46 a 1,24/100 000).

A taxa de incidência bruta da PIDC também tem apresentado ligeira variação. No Japão, Iijima et al. (2008) encontraram uma incidência de 0,48/100 000 habitantes. Na região de Piemonte e Valle d'Aosta, na Itália, Chiò et al. (2007) encontraram incidência de 0,36/100 000 habitantes.

No Brasil, encontramos apenas dados relativos a casuísticas hospitalares, com referências a poucos pacientes nas séries e períodos estudados (FREITAS et al., 1990; MARQUES Jr et al. 1992), o que pode representar uma menor prevalência da doença em nosso meio ou, provavelmente, a presença de diagnósticos subestimados. O desenvolvimento de critérios mais precisos tem permitido maior diagnóstico desta afecção, a partir da década de 1990, parecendo tratar-se de afecção freqüente (NASCIMENTO, FREITAS e ANDRADA-SERPA, 1996). Corrobora esta idéia a observação de que as neuropatias imunomediadas representaram a segunda causa mais freqüente de neuropatias em pacientes avaliados em um centro da América do Sul, conforme dados recentes em estudo multicêntrico (PASNOOR et al., 2013).

A doença aparece predominantemente em indivíduos do sexo masculino, com maior ocorrência na quinta década de vida (LUNN et al., 1999; MYGLAND e MONSTAD, 2001; IJIMA et al., 2008; MAHDI-ROGERS e HUGHES, 2014). Há uma ligeira tendência ao desenvolvimento de formas remitente-recorrentes em idades mais baixas (HATTORI et al., 2001; CHIÒ et al., 2007), sendo esta a forma mais freqüente em algumas séries (RENTZOS et al., 2007).

Iijima et al. (2008) não encontraram variações na epidemiologia da PIDC em diversas regiões do Japão sugerindo, dessa forma, que a mesma não sofria influência das características geográficas e das variações genéticas da população em estudo, o que poderia ser um fenômeno observado em outras partes do mundo.

1.1.2 Fisiopatologia

Embora ainda não tenha sido encontrado um determinante antigênico específico, a PIDC é considerada uma doença imunomediada, com o envolvimento de macrófagos, linfócitos T, citocinas, espécies reativas de oxigênio e proteases em sua fisiopatogenia (KIESEIER, DALAKAS e HARTUNG, 2002; MAHAD, HOWEL e WOODROOFE, 2002). Os resultados da utilização de imunossupressores e da IVIg no tratamento deste grupo de neuropatias também favorecem o entendimento da participação do sistema imunológico em sua gênese (NASCIMENTO, FREITAS e ANDRADA-SERPA, 1996).

A busca por associações com genes HLA, contidos no complexo de histocompatibilidade maior no cromossomo 6 e essenciais para o controle da resposta imune, mostrou resultados pouco consistentes. Associação significativa com HLA-A30 e -A31, e provável com HLA-B8 e -Dw3 foi encontrada por Stewart et al. (1978) em 16 pacientes australianos com PIDC. Adams et al. (1979) avaliaram 14 pacientes ingleses com PIDC e observaram um aumento significativo na frequência de HLA-B8 comparado com 571 indivíduos normais (50 vs 25%, $p < 0,02$). Quando comparados com 351 europeus caucasianos, também foi observado aumento significativo de HLA-DRw3, HLA-Dw3 e HLA-A1. Vaughan et al. (1990) observaram em 31 pacientes caucasianos, na Inglaterra, além da maior frequência de HLA-A1, -B8 e -B7, aumento de HLA-Cw7. Estes últimos autores consideram que a associação entre PIDC e HLA diminui com a distância genômica de HLA-C, de modo que se existe algum gene de susceptibilidade no cromossomo 6 é provável que ele esteja mais próximo do locus C do que do locus -DR, -A ou -B e em desequilíbrio de ligação com -Cw7. A ligação de um peptídeo viral na fenda do HLA-Cw7 poderia desencadear, em indivíduos que são predispostos por outros genes a uma resposta imune aberrante, o aparecimento de PIDC. Alternativamente, danos menores da mielina por infecções virais, trauma ou outros fatores poderiam liberar antígenos da mielina, os quais se ligariam à fenda do HLA-Cw7 e estimulariam uma resposta imune. Uma terceira possibilidade é que HLA-Cw7 ou um gene ligado não seja responsável pelo início de PIDC, mas pela falha em limitar a afecção a uma doença monofásica, haja vista que pacientes com síndrome de Guillain-Barré apresentam frequência discretamente reduzida de HLA-Cw7. Em um grupo de 71 pacientes australianos analisado por Feeney et al. (1990), observou-se aumento não significante da frequência de HLA-A3 e -DR2, e diminuição de -B44(B12) e -DR7. Não foram notadas alterações na frequência de HLA-A30/31 e -B8. Os autores chamam a atenção para o fato de co-ocorrência

de -B7 e -DR2 maior do que a esperada para a população normal. Consideram que interações entre HLA e outros genes como o sistema alfa-1-antitripsina (Pi), o qual está em ligação com genes que codificam para as regiões constantes das cadeias pesadas de IgG (GM), poderiam influenciar a resposta imune e, conseqüentemente, a expressão da doença.

Ainda considerando a variabilidade na resposta clínica da doença ao tratamento, van Doorn et al. (1991) estudaram a expressão de HLA classe I e II, a presença de anticorpos anti-tecido neural e a resposta ao tratamento com IVIg em altas doses em 52 pacientes holandeses. Encontraram maior freqüência de antígenos HLA-B5, -B16 e -Cw2 em pacientes com PIDC comparados com a população geral, no entanto não puderam sugerir uma associação entre PIDC e fatores genéticos tendo-se em vista que ao se corrigir o valor de *p* para o número de antígenos testados em diferentes *loci* do HLA os resultados não foram significativos. Não foi possível estabelecer associações entre HLA e resposta ao tratamento. Da mesma forma, a presença de anticorpos anti-tecido neural não pode ser relacionada à resposta ao tratamento. Os autores lembram, contudo, que os resultados devem ser analisados com cautela, devido ao pequeno número de indivíduos incluídos neste trabalho e nos anteriores.

Ao contrário de outras doenças autoimunes, diversas séries tem mostrado predominância da PIDC no sexo masculino. Dessa forma, McCombe, Csurhes e Greer (2006) considerando que há expressão diferente de HLA ligada ao sexo em outras doenças autoimunes, demonstraram que mulheres com PIDC tinham maior freqüências de alelos -DR2 em homozigose quando comparadas a controles sadios e pacientes com Síndrome de Guillain-Barré. Estes alelos foram predominantemente do subtipo -DRB1*15. O mesmo não foi verificado em relação a pacientes do sexo masculino. Também não observaram diferenças entre os alelos -DQA e -DQB quando comparados nos grupos como um todo e em relação ao sexo dos indivíduos estudados. É interessante ressaltar que indivíduos com esclerose múltipla também mostram maior freqüência de HLA-DR2. A associação entre PIDC e HLA-DRB1*15 não foi observada por Gironi et al. (2008), tanto na análise de seus 18 pacientes como um todo, quanto por gênero, características clínicas, neurofisiológicas e imunológicas. Já Mrad et al. (2013) encontraram associação entre PIDC e HLA-DRB1*13, em comparação com controles saudáveis. Estes últimos autores também não encontraram relação entre HLA-DQB1 e PIDC. Recentemente, Anagnostouli et al. (2014), avaliaram 40 pacientes gregos com PIDC e observaram nestes pacientes uma tendência ao aumento dos alelos -DRB1*11 e diminuição dos alelos -DRB1*15, do HLA de classe II, em relação a controles, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Também não observaram diferenças em relação

ao sexo, embora pacientes do gênero feminino mostrassem maior frequência de DRB1*11. Estes autores sugerem estudos com maior número de indivíduos para se avaliar o papel do HLA em pacientes com PIDC.

As diferenças da associação entre HLA e PIDC poderiam ser explicadas pelo fato de que quase todas as doenças associadas ao HLA são multifatoriais. Sua etiologia é frequentemente complexa e envolve fatores genéticos, epigenéticos e ambientais com interações variadas, que podem variar em diferentes populações (GIRONI et al., 2008).

Pollard et al. (1986) demonstraram a presença de antígenos de classe II(Ia) do MHC, expressos na superfície de células como linfócitos B, linfócitos T e macrófagos através de imuno-histoquímica em biópsias de nervos surais de seis pacientes com PIDC. Esses antígenos são estreitamente relacionados com a resposta imune e, dessa forma, a susceptibilidade à doença. Houve marcação abundante no perineuro e no endoneuro para o Ia, aparentemente nas lamelas das células de Schwann. Não houve diferença em relação ao número de células T4 (helper) e T8 (citotóxico).

Níveis elevados das citocinas CCL3, CXCL9 e CXCL10 foram encontrados por Mahad, Howel e Woodroobe (2002) no líquido céfalo-raquidiano (LCR) de pacientes com PIDC quando comparados a pacientes com cefaléia e pacientes com neuropatias não-desmielinizantes. Houve maiores níveis de CCL2 e CXCL10 no LCR em relação ao plasma, enquanto CXCL9 mostrou níveis plasmáticos mais elevados que os líquóricos nos pacientes com PIDC, sugerindo um papel para estas citocinas nestes sítios (segmentos intratecais dos nervos e nervos periféricos, respectivamente).

O papel do TNF α na fisiopatogenia da PIDC ainda é controverso. Yang et al. (2008) não encontraram aumento nos níveis plasmáticos desta citocina em pacientes com PIDC. Além disso, não conseguiram demonstrar um papel definido dos receptores TNRF1 e TNRF2 nesta doença. Misawa et al. (2001) demonstraram presença de níveis aumentados de TNF α no plasma de cinco entre 20 pacientes com diagnóstico de PIDC estudados. Observaram que maiores concentrações desta citocina foram associadas maior gravidade da doença (maior incapacidade), sintomas simétricos e curso recorrente, além de achados eletrofisiológicos anormais compatíveis com desmielinização mais frequentes do que o grupo sem aumento de TNF α . Consideram que esta citocina pode ter um papel no dano da barreira nervo-sangue em pacientes com doença mais grave.

Linfócitos estão presentes no endoneuro e na membrana basal de fibras que estão em contato com macrófagos. A degradação da mielina parece ser iniciada por macrófagos, visto que alterações consistentes não têm sido identificadas em fibras que não estão em contato com estas células (KIESEIER, DALAKAS e HARTUNG, 2002).

O exato meio pelo qual a auto-reatividade das células de defesa escapa dos mecanismos regulatórios é crítica, mas permanece ainda obscura. Uma hipótese consistente é a do mimetismo molecular, na qual o indivíduo gera uma resposta imune a um fator inicial, geralmente microorganismo infeccioso que compartilha epítotos com os tecidos afetados do indivíduo. É o que se observa entre o *Campilobacter jejuni*, o *Haemophilus influenzae*, o citomegalovírus e fibras dos nervos humanos que se tornam alvos aberrantes de respostas imunes “cruzadas”, no caso de pacientes com Síndrome de Guillain-Barré. Embora plausível, não foi possível estabelecer com segurança tal relação em pacientes com PIDC (KIESEIER, DALAKAS e HARTUNG, 2002).

O mecanismo de mimetismo molecular é reforçado em pacientes com PIDC pela associação com o melanoma, uma vez que a doença raramente se associa a outros tipos de tumores sólidos. Tanto as células de Schwann quanto os melanócitos derivam da crista neural do embrião, compartilhando antígenos comuns entre si. Pacientes em tratamento imunomodulador para melanoma podem apresentar uma neuropatia desmielinizante subaguda (ANTHONEY, BONE e EVANS, 2000; KIESEIER, DALAKAS e HARTUNG, 2002). Weiss et al. (1998) demonstraram a presença anticorpos contra GM2, sulfoglicuronil glicolipídeos e sulfatídeos em uma paciente com melanoma, os quais podem ter sido gerados em resposta ao tumor. Foi demonstrada ligação de anticorpos anti-GM2 da classe IgM com o nervo e com células tumorais deste paciente, sugerindo reatividade cruzada.

Em pacientes com PIDC, encontram-se infiltrados inflamatórios nos nervos afetados. Além disso, modelos experimentais de neurite auto-imune mostram o papel destes infiltrados na degradação da bainha de mielina. Os antígenos presentes nos nervos que são alvos das células T inflamatórias ainda não foram identificados (KIESEIER, DALAKAS e HARTUNG, 2002).

1.1.3 Diagnóstico

O diagnóstico de PIDC baseia-se na história clínica e exame físico compatíveis com polirradiculoneuropatia que apresenta tempo de progressão maior que oito semanas, tendo sido afastadas causas secundárias de lesão do sistema nervoso periférico. Exames complementares e resposta ao tratamento imunossupressor/imunomodulador também auxiliam o diagnóstico.

A eletroneuromiografia (ENMG) é de grande valia na avaliação de lesões do sistema nervoso periférico, constituindo-se em importante ferramenta para o diagnóstico de PIDC. Atualmente, existem pelo menos dezesseis conjuntos de critérios diagnósticos para PIDC, com variáveis sensibilidade e especificidade (BROMBERG, 2011). Essas variações podem levar a subdiagnósticos, excluindo pacientes que poderiam se beneficiar do tratamento (RAJABALLY et al., 2009; VIALA et al., 2010).

O critério diagnóstico da Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force, publicado em 1991, levava em conta características clínicas, estudos neurofisiológicos, achados patológicos e estudos do LCR. Estes quesitos eram subdivididos em mandatórios, suportivos e de exclusão, quando apropriado. Sua combinação permitia a classificação da doença em três categorias de acordo com a especificidade diagnóstica, sendo elas: PIDC definida, provável e possível. Destacava ainda as formas idiopáticas da doença e aquelas associadas a doenças concomitantes, como lúpus eritematoso sistêmico, infecção pelo vírus HIV, gamopatias mono ou biclonais, doença de Castelman, gamopatias monoclonais de significado indeterminado, diabetes mellitus e doença desmielinizante do sistema nervoso central (CORNBLATH et al., 1991). Grande parte dos estudos sobre a doença realizados desde então se basearam neste critério. É oportuno salientar que os critérios clínicos excluía os pacientes que dentre outros achados, tinham história familiar de neuropatia hereditária, cujo início do diagnóstico por biologia molecular remonta a esta época.

Recentemente, critérios diagnósticos mais inclusivos foram propostos pela European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society (EFSN/PNS) (VAN DEN BERGH et al., 2010). A história clínica compatível é de grande importância, porém a lista de doenças concomitantes é ampliada e surge a denominação de “PIDC atípica” para aqueles casos com características como início agudo, envolvimento exclusivamente motor ou sensitivo, ou com distribuição distal, multifocal ou focal. Os estudos neurofisiológicos

mantêm-se com sua importância fundamental, entretanto mais abrangentes, incluindo achados categorizados como definitivos, prováveis e possíveis. O LCR mostrando dissociação albumino-citológica, a biópsia de nervo com evidências de desmielinização e remielinização, a ressonância magnética mostrando captação de contraste paramagnético pelos nervos espessados, além de estudos eletrofisiológicos sensitivos e a resposta clínica objetiva ao tratamento imunomodulador, tornam-se critérios de suporte ao diagnóstico. Da mesma forma, os pacientes podem ser enquadrados nas categorias PIDC definida, provável e possível. Dentre outros critérios de exclusão do diagnóstico, permanece a presença de neuropatia desmielinizante hereditária.

Rajabally et al. (2009) estudaram a variabilidade epidemiológica de PIDC em uma população da Inglaterra e encontraram diferenças marcantes na prevalência e incidência da doença, ao aplicarem os critérios diagnósticos da AAN e da EFNS/PNS. Estes últimos se mostraram mais inclusivos, sendo que 13 de 16 (81,25%) pacientes que preencheram os critérios da EFNS/PNS, mas não da AAN, e que receberam tratamento imunomodulador, apresentaram resposta favorável.

Eventualmente podem ser encontradas lesões com características desmielinizantes no sistema nervoso central em exames de imagem em pacientes PIDC, determinando sintomas não usuais nestes pacientes (MENDELL et al., 1987; KRIVICKAS, HOCHBERG e FREEMAN, 2006; RENTZOS et al., 2007).

1.1.4 Quadro clínico

O curso da doença pode ser dividido em monofásico, remitente-recorrente e progressivo, encontrado em 12,3%, 25,8% e 61,9% dos pacientes na série de Chiò et al. (2007). A forma remitente-recorrente foi vista em 48% dos pacientes, enquanto em 52% foi detectado curso progressivo por Rentzos et al. (2007). Na série de Mahdi-Rogers e Hughes (2014), a forma remitente recorrente foi a mais comumente observada (71% dos pacientes).

A doença pode se apresentar com sintomas puramente sensitivos, simulando outras formas de neuropatia. Rentzos et al. (2007) encontraram 8% dos pacientes de sua série com esta forma da doença. Mahdi-Rogers e Hughes (2014) referem 4% dos pacientes de seu estudo com apresentação puramente sensitiva. Caso o paciente se apresente com uma neuropatia sensitiva pura com sinais e sintomas como ataxia de marcha, arreflexia generalizada, envolvimento de nervos cranianos, rápido envolvimento de membros superiores

e possivelmente início em idade jovem, tendo sido descartadas as causas comuns de polineuropatia axonal idiopática crônica, o diagnóstico de PIDC puramente sensitiva deve ser levado em conta. Achados eletrofisiológicos não habituais na polineuropatia axonal idiopática crônica, favorecem o diagnóstico. Destacam-se potenciais de ação sensitivos normais ou discretamente anormais apesar dos sintomas sensitivos ou razão mediano/sural anormal, potenciais evocados somatossensitivos mostrando evidências de desmielinização proximais, e LCR com hiperproteinorraquia (AYRIGNAC et al., 2013).

Os nervos cranianos podem estar acometidos em uma proporção variável dos pacientes, alcançando até 36%, sendo os mais envolvidos o VII, o III, o IX, o X, o XI e o VI (RENTZOS et al., 2007)

Cerca de 40% dos pacientes apresentam indícios de envolvimento do sistema nervoso autônomo. Estas alterações geralmente são leves e limitadas a uma neuropatia colinérgica pós-ganglionar distal, compreendendo alterações sudomotoras e cardio-vagais. Deve-se buscar outras causas diagnósticas naqueles pacientes com proeminentes alterações autonômicas (FIGUEROA et al., 2012).

Não há clara relação com fatores predisponentes como infecções, imunizações e procedimentos cirúrgicos previamente ao início dos sintomas. Estes eventos são relatados em uma minoria dos pacientes em várias séries (CHIÒ et al., 2007; VIALA, 2007).

A doença pode determinar incapacidade variando de leve a grave em sua evolução. No estudo de Lunn et al. (1999), 54% dos pacientes apresentaram incapacidade importante em algum momento de sua doença, alcançando escores de 4 a 5 na Escala Modificada de Rankin. Chiò et al. (2007), avaliando os pacientes pela Escala Modificada de Rankin, encontraram incapacidade leve, moderada e grave em 67,7%, 20,6% e 11,6% dos pacientes, respectivamente. Os fatores que se relacionaram com incapacidade grave, em análise multivariada, foram idade maior que 60 anos, falha do tratamento imunomodulador ao diagnóstico, o grau de incapacidade alcançado no nadir e o curso crônico.

Pode haver concomitância entre PIDC e outras doenças autoimunes como tireoidites, miastenia gravis e esclerodermia (RENTZOS et al., 2007).

1.1.5 Tratamento

O tratamento da PIDC é feito com medicações e intervenções imunomoduladoras e imunossupressoras, além de medicações adjuvantes para tratamento sintomático. A atenção ideal ao paciente com este tipo de doença também requer a participação de fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, fonoaudiólogos e psicólogos.

As primeiras intervenções datam da segunda metade do século XX, quando da identificação de resposta da doença aos corticosteróides por Austin (1958).

Há esquemas variados de uso dos corticosteróides podendo ser administrados por via oral, na forma de uso contínuo ou pulsos, ou endovenosa na forma de pulsos. São utilizadas doses imunossupressoras para controle da doença, com possibilidade de desmame a longo prazo. Essa classe de medicamentos pode determinar efeitos colaterais deletérios com uso prolongado, tais como ganho de peso, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e osteoporose (LOPATE, PESTRONK e AL-LOZI, 2005; MULEY, KELKAR e PARRY, 2008).

A IVIg é administrada em altas doses (2g/Kg de peso corporal) por via endovenosa, sendo a dose total geralmente dividida para infusão ao longo de 5 dias. Posteriormente, doses de manutenção são utilizadas de maneira individualizada, dependendo da necessidade de cada paciente (HAHN et al., 1996b). Querol et al. (2013) demonstraram que, a longo prazo (estudo de 48 semanas), 25,6% dos pacientes com PIDC que foram tratados com IVIg em altas doses entraram em remissão e não necessitaram de infusões adicionais da mesma, 60,5% dos pacientes estabilizaram a doença e menos de 9,3% não responderam à terapêutica com a IVIg. Em longo prazo, não houve diferença entre os pacientes que foram tratados exclusivamente com a IVIg e aqueles que receberam outro imunossupressor no início do estudo. Em uma análise multivariada, a única variável relacionada à remissão em longo prazo (12 meses) foi o grau de melhora (≥ 2 pontos nas escalas de Rankin e INCAT) em médio prazo (6 meses).

A plasmaférese também pode ser utilizada no tratamento da doença, em esquemas que geralmente empregam em torno de 6 sessões iniciais no primeiro mês, seguidas por aumento progressivo do intervalo entre duas sessões. As desvantagens relacionam-se ao alto custo do procedimento, à quantidade limitada de centros que oferecem o mesmo, às dificuldades técnicas relacionadas à necessidade de acessos venosos com bom fluxo sanguíneo e com possibilidade de intercorrências como infecções, alterações hidroeletrolíticas, arritmias e

embolia. O benefício pode ser observado em até 80% dos pacientes tratados (HAHN et al., 1996a)

Rentzos et al. (2007) relataram uma boa resposta inicial aos corticosteróides em 67% dos pacientes de seu estudo com eles tratados. Com emprego da IVIg, estes autores observaram boa resposta inicial em 87% dos pacientes tratados. No estudo de Viala et al. (2010), 87% dos pacientes apresentaram resposta a algum dos tratamentos, sendo 66% (38/58) dos tratados com IVIg, 59% (27/46) dos tratados com prednisona e 62% (13/21) dos tratados com plasmaférese. Estes autores também mostraram que em 18% dos pacientes tratados foi possível a interrupção do tratamento em um curto prazo (< 6 meses), sem recaídas no período do estudo, sendo a média de segmento dos pacientes de 2,9 anos (1,5 a 16 anos). Outros 29% dos pacientes tratados puderam ter o uso da terapêutica interrompido após 12 meses (em média 15 meses), com a utilização de estratégias como a combinação de terapêuticas ou adição de outras drogas imunossupressoras. Ainda neste estudo, 40% dos pacientes tratados se mostraram dependentes do tratamento em longo prazo (1,8 a 10 anos, média de 3,5 anos), sendo 55% (21/38) tratados com IVIg, 19% (5/27) tratados com prednisona e 23% (3/13) tratados com plasmaférese ($p = 0,0054$). Considerando-se os pacientes cujas respostas terapêuticas puderam ser avaliadas neste estudo, 13% (9/72) foram classificados como não-respondedores.

Naqueles pacientes que não respondem ao tratamento imunomodulador ou imunossupressor habitual, ou que se mantêm dependentes destes tratamentos com importantes efeitos colaterais relacionados aos mesmos, o transplante de células tronco autólogas pode ser uma opção terapêutica (VERMEULEN e VAN OERS, 2002; AXELSON, ÖBERG e ASKMARK, 2008).

Muitos pacientes requerem tratamento prolongado para evitar deterioração. Ainda não está claro qual terapêutica deveria ser inicialmente utilizada nestes pacientes e se existem formas para se predizer por quanto tempo essa terapêutica deveria ser continuada, parecendo haver maior possibilidade de suspensão da terapêutica naqueles pacientes que usam corticosteróides (VIALA et al., 2010; NOBILE-ORAZIO, 2013).

1.2 DOENÇA DE CHARCOT-MARIE-TOOTH

A polineuropatia hereditária sensitivo-motora distal ou atrofia peroneal distal, classicamente conhecida como Doença de Charcot-Marie-Tooth, foi descrita em 1886. A primeira tentativa de classificação, baseada nos sintomas e presença de casos familiares, foi realizada em 1926. Em 1968, o termo polineuropatia hereditária sensitivo-motora foi introduzido baseado em uma nova classificação que levava em conta alterações neurofisiológicas e neuropatológicas além do tipo de herança (DYCK e LAMBERT, 1968; BIROUK et al., 1997). Nesta ocasião, Dyck e Lambert foram capazes de dividir os pacientes com a então atrofia muscular peroneira em duas categorias, sendo uma compreendendo pacientes com marcada redução da velocidade de condução neural e alterações hipertróficas na biópsia de nervo, e outra com velocidade de condução motora normal ou discretamente reduzida. Posteriormente, Thomas, Calne e Stewart (1974) passaram a denominar esses dois grupos CMT1 e CMT2 tendo como ponto de corte a velocidade de condução motora menor e maior que 38m/s, respectivamente.

Recentemente, Vallat, Mathis e Funalot (2013) chamaram a atenção para o fato de que ainda há alguma confusão em relação à classificação da doença, propondo uma forma de simplificação da mesma, com divisão dos pacientes conforme a herança recessiva ou dominante e a velocidade de condução, configurando AD-CMT1 (A,B,C...), AR-CMT1 (A,B,C...), AD-CMT2 (A,B,C...) e AR-CMT2 (A,B,C...).

Trata-se da forma mais comum de neuropatia hereditária, sendo também uma das doenças genéticas mais comuns. A apresentação se mostra heterogênea, sendo os achados mais frequentes a fraqueza distal em membros inferiores com atrofia da musculatura local, deformidade óssea dos pés e perda sensitiva, além de perda de reflexos miotáticos. Alguns afetados podem permanecer sem diagnóstico devido a sintomas muito leves, que não os levam a atendimento médico (MOROCUTTI et al., 2002; MLADENOVIC et al., 2011; BERCIANO et al., 2012; SIVERA et al., 2013; GUESS et al., 2013; MATHIS et al., 2014).

1.2.1 Epidemiologia

Classicamente, pondera-se que a prevalência de CMT pode alcançar 1/2500 (SKRE, 1974). Braaten (2012), entretanto, em um estudo de base populacional realizado no estado de Akershus, na região oriental da Noruega, encontrou prevalência de 1/1214 habitantes na população geral.

A incidência e prevalência da doença mostram marcada variação na literatura, refletindo características individuais da população como, por exemplo, consaguinidade e baixa miscigenação, métodos de detecção dos casos e fatores de inclusão e exclusão adotados (MOROCUTTI et al., 2002; BENAMER, 2007; HOPPITT et al., 2011).

Na Líbia, foi observada prevalência de 7,9/100 000 habitantes para a neuropatia hereditária sensitivo-motora (RADHAKRISHNAN, EL-MANGOUSH e GERRYO, 1987). Mladenovic et al. (2011) encontraram prevalência total de 9,7/100 000 na Sérvia, sendo que 74% destes pacientes apresentavam CMT1 e 23% CMT2. No Japão, na região de Tottori, Kurihara et al. (2002) encontraram uma prevalência de 10,8/100 000 habitantes. De maneira interessante, houve maior número de pacientes com mutações em MPZ do que com duplicação de PMP22 entre os pacientes que aceitaram se submeter a avaliação genética.

Foley et al. (2012) encontraram uma prevalência mínima de 11,8/100.000 habitantes em um estudo populacional no norte da Inglaterra. Houve uma discreta predominância no sexo masculino, que não pode ser atribuída totalmente a doença ligada ao X. Neste estudo, os autores avaliaram 244 pacientes e encontraram 56,7% com CMT1, 17,6% com CMT2 e 8,7% com CMTX. Entre os pacientes com diagnóstico de CMT (n=222), foi encontrada duplicação do PMP22 em 42,8%.

Guðmundsson et al. (2010) avaliaram a presença de CMT sintomática na população islandesa e encontraram prevalência de 12/100 000, sendo que 84% dos pacientes tinham CMT1, correspondendo a prevalência de 10,1/100 000. Já CMT2 mostrou prevalência de 2/100 000, correspondendo a 16% dos casos.

Observa-se que a prevalência de CMT1 se mostra maior em estudos de diferentes populações (BELLONE et al., 1992; NICHOLSON, 1999; KOCHAŃSKI et al., 1999; BOERKOEL et al., 2002; MOROCUTTI et al., 2002; NUMAKURA et al., 2002; SONG et al., 2006; SZIGETI, GARCIA e LUPSKI, 2006; GUÐMUNDSSON et al., 2010; RESKO et al., 2011; SAPORTA et al., 2011; SIVERA et al., 2013). Sua principal causa é a duplicação

do PMP 22, identificada de 31,3 a 76,3% dos pacientes com CMT1 apresentados nestes estudos.

No estudo de Braathen (2012), de base populacional, foi encontrada proporção muito próxima entre CMT1 e CMT2, presente em 37,6 e 35,9% dos indivíduos afetados, respectivamente. Em 2,9% dos pacientes o fenótipo correspondeu ao tipo intermediário, ao passo que 23,6% dos pacientes foram relatados como apresentando fenótipo desconhecido. Proporção muito próxima entre número de casos de CMT1 e CMT2 também foi encontrada por Bouché et al. (1983) em sua série de 144 pacientes.

A CMTX aparece como a segunda causa mais freqüente de CMT na maior parte dos estudos. Mutações no gene GJB1 são as causas identificadas com mais freqüência nesta neuropatia (CASASNOVAS et al., 2006; SCHERER e KLEOPA, 2012).

Grande parte dos genes responsáveis pela CMT2 ainda não foi identificado (REILLY e SHY, 2009), estimando-se que o diagnóstico molecular atualmente é realizado em 25 a 35% dos casos (PATZKÓ e SHY, 2011).

Sivera et al. (2013) estudaram na região de Valência, na Espanha, 438 pacientes com CMT, compreendendo indivíduos caucasianos e indivíduos com ascendência cigana. O diagnóstico molecular foi possível em 83,3% dos casos, mais freqüente nas formas desmielinizantes (95,6%) do que nas axonais (62,6%). CMT1A foi diagnosticado em 76,3% dos caucasianos com a forma desmielinizante. Nos pacientes com doença esporádica, a taxa de sucesso na identificação de mutações foi de 58,1%.

Dentre 589 pacientes seguidos por Guess et al. (2013) na Alemanha, o diagnóstico de CMT1, CMT2 e HNPP foi feito em 60, 26 e 14% dos pacientes sendo confirmado em 66, 35 e 64% destes pacientes por meio de testes genéticos.

No Brasil, não existem ainda referências sobre a prevalência de CMT (FREITAS, NASCIMENTO e FREITAS, 1995). Marques Jr et al. (2005), avaliaram 53 pacientes com neuropatia hereditária desmielinizante não-relacionados e encontraram duplicação do PMP22 em 42 (79%) deles. Um estudo multicêntrico recente (Pasnoor et al., 2013) mostrou que no Rio de Janeiro as neuropatias hereditárias correspondem a 10% dos casos de neuropatias avaliados, sendo que CMT foi responsável por 58% dos casos dessas neuropatias hereditárias.

A prevalência de HNPP foi calculada em 7,3/100.000 habitantes na região de Newcastle, norte da Inglaterra, por Foley et al. (2012). Segundo os autores, a prevalência deveria ser similar a de CMT1A, visto que as duas doenças se originam de um evento de recombinação genética recíproca. No entanto, a baixa penetrância do gene resultante, o curso insidioso e geralmente menos grave, podem ser responsáveis pelo subdiagnóstico.

1.2.2 Quadro clínico

O fenótipo mais comum da CMT é caracterizado por fraqueza distal progressiva e perda sensitiva aparecendo na primeira e segunda décadas de vida, associadas a deformidades nos pés e reflexos tendíneos ausentes, sendo os sintomas motores geralmente os mais marcados (DYCK e LAMBERT, 1968; BOUCHÉ et al., 1983; THOMAS et al., 1997; MARQUES Jr et al., 2005; SIVERA et al., 2013).

A marcada constância clínica e neurofisiológica observada, por exemplo, em pacientes com CMT1A de populações australianas, européias, norte-americanas e brasileira, sugerem que se trata de uma doença com distribuição universal (THOMAS e CALNE, 1974; FREITAS, NASCIMENTO e FREITAS, 1995; MARQUES Jr et al., 2005; SZIGETI, GARCIA e LUPSKI, 2006). Dependendo da população estudada podem ser observados fenótipos como os encontrados por Marques Jr et al. (2005), que mostram síndrome do bebê hipotônico, dificuldade de aprendizado, incapacidade motora desproporcional em mãos, criptorquidia, disfagia, hipoestesia grave e/ou ulcerações nos pés, cujos mecanismos necessitam de elucidação.

No Brasil, Freitas, Nascimento e Freitas (1995) avaliaram 45 pacientes com a doença, baseando-se em critérios clínicos, neurofisiológicos e anátomo-patológicos. O grupo foi composto por 11 pacientes com doença desmielinizante e 34 pacientes com doença axonal. O início dos sintomas variou de 1 a 65 anos, mais comumente na primeira e segunda década nos pacientes com CMT1 e na primeira década naqueles com CMT2. Estes últimos apresentaram sintomas mais graves, sendo que 7 em 34 necessitavam de apoio para deambular. A fraqueza distal foi vista em todos os pacientes com CMT1 e exceto em 1 paciente com CMT2. Há que se ressaltar que não há referência à presença de fraqueza proximal nestes pacientes. As alterações sensitivas superficiais e profundas em membros inferiores estiveram presentes em 47 e 58,4%, respectivamente, para os pacientes com CMT2 e em 63,6% para as duas modalidades, igualmente, para os pacientes com CMT1. Essas alterações foram classificadas

como leve. Ressalte-se a não referência a sintomas positivos. Nos membros superiores as alterações sensitivas foram menos pronunciadas. Pés cavos foram vistos em 45,4% e 47% dos pacientes com o tipo I e o tipo II da doença, respectivamente. Amiotrofias foram observadas em membros inferiores (63,6% no tipo I e 85,3% no tipo II) e nos membros superiores (63,6% no tipo I e 44,1% no tipo II).

Há uma clara variedade fenotípica. Alguns pacientes podem apresentar acometimento precoce e grave, o que se observa mais freqüentemente naqueles com as formas recessivas da doença (TAZIR et al., 2013). Outros não desenvolvem sintomas, têm sintomas com aparecimento em idades mais tardias ou têm sintomas muito tênues e lentamente progressivos ao longo da vida, mesmo com a doença em decorrência de uma mesma mutação (KURIHARA et al., 2002). Essa variabilidade fenotípica pode ser encontrada ainda quando se analisa uma mutação específica dentro de uma família (BRADLEY, MADRID e DAVIS, 1977; BOUCHÉ et al., 1983; BIROUK et al., 1997; HSIEH et al., 2004; SZABO et al., 2005; MIKI et al., 2013) e de maneira muito interessante, até entre gêmeos univitelínicos (GARCIA et al., 1995; MARQUES Jr et al., 1999).

Pacientes com CMT1X podem exibir marcada atrofia muscular, particularmente dos músculos intrínsecos das mãos, além de sintomas sensitivos positivos e perda sensitiva mais proeminente do que pacientes com CMT1A. Os homens acometidos tipicamente têm estudos neurofisiológicos que mostram velocidades de condução nervosa na faixa “intermediária”, com valores entre 30-40 m/s. As mulheres afetadas geralmente têm velocidades de condução entre 30-50 m/s. Estes pacientes, em comparação com aqueles com CMT1A, apresentam menor uniformidade da velocidade de condução entre diferentes nervos e dispersão mais pronunciada (SCHERER e KLEOPA, 2012).

Os pacientes com herança autossômica recessiva podem desenvolver formas mais graves da doença com incapacidade importante, paralisia das cordas vocais e do diafragma, dependendo do gene herdado (SIVERA et al., 2013).

Deve-se ter em mente também, que o fenótipo pode ser influenciado por outros fatores como, por exemplo, a presença de mais de uma mutação (GOUVEA et al., 2010). Comorbidades como o diabetes mellitus (CARVALHO et al., 2013), hipotireoidismo, toxinas ambientais e obesidade, podem funcionar como fatores epigenéticos provocando impactos negativos na gravidade da CMT (URSINO et al., 2013).

1.2.3 Fisiopatologia

A doença é causada por alterações genéticas (HARDING e THOMAS, 1980), tendo sido encontrada todas as formas de herança (autossômica dominante, autossômica recessiva e ligada ao X). Em um estudo na região de Valência, na Espanha, Sivera et al. (2013) classificaram a herança genética como autossômica dominante em 55,3%, autossômica recessiva em 11,6%, ligada ao X em 11,9% e esporádica em 21,2% dos pacientes estudados.

Devido à possibilidade de mutações *de novo* a doença pode se apresentar de forma esporádica. Conseqüentemente, a ausência de história familiar não deve ser fator de exclusão para o diagnóstico (GABREËLS-FESTEN, 1993). Tachi et al. (1997) citam em 5 a 10% a taxa de mutação *de novo* em pacientes com CMT1A. Já Bort, Martínez e Palau (1997) referam taxa de mutação *de novo* de 26,5%, calculando a relação de origem materna:paterna em aproximadamente 1:8 nos pacientes com CMT1A, enquanto Szigeti, Garcia e Lupski (2006) identificaram mutações de novo em 6 de 16 (38%) pacientes com mutações de ponto analisados em sua série.

A doença pode ser dividida em desmielinizante, que demonstra predomínio nas diversas séries, e axonal. Esta distinção é feita com base na velocidade de condução motora dos nervos mediano ou ulnar (THOMAS e CALNE, 1974). As formas desmielinizantes apresentam velocidades de condução menor que 38m/s. Já nas formas axonais as velocidades de condução motora dos nervos mediano ou ulnar são maiores ou iguais a 38m/s. É inquestionável, atualmente, a existência das chamadas formas intermediárias, em pacientes com velocidade de condução motora entre 35 e 45 m/s. No estudo de Sivera et al. (2013), 62,8% dos pacientes apresentaram a forma desmielinizante da doença e 37,2% a forma axonal.

As formas desmielinizantes são denominadas de CMT1, enquanto as formas axonais são denominadas de CMT2, sendo ambas de herança autossômica dominante. As formas autossômicas recessivas e desmielinizantes são denominadas de CMT4, enquanto as formas recessivas e axonais são denominadas de CMT2-AR. Finalmente, as formas ligadas ao X são denominadas de CMTX. Deve-se observar que estas normas são as mais freqüentes, mas não um consenso e nem universalmente aceitas.

Um diagnóstico molecular pode ser obtido em até 83,3% dos pacientes, com maior sucesso aqueles pacientes com a forma desmielinizante em relação à forma axonal da doença (SIVERA et al., 2013).

Pesquisas de biologia molecular têm demonstrado a multiplicidade de alterações genéticas responsáveis pelos diferentes subtipos de CMT. Até o momento, são conhecidas mais de quatro dezenas de mutações genéticas responsáveis pelo desenvolvimento da doença. Entre estes genes, PMP22, Cx32, MPZ e MFN2 são responsáveis pela doença em até 90% dos pacientes positivamente diagnosticados (GUESS et al., 2013).

Estas mutações levam a alterações na regulação do desenvolvimento e manutenção estrutural da bainha de mielina; comprometimento na biossíntese, distribuição e degradação de proteínas; mau funcionamento dos mecanismos dinâmicos das membranas, incluindo as vesículas, endocitose e ainda as mitocôndrias; além de disfunção no papel crucial do citoesqueleto (NIEMANN, BERGER e SUTER, 2006). Muitos desses processos são dinamicamente conectados dentro das células. A presença de mais de uma mutação no mesmo indivíduo pode desempenhar mecanismos compensadores ou intensificadores, determinando doença mais branda, com clínica pouco habitual ou mais grave (GOUVEA et al., 2010).

Isoladamente, a duplicação do PMP22 é a causa mais encontrada em todas as populações estudadas até o momento, estando presente em 19,6% dos afetados pela doença estudados por Braathen (2012). Entre os pacientes que tem CMT1, a duplicação do PMP22 é responsável pela doença na maioria dos casos, correspondendo a 87% dos casos de CMT1 da série de pacientes estudada por Fabrizi et al. (1998).

Cruz et al. (1988) estudaram a presença de anticorpos contra nervo periférico em 125 pacientes com diferentes formas de neuropatias. Os autores chamam a atenção em seu trabalho para o achado de cinco pacientes com CMT, entre 10 estudados, nos quais foi detectado presença de anticorpos das classes IgM e IgG contra uma proteína de 25-30 kD. Afirmam não ser possível concluir acerca do papel destes anticorpos na gênese das diferentes neuropatias, pois também encontraram os mesmos anticorpos em indivíduos sem neuropatia. No entanto, ponderaram que a desmielinização crônica que ocorre na CMT poderia criar uma resposta imune secundária que incluiria o aparecimento de auto-anticorpos contra a mielina.

Embora tenha sido encontrada maior frequência de anticorpos anti-PMP22 em indivíduos com HMSN1 e duplicação do cromossomo 17p11.2-p12 (n=53) comparados com

indivíduos normais (n=5) e pacientes com outras neuropatias (n=30), não houve diferença na gravidade dos sintomas quando foi feita comparação entre os pacientes com HMSN1 que apresentaram ou não o anticorpo, em estudo realizado por Gabriel et al. (2002). No subgrupo de pacientes que tiveram deterioração rápida dos sintomas (n=12) a presença de anticorpos anti-PMP22 foi mais freqüente, embora não tenha alcançado significância estatística quando comparado ao grupo de pacientes com HMSN1 com progressão lenta dos sintomas. Destes 12 pacientes, três apresentaram resposta a tratamento com IVIg associada ou não a plasmaférese. Neste mesmo estudo, não foram encontradas diferenças em relação a concentração sérica de TNRF1, IL-6, anticorpos anti-GM1 e positividade no teste de fixação de complemento contra nervo-humano. Ritz et al. (2000) também observaram presença de anticorpos anti-PMP22 em pacientes com CMT1 sem duplicação do PMP22, CMT1 com duplicação de PMP22 e CMT2 correspondendo, respectivamente a 66, 75 e 60% dos pacientes estudados. No entanto, 31%, 44% e 50% dos pacientes com neuroaptia anti-MAG, síndrome de Miller-Fischer e PIDC estudados como controle, além de 13% de controles sem neuropatia também exibiram o mesmo anticorpo. Os autores concluem que anti-PMP 22 é significativamente mais freqüente em pacientes com neuropatias hereditárias, não se correlacionando com a idade dos pacientes, a duração e gravidade da doença em nenhum dos grupos estudados. A presença deste anticorpo poderia ser um epifenômeno resultante da degradação da mielina, mantida nos pacientes com neuropatia hereditária. Estes autores consideram que se há algum papel para estes anticorpos nestes pacientes, o mesmo ainda precisa ser identificado. Da e Jia (2007), por outro lado, consideram que pacientes masculinos com CMT1X poderiam ter mais sintomas da doença do que pacientes femininos, devido ao fato de terem encontrado anticorpos anti-PMP22 em todos os pacientes do sexo masculino, incluindo pacientes assintomáticos, em uma família com CMT1X, composta por 24 membros, dos quais 22 foram estudados, sendo 5 homens e 5 mulheres afetados. Nenhuma das mulheres, sejam acometidas ou não, exibiram o anticorpo, cuja presença poderia decorrer de um processo imunológico secundário nesta família. Entre os controles, 63,6% (7/11) com síndrome de Guillain-Barré e 10% (2/20) de indivíduos normais, também mostraram anticorpos anti-PMP22. Os níveis séricos de IL-6 e TNF α não apresentaram diferenças entre os grupos.

O fato de alguns pacientes exibirem períodos de progressão mais rápida da doença poderia sugerir a participação de algum elemento inflamatório nestas circunstâncias. Williams, Shannon e Wright (1993) estudaram 18 pacientes com quadro clínico, história familiar e ENMG compatíveis com CMT1 e encontraram maior quantidade de linfócitos

totais e com expressão de CD8+, CD25+, CD26+ e CD4/CD45RO+ no sangue periférico, quando comparados a controles normais. Esse padrão celular é observado em situações de significativa ativação e proliferação periférica de células imunes, inclusive com formação de imunidade de memória devido à ativação de linfócitos CD4/CD45RO+. Observaram também maior concentração de ácido 12-hidroxi-eicosatetrênico e menor concentração sérica de ácido araquidônico do que nos controles normais, sugerindo formação de leucotrienos e outras prostaglandinas com efeito imunorregulador. Esses achados sugerem imunorregulação anormal nos pacientes com CMT1, sendo que ainda é necessário se determinar se existe uma relação direta entre essas células e substâncias imunorreguladoras e as evidências clínicas e patológicas de desmielinização segmentar crônica em pacientes com CMT.

Estudos em biópsias mostraram a participação de células inflamatórias em alguns pacientes com CMT e desmielinização ativa, a qual ocorre predominantemente no período da infância. A presença de infiltrado inflamatório, entretanto, não é achado universal (GABREËLS-FESTEN et al., 1992). Fabrizi et al. (1998) analisaram biópsias de 20 pacientes com CMT1A devido a duplicação do PMP22, 3 pacientes com PIDC e 4 controles. Não observaram, porém, desmielinização ativa com infiltrado inflamatório em nenhum dos pacientes com CMT1A estudados. Houve correlação inversa da desmielinização com a idade, sendo observada maior presença de desmielinização no grupo de pacientes menor que 15 anos, medida pela porcentagem de internodos desmielinizados. A desmielinização, no entanto, pode ser observada durante todo o curso da doença. Não houve diferença na marcação de PMP22 por imuno-histoquímica nas bainhas da mielina remanescentes de pacientes com CMT1A e PIDC, comparados com controles. Ritz et al. (2000) sugerem que anticorpos anti-PMP22 só poderiam reconhecer antígenos em locais onde a bainha de mielina já estivesse danificada, não dispondo, contudo, de dados para concluir acerca da participação ativa destes anticorpos na desmielinização. Gabreëls-Festen et al. (1993) demonstraram presença de infiltrado inflamatório mononuclear de células T ao redor de vasos endoneurais e epineurais e proeminente edema perineural em 12 e 21%, respectivamente, de 42 pacientes com HMSN tipo I, sendo que estes pacientes não exibiram nenhum outro achado compatível com polineuropatia inflamatória sobreposta. Desmielinização ativa por macrófagos é sugestiva de ataque autoimune sobreposto, não sendo porém específica, pois já foi descrita em biópsia de crianças com HMSN, como parte de fase inicial da doença (GABREËLS-FESTEN et al., 1986).

O estudo de modelos experimentais tem possibilitado a melhor compreensão da fisiopatologia da doença, inclusive com a investigação do papel das células inflamatórias, conforme revisto por Martini (1997).

A inoculação de animais de experimentação susceptíveis com antígenos derivados de mielina pode levar ao desenvolvimento de neuropatia inflamatória aguda ou subaguda, com participação de linfócitos T e B, macrófagos, moléculas de adesão, fatores solúveis e humorais. O evento inicial que desencadeia o reconhecimento de proteínas da mielina ou do axônio como autoantígenos muitas vezes não pode ser identificado (MAURER, TOYKA e GOLD, 2002). No entanto, as alterações genéticas poderiam levar à exposição continuada a produtos de degradação da mielina, que funcionariam com fator de estímulo à resposta imune nestes indivíduos, a qual de alguma forma escaparia dos mecanismos intrínsecos de tolerância. Tal achado pode ser verificado em modelos que simulam CMT por alterações de PMP22, MPZ e Cx32, deficientes em fatores de estimulação da resposta imune, que mostram doença mais branda, ao passo que aqueles animais que recebem infusão de medula óssea para reconstituição do sistema imune voltam a apresentar lesões semelhantes aos animais imunocompetentes (MARTINI e TOYKA, 2004). É interessante o fato de que no modelo experimental de CMT1A de Martini e Toyka (2004), o uso de corticoesteróide não levou a melhora dos sintomas. Isso reforça, segundo os autores, a idéia de que os macrófagos residentes sejam os responsáveis pela desmielinização.

Kobsar et al. (2005) estudaram um modelo experimental de CMT1A (camundongos C61 transgênicos com expressão excessiva de PMP22). Observaram aumento de células inflamatórias T CD8 e macrófagos, sugerindo papel destas células na desmielinização ativa. Kohl et al. (2010), no entanto, utilizando as mesmas cepas de camundongos em experimento no qual produziram mutantes com imunodeficiência de células CD4 e CD8 e camundongos imunodeficientes PD-1, demonstraram que a neuropatia desmielinizante nos camundongos PMP22 transgênicos não é mediada nem significativamente modulada por linfócitos T, embora as cepas mutantes mostrassem aumento de linfócitos CD8+ nos nervos periféricos. Esse achado, entretanto, não implica em que células relacionadas a imunidade sejam em geral de pequena significância nesse tipo de doença.

1.2.4 Diagnóstico

Embora os testes genéticos sejam essenciais para a confirmação diagnóstica, avaliações neurofisiológicas conduzidas antes da testagem tem se mostrado valorosas no aconselhamento genético, na seleção de indivíduos e genes candidatos aos estudos moleculares e na identificação de pacientes assintomáticos. O achado de estudos de condução com características desmielinizantes uniformes favorece o diagnóstico de neuropatia desmielinizante hereditária (BIROUK et al., 1997; KANG, KIM e LEE, 2013). Thomas e Calne (1974) chamam a atenção para a utilidade dos estudos neurofisiológicos, inclusive para o fato de que os mesmos apontavam para heterogeneidade genética em pacientes com atrofia muscular peroneal.

Freitas et al. (1995b) consideram que, devido ao caráter não invasivo e a fidelidade dos dados obtidos, a medida da neurocondução se constitui no principal exame para o diagnóstico dos tipos desmielinizante e axonal da doença e para o diagnóstico diferencial com outras doenças com sintomas sobreponíveis, como a forma distal da amiotrofia espinal progressiva e a PIDC. Estes autores não observaram bloqueios de condução nervosa, nem citaram assimetrias no estudo de condução nervosa em sua série de 45 pacientes com CMT, sendo 11 com velocidades de condução motora menores que 38m/s, que é compatível com CMT1, e 34 com velocidade de condução motora maior que 38m/s, observadas em pacientes com CMT2. Em pacientes com HNPP podem ser encontradas alterações assimétricas na ENMG, com presença de bloqueios de condução (VITAL et al., 2004).

O diagnóstico pode ser confirmado em grande parte dos pacientes. Na série de Guess et al. (2013), os autores avaliaram uma amostra de 776 pacientes com suspeita de CMT e conseguiram chegar ao diagnóstico molecular em 58% dos pacientes com dados eletrofisiológicos consistentes (n=589), sendo que 77% dos pacientes com CMT1 confirmada mostraram duplicação do PMP22. Naqueles pacientes que não dispunham de ENMG (n=164), a confirmação diagnóstica pode ser obtida em 31% dos pacientes, sendo que a duplicação do PMP22, deleção do PMP22 e mutação do GJB1 foram encontrados em 33, 27 e 19% dos pacientes que apresentaram teste positivo. O seguimento do paciente em centro especializado parece aumentar a possibilidade diagnóstica, quando comparado com a testagem de pacientes seguidos fora dos centros especializados.

A biópsia de nervo periférico em pacientes com CMT1 mostra as seguintes alterações à microscopia de luz comum e eletrônica: aumento do espaço endoneural, grande perda de

fibras de grande calibre, curva unimodal no histograma com maior número de fibras de 4 a 6 μ , presença de imagens em bulbo de cebola, desmielinização segmentar em 30% das fibras, e remielinização em 85% delas, no exame de microdissecção. Nos pacientes com CMT2 os achados patológicos são mais monótonos com diminuição no número de fibras mielínicas, principalmente as de grande calibre, com poucas figuras em degeneração axonal, sem a presença de desmielinização ou remielinização, correspondente a uma degeneração axonal crônica. Em alguns casos a biópsia pode ser normal (FREITAS et al., 1995a). Nos pacientes com HNPP chama atenção a presença de formações denominadas tomáculas, formações de mielina características mas não específicas (VITAL et al., 2004).

1.2.5 Tratamento

Diferente de outros grupos de neuropatias, como as tóxicas ou as inflamatórias, por exemplo, nas quais a retirada do fator precipitante e o uso de medicações imunomoduladoras e/ou imunossupressoras se constituem em pilares do tratamento, as neuropatias hereditárias ainda não dispõem de terapia específica.

Até o presente, tendo em vista não haver intervenção curativa disponível, o tratamento deste grupo de neuropatias tem sido direcionado ao tratamento sintomático e focado em fisioterapia e terapia ocupacional, com uso de órteses quando indicado, em intervenções ortopédicas, para correção do pé cavo e escoliose, e no manejo da dor (SHY, 2006). Também é importante o aconselhamento genético para pacientes e seus familiares.

Baseando-se no conhecimento dos mecanismos moleculares responsáveis pela doença, tem se buscado o desenvolvimento de estratégias e abordagens terapêuticas como a tentativa de regulação da expressão de genes (por exemplo, o uso de inibidores de receptores de progesterona em modelos experimentais de CMT1A), o uso de ácido ascórbico, de fatores tróficos neurais, a abordagem dos defeitos do transporte axonal, da disfunção mitocondrial, melhora das interações entre células de Schwann e axônios, terapias gênicas e uso de células tronco (REILLY e SHY, 2009).

Estudos também têm sido realizados no sentido de se identificar fatores relacionados à piora dos sintomas nestes pacientes. Alguns autores chamam a atenção para a piora dos sintomas frente ao uso de determinados quimioterápicos e outras medicações, de maneira que seu uso deveria ser evitado por esses pacientes, caso houvesse outro fármaco com a mesma

eficácia para substituição (POGSON, TELFER e WIMBUSH, 2000; WEIMER e PODWALL, 2006; YERUSHALMI et al., 2007; CIL et al., 2009).

1.3 POLINEUROPATIA INFLAMATÓRIA DESMIELINIZANTE CRÔNICA E DOENÇA DE CHARCOT-MARIE-TOOTH

A distinção entre PIDC e neuropatias desmielinizantes hereditárias através de critérios eletrofisiológicos representa um desafio ao neurofisiologista em algumas situações, principalmente quando não há história familiar consistente, a evolução clínica detalhada escapa ao paciente e em situações nas quais mutações podem determinar padrões neurofisiológicos não habituais (MARQUES Jr et al., 1993; MATHIS et al., 2014). A aplicação de critérios diagnósticos uniformes permite a distinção de grupos de pacientes homogêneos para inclusão em protocolos de pesquisa e a identificação de pacientes que apresentam neuropatias tratáveis (BROMBERG, 2011).

A coexistência entre as duas doenças se apresenta como uma possibilidade a ser considerada, tendo-se em vista a evolução clínica da neuropatia (THOMAS et al., 1997; GINSBERG et al., 2004). Além disso, alguns autores já demonstraram a presença de anticorpos anti-proteínas da mielina em pacientes com neuropatias periféricas. Embora o papel destes anticorpos na fisiopatogenia da doença seja discutível, deve-se considerar essa possibilidade (GABRIEL et al., 2002).

Pacientes com CMT exibem alterações na estrutura da mielina e/ou axônios, as quais poderiam determinar quebra da barreira nervo-sangue e exposição de proteínas que poderiam funcionar como determinantes antigênicos (VITAL et al., 2003). No entanto, os mecanismos pelos quais uma neuropatia hereditária predispõe a um processo inflamatório concomitante ainda não foram elucidados (GINSBERG et al., 2004). Provavelmente, mais de um mecanismo deve ser responsável por essa associação, tendo-se em vista a descrição de diferentes alterações genéticas em pacientes com essa superposição, dentre elas duplicação do PMP22, mutações de MPZ, de Cx32, e do SPTLC1 (DESURKAR et al., 2009).

Alguns autores como Miki et al. (2013) consideram, entretanto, que a resposta inflamatória pode ser ligada a fisiopatologia da própria neuropatia hereditária levando a períodos de desmielinização imunomediada, não necessariamente havendo superposição de uma neuropatia inflamatória conjunta. Eles descreveram uma família com diagnóstico de

CMTX, devido a mutação no gene GJB1 na qual 3 irmãs, sendo duas com sinais de deterioração rápida dos sintomas e outra com progressão lenta, tiveram resposta ao uso de IVIg em altas doses ou à corticoterapia. A mãe, embora não exibisse sintomas e tivesse o estudo neurofisiológico normal, apresentou a mesma mutação de suas filhas.

Chama atenção a presença de disfunção imunológica em alguns pacientes com CMT1A como, por exemplo, a presença de neurite óptica recorrente (WARKERLEY et al., 2011) e a presença de vasculites em alguns destes pacientes, inclusive entre irmãs (PÁL et al., 2009), sugerindo que a presença da duplicação possa funcionar como um fator facilitador para o surgimento dessas alterações.

Descompensações agudas desencadeadas por fatores ambientais também podem ser observadas, como relatado por Desurkar et al. (2009). Estes autores apresentaram duas crianças, sem diagnóstico prévio de neuropatias hereditárias, que mostraram sinais clínicos de neuropatia inflamatória aguda, sendo uma desencadeada por infecção pelo *Mycoplasma pneumoniae*, com resposta ao tratamento com IVIg. Posteriormente foi firmado o diagnóstico de CMT1A, em decorrência de duplicação do PMP22. Os autores consideram que a susceptibilidade a uma neuropatia inflamatória superposta à hereditária pode ser uma condição subdiagnosticada. Achados como piora aguda da fraqueza, sintomas sensitivos marcados, dor neuropática, aumento de proteínas do LCR e evidências neurofisiológicas de bloqueio de condução ou velocidade de condução muito abaixo da esperada para CMT1A deveriam ser considerados na investigação de inflamação superposta, condição potencialmente tratável.

Gabreëls-Festen et al. (1986) apresentaram o caso de duas irmãs, sendo uma com 9 anos e outra com 4 anos e 9 meses com quadro de dificuldade progressiva de marcha. Os pais não eram consangüíneos. Foi observado hiperproteínoorraquia na primeira (não foi realizada punção lombar na segunda criança) e velocidades de condução motora baixas na duas crianças e normais nos pais. Também apresentavam pés cavos e escoliose. A biópsia de nervo sural das duas crianças exibiu fibras nervosas com desmielinização, remielinização e focos de infiltrado inflamatório mononuclear. Chama a atenção o fato de as duas compartilharem o mesmo haplótipo HLA herdado do pai. Outra irmã, com idade intermediária entre as duas, não teve nenhum sintoma e não recebeu o mesmo haplótipo de origem paterna que suas irmãs. No entanto, o estudo foi realizado antes do advento do diagnóstico molecular de CMT, e hoje já se sabe que formas recessivas de CMT podem se apresentar conforme os casos acima. Não foi

instituída terapêutica medicamentosa, segundo os autores, devido ao grau de incapacidade não ser considerado tão grave a fim de justificar o risco do tratamento, dessa forma impossibilitando a análise da contribuição do componente inflamatório na determinação dos sintomas.

Na China, a análise genética de quatro pacientes não relacionados que apresentaram ataques recorrentes de polineuropatia dentre 114 pacientes com polineuropatia inflamatória não demonstrou duplicação de PMP22 (WANG, KAO e LIN, 2005)

Ginsberg et al. (2004) revisaram os achados clínicos e laboratoriais de oito pacientes com quadro clínico sugestivo de concomitância entre PIDC e CMT, sendo sete pacientes com CMT1A, todos em decorrência de duplicação no cromossomo 17p11.2-12, e um paciente com CMTX, devido a mutação no gene GJB1. A idade média dos pacientes com CMT1A/PIDC foi de 39 anos. Apenas 3 destes casos tinha história familiar consistente com herança autossômica dominante. Todos apresentaram biópsia de nervos com infiltrado inflamatório por linfócitos em maior quantidade que os controles usados. Quatro pacientes deste grupo exibiram hiperproteinorraquia. Quatro pacientes receberam tratamento com corticóide e/ou IVIg sendo observada resposta (exceto no paciente com mutação no GJB1, cuja resposta foi transitória), com documentação eletrofisiológica da melhora em um deles (desaparecimento de bloqueio parcial de condução motora). Outros pacientes com CMT1A e PIDC foram descritos por Marques Jr et al. (2010) e Vital et al. (2003). O primeiro grupo apresentou o caso de uma criança de 3 anos de idade e a documentação clínica e neurofisiológica de sua melhora com o uso de IVIg. O segundo grupo mostrou uma paciente de 72 anos que não tinha história familiar e nem diagnóstico de CMT até o surgimento da neuropatia inflamatória, ocasião em que foi feito também o diagnóstico da neuropatia hereditária.

Basear-se exclusivamente em achados anátomo-patológicos, pode não ser um marcador diagnóstico da coexistência entre as duas neuropatias em questão, como ilustrado por Nakai et al. (2001). Estes autores apresentaram o caso de uma criança de 2 anos com diagnóstico de CMT1A devido a duplicação do PMP22. O paciente que teve atraso na aquisição dos marcos motores, não mostrou deterioração rápida dos sintomas. No entanto, em decorrência do achado de infiltrado inflamatório de macrófagos junto às características desmielinizantes, o grupo submeteu a criança à terapêutica de prova com betametasona, sem melhora dos sintomas ou dos parâmetros de neurocondução. Os autores consideram que a presença de macrófagos pode ocorrer em fases iniciais das lesões, sem que necessariamente

sejam responsáveis pela desmielinização na mesma. Esses achados podem simular os presentes em biópsias de nervo periférico de pacientes com PIDC.

Inferência epidemiológica realizada em Londres sugere que, considerando-se as prevalências clássicas de 1/100.000 habitantes e de 1/2500 habitantes para PIDC (LUNN et al., 1999) e CMT (SKRE, 1974), respectivamente, a frequência de PIDC em pacientes com CMT seria de 1/250 (GINSBERG et al., 2004), o que contraria a prevalência esperada para a população geral. Dessa forma, pacientes com CMT poderiam ter uma chance maior que aquela determinada pelo acaso de desenvolverem PIDC.

Os achados que favorecem o diagnóstico de neuropatia inflamatória sobreposta a neuropatia hereditária são a deterioração abrupta do quadro, intercalada ou não com períodos de estabilidade dos sintomas, sintomas sensitivos positivos ou dor neuropática, hiperproteínoorraquia e resposta positiva ao uso de drogas imunomoduladoras e/ou imunossupressoras e plasmaférese (GINSBERG et al., 2004). A existência de fraqueza não-dependente do comprimento de fibras também deve ser valorizada no diagnóstico de sobreposição PIDC/CMT (MARQUES Jr et al., 2010). Desses achados, os mais sensíveis e específicos ainda necessitam ser determinados. Há descrição de pacientes de etnia cigana na região de Valência, na Espanha, com CMT desmielinizante e herança autossômica recessiva que apresentam fraqueza proximal no exame físico (SIVERA et al., 2013), a qual também é encontrada raramente em pacientes com duplicação do PMP22 e sintomas graves da doença (MARQUES Jr et al., 2005). Pacientes com outras mutações, como do gene TFG, também podem ter fenótipo com fraqueza predominantemente proximal (LEE et al., 2013). Assim, a busca de biomarcadores é necessária para identificar pacientes que têm PIDC em associação a CMT (LATOV, 2011). A presença de aglomerados de macrófagos CD68+ em biópsias de pacientes com PIDC, os quais não foram vistos em nenhuma de biópsias de pacientes com CMT, foi demonstrada por Sommer et al. (2005). Freitas et al. (1995a) também não observaram nenhum caso de desmielinização ativa mediada por macrófagos entre 9 indivíduos com CMT1 e 32 indivíduos com CMT2 biopsiados, sendo todos adultos. Os pacientes com PIDC também mostraram positividade para MMP-9 em vasos endoneurais em nenhum caso com quantidade significante maior que pacientes com neuropatia diabética (JANN et al., 2003).

Em decorrência das alterações eletrofisiológicas de base, o diagnóstico eletroneuromiográfico de PIDC pode ser dificultado em pacientes com CMT. No entanto, o

achado de alterações multifocais no estudo destes pacientes favorece a suspeita de PIDC. Da mesma forma, a presença de infiltrado inflamatório associado a edema endoneural ou subperineural na biópsia de nervo podem ser um indicativo de desmielinização adquirida imunologicamente mediada (GINSBERG et al., 2004).

Também é importante ter-se em mente que pacientes com neuropatias inflamatórias, que apresentam recuperação lenta ou incompleta frente ao tratamento imunomodulador ou imunossupressor, podem ter uma neuropatia hereditária de base (DESURKAR et al., 2009).

Há ainda a descrição de pacientes com PIDC concomitante com HNPP, podendo o diagnóstico da neuropatia hereditária ser realizado posteriormente ao diagnóstico da neuropatia inflamatória. Fatores externos tais como vacinação contra influenza A H1N1 (REMICHE, ABRAMOWICZ e MAVROUDAKIS, 2013), podem ser responsáveis pelo desencadeamento dos sintomas, que melhoraram com o tratamento imunomodulador com IVIg.

Embora existam evidências clínicas e experimentais dessa sobreposição, ainda é desconhecido o motivo pelo qual alguns pacientes com CMT1A são particularmente propensos ao desenvolvimento de uma alteração como PIDC (KOBASAR et al., 2005).

2 OBJETIVOS

2.1 Geral:

Avaliar a presença de mutações (deleção ou duplicação) no gene PMP22 em pacientes com diagnóstico ou suspeita diagnóstica de PIDC.

2.2 Específicos:

- I. Estudar a concomitância entre PIDC e CMT ou HNPP em uma amostra de pacientes com PIDC;
- II. Avaliar os fatores de história e exame físico sugestivos de concomitância entre PIDC e CMT ou HNPP;
- III. Observar os achados de exames complementares (ENMG, LCR, biópsia de nervo periférico) que se correlacionam com a coexistência entre PIDC e CMT ou HNPP;
- IV. Conhecer os fatores que levaram à confusão diagnóstica nos casos inicialmente tratados como PIDC e que posteriormente foram diagnosticados como CMT ou HNPP apenas;
- V. Observar a resposta à terapia imunossupressora/imunomoduladora em pacientes com PIDC e CMT ou HNPP.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Foram encontrados 187 pacientes com diagnóstico de polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica em acompanhamento no ambulatório de Doenças Neuromusculares do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da USP-Ribeirão Preto (HC-FMRP), sequenciais, selecionados retrospectivamente e prospectivamente a partir do início do estudo. Destes, 129 tiveram DNA disponível para análise, constituindo o grupo de pacientes que foi estudado.

A partir de registros hospitalares do HC-FMRP, registros de resultados de exames eletroneuromiográficos, do setor de ENMG, e registros de DNA, do Laboratório de Neurologia Aplicada e Experimental (LNAE), os possíveis candidatos foram obtidos e analisados conforme protocolo clínico e eletrofisiológico desenvolvido para esse fim (Apêndice – A, pág. 98).

Os parâmetros clínicos, laboratoriais, neurofisiológicos e, quando disponíveis, anátomo-patológicos foram retirados do prontuário dos pacientes e com estes dados desenvolveu-se um banco de dados em Excel®, a partir do qual se efetuaram as análises.

O DNA foi obtido a partir de amostra de 10 ml de sangue periférico, colhido em tubo com EDTA, o qual foi processado conforme rotina do LNAE pelo método “*salting out*”.

A detecção da duplicação e da deleção 17p11.2-p12 foi realizada pela análise de marcadores micro-satélites na região de interesse (MARQUES Jr et al., 2005; THOMAS et al., 1997). Os casos com resultados duvidosos foram submetidos à análise pelo método MLPA (SLATER et al., 2004) ou por eletroforese para se avaliar mobilidade de fragmentos do DNA após digestão.

3.1 Detecção da duplicação com marcadores microssatélites fluorescentes e análise semiquantitativa em sequenciador automático

A presença da duplicação da região 17p11.2 foi pesquisada pela análise de 15 marcadores microssatélites (Tabela 1, pág. 49) localizados dentro da região com a duplicação, amplificados pela reação em cadeia pela polimerase (PCR) (BLAIR et al., 1995; CUDREY et al., 1995; QU et al., 1996; BADANO et al., 2001) com primers fluorescentes e análise semiquantitativa em um sequenciador automático 3130 *Genetic Analyzer DNA Sequencer* (Applied

Biosystems) com a utilização do programa de análise *GeneMapper* (*Applied Biosystems*). O diagnóstico da duplicação foi feito ou pela detecção de 3 alelos em pelo menos um dos marcadores e/ou por significativa diferença de dosagem entre os alelos de um mesmo locus (de acordo com THOMAS et al., 1997). Nesta condição, a proporção entre a altura ou a área dos dois alelos é inferior a 40:60 nos alelos duplicados e maior nos não duplicados (THOMAS et al., 1997). Para que o diagnóstico da duplicação seja preciso, todos os microssatélites informativos (não homozigotos) devem estar duplicados.

3.2 MLPA (*Multiplex ligation-dependent probe analysis*)

O diagnóstico da duplicação 17p11.2-p12 pelo MLPA foi realizado com o kit diagnóstico disponibilizado pela MRC-Holland. Aproximadamente 100 ng de DNA genômico em 5 uL de buffer TE foram misturados a 1,5 µL da mistura de sondas, contendo duas sondas para cada sequência alvo, um oligonucleotídeo sintético curto e um nucleotídeo sintético longo derivado da sequência M13, que conta com fragmento específico que permite a diferenciação de todas as sondas utilizadas. A seguir as sondas específicas são aneladas e ligadas. 10 µL do mix polimerase, contendo um par de iniciadores marcados com substância fluorescente (D4) é adicionado a 40 µL do mix de ligação e amplificado por PCR (33 ciclos). O produto final é lido no seqüenciador ABI-3130 e analisado pelos programas GENESCAN e GENOTYPER. Na presença de deleção o sinal da fluorescência de um exon deletado será 50% menor que o do controle, enquanto um fragmento duplicado apresentará fluorescência 50% mais intensa. Para maior segurança, são analisadas 34 diferentes seqüências da região de interesse.

O critério utilizado para confirmar a sobreposição entre neuropatia hereditária e neuropatia inflamatória adquirida foi a resposta positiva ao tratamento imunomodulador e/ou imunossupressor, nos pacientes em que foram identificadas duplicação ou deleção do gene PMP22.

Tabela 1 - Marcadores microssatélites utilizados no diagnóstico da duplicação 17p11.2-p12

Marcador	Sequência
D17S2218	F- (FAM)-AAATGCTTG TGGATTAGTTG R-GTGTCTTGGGTACCTTTATGTT TTCTT
D17S2217	F-(HEX)-TGC AAC ACC AGT CAA CAC AG R-GTGTCTT GCT TTC ATT CTG AGC ATT GG
D17S2219	F-(TET)-ATA AAA GAT GAG TTG CTT GG R-GTGTCTT AAT CGT TCA TGT TGT GGA TG
D17S2225	F-(FAM)-TGT ATC TGG GAG TAT TCA CG R-GTGTCTT GCA CCT TTA TGG GGA GTT AG
D17S2226	F-(TET)-GCA TTC TTG TCT CAG TCC TG R-GTGTCTT CCA GAG CTA ACA CCA CAT TC
D17S2220	F-(FAM)-CCT CAG TCA TCT TTC TCC TT R-GTGTCTT TGG GCA ACA GAG CAA AAT CC
D17S2221	F-(FAM)-GAA AAT TTC CCA AAA GG R-GTGTCTT CCT CTC CCT GAG TGT CTG GT
D17S2224	F-(TET)-GTGTCTT GTT CAT TCT ATC GTC TCA AA R-AAG GCT ACC ATA AAT CTT GT
D17S2229	F-(HEX)-CCC ATT CCA TAG TCA TCA GA R-GTGTCTT TGC CAT TTT ACC ACA AGA GG
D17S2216	F-AGG CAC GGG ATT AGG AAG TT R-GTGTCTT GCA GTT TGG AAG GCT GGA GA
D17S2227	F-(FAM)-TTA AAC TAG CAT TCT TCC AA R-GTGTCTT TAA CCA GTT TCA TCT CAC AG
D17S2228	F-(HEX)-GGC TGT CAT AAA TGT TCC TA R-GTGTCTT AGG TAA AGG TTC TGG TGA GC
D17S2223	F-(FAM)-TAC AAG AAA GGG AAC AAA GC R-GTGTCTT TGA AGA AGC AAG AGA CGA GT
D17S2222	F-(FAM)-CCC TGA GTC TCT TAC TTT CT R-GTGTCTT TGA GAT GGA TAG AGC TAT GG
D17S2230	F-(TET)-GGA AAC TGA TGT CTA AAA CT R-GTGTCTT GTG AAT CCA GGA GGC AGA GC

Os pacientes foram instruídos quanto ao objetivo do estudo e assinaram termo de consentimento livre e informado (Apêndice – B, pág. 103). A pesquisa foi registrada no Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e FMRP-USP e autorizada através do Processo HCRP nº 14568/2010 (Anexo, pág. 105).

Os resultados representados por variáveis contínuas foram expressos em termos de média e desvio padrão, sendo a mediana, valores mínimos e máximos apresentados quando pertinente. As variáveis categóricas foram expressas sob a forma de porcentagens, em relação ao grupo total ou aos subgrupos, conforme apropriado. As diferenças entre os grupos foram avaliadas com a utilização dos teste t pareado, ANOVA e Kruskal-Wallis, no caso das variáveis contínuas, ou através do teste do qui-quadrado e do teste de Fisher, no caso das variáveis categóricas. Significância estatística foi atribuída ao achado de $p \leq 0,05$.

4 RESULTADOS

4.1 Características gerais dos pacientes

Do total de 187 pacientes com diagnóstico inicial de PIDC encontrados, 129 (68,9%) dispunham de DNA para análise. A utilização da biologia molecular como ferramenta diagnóstica do LNAE, de maneira rotineira, se iniciou a partir de 1998. Dezoito destes pacientes foram posteriormente excluídos da análise devido à escassez de dados clínicos e/ou delineamento de diagnósticos alternativos. Portanto, foram avaliados 111 pacientes no presente trabalho.

Sessenta e nove (62,16%) dos 111 pacientes eram do sexo masculino. A idade média dos pacientes na consulta inicial foi de $42,50 \pm 19,25$ anos. A mediana foi de 47 anos, sendo as idades mínima e máxima de 2 e 83 anos, respectivamente. A idade média de início dos sintomas foi de $39,44 \pm 19,50$ anos. A mediana da idade para o início dos sintomas foi de 42 anos, sendo 7,2 meses e 78 anos a idade mínima e máxima, respectivamente. Em relação à cor da pele, 84,68% (94/111) eram brancos, 4,50% (5/111) negros, 9,91% (11/111) pardos e 0,90% (1/111) era amarela.

A presença de evento antecedendo o início dos sintomas foi referida por 8,1% (9/111) dos pacientes. Dentre estes eventos, encontramos infecções em seis pacientes (5,4%),

gestação em duas pacientes (1,8%) e uso de interferon convencional para tratamento de hepatite C em um paciente (0,9%).

O tempo de progressão dos sintomas até o seu nadir foi maior do que oito semanas em 93,69% (104/111) dos pacientes. Instalação subaguda, entre quatro e oito semanas, foi vista em 5,41% (6/111). Instalação aguda dos sintomas (menor que 4 semanas) foi encontrada em 0,90% (1/111) dos pacientes.

A progressão da doença ocorreu de forma flutuante ou remittente em 19,82% (22/111) dos pacientes. Curso progressivo foi observado em 77,48% (86/111) dos pacientes. Apenas 2,70% (3/111) dos pacientes apresentaram um episódio único da doença.

Conhecimento prévio de neuropatia periférica foi apontado por 4,50% (5/111) dos pacientes. Dentre eles, dois referiam quadro anterior com sintomas semelhantes aos atuais e um paciente apresentou episódio prévio que fora diagnosticado como Síndrome de Guillain-Barré. Da mesma forma, 4,50% (5/111) apresentaram história familiar de neuropatia periférica. Em dois desses pacientes, a história era de familiares com CMT1.

O LCR foi analisado em 83,78% (93/111) dos pacientes. Encontrou-se média de $2,5 \pm 2,6$ células, sendo a mediana de 1,6 células e os valores máximo e mínimo iguais a 0 e 12,3 células. A concentração das proteínas no LCR foi de $91,81 \pm 78,76$ mg/dL, tendo como mediana 70,7 mg/dL e como valores mínimo e máximo 14 e 504 mg/dL.

A ENMG mostrou padrão desmielinizante em 91,82% (101/110) dos pacientes estudados, axonal em 3,64% (4/110), desmielinizante e axonal em 2,73% (3/110) e intermediário em 1,82% (2/110). A condução foi não uniforme em 91,51% (95/106).

Limitações físicas prévias foram encontradas em 7,11% (8/111) dos pacientes. Elas compreenderam alterações motoras e ortopédicas em seis pacientes, seqüelas de pós-operatório de cirurgia de epilepsia em um paciente e alterações decorrentes de retardo de desenvolvimento neuropsicomotor devido à anoxia neonatal em um paciente.

Sintomas sensitivos foram referidos como a primeira manifestação da doença por 53,15% (59/111) dos pacientes. Manifestações motoras como sintomas iniciais foram relatadas por 33,33% (37/111) dos pacientes, enquanto manifestações sensitivo-motoras estiveram presentes em 13,51% (15/111) dos pacientes no início da doença. O segmento corporal mais comumente afetado no início dos sintomas foram os membros inferiores em

62,16% (69/111) dos pacientes. Sintomas nos membros superiores e inferiores foram apresentados como queixa inicial em 17,12% (19/111), e em 16,22% (18/111) dos pacientes os membros superiores foram apontados como segmento de início dos sintomas. Dois pacientes (1,80%) referiram acometimento de nervos cranianos nesta fase, sendo que em um caso (0,90%) este foi o segmento exclusivamente acometido no início da doença. Observou-se simetria dos achados em 79,28% (88/111) dos pacientes.

As manifestações motoras no momento da avaliação inicial se apresentavam nos quatro membros, acometendo segmentos proximal e distal, de maneira concomitante, em 52,25% (58/111) dos pacientes. O acometimento restrito das porções distais de membros superiores e inferiores esteve presente em 15,32% (17/111) dos pacientes. Comprometimento exclusivamente distal e proximal de membros inferiores foi observado em 8,11% (9/111) dos pacientes. Estas manifestações motoras foram simétricas em 81,98% (91/111) dos pacientes, assimétricas em 13,51% (15/111) e focais em 0,90% (1/111) dos pacientes. Quatro pacientes (3,60%) não apresentaram alterações motoras.

Os nervos cranianos foram acometidos em 9,91% (11/111) dos pacientes, e em 42,24% (48/111) foi observada atrofia muscular. Hipertrofia neural foi detectada em 5,45% (6/110) pacientes

Alteração dos reflexos miotáticos foi observada em 99,10% (110/111) dos pacientes. Arreflexia foi vista em aquileus (89,19%), patelares (71,17%), estilorradaiais (59,46%), bicipitais (49,55%) e tricipitais (48,65%). A normalidade destes reflexos foi observada em 5,41%, 10,81%, 14,41%, 18,92% e 17,12% respectivamente.

Em relação às deformidades esqueléticas, encontramos pés cavos em 19,82% (22/111), dedos em martelo em 13,51% (15/111), mão em garra em 7,21% (8/111) e escoliose em 1,80% (2/111) dos pacientes

Não foi encontrada nenhuma outra doença em 68,47% (76/111) dos pacientes do estudo. Naqueles pacientes que apresentaram doenças concomitantes, observamos diabetes mellitus em 14,41% (16/111) e doenças da tireóide em 6,31% (7/111).

Biópsia de nervo periférico foi realizada em 50,45% (56/111) dos pacientes. Em 49 pacientes, foi possível análise dos resultados. Desmielinização foi encontrada em 89,8% (44/49), sendo isolada em 67,35% (33/49) e associada a formações em bulbos de cebola em 22,45% (11/49). Degeneração axonal foi referida em 77,55% (38/49) dos casos analisados.

Edema endoneural/subneural foi observado em 10,20% (5/49) dos pacientes. Infiltrado inflamatório foi observado em 16,33% (8/49) dos pacientes, sendo classificado como leve em todos estes casos. Estes infiltrados se constituíam de linfócitos em 10,20% (5/49), macrófagos em 4,08% (2/49) e misto em 2,04% (1/49) das biópsias analisadas.

A maioria dos pacientes (93,69%; 104/111) foi submetida a algum tratamento ou combinação de tratamentos durante o acompanhamento de sua doença. No tratamento, os corticosteróides foram a medicação mais utilizada sendo empregados em 65,77% (73/111) dos pacientes. Em seguida, foram mais utilizados a IVIg, em 60,36% (67/111), e a plasmaférese, em 12,61% (14/111) dos pacientes. Imunossupressores foram utilizados por 11,7% (13/111) dos pacientes. Em 5,4% (6/111) dos pacientes, nenhum tratamento medicamentoso foi utilizado. Cinco destes pacientes apresentavam quadro clínico leve e evolução estável, não justificando o tratamento. A outra paciente recusou tratamento por ter iniciado seguimento durante a gestação e posteriormente por apresentar quadro clínico leve e estável. Em um caso, não obtivemos dados acerca do tratamento e da evolução dos sintomas.

Evolução satisfatória foi observada em 90,91% (100/110) dos pacientes, com melhora dos sintomas em 56,36% (62/110) e estabilização em 34,55% (38/110). Piora foi relatada por 9,09% (10/110) dos pacientes.

4.2 Pacientes com duplicação ou deleção do gene PMP22

Foram encontradas alterações nos exames de biologia molecular em 9,0% (10/111) dos pacientes analisados. Estas alterações compreenderam duplicação do PMP22 em 8,1% (9/111) e deleção do PMP22 em 0,9% (1/111).

As características dos pacientes com mutação são mostradas na tabela 2 (pág. 54).

Os sintomas iniciais foram motores em 5 pacientes, sensitivos em 3 pacientes e sensitivo-motores em 2 pacientes. O acometimento inicial foi dos membros inferiores em cinco pacientes, dos membros superiores em 3 pacientes e superiores e inferiores em 2 pacientes. Em sete pacientes estas manifestações eram simétricas e em três, assimétricas. Nenhum dos pacientes mostrou envolvimento de nervos cranianos, no momento do diagnóstico ou em consultas subseqüentes.

Nenhum dos pacientes relatou evento antecedendo os sintomas. Apenas uma paciente, cujo pai tinha diagnóstico de CMT, tinha conhecimento prévio de ser portadora de neuropatia periférica.

Tabela 2 - Pacientes com duplicação ou deleção no gene PMP22.

Paciente	Sexo	Cor	Idade da avaliação	Idade de início dos sintomas	Mutação	História familiar de neuropatia
1	F	B	34	34,0	Duplicação PMP22	n
2	M	B	46	45,0	Duplicação PMP22	n
3	M	B	49	36,0	Duplicação PMP22	n
4	M	B	25	24,0	Duplicação PMP22	n
5	F	B	22	infância	Duplicação PMP22	s (pai com CMT1)
6	F	B	27	26,0	Deleção PMP22	n
7	F	Ne	2	1,9	Duplicação PMP22	s (pai e tios com CMT1A)
8	M	B	22	21,0	Duplicação PMP22	n
9	F	B	53	52,0	Duplicação PMP22	n
10	M	B	31	31,0	Duplicação PMP22	s

s= sim; n= não; F= feminino; M= masculino; B= branco; Ne= negro

A duração dos sintomas até a piora máxima em todos os 10 casos foi maior que oito semanas. A evolução dos sintomas foi progressiva em 9 pacientes e em 1 foi remitente. Nenhum dos pacientes mostrou envolvimento clínico de nervos cranianos. Oito pacientes exibiram atrofia muscular.

Hiporreflexia ou arreflexia estavam presentes em todos os pacientes com alterações nos exames moleculares. Dedos em martelo foram observados em dois pacientes e pés cavos em cinco pacientes. Nenhum paciente apresentou mãos em garra, escoliose ou hipertrofia neural clinicamente detectável.

Cinco pacientes queixaram-se de alterações sensitivas. Em todos os casos esta alteração apresentou distribuição simétrica, do tipo bota e luva. Cinco pacientes tinham queixa de dor, predominantemente do segmento inferior (4 pacientes) e quatro pacientes tinham queixas de parestesias, predominantemente em bota e luva (3 casos). Em nenhum

paciente foi relatado disestesia ou alodinia. Hipoestesia tátil foi encontrada em oito pacientes, sendo do tipo bota e luva em todos os casos. A hipoestesia dolorosa também seguiu a mesma distribuição e número de casos. Dois pacientes não apresentaram alterações da sensibilidade tátil e dolorosa. Alterações de sensibilidade vibratória foram observadas em nove pacientes e estava ausente em um paciente apenas.

Os exames complementares (ENMG e LCR) dos pacientes que apresentaram mutação são apresentados na tabela 3 (a seguir).

Tabela 3 - Características do líquido, eletroneuromiografia e biópsia de nervo encontrados nos pacientes com duplicação/deleção do gene PMP22 e suspeita de neuropatia inflamatória associada

Paciente	Células/ proteínas no líquido	Estudo da condução/ uniformidade	Bloqueio de condução/ dispersão temporal (número de nervos)	Biópsia com infiltrado/ mielina/ bulbos de cebola	Biópsia com edema/ degeneração axonal
1	0,6 / 30	des/ nu	1 / 5	Aus / des / S	S / N
2	4,6 / 64,4	des/ nu	0 / 4	Aus / des / S	N / N
3		des/ u	0 / 0		
4	0,3 / 21,52	des/ nu	0 / 2	Aus / des / N	N / S
5	0,6/37,2	des/ u	0 / 2		
6		des/ nu	1 / 0		
7		des/ nu	0 / 2	Aus / des / N	N / N
8	9 / 63	des/nu	0 / 0		
9	0 / 37,7	des/ nu	0 / 0		
10		des/ nu	0 / 0	Aus / des / N	N / S

u= uniforme; nu= não uniforme; aus= ausente; des= desmielinizante; N= não; S= sim.

Os achados que sugeriram o diagnóstico de neuropatia inflamatória em pacientes com a duplicação ou a deleção do gene PMP22 são apresentados na tabela 4 (pág. 56).

Não foram observadas diferenças significativas entre o gênero e a cor dos pacientes com e sem mutações, conforme a tabela 5 (pág. 56).

Também não observamos diferença estatisticamente significativa em relação à presença de limitações prévias entre os pacientes sem (8/101; 7,92%) e com duplicação ou deleção do PMP22 (0/10; p=1,00, teste exato de Fisher).

A comparação da frequência dos achados sugestivos de sobreposição entre neuropatias inflamatórias desmielinizantes adquiridas e neuropatias hereditárias se encontra na tabela 6 (pág. 57). Podemos observar presença de diferença significativamente estatística entre os pacientes do grupo com e sem duplicação/deleção do PMP22 ao se comparar a condução nervosa não-uniforme, a qual é característica dos pacientes com neuropatias inflamatórias

adquiridas, e a resposta positiva ao tratamento, que é eficaz apenas nos pacientes que apresentam sobreposição PIDC/CMT.

Tabela 4 - Achados sugestivos do diagnóstico de neuropatia inflamatória entre os pacientes com duplicação/deleção do gene PMP22

Paciente	Progressão rápida sintomas	Manifestações assimétricas	Condução nervosa não-uniforme	Infiltrado inflamatório biópsia	Sintomas sensitivos positivos	Fraqueza não-comprimento dependente	Resposta positiva ao tratamento
1	não	não	sim	não	sim	sim	não
2	não	não	sim	não	sim	sim	sim
3	não	não	não	*	não	sim	*
4	não	não	sim	não	sim	não	sim
5	sim	não	não	*	sim	sim	não
6	não	sim	sim	*	sim	não	não
7	sim	não	sim	não	não	sim	sim
8	não	não	não	*	não	sim	sim
9	não	não	sim	*	sim	sim	não
10	não	não	não	não	não	sim	não

(*)= não realizada;

Tabela 5 - Características epidemiológicas (gênero e cor) dos pacientes com suspeita inicial de neuropatia inflamatória desmielinizante crônica em seguimento no Ambulatório de Doenças Neuromusculares do HC-FMRP/USP, de acordo com a presença de mutação (duplicação/deleção) no gene PMP22.

		Com mutação	Sem mutação	Teste Exato de Fisher
Gênero	Masculino	50% (5/10)	63,37% (64/101)	p=0,49
	Feminino	50% (5/10)	36,63% (37/101)	
Cor	Branco	90% (9/10)	84,16% (85/101)	p=1,0
	Não branco	10% (1/10)	15,84% (16/101)	

Tabela 6 - Frequência dos achados sugestivos de sobreposição entre neuropatias inflamatória e adquirida nos pacientes com suspeita inicial de neuropatia inflamatória desmielinizante crônica em seguimento no Ambulatório de Doenças Neuromusculares do HC-FMRP/USP, de acordo com a presença de mutação (duplicação/deleção) no gene PMP22.

		Com mutação (%)	Sem mutação (%)	p (teste de Fisher)
Progressão rápida dos sintomas	Sim	2/10 (20)	11/101 (10,89)	0,33
	Não	8/10 (80)	90/101 (89,11)	
Manifestações assimétricas	Sim	1/10 (10)	27/101 (26,73)	0,44
	Não	9/10 (90)	74/101 (73,27)	
Condução nervosa não-uniforme	Sim	6/10 (60)	91/100 (91)	0,016
	Não	4/10 (40)	9/100 (9)	
Infiltrado inflamatório na biópsia de nervo periférico	Sim	0/5	10/50 (20)	0,57
	Não	5/5 (100)	40/50 (80)	
Sintomas sensitivos positivos	Sim	6/10 (60)	72/101 (71,29)	0,48
	Não	4/10 (40)	29/101 (28,71)	
Resposta positiva ao tratamento	Sim	4/9 (44,44)	85/97 (87,63)	0,005
	Não	5/9 (55,56)	12/97 (12,37)	
Fraqueza não-comprimento dependente	Sim	8/10 (80)	78/101 (77,23)	1,0
	Não	2/10 (20)	23/101 (22,77)	

A maioria dos pacientes com alteração do gene PMP22 (7/10) não apresentou nenhuma outra doença associada. Dois pacientes apresentaram diabetes mellitus e um paciente, doença da tireóide. Cinco pacientes foram tratados com IVIg, dois com corticóides, um com corticóide e IVIg e um com corticóide e plasmaférese. Um paciente não foi tratado devido ao grau leve de acometimento e estabilidade dos sintomas.

Em relação a progressão da doença, quatro pacientes apresentaram melhora dos sintomas, sendo dois tratados com IVIg, um tratado com corticóide e um tratado com corticóide e plasmaférese. Cinco pacientes apresentaram estabilização dos sintomas, sendo

que um não foi tratado, três foram tratados com IVIg e um foi tratado com corticosteróides. Um paciente, tratado com corticosteróides e IVIg apresentou piora dos sintomas.

Embora a alta prevalência de alterações (duplicação e deleção) do PMP22 encontrada nesta amostra (9% dos pacientes analisados), observamos que nem todos estes pacientes podem, a rigor, ser classificados como portadores de sobreposição entre PIDC e CMT.

Descreveremos, a seguir, as características dos pacientes com mutações do gene PMP22 nos quais foi possível o diagnóstico de sobreposição PIDC/CMT. Também analisaremos os indivíduos nos quais foi feito o diagnóstico de CMT apenas, destacando os possíveis fatores que levaram a dificuldade diagnóstica em relação a estes últimos.

Um dos pacientes, com suspeita de sobreposição PIDC/CMT não foi submetido a tratamento imunomodulador e/ou imunossupressor, devido ao fato de seus sintomas, à época do seu acompanhamento, terem sido considerados leves e estáveis. Esse paciente, identificado como “Paciente 3” era do sexo masculino, tinha 49 anos de idade e apresentava quadro de polineuropatia crônica, sem história familiar sugestiva de neuropatia hereditária. Não havia sintomas positivos. Mostrava hipoestesia em bota e luva, fraqueza em membros inferiores e superiores, de predomínio distal, arreflexia profunda e pés cavos. A ENMG era desmielinizante com simetria, sem bloqueio de condução ou dispersão temporal. Como comorbidades o paciente apresentava etilismo e hepatite C. Sabe-se que essas doenças determinam neuropatias periféricas, o que pode ter sido o fator confundidor em relação a esse paciente, ocasionando a suspeita de neuropatia adquirida, uma vez que faltava história familiar consistente com neuropatia hereditária. Não foi realizado LCR e biópsia de nervo periférico. O exame molecular, no seguimento, mostrou duplicação do gene PMP22. Como não houve uso de medicação imunomoduladora/imunossupressora não foi possível afastar, com certeza, a suspeita diagnóstica de neuropatia inflamatória desmielinizante crônica sobreposta.

4.3 Pacientes com duplicação ou deleção do gene PMP22 e associação com PIDC

Considerando os critérios diagnósticos de PIDC, e como padrão ouro da associação entre PIDC e CMT a resposta ao tratamento imunomodulador/imunossupressor, a concomitância entre as duas afecções pode ser considerada definida nos pacientes identificados como 2, 4, 7 e 8 (relatados adiante).

Três pacientes eram do gênero masculino e um do feminino. Três eram brancos e um negro. Dois pacientes tiveram sintomas motores, nos membros inferiores, no início do quadro e dois tiveram sintomas sensitivos, sendo parestesias em um e dor em outro. O paciente com sintomas sensitivos positivos mostrou assimetria dos mesmos. Um dos pacientes com sintomas motores no início do quadro também apresentou assimetria do mesmo. Nenhum tinha conhecimento prévio de neuropatia, embora um deles tivesse história familiar de CMT1.

Em todos, os sintomas tiveram duração maior que 8 semanas até a piora máxima. Manifestações motoras estiveram presentes em três casos, nos quais observou-se comprometimento das porções proximais dos membros superiores e/ou inferiores. Um paciente não apresentou manifestações motoras.

Nenhum dos pacientes exibiu acometimento clinicamente detectável de nervos cranianos. Atrofia muscular foi notada em dois pacientes. Dedos em martelo foram observados em um dos pacientes e pés cavos em dois. Em nenhum dos pacientes foi visto mão em garra ou escoliose ao exame clínico.

Embora dois pacientes tivessem acometimento sensitivo, com hipoestesia tátil e dolorosa, apenas um deles tinha sintomas sensitivos positivos (dor). Em nenhum paciente foi identificada alodinia ou disestesia. Três pacientes apresentaram acometimento da sensibilidade profunda, compreendendo os segmentos distais. Em um dos pacientes, devido a pequena idade, não foi possível a análise do acometimento sensitivo.

Três pacientes apresentavam comprometimento de reflexos tendíneos, com diminuição ou abolição dos mesmos, sendo os aquileus, patelares e estilorradaiais os mais frequentemente afetados. Apenas um destes pacientes apresentava outra doença concomitante (diabetes mellitus).

Estes pacientes apresentaram ENMG com achados de desmielinização não-uniforme. Os pacientes 2, 4 e 7 apresentaram ainda dispersão temporal em nervos motores. O LCR

mostrou dissociação proteino-citológica nos pacientes 2 e 8. O paciente 4 tinha LCR normal e o paciente 7 não tinha LCR disponível para análise. Dos pacientes 2, 4 e 7 foram obtidas biópsias de nervos periféricos, sendo que em nenhum destes casos foi observado afluxo de células inflamatórias ou outras características sugestivas de processo inflamatório associado. Nestes casos, devemos ainda salientar que houve resposta objetiva ao tratamento.

4.4 Pacientes com duplicação ou deleção do gene PMP22 e sem associação com PIDC

Nos pacientes identificados como 1, 5, 6, 9 e 10 a associação entre PIDC e CMT foi afastada durante o seguimento. Nestes pacientes, o quadro clínico de polineuropatia sensitivo-motora e sua evolução, combinados a características dos exames complementares, na ausência de clara história familiar de neuropatia hereditária, contribuíram para a suspeita diagnóstica inicial de polineuropatia adquirida, sendo PIDC considerada entre as possibilidades etiológicas em todos eles. O LCR, nos casos em que estava disponível, se mostrava normal. A ENMG foi compatível com desmielinização assimétrica nos pacientes 1, 6, 9 e 10, e desmielinizante uniforme no paciente 5. Possível bloqueio de condução em nervos motores foi observado no paciente 1 e dispersão temporal no paciente 5. Os pacientes 1 e 10 foram submetidos a biópsia de nervo periférico, sendo que as mesmas não mostraram afluxo de células inflamatórias ou outras características sugestivas de processo inflamatório associado. Estes pacientes não apresentaram ou, por outro lado, apresentaram resposta terapêutica muito duvidosa, tornando a presença de atividade inflamatória ativa e exuberante subjacente muito pouco provável.

Quatro pacientes eram do gênero feminino e um masculino. Os cinco pacientes eram brancos. Dois pacientes tiveram sintomas motores, dois tiveram sintomas sensitivo-motores e um teve sintomas sensitivos no início do quadro, sendo o acometimento inicial em membros inferiores em três pacientes e em membros superiores em dois. Esse acometimento foi simétrico em quatro pacientes, e assimétrico em um. Em um caso o paciente tinha conhecimento prévio de neuropatia sendo proveniente de família com diagnóstico de CMT1A. Em outro caso, também havia história familiar de neuropatia, sendo que o paciente desconhecia ser portador de neuropatia periférica.

Em todos, os sintomas tiveram duração maior que 8 semanas para a piora máxima, com evolução progressiva em quatro casos e recorrente em um. Manifestações motoras estiveram presentes em todos os casos, sendo que três deles tiveram comprometimento das

porções proximais dos membros superiores e/ou inferiores e os outros dois apenas dos segmentos distais. Em todos os casos, as manifestações clínicas motoras foram simétricas, durante o acompanhamento.

Nenhum dos pacientes exibiu acometimento clinicamente detectável de nervos cranianos. Atrofia muscular foi notada em todos os pacientes. Dedos em martelo foram observados em um dos pacientes e pés cavos em dois pacientes. Em nenhum dos pacientes foi visto mão em garra ou escoliose ao exame clínico.

Três pacientes tinham sintomas sensitivos, do tipo bota e luva simétricos. Quatro pacientes tinham queixa de dor, com acometimento dos segmentos inferiores em todos os casos, de caráter mecânico. Dois pacientes apresentaram queixa de parestesias. Em nenhum paciente foi identificada alodinia ou disestesia. Todos os pacientes mostraram hipoestesia tátil e dolorosa do tipo bota e luva, simétrica. Da mesma forma, todos os pacientes apresentaram acometimento da sensibilidade profunda, com comprometimento dos segmentos distais. Em um dos pacientes, devido à pequena idade, não foi possível a análise do acometimento sensitivo. Todos os pacientes apresentaram comprometimento de reflexos tendíneos, com diminuição ou abolição dos mesmos.

4.5 Análise das características dos pacientes com CMT/PIDC, CMT e PIDC

A média de idade dos pacientes com alterações nos exames moleculares foi de $31,1 \pm 15,3$ anos e dos pacientes sem alteração foi de $43,6 \pm 19,3$ anos ($p=0,049$, teste t). Os sintomas se iniciaram aos $30,1 \pm 14,4$ anos nos pacientes com mutações e aos $40,3 \pm 19,7$ anos nos pacientes sem mutação ($p=0,13$, teste t).

Em relação à idade média, não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com mutação nos quais foi feito o diagnóstico de sobreposição PIDC/CMT e aqueles nos quais foi feito o diagnóstico de CMT apenas, embora os primeiros mostrem idade média inferior ($23,8 \pm 18,0$ X $30,4 \pm 11,8$ anos; $p=0,36$, teste t). Observamos o mesmo para a idade de início dos sintomas ($23,0 \pm 17,6$ X $35,8 \pm 11,3$ anos; $p=0,29$, teste t).

No entanto, observamos diferença significativamente estatística ao compararmos a idade média entre os pacientes com PIDC/CMT e os pacientes sem mutação ($23,8 \pm 18,0$ X $43,6 \pm 19,3$ anos; $p=0,04$, teste t). Não observamos essa diferença ao comparar os pacientes com CMT e os pacientes sem mutação ($33,4 \pm 11,8$ X $43,6 \pm 19,3$ anos; $p=0,24$, teste t).

A idade média de início dos sintomas nos pacientes sem mutação, com PIDC/CMT e nos pacientes com CMT foi de $40,3 \pm 19,7$; $23,0 \pm 17,6$ e $35,8 \pm 11,3$ anos respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos analisados (teste Anova, $p=0,54$).

O LCR dos pacientes com mutação mostrou celularidade de $2,52 \pm 3,6$ células/mililitro e o dos pacientes sem mutação $2,48 \pm 2,51$ células ($p=0,97$, teste t). A concentração de proteínas foi de $42,3 \pm 17,6$ e $95,2 \pm 80,2$ nos pacientes com e sem mutação, respectivamente ($p=0,11$, teste t).

Embora os pacientes com PIDC/CMT mostrem LCR com valores de concentração protéica maiores que os pacientes com CMT, tal diferença não alcançou significância estatística ($p=0,36$, teste t). O mesmo foi observado ao se comparar a concentração protéica nos grupos PIDC (sem mutação), PIDC/CMT (teste de Kruskal-Wallis, $p=0,22$) (tabela 7, nesta página).

Não houve diferença significativamente estatística entre os valores de celularidade no LCR entre os três grupos de pacientes (PIDC, PIDC/CMT e CMT; teste de Kruskal-Wallis, $p=0,07$) (tabela 7, nesta página).

Tabela 7 - Comparação dos valores de celularidade e concentração protéica no líquido dos pacientes com diagnóstico final de PIDC, CMT/PIDC e CMT em seguimento no Ambulatório de Doenças Neuromusculares do HC-FMRP/USP.

	PIDC	PIDC/CMT	CMT	Análise estatística*
Celularidade	$2,48 \pm 2,51$	$4,63 \pm 4,35$	$0,40 \pm 0,34$	$p=0,07$
Proteínas	$95,2 \pm 80,2$	$49,6 \pm 24,4$	$34,97 \pm 4,31$	$p=0,22$

(*) Teste de Kruskal-Wallis

Embora tenhamos observado com interesse o fato de que a maioria dos pacientes com diagnóstico de CMT/PIDC foi do gênero masculino (o que é um achado habitual nas séries de pacientes que apresentam PIDC), não houve diferença estatística significativa ao se comparar o gênero e a cor dos pacientes com diagnóstico final de CMT/PIDC e CMT (tabela 8, pág. 63).

Não houve diferença significativamente estatística entre as características progressão rápida dos sintomas, manifestações assimétricas, condução nervosa não uniforme, infiltrado

inflamatório na biópsia de nervo periférico, sintomas sensitivos positivos, e fraqueza não dependente do comprimento de fibras, em relação aos grupos CMT/PIDC X CMT (teste de Fisher, $p= 1; 1; 1$; não comparável; 0,52 e 1, respectivamente), CMT/PIDC X PIDC (teste de Fisher, $p= 0,39; 0,57; 0,33; 1; 0,58; 1$) e PIDC X CMT (teste de Fisher, $p= 0,46; 1; 0,08; 1; 1; 1$) (tabela 9, pág. 64).

A resposta positiva ao tratamento, utilizada como padrão ouro no diagnóstico da sobreposição entre CMT/PIDC, alcançou diferença significativamente estatística nos grupos CMT/PIDC X CMT (teste de Fisher, $p= 0,008$). Conforme era de se esperar, também houve diferença significativamente estatística na resposta ao tratamento nos grupos CMT X PIDC (teste de Fisher, $p= 0,00$). Não houve diferença significativa entre a resposta ao tratamento em relação aos grupos CMT/PIDC e PIDC (teste de Fisher, $p=1$) (tabela 9, pág. 64).

Tabela 8 - Comparação das características gênero e cor dos pacientes com diagnóstico final de CMT/PIDC e CMT em seguimento no Ambulatório de Doenças Neuromusculares do HC-FMRP/USP.

		CMT/PIDC	CMT	Análise estatística *
Gênero	Masculino	75% (3/4)	20% (1/5)	$p= 0,20$
	Feminino	25% (1/4)	80% (4/5)	
Cor	Branco	75% (3/4)	100% (5/5)	$p= 0,44$
	Não branco	25% (1/4)	0% (0/5)	

(*) Teste Exato de Fisher

Tabela 9 - Comparação dos achados sugestivos de concomitância entre neuropatia hereditária e adquirida inflamatória nos pacientes com diagnóstico final de CMT/PIDC e CMT em seguimento no Ambulatório de Doenças Neuromusculares do HC-FMRP/USP.

		CMT/PIDC (%)	CMT (%)	p *
Progressão rápida dos sintomas	Sim	1/4 (25)	1/5 (20)	1,00
	Não	3/4 (75)	4/5 (80)	
Manifestações assimétricas	Sim	0/4 (0)	1/5 (20)	1,00
	Não	4/4 (100)	4/5 (80)	
Condução nervosa não-uniforme	Sim	3/4 (75)	3/5 (60)	1,00
	Não	1/4 (25)	2/5 (40)	
Infiltrado inflamatório na biópsia de nervo periférico	Sim	0/3 (0)	0/2 (0)	NA
	Não	3/3 (100)	2/2 (100)	
Sintomas sensitivos positivos	Sim	2/4 (50)	4/5 (80)	0,52
	Não	2/4 (50)	1/5 (20)	
Resposta positiva ao tratamento	Sim	4/4 (100)	0/5 (0)	0,008
	Não	0/4 (0)	5/5 (100)	
Fraqueza não-comprimento dependente	Sim	3/4 (75)	4/5 (80)	1,0
	Não	1/4 (25)	1/5 (20)	

(*) Teste Exato de Fisher; NA- não aplicável

4.6 História clínica dos pacientes com alteração no exame molecular

Serão descritos, de maneira sucinta, os achados clínico-laboratoriais dos dez pacientes nos quais foram identificadas mutações (duplicação ou deleção) do gene PMP22. Os mesmos estão identificados como Paciente 1 a Paciente 10, ordem em que foram apresentados nas tabelas 2, 3 e 4 (páginas 54, 55 e 56, respectivamente).

Paciente 1

Paciente com 34 anos, do gênero feminino.

Consulta inicial em 30/03/05. Há 2 anos e 3 meses (no final de 2002) passou a ter dormências nos pododáctilos que ascenderam até joelhos. Após um ano, passou a perder os chinelos e a ter perda de força distal. Há 9 meses, apresentando dormência e fraqueza nas mãos.

Tem diabetes mellitus desde os 22 anos de idade. Sem história familiar de neuropatia.

Ao exame tinha atrofia dos interósseos dorsais, fraqueza proximal e distal, com predomínio distal e mais intensa em membros inferiores. Arreflexia profunda. Hipoestesia tátil e dolorosa em bota e luva e hipopalestesia em membros inferiores.

Os sintomas e a ENMG inicial foram sugestivos de PIDC.

Optado por tratamento com IVIg. No acompanhamento referia melhora da força e da sensibilidade, com maior facilidade para realização de atividades do dia-a-dia. Porém, ao exame clínico apresentava manutenção do padrão da consulta inicial.

Embora não fosse observada melhora objetiva, no exame clínico, a paciente era enfática em referir melhora. Além disso, houve melhora de amplitude de potencial documentada em nervo musculocutâneo a direita (de 620 μ V para 2,71mV), por essa razão houve manutenção dos pulsos por maior período.

Na biópsia de nervo também houve achado de alteração que pode estar presente em pacientes com PIDC (homoginização do endoneuro).

Em 2010 foram suspensos os pulsos e desde então permanece com sintomas estáveis. A resposta ao tratamento foi considerada insatisfatória e por isso, a presença de PIDC associada é duvidosa.

Paciente 2

Paciente de 46 anos, masculino, branco.

Consulta inicial em 23/01/07. Há um ano iniciou parestesias nas mãos e nos pés e há 4 meses iniciou fraqueza progressiva nos membros inferiores e depois nos membros superiores com dificuldade para deambular.

Nega doenças prévias, exceto diabetes mellitus, em tratamento há oito anos. Nega etilismo e tabagismo. Sem história familiar de neuropatia.

Ao exame mostrava pés cavos. Fraqueza proximal e distal, sendo mais intensa nos segmentos distais e nos membros inferiores. Hipoestesia tátil e dolorosa em bota e luva, além de hipopalestesia em regiões distais dos membros, mais intensa em membros inferiores. Hiporreflexia bicipital e tricipital e arreflexia estilorrádial, patelar e aquileu.

Apresentava LCR e ENMG sugestivos de PIDC (hiperproteinorraquia e condução nervosa não-uniforme com dispersão temporal).

Fez pulso com IVIg outubro de 2007 (5 dias). Manutenção em fevereiro (refere que não teve melhora). Nova indução com IVIg em maio de 2009. Manutenção em junho, agosto e setembro de 2009 (suspensão porque tinha muita perda axonal na ENMG e diabetes mellitus descompensado). Plasmaférese em abril de 2010 (5 sessões), houve melhora da marcha verificada quantitativamente no teste de marcha.

Paciente 3

Paciente de 49 anos, masculino.

Consulta inicial em 30/03/10. Iniciou há três anos com fraqueza em membros superiores (dificuldade para pegar objetos) e posteriormente fraqueza em membros inferiores. Refere diminuição de sensibilidade. Nega parestesias e dores. Os sintomas apresentaram evolução progressiva.

História de etilismo e hepatite C. Sem história familiar de neuropatia.

Ao exame: atrofia de interósseos e hipotenar, assimétrica. Pés cavos. Fraqueza discreta de predomínio distal em membros superiores e discreta em membros inferiores. Arreflexia profunda. Hipoestesia em bota e luva longos.

Como o quadro se manteve estável desde o início do segmento (há 2 anos e 6 meses), foi optado por não tratar.

Houve suspeita inicial de polineuropatia inflamatória adquirida devido aos sintomas e ENMG. Porém no seguimento, com a identificação de duplicação do PMP22, tal associação foi considerada pouco provável.

Paciente 4

Paciente de 25 anos de idade, do gênero masculino.

Consulta inicial em 07/11/09. Cerca de nove meses após iniciar trabalho como cortador de cana começou a ter dor e parestesia em membro superior esquerdo (em julho de 2007). Sintomas progrediram para membro superior direito e há três meses também acometem membros inferiores. Há seis meses vem apresentando diminuição de força nos membros. Não consegue fazer serviço pesado de casa.

Sem história familiar de neuropatia.

Ao exame: discreta fraqueza proximal em membros inferiores. Hiporreflexia tricipital bilateral. Hipoestesia tátil e dolorosa em bota e luva assimétrica. Hipopalestesia grave artelho-meleolar e moderada em tuberosidade da tibia.

ENMG foi sugestiva de PIDC.

Inicialmente feito pulso com corticóide sem melhora. No seguimento, devido a piora dos sintomas dor e fraqueza foi submetido a plasmaférese. Houve melhora dos sintomas sensitivos. Houve melhora dos parâmetros da ENMG.

Posteriormente iniciado IVIg e por fim metilprednisolona, sendo mantido pulso mensal com 1 grama da última droga por seis meses.

Paciente 5

Paciente de 22 anos, do gênero feminino.

Consulta inicial em 24/04/06. Desde criança nunca fez educação física devido a dificuldade em realizar atividades. Caia muito fácil. Atualmente com tropeços frequentes. Sem queixas sensitivas positivas. Relata sudorese excessiva em mãos e pés.

Pai tem diagnóstico de CMT.

Ao exame: pés cavos, discreta fraqueza distal em membros inferiores e membros superiores. Arreflexia global. Sensibilidade tátil e dolorosa normais. Hipopalestesia até terço distal das pernas.

No seguimento, foi observada piora rápida dos sintomas e surgimento de sintomas disautonômicos (sudorese, hipotensão postural, vômitos). *Tilt-test* e tempo de esvaziamento gástrico foram normais.

Iniciado IVIg com relato de melhora pela paciente, porém sem evidência objetiva ao exame físico em retornos subseqüentes. Como houve melhora de dispersões temporais na ENMG foi decidido manter pulsos. Em 28/02/11 foram suspensos pulsos devido a estabilidade clínica. Embora referisse piora dos sintomas, não houve piora da ENMG no segmento até dezembro de 2012.

Neste caso, a associação com PIDC foi considerada duvidosa.

Paciente 6

Paciente de 27 anos, gênero feminino.

Consulta inicial em 23/04/09. Em meados de 2008 começou a ter câimbras no membro superior esquerdo. Em novembro do mesmo ano, apresentou fraqueza. Foi submetida a ENMG que mostrou bloqueio de condução em nervo ulnar a esquerda. Após dois meses passou a ter câimbras em outros membros. Desde então, doença estável, sem tratamento específico, porém com queixa de fadiga desproporcional em membro superior esquerdo ao realizar esforços.

Tem hipotireoidismo. Sem história familiar de neuropatia.

Ao exame mostrava fraqueza proximal e distal em membros superiores, discreta a moderada. Hiporreflexia profunda global. Hipostesia tátil e dolorosa em bota e luva. Hipopalestesia distal.

Optado por tratamento com IVIg. Força permaneceu estável e reflexos melhoraram.

Houve inicialmente hipótese de Doença de Lewis-Sumner. ENMG desmielinizante com bloqueio de condução em nervo ulnar a esquerda.

Exame molecular foi compatível com deleção do gene PMP22.

Paciente 7

Paciente do gênero feminino, com 2 anos e 1 mês de idade na consulta inicial.

Primeiro atendimento em 03/09/07. História de dificuldade da marcha e quedas freqüentes há aproximadamente dois meses. A mãe diz que até então estava andando normalmente. Notou que a criança passou a puxar o membro inferior direito. Acha que o quadro vem progredindo lentamente. Nega ter percebido sintomas nos membros superiores.

História familiar de CMT1A (pai, tio, tia e avô).

Ao exame: marcha claudicante, com base alargada e discretamente talonante. Reflexos abolidos. Sensibilidade de avaliação difícil devido a idade.

ENMG compatível com polineuropatia desmielinizante assimétrica.

Optado por iniciar IVIg. Houve melhora da marcha, diminuição das quedas. Devido a ausência de melhora dos sintomas com reforços a partir de 02/06/10, foi optado por pulso com metilprednisolona em 11/06/12, em decorrência de piora dos sintomas. Por duas vezes, fez indução mas perdeu segmento, sem retorno para os reforços. A última indução foi em 10/01/14, sendo o primeiro reforço programado para dali a 30 dias.

Paciente 8

Paciente de 22 anos, branco, gênero masculino.

Consulta inicial em 07/02/11. Refere ser previamente saudável, praticante de esportes (futebol e natação). Em novembro de 2009 começou a sentir dificuldade para correr, subir escadas e levantar-se, no início leve, mas com piora progressiva. Cerca de 1 mês após notou

fraqueza proximal em membros superiores (dificuldade para erguer os braços), também leve no início e progressiva. Cerca de 15 a 20 dias antes do início dos sintomas teve episódio de dor de garganta e febre. Procurou atendimento em Bauru, fez ENMG e recebeu o diagnóstico de Síndrome de Guillain-Barré. Fez uso de IVIg por 5 dias. Depois de 15 dias usou mais 5 dias novamente, tendo então melhora de “uns 80%” dos sintomas. Ficou mais ou menos 2 meses bem e depois começou a piorar novamente durante mais ou menos 1 mês, tendo ficado com fraqueza pior do que no início. Repetiu IVIg (agosto de 2010), porém não teve melhora tão marcada. Desde então, fez uso de 1 g/kg de IVIg em novembro de 2010 e janeiro de 2011. Chegou a usar prednisona 20mg/dia por 45 dias junto com a IVIg no início do tratamento (P=94kg).

Andou com 1 ano e 2 meses, e tem pé igual ao do pai.

Pai faleceu por causa externa e tinha “pé alto e curvado”, sem história de dificuldade motora. Sem outra referência a neuropatia hereditária na família. O irmão fez ENMG que foi normal.

No HC-FMRP/USP manteve pulso a cada 3 meses com IVIg, com estabilidade do quadro. Refere sensação de fadiga na semana antecedente ao pulso.

Ao exame, apresentava pés cavos e dedos em martelo. Fraqueza distal em membros superiores e proximal em membros inferiores. Sensibilidade tátil e dolorosa preservada. Hipopalestesia artelho-maleolar leve. Hiporreflexia bicipital e arreflexia tricipital, estilorrádial, patelar e aquileu. LCR e ENMG sugestivos de PIDC.

Paciente 9

Paciente de 53 anos, gênero feminino e cor branca.

Consulta inicial em 24/05/11. Há 10 meses notou dificuldade progressiva de abrir zíper, costurar, abotoar suas roupas, segurar pratos e panelas. Refere evolução progressiva e lenta, sem período bem definido de estabilidade. Há 3 meses notou dormência na porção lateral das mãos, mais intensas a direita. Atrofia em torno do polegar nesse período. Há 4 meses também notou diminuição da sensibilidade na porção medial dos pés, com maior perda a direita, associada a dificuldade de calçar os chinelos. Refere dor em região posterior da panturrilha direita com irradiação para o pé, pior no final da tarde.

Há 23 anos, durante a gestação, teve formigamentos e dor na porção lateral dos antebraços com melhora no segundo mês do puerpério.

Hipertensa em uso de captopril. Irmão com diabetes mellitus e sintomas semelhantes aos dela; pai já falecido, tinha alteração da mão (simiesca+anestesia) e história de hanseníase tratada em outro serviço. Sem diagnóstico de neuropatia hereditária na família.

Ao exame mostrava amiotrofia em região tenar bilateralmente. Fraqueza proximal e distal em membros inferiores e superiores. Hipostesia tátil e dolorosa em bota e luva. Apalestesia distal em membros superiores e inferiores. Hiporreflexia tricipital e arreflexia bicipital, estilorrádial, patelar e aquileu.

LCR normal, porém ENMG com padrão desmielinizante não uniforme.

Fez indução (5dias) e manutenção mensal (4 pulsos) com metilprednisolona (junho; julho, agosto, setembro e outubro de 2011), com melhora motora subjetiva, que não foi observada no exame neurológico.

Paciente 10

Paciente de 32 anos, branco, gênero masculino.

Consulta inicial em 16/11/94. Há 2 anos iniciou quadro de dor em articulações, generalizada, nos membros superiores e inferiores, após o trabalho, sem sinais flogísticos. Há 7 meses inchaço das articulações, deformidade nas articulações de mãos e pés, perda de força e atrofia muscular, de maneira progressiva.

Hipertenso, tabagista e etilista social. Nega diabetes mellitus. Não tem história de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. Tem pés cavos desde criança, quando caia muito. Tem um irmão com quadro semelhante, mãe também tem sintomas semelhantes. No entanto, ainda não tinha diagnóstico de neuropatia periférica na família. Os sintomas foram considerados de rápida piora.

Ao exame mostrava amiotrofias em regiões tenar, hipotenar, interósseos e distal de membros inferiores, além de pés cavos. Fraqueza proximal e distal em membros inferiores e superiores. Hipostesia tátil e dolorosa em bota e luva. Hipopalestesia em segmento distal de membros inferiores. Hiporreflexia bicipital e tricipital e arreflexia estilorrádial, patelar e aquileu.

Não fez LCR. ENMG com característica desmielinizante simétrica e biópsia de nervos mostrando padrão desmielinizante.

Fez pulso com metilprednisolona 1g por 3 dias em maio de 1995. Depois manutenção mensal em junho, julho, setembro, outubro e dezembro de 1995; seguindo-se janeiro e fevereiro de 1996. Referia melhora subjetiva das parestesias com pulsos, porém não houve melhora objetiva. A doença se manteve estabilizada.

5 DISCUSSÃO

As neuropatias periféricas são afecções relativamente comuns entre as doenças neurológicas (RADHAKRISHNAN et al., 1987; BENAMER, 2007; JADER, 2007; STONE et al., 2010), freqüentemente se manifestando por sintomas às vezes negligenciados pelos pacientes, tais como parestesias. Sintomas relacionados à incapacidade funcional, como fraqueza e dor, geralmente determinam maior preocupação dos pacientes e os levam à busca de atendimento médico (MARCHETTINI et al., 2006; GAENSLEN et al., 2011; SANTOS et al., 2014).

O diagnóstico das neuropatias periféricas tem sido aperfeiçoado do ponto de vista clínico e laboratorial. As definições dos sintomas, correlações com diversos fatores ambientais e orgânicos, bem como a observação do agrupamento de casos dentro de famílias específicas, permitiram o desenvolvimento da noção de que existem casos determinados por fatores ambientais e individuais – as neuropatias adquiridas, e casos ligados a fatores genéticos – as neuropatias hereditárias (GRAVESON, 1959; MILLER, 1966; THOMAS, 1970; BRADLEY, MADRID e DAVIS, 1977; THOMAS, 1999; BOUCHÉ et al., 1983; MISRA, KALITA e NAIR, 2008; LOZERON, TROCELLO e KUBIS, 2013).

Naturalmente, há de se imaginar que possa haver concomitância de causas – genética e adquirida – em alguns indivíduos (THOMAS et al., 1997; GINSBERG et al., 2004). Essa distinção nem sempre é fácil (GABREËLS-FESTEN et al., 1986; MARQUES Jr et al., 1993), tendo-se em vista que a história familiar, muitas vezes, pode não ser clara e pode haver o surgimento de casos esporádicos com mutações “de novo” (VITAL et al., 1992; VITAL et al., 2004; GINSBERG et al., 2004; GUÐMUNDSSON et al., 2010). Dessa forma, pacientes com neuropatia hereditária podem ser inicialmente diagnosticados como portadores de neuropatia adquirida, muitas vezes sendo submetidos a procedimentos diagnósticos invasivos, como o

exame do LCR e a biópsia de nervo, no curso de sua investigação, como apresentado neste trabalho.

As neuropatias hereditárias têm em geral evolução insidiosa, lentamente progressiva, ao longo de anos, ao passo que as neuropatias adquiridas inflamatórias apresentam evolução dos sintomas em dias ou semanas (THOMAS e CALNE, 1974; BEGHI et al., 1991; GABREËLS-FESTEN et al., 1992; PASCUZZI, 2003; DIMACHKIE e BAROHN, 2013; SAPORTA e SHY, 2013). A piora rápida dos sintomas em pacientes com neuropatia hereditária deve ser um alerta para a presença de atividade inflamatória sobreposta, causando descompensação clínica (VITAL et al., 2003; GINSBERG et al., 2004; MARQUES Jr et al., 2010). O diagnóstico desta condição é extremamente importante devido à possibilidade de intervenção terapêutica frente a uma neuropatia inflamatória, com melhora expressiva dos sintomas, conforme encontrado em quatro pacientes relatados nesta casuística.

Embora fatores ambientais, comportamentais, culturais e genéticos sejam determinantes das várias etiologias das neuropatias periféricas em diferentes populações (TONDEL et al., 2006; LOZERON, TROCELLO e KUBIS, 2013), dados relativos a epidemiologia destas doenças são escassos (MYGLAND e MONSTAD, 2001). A maioria dos estudos é baseada em dados hospitalares, os quais representam o espectro mais sintomático destas afecções.

No presente trabalho, observamos alta prevalência de mutações (duplicação ou deleção) do gene PMP22 (9%) entre os 111 pacientes com suspeita de neuropatia inflamatória desmielinizante crônica avaliados. Poucos destes pacientes tinham conhecimento prévio de serem portadores de neuropatia, mesmo entre aqueles que apresentaram alterações nos testes moleculares. Além disso, raros pacientes, mesmo entre aqueles que apresentaram mutações, tinham história familiar de neuropatia periférica. O mesmo foi encontrado por Ginsberg et al. (2004) em seu estudo de pacientes com PIDC/CMT. Estes fatores estão entre aqueles que contribuem para a dificuldade diagnóstica em alguns casos.

O grupo de pacientes avaliado neste trabalho apresenta idade compatível com a dos pacientes com PIDC relatados em outras séries, nas quais a idade média dos pacientes se situa entre a quinta e a sexta décadas. Também houve concordância em relação ao gênero e cor (MYGLAND e MONSTAD, 2001; RENTZOS et al., 2007; VIALA, 2007). Esse achado sugere que algumas características de determinadas neuropatias independem de fatores ambientais, que variam conforme a população estudada. Por outro lado, Lunn et al. (1999)

encontraram em seu estudo idade média e idade de início dos sintomas um pouco maior ($54,4 \pm 17,7$ e $45,6 \pm 17,7$ anos) que a deste. Também houve diferença em relação à evolução dos sintomas, com a maioria dos pacientes apresentando a forma remitente-recorrente (43%). O mesmo foi observado por Laughlin et al. (2009) e por Mahdi-Rogers e Hughes (2014) em seu estudo. Os pacientes avaliados por Chiò et al. (2007) também apresentaram idade um pouco acima ($59,6 \pm 14,8$ anos) da idade dos pacientes deste estudo, porém com concordância em relação ao gênero e a forma de evolução da doença. Estes achados podem refletir características próprias da população estudada bem como diferença na metodologia para avaliação dos pacientes.

Ao se comparar a idade média dos pacientes nos quais foram encontradas mutações e daqueles nos quais não foram encontradas, observamos uma menor idade de início dos sintomas no primeiro grupo ($30,1 \pm 14,4$ X $40,3 \pm 19,7$ anos; $p=0,13$), de forma que esses pacientes se apresentaram em idades menores para o atendimento inicial ($31,1 \pm 15,3$ X $43,6 \pm 19,3$ anos; $p=0,049$). Esse achado reflete o início dos sintomas da neuropatia em idades mais precoces nos pacientes com CMT1A (BOUCHÉ et al., 1983; GABREËLS-FESTEN et al., 1992; BIROUK et al., 1997), quando comparados aos pacientes com PIDC (MYGLAND e MONSTAD, 2001; IJIMA et al., 2008; MAHDI-ROGERS e HUGHES, 2014).

Chama atenção a presença de diferença estatisticamente significativa na idade entre os pacientes com PIDC e os pacientes com PIDC/CMT. Esse achado pode representar uma predisposição ao desenvolvimento da neuropatia inflamatória em idades mais jovens nos pacientes com CMT, resultante de uma exposição antigênica continuada nestes pacientes ou disfunção imunológica impedindo o cerceamento do ataque, pelo sistema imune, à mielina disfuncional, conforme ponderam Martini e Toyka (2004) pelo estudo de modelos experimentais. A idade média dos pacientes com PIDC/CMT avaliados por Ginsberg et al. (2004) foi pouco maior (39 anos) do que a dos pacientes com mutação no presente estudo.

Embora existam evidências de etiologia inflamatória para a PIDC, os determinantes antigênicos relacionados ainda permanecem por serem elucidados (GABREËLS-FESTEN et al., 1986; KIESEIER, DALAKAS e HARTUNG, 2002; MATHEY e POLLARD, 2013). Da mesma forma, as características imuno-genéticas dos pacientes que se correlacionem com a gravidade, evolução da doença e resposta a terapêutica. Conforme já relatado previamente, observamos ser incomum a presença de eventos antecedendo os primeiros sintomas, os quais poderiam representar “gatilhos” para o início da doença. Na amostra de pacientes estudada

neste trabalho, encontramos eventos antecedentes em 8,1% dos pacientes, sendo infecções os eventos mais comuns (5,4% dos pacientes). Entre os pacientes nos quais foi diagnosticada mutação do gene PMP22, um paciente referiu infecção de vias aéreas superiores cerca de três semanas antes do início dos sintomas da neuropatia (Paciente 8). As alterações estruturais da mielina e do axônio decorrentes das mutações herdadas poderiam levar a exposição de proteínas que funcionariam como determinantes antigênicos, ocasionando estímulo à resposta imune contra auto-antígenos e funcionando como gatilho para a ativação do sistema imune. No entanto, é preciso determinar quais fatores permitiriam que, em determinados indivíduos, essa resposta se constitua em mecanismo de perpetuação da lesão com conseqüente piora dos sintomas (GINSBERG et al., 2004).

A associação ocasional entre PIDC a outras doenças tem sido levantada por alguns autores, sendo algumas doenças autoimunes ou inflamatórias mais frequentes nestes pacientes (RENTZOS et al., 2007). No presente estudo, observamos a presença de diabetes mellitus em 14,41% e de doenças da tireóide em 6,31% dos pacientes avaliados. Dois dos dez pacientes nos quais foi encontrada duplicação ou deleção do gene PMP22 apresentaram diabetes mellitus associado. Ginsberg et al. (2004), por outro lado, não encontraram nenhum caso de diabetes mellitus entre os 8 pacientes com PIDC/CMT estudados. Assim, o achado de diabetes mellitus nos pacientes com PIDC tem variado. Laughlin et al. (2009) encontraram diabetes mellitus em apenas 4% de seus pacientes com PIDC estudados. Nos pacientes com CMT, a presença destas doenças, como o diabetes mellitus, poderia levar a dificuldades diagnósticas por determinar alterações sobrepostas à doença de base, como por exemplo, achados assimétricos na ENMG e, conforme observado no presente estudo, a presença de edema endoneural/subneural na biópsia de nervo em um dos pacientes com diagnóstico final de CMT1A.

A maioria dos pacientes apresentou tempo de progressão dos sintomas maior que oito semanas, sendo este o padrão mais observado nos pacientes com PIDC (LAUGHLIN et al., 2009). A forma de progressão dos sintomas foi caracterizada como progressiva pela maioria dos pacientes, sendo este o achado de alguns autores (RENTZOS et al., 2007). A instituição da terapêutica em um intervalo de tempo mais precoce pode ter contribuído para essa caracterização, uma vez que os pacientes não experimentaram a doença sem tratamento por longos períodos de maneira que o padrão remitente-recorrente pudesse ficar mais evidente. As flutuações observadas, muitas vezes, foram relacionadas à dependência da terapêutica. Nos pacientes nos quais foram encontradas mutações, o mesmo padrão de progressão e forma da

doença foram evidenciados, sendo que aqueles nos quais a concomitância entre PIDC e CMT foi estabelecida também apresentaram flutuações dos sintomas dependentes da medicação.

Os sintomas mais freqüentemente relatados no início do quadro foram os sensitivos, seguidos pelos motores. O segmento inferior foi o mais freqüentemente afetado no início do quadro. A maioria dos pacientes apresentou sintomas com distribuição simétrica. A alteração de reflexos miotáticos é achado quase universal, não servindo para diferenciar os pacientes com e sem mutação do PMP22 do presente estudo. Alguns autores relatam sintomas sensitivos-motores como os mais frequentemente encontrados entre os pacientes, chegando a mais da metade dos pacientes em alguns estudos (VIALA, 2007). Por outro lado, nos pacientes que apresentam apenas CMT, os sintomas motores são os mais exuberantes (BIROUK et al., 1997).

Os pacientes que apresentaram mutações, mais freqüentemente referiram sintomas motores (5/10) do que sensitivos (3/10) no início dos sintomas. Os segmentos inferiores foram os mais freqüentemente acometidos (5/10), sendo os sintomas na maioria das vezes simétricos. Estes achados correspondem aos encontrados em pacientes com CMT apresentados em diferentes estudos (BIROUK et al., 1997; THOMAS et al., 1997). Deve-se atentar para o fato de que sintomas sensitivos positivos são raramente referidos por esses pacientes, sendo o seu aparecimento um sinal de alerta para a possibilidade de sobreposição de neuropatia inflamatória (GINSBERG et al., 2004). Estes sintomas, no entanto, não são patognomônicos da sobreposição, tendo-se em vista a quantidade de pacientes com CMT apenas que referiram dor, além de um paciente com queixa de parestesias, no presente estudo. Essas queixas, no entanto, podem ter sido um dos fatores para a dificuldade diagnóstica nos pacientes com suspeita inicial de PIDC que foi posteriormente descartada.

O acometimento de nervos cranianos foi infreqüente no início dos sintomas sendo mais encontrado na evolução da doença. O acometimento isolado de nervos cranianos é um achado infreqüente em pacientes com CMT1 (GABREËLS-FESTEN et al., 1992; VIALA, 2007). Dentre os oito pacientes com PIDC/CMT avaliados por Ginsberg et al. (2004), cinco tiveram envolvimento de nervos cranianos, proporção que chama a atenção. No presente estudo, porém, não identificamos acometimento de nervos cranianos em nenhum dos 10 pacientes nos quais foram encontradas mutações do PMP22. A alta freqüência de acometimento de nervos cranianos poderia sugerir a presença de alterações inflamatórias mais proximais, ao invés do esperado padrão comprimento-dependente dos pacientes com CMT.

Encontramos maior frequência de deformidades esqueléticas (pés cavos) entre os pacientes que apresentaram duplicação ou deleção do PMP22, o que reflete a cronicidade da neuropatia nestes casos, quando comparados aos pacientes sem duplicação. Na avaliação de 119 pacientes com CMT1A realizada por Birouk et al. (1997) deformidades no pés foram apontadas como quase invariavelmente presentes, e em 1/3 dos pacientes foi diagnosticado escoliose. A proporção de pés cavos observada no presente estudo (50% dos pacientes, 5/10) foi ligeiramente maior que a encontrada por Ginsberg et al. (2004), que verificaram tal achado em 37,5% (3/8) de seus pacientes, sendo que todos os pacientes desse estudo tinham PIDC/CMT.

O exame do LCR mostrou dissociação proteíno-citológica, conforme descrito por outros autores. Este achado é considerado um critério de suporte ao diagnóstico de PIDC. Ao se comparar o LCR dos pacientes que apresentaram mutações e dos pacientes que não tinham mutação, percebemos que não houve diferença estatisticamente significativa na celularidade dos dois grupos, o que está de acordo com as definições adotadas para ambas as doenças. Observamos menor concentração protéica nos pacientes que mostraram duplicação. No entanto, tal achado não alcançou diferença significativamente estatística. Deve-se lembrar que em dois dos três pacientes que tinham CMT+PIDC nos quais o LCR foi analisado observou-se hiperproteínoorraquia, achado que representa a presença de quebra de barreira hematoencefálica, podendo-se correlacionar a reação inflamatória intra-tecal. Ginsberg et al. (2004) observaram hiperproteínoorraquia em 50% (4/8) dos pacientes com PIDC/CMT analisados em seu estudo, com concentração média de proteínas de 0,87 g/l. No entanto, isoladamente o aumento de proteínas não deve ser tomado como evidência de sobreposição PIDC/CMT, visto que pacientes com CMT1 sem evidência de PIDC podem apresentar LCR com aumento de proteína, o que foi observado em até ¼ dos pacientes (BOUCHÉ et al., 1983; GABREËLS-FESTEN et al., 1992). Deve-se lembrar ainda que hiperproteínoorraquia é um critério suportivo ao diagnóstico de PIDC, não sendo exigido para o mesmo (VAN DEN BERGH et al., 2010).

Eletro-neuromiografia com padrão desmielinizante não uniforme foi encontrada em mais de 90% dos pacientes avaliados. Quando comparados os grupos de pacientes com e sem mutação, houve diferença estatisticamente significativa na presença de condução nervosa não uniforme, sendo mais freqüente o seu achado no grupo de pacientes sem mutação. Este parece ser um achado que deve ser bem valorizado quando se considera a concomitância entre neuropatia inflamatória e hereditária em um paciente, pois devemos ressaltar que apesar da alta de frequência de pacientes com mutação do PMP22 encontradas, em apenas 40% destes

pacientes tal associação pode ser inferida. Em apenas 10% (1/10) dos pacientes com duplicação ou deleção do PMP22 foi encontrado bloqueio de condução nervosa, sendo que esse paciente foi considerado com diagnóstico de CMT apenas, devido à resposta insatisfatória ao tratamento. Em 40% (4/10) dos pacientes com mutação do PMP22 foi encontrada dispersão temporal, sendo que em três destes casos foi feito diagnóstico de PIDC/CMT. A proporção de pacientes com PIDC/CMT que mostraram ENMG com bloqueio parcial de condução encontrada por Ginsberg et al. (2004) foi de 37,5% (3/8 pacientes). Os pacientes com PIDC mostram achados patológicos mais focais, com maior frequência de achados de bloqueio de condução e dispersão temporal. Por outro lado, pacientes com CMT1 também apresentam ENMG com achados representativos de desmielinização, no entanto com padrão uniforme (THOMAS E CALNE, 1974, FREITAS et al., 1995b). Dependendo da gravidade da neuropatia, os resultados dos estudos de condução nervosa podem mostrar achados diversos, inclusive dentro da mesma doença. Além disso, tanto PIDC quanto CMT1 podem se apresentar com e sem achados típicos (KANG, KIM e LEE, 2013). Observamos em 3,64% dos pacientes a ENMG com padrão axonal, o que tem sido recentemente descrito por alguns autores em pacientes com PIDC (UNCINI et al., 1996; LARUE et al., 2011). O padrão axonal na eletroneuromiografia é o encontrado em pacientes com CMT tipo 2. Deve-se ressaltar que evidências eletrodiagnósticas de um processo desmielinizante inflamatório adquirido tornam-se difíceis de demonstrar naqueles pacientes que já têm uma marcada diminuição da velocidade de condução nervosa como consequência da neuropatia hereditária. Nesse caso, deve haver esforço do eletroneuromiografista para a busca de sinais de envolvimento multifocal e assimétrico dos nervos, como os bloqueios parciais de condução (GINSBERG et al., 2004).

Em 5 dos 10 pacientes nos quais foram identificadas duplicação ou deleção do gene PMP22, foi realizada biópsia de nervo sural. Em três destes casos, foi definida concomitância entre PIDC e CMT. Em nenhum dos cinco casos foi observada presença de infiltrado inflamatório, que pode estar presente em pacientes com PIDC. Nesta série, considerando-se os 56 pacientes biopsiados, houve achado de infiltrado inflamatório em 16,33% deles. Em pacientes com CMT tipo 1, chama atenção a presença de alterações degenerativas dos nervos periféricos, sendo marcadas a desmielinização, com presença de bulbos de cebola e degeneração axonal, sem infiltrados inflamatórios (MADRID, BRADLEY e DAVIS, 1977; GHERARD et al., 1983; GABREËLS-FESTEN et al., 1992), o que foi visto em dois dos pacientes com mutação no PMP22 no presente estudo, sendo que um deles apresentava

PIDC/CMT. Nos pacientes com HNPP é freqüente o achado de tomáculas (SANDER et al., 2000; VITAL et al., 2004). Ginsberg et al. (2004) encontraram edema subperineural e infiltrado inflamatório proeminente por linfócitos T em um caso dentre 7 pacientes com PIDC/CMT biopsiados, indicando que a presença de infiltrado inflamatório em biópsias nestes pacientes pode ser um achado pouco usual. Esse fato é corroborado no presente estudo, tendo-se em vista a freqüência de edema endoneural/subneural (10,20%) e de infiltrado inflamatório (16,33%) encontrados nas biópsias dos pacientes com PIDC sem mutação no PMP22, quando comparados com os pacientes com mutações que foram biopsiados, nos quais edema endoneural/subneural foi encontrado em um paciente, sendo que este paciente tinha diabetes mellitus, sendo posteriormente descartado PIDC associado. No entanto, estes mesmos autores referem que houve um excesso de infiltrado linfocítico nas biópsias dos pacientes com PIDC/CMT quando comparadas a controles com neuropatia amilóide. Salientam em conformidade com outros autores (VITAL et al., 1992) que o achado de células inflamatórias, embora não exuberante, em pacientes com CMT já foi documentado aparecendo mais freqüentemente em crianças, devendo-se levar em conta diferenças metodológicas na amostragem e nas técnicas histoquímicas utilizadas na avaliação de tais achados.

Destaca-se em nosso estudo o encontro de limitações prévias em 7,11% dos 111 pacientes avaliados. Esse achado pode se dever ao fato de pacientes com neuropatia hereditária subjacente terem sido incluídos na análise. Tal achado deve ser levando em conta ao se estudar a resposta ao tratamento instituído uma vez que a recuperação funcional pode não ser completa nestes casos.

Na série apresentada por Viala (2007), 11% dos pacientes não receberam tratamento por apresentarem sintomas leves. Da mesma forma, 5,4% dos pacientes do presente estudo apresentaram sintomas leves, sendo optado pelo não uso de medicação imunossupressora/imunomoduladora. Há boa resposta ao tratamento na maioria dos casos, embora possa ocorrer necessidade de uso por tempo prolongado da medicação, sendo que mais de 75% dos pacientes tratados alcançam independência ($\text{Rankin} \leq 2$). Menos de 10% não apresentam reposta terapêutica (VIALA, 2007).

A fraqueza proximal foi observada na maioria dos pacientes com mutação analisados neste trabalho, exceto em um paciente dentre os que tinham PIDC/CMT e em outro no grupo apenas com CMT. Embora a CMT se trate de doença com expressão fenotípica variada, a

fraqueza proximal é vista em poucos pacientes (BIROUK et al., 1997), sendo seu aparecimento em fases mais tardias da doença, de forma que seu achado pode sugerir a presença de outras afecções associadas, como distrofias musculares e PIDC (AUER-GRUMBACH et al., 1999; AUER-GRUMBACH et al., 2000; BERCIANO et al., 2006; LEE et al., 2013). Por outro lado, a presença de fraqueza proximal em 5 dos 6 pacientes com CMT sem PIDC foi um dos fatores que contribuíram para a dificuldade diagnóstica nestes pacientes. É oportuno ressaltar que pacientes com duplicação do gene PMP22 eventualmente podem apresentar características clínicas, neurofisiológicas e anátomo-patológicas atípicas, as quais contribuem para a dificuldade diagnóstica nestes indivíduos (MATHIS et al., 2014).

Dessa forma, embora em 9% (10/111) dos pacientes analisados tenha sido encontrada duplicação ou deleção do gene PMP22, em apenas 4 destes 10 pacientes podemos inferir a presença de polineuropatia inflamatória adquirida sobreposta à neuropatia hereditária, considerando-se o quadro clínico, investigação complementar e resposta a terapêutica. Esse achado corresponde a uma frequência de 3,6% dos pacientes deste estudo.

É importante salientar o papel da resposta ao tratamento imunomodulador/imunossupressor, a qual traduz a presença de reação inflamatória consistente contribuindo para a piora clínica. No estudo de Ginsberg et al. (2004) entre os 7 pacientes com CMT1A/PIDC, três não foram tratados e quatro receberam tratamento com corticosteroides e/ou IVIg sendo que apenas um paciente não obteve melhora com o tratamento (corticóide seguido por IVIg). Esse padrão de resposta é frequentemente encontrado em pacientes com PIDC.

Ginsberg et al. (2004) ainda chamam atenção para a deterioração rápida dos sintomas observada em todos os pacientes com CMT1A/PIDC por eles estudados. Reforçam ainda a presença de sintomas sensitivos positivos ou dor neuropática em seis destes sete pacientes, sendo estes os achados sugestivos de sobreposição mais frequentes em seu estudo.

Os outros 6 pacientes com mutação no gene PMP22 aqui identificados apresentaram elementos clínicos e laboratoriais que levaram à suspeita diagnóstica inicial de PIDC. Dentre estes elementos destacam-se ausência de história familiar de neuropatia hereditária, presença de fraqueza proximal, sintomas sensitivos positivos como parestesias e dor, ENMG com achados de desmielinização assimétrica e biópsia de nervo com presença de desmielinização associada a edema endoneural/subneural. No entanto, no segmento, alguns achados destacadamente o LCR, a ENMG e principalmente a falta de resposta à terapêutica,

determinaram a busca de alternativas diagnósticas. Não é com surpresa, que verificamos a frequência de mutações do PMP22 entre estes pacientes, corroborando a afirmação de alguns autores de que esta mutação é a principal causa de neuropatia hereditária na maioria das populações e que as causas genéticas seriam mais frequentes do que as autoimunes ou paraneoplásicas de neuropatias entre pacientes nos quais as causas sistêmicas tratáveis mais comuns foram excluídas (SZEGETI, GARCIA e LUPSKI, 2006).

Interessante é o relato de pacientes com mutação nos quais IVIg foi utilizada. Embora em alguns desses pacientes não tenha sido possível a documentação de melhora objetiva, havia referência a melhora subjetiva o que pode indicar que mesmo nos pacientes nos quais não se evidenciou a presença de sobreposição entre neuropatia hereditária e inflamatória adquirida, uma discreta atividade inflamatória pode ocorrer em associação ao processo degenerativo crônico não sendo, no entanto, o principal responsável pela evolução da doença. Outros autores também já documentaram pacientes com CMT(X) com resposta transitória ao tratamento com corticóide e IVIg, e documentação de infiltrado inflamatório por células T perivascular no perineuro e no endoneuro (GINSBERG et al., 2004). Há relatos de que esse processo inflamatório é mais exuberante em crianças com CMT (VITAL et al., 1992), sendo que pacientes sintomáticos na infância tendem a ter velocidades de condução menores e maior incapacidade quando comparados a pacientes com início dos sintomas após os 20 anos de idade (BIROUK et al., 1997). Essa característica poderia proporcionar uma janela de possibilidades terapêuticas para a assistência a esses pacientes, a partir do momento que os fatores relacionados à fisiopatologia e predisposição à resposta inflamatória mais exuberante em alguns destes doentes for melhor compreendida.

6 CONCLUSÕES

1. Pacientes com CMT podem desenvolver, de maneira sobreposta, PIDC.
2. A presença de deterioração rápida dos sintomas, manifestações assimétricas, condução nervosa não-uniforme, sintomas sensitivos positivos e fraqueza não-dependente do comprimento das fibras em pacientes com CMT devem levantar a suspeita de sobreposição de PIDC.
3. Achados de condução nervosa não-uniforme e resposta positiva ao tratamento foram os fatores que mais se correlacionaram com a sobreposição PIDC/CMT nos pacientes com duplicação ou deleção no gene PMP22 no presente estudo.
4. Nos pacientes com CMT a biópsia de nervo pode mostrar achados representativos de sobreposição com outras doenças como diabetes mellitus e PIDC.
5. Os fatores que mais contribuíram para a dificuldade diagnóstica nos pacientes com CMT inicialmente tratados como PIDC foram a ausência de história pessoal e familiar de neuropatia e achados pouco habituais em pacientes com CMT (fraqueza proximal, sintomas sensitivos positivos e ENMG sugestiva de neuropatia adquirida).
6. Pacientes com PIDC/CMT podem se beneficiar com o emprego de tratamento imunossupressor e/ou imunomodulador.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, D.; FESTENSTEIN, H.; GIBSON, J.D.; HUGHES, R.A.C.; JARAQUEMADA, J.; PAPASTERIADES, C.; SACHS, J.; THOMAS, P.K. HLA antigens in chronic relapsing idiopathic inflammatory polyneuropathy. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, Londres, v. 42, p. 184-186, 1979.
- AMO-USANOS, C.; MARTÍN-JIMÉNEZ, S.; BASURTE-VILLAMOR, P.; PUENTE-MUÑOZ, A.I.; AMO-MERINO, P.; AMO-USNANOS, I.; FRANCO-CARCEDO, C.; GONZÁLES-HIDALGO, M. Sobre El diagnóstico de las neuropatías periféricas: estudio clínico y neurofisiológico. **Revista de Neurología**, Barcelona, v. 132, p. 123-126, 2001.
- ANAGNOSTOULI, M.C.; ACQUAVIVA, T.; ARTEMIADIS, A.K.; RENTZOS, M.; KARANDREAS, N.; DAVAKI, P.; STAMBOULIS, E. HLA-DRB1*11 alleles genotyping in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in Greek patients. **Journal of the Peripheral Nervous System**, Nova Iorque, doi: 10.1111/jns5.12061, 2014.
- ANTHONEY, D.A.; BONE, I.; EVANS, T.R.J. Inflammatory demyelinating polyneuropathy: a complication of immunotherapy in malignant melanoma. **Annals of Oncology**, Dordrecht, v. 11, p. 1197-1200, 2000.
- AUER-GRUMBACH, M.; WAGNER, K.; PAYER, F.; HARTUNG, H.P. Proximal Charcot-Marie-Tooth Syndrome with duplication on chromosome 17p11.2. **Annals of the New York Academy of Science**, Nova Iorque, v.883, p. 469-471, 1999.
- AUER-GRUMBACH, M.; WAGNER, K.; STRASSER-FUCHS, S.; LÖSCHER, W.N.; FAZEKAS, F.; MILLNER, M.; HARTUNG, H.P. Clinical predominance of proximal upper limb weakness in CMT1A Syndrome. **Muscle and Nerve**, Nova Iorque, v. 23, p. 1243-1249, 2000.
- AUSTIN, J.H. Recurrent polyneuropathies and their corticosteroid treatment. **Brain**, Oxford, v. 81, n. 2, p. 157-195, 1958.
- AXELSON, H.W.; ÖBERG, G.; ASKMARK, H. Successful repeated treatment with high dose cyclophosphamide and autologous blood stem cell transplantation in CIDP. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, Londres, v. 79, n. 5, p. 612-614, 2008.
- AYRIGNAC, X.; VIALA, K.; KOUTLIDIS, R.M.; TAÏEB, G.; STOJKOVIC, T.; MUSSET, L.; LÉGER, J.M.; FOURNIER, E.; MAISONOBE, T.; BOUCHE, P. Sensory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an under-recognized entity? **Muscle and Nerve**, Nova Iorque, v. 48, p. 727-732, 2013.
- BADANO, J.L.; INOVE, K.; KATSANIS, N.; LUPSKI, J.R. New polymorphic short tandem repeats for PCR-based Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication diagnosis. **Clinical Chemistry**, Baltimore, v. 47, n. 5, p. 838-43, 2001.
- BARREIRA, A.A.; MARQUES JUNIOR, W. Diagnóstico das neuropatias periféricas: idade, sexo e ocupação em relação às etiologias. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, vol. 50, n. 4, p. 458-462, 1992.

BEGHI, E.; CORNELIO, F.; MARCONI, M.; RIZZUTO, N.; TONALI, P.; AND THE PALASMAPHERESIS STUDY GROUP. The epidemiology of inflammatory polyradiculoneuropathy. A critical review of the distribution, characteristics and outcome of the disease. Plasmapheresis Study Group. **The Italian Journal of Neurological Sciences**, Milão, v. 12, p. 63-73, 1991.

BELLONE, E.; MANDICH, P.; MANCARDI, G.L.; SCHENONE, A.; UCCELLI, A.; ABBRUZZESE, M.; SGHIRLANZONI, A.; PAREYSON, D.; AJMAR, F. Charcot-Marie-Tooth (CMT) 1A duplication at 17p11.2 in Italian families. **Journal of Medical Genetics**, Londres, v. 29, p. 492-493, 1992.

BENAMER, H.T.S. Neurological disorders in Libya: an overview. **Neuroepidemiology**, Basel, v. 29, p. 143-149, 2007.

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. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, Londres, v. 77, p. 1169-1176, 2006.

BERCIANO, J.; FERNÁNDEZ-TORRE, J.L.; RAMÓN, C.; PELAYO-NEGRO, A.L.; INFANTE, J. Subclinical Charcot-Marie-Tooth disease type 1A in a ex-professional cyclist. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, Assen, v. 114, p. 394-395, 2012.

BHARUCHA, N.E.; BHARUCHA, A.E.; BHARUCHA, E.P. Prevalence of peripheral neuropathy in the Parsi community of Bombay. **Neurology**, Minneapolis, v. 41, n. 8, p. 1315-1317, 1991.

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**, Oxford, v. 120, p. 813-823, 1997.

BLAIR, I.P.; KENNERSON, M.L.; NICHOLSON, G.A. Detection of Charcot-Marie-Tooth type 1A duplication by the polymerase chain reaction. **Clinical Chemistry**, Baltimore, v. 41, n. 8, sup. 1, p. 1105-1108, 1995.

BOERKEL, C.; 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. **Annals of Neurology**, Boston, v. 51, p. 190-201, 2002.

BORT, S.; MARTÍNEZ, F.; PALAU, F. Prevalence and parental origin of de novo 1.5-Mb duplication in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. **The American Journal of Human Genetics**, Baltimore, v. 60, p. 230-233, 1997.

BOUCHÉ, P.; GHERARDI, R.; CATHALA, H.P.; LHERMITE, F.; CASTAIGNE, P. Peroneal muscular atrophy. Part 1. Clinical and electrophysiological study. **Journal of the Neurological Sciences**, Amsterdã, v. 61, p. 389-399, 1983.

BRAATHEN, G.J. Genetic Epidemiology of Charcot-Marie-Tooth disease. **Acta Neurologica Scandinavica**, Copenhagen, v. 126, sup. 193, p. 1-22, 2012.

BRADLEY, W.G.; MADRID, R.; DAVIS, C.J.F. The peroneal muscular atrophy syndrome. Clinical, genetic, electrophysiological and nerve biopsy study. Part 2. Clinical, electrophysiological and pathological correlations. **Journal of the Neurological Sciences**, Amsterdã, v. 32, p. 123-136, 1977.

BROMBERG, M.B. Review of the evolution of electrodiagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. **Muscle and Nerve**, Nova Iorque, v. 43, p. 780-794, 2011.

CARVALHO, M.A.; SECCHIN, J.B.; LOURENÇO, C.M.; LEAL, R.C.C.; BUENO, K.C.; BARREIRA, A.A.; MARQUES JUNIOR, W. Coexistence of CMT1A and diabetes mellitus in a Young woman with a severe and progressive neuropathy and respiratory insufficiency. **Muscle and Nerve**, Nova Iorque, v. 47, n. 1, p. 141-142, 2013.

CASASNOVAS, C.; BANCHS, I.; CORRAL, J.; MARTÍNEZ-MATOS, J.A.; VOLPINI, V. Clinical and molecular analysis of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease type 1 in Spanish population. **Clinical Genetics**, Copenhagen, v. 70, p. 516-523, 2006.

CIL, T.; ALTINTAS, A.; TAMAM, Y.; BATTALOĞLU, E.; ISIKDOĞAN, A. Low dose vincristine-induced severe polyneuropathy in a Hodgkin Lymphoma patient. A case report (vincristine-induced severe polyneuropathy). **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, v. 31, p. 787-789, 2009.

CHIO, A.; COCITO, D.; BOTTACCHI, E.; BUFFA, C.; LEONE, M.; PLANO, F.; MUTANI, R.; CALVO, A. Idiopathic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: na epidemiological study in Italy. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, Londres, 78: 1349-1353, 2007.

CORNBLATH, D.R.; ASBURY, A.K.; ALBERS, J.W.; FEASBY, T.E.; HAHN, A.F.; MCLEOD, J.G.; MENDELL, J.R.; PARRY, G.J.; POLLARD, J.D.; THOMAS, P.K. (AD HOC SUBCOMMITTEE OF THE AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY AIDS TASK FORCE). Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). **Neurology**, Minneapolis, v. 41, p. 617-618, 1991.

CRUZ, M.; ERNERUDH, J.; OLSSON, T.; HÖJEBERG, B.; LINK, H. Occurrence and isotype of antibodies against peripheral nerve myelin in serum from patients with peripheral neuropathy and health controls. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, Londres, v. 51, p. 820-825, 1988.

CUDREY, C.; CHEVILLARD, C.; LE PASLIER, D.; VIGNAL, A.; PASSAGE, E.; FONTES, M. Assignment of microsatellite sequences to the region duplicated in CMT1A (17p12): a useful tool for diagnosis. **Journal of Medical Genetics**, Londres, v. 32, p. 231-233, 1995.

DA, Y.; JIA, J. Study of antibodies to PMP22, IL-6 and TNF-alpha concentrations in serum in a CMTX1 family. **Neuroscience Letters**, Amsterdã, v. 424, n.2, p. 73-77, 2007.

DESURKAR, A.; LIN, J.P.; MILLS, K.; AL-SARRAJ, S.; JAN, W.; JUNGBLUTH, H.; WRAIGE, E. Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease 1A with superimposed inflammatory polyneuropathy in children. **Neuropediatrics**, Stuttgart, v. 40, p. 85-88, 2009.

DIMACHKIE, M.M.; BAROHN, R.J. Guillain-Barré syndrome and variants. **Neurologic Clinics**, Philadelphia, v. 31, p. 491–510, 2013.

DYCK, P.J.; LAMBERT, E.H. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. I – Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies. **Archives of Neurology**, Chicago, v. 18, p. 603-618, 1968.

DYCK, P.J.; SWANSON, C.J.; LOW, P.A.; BARTLESON, J.D.; LAMBERT, E.H. Prednisone-responsive hereditary motor and sensory neuropathy. **Mayo Clinic Proceedings**, Rochester, v. 57, n. 4, p. 239-246, 1982.

ENGLAND, J.D.; ASBURY, A.K. Peripheral Neuropathy. **Lancet**, Londres, v. 363, p. 2151-2161, 2004.

FABRIZI, G.M.; SIMONATI, A.; MORBIN, M.; CAVALLARO, T.; TAIOLI, F.; BENEDETTI, M.D.; EDOMI, P.; RIZZUTO, N. Clinical and pathological correlations in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1A with the 17p11.2p12 duplication: a cross-sectional morphometric and immunohistochemical study in twenty cases. **Muscle and Nerve**, Nova Iorque, v. 21, p. 869-877, 1998.

FEENEY, D.J.; POLLARD, J.D.; MCLEOD, J.G.; STEWART, G.J.; DORAN, T.J. HLA antigens in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, Londres, v. 53, p. 170-172, 1990.

FIGUEROA, J.J.; DYCK, P.J.B.; LAUGHLIN, R.S.; MERCADO, J.A.; MASSIE, R.; SANDRONI, P.; DYCK, P.J.; LOW, P.A. Autonomic dysfunction in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. **Neurology**, Minneapolis, v. 78, p. 702-708, 2012.

FOLEY, C.; SCHOFIELD, I.; EGLON, G.; BEILEY, G.; CHINNERY, P.F.; HORVATH, R. Charcot-Marie-Tooth disease in Northern England. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, Londres, v. 83, p. 572-573, 2012.

FREITAS, M.R.G.; NASCIMENTO, O.J.M.; CHIMELLI, L.; MARQUES, H.J.A. Polineuropatias. Estudo de 407 casos atendidos no Hospital Universitário Antônio Pedro de 1978 a 1989. **Revista Brasileira de Neurologia**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 6, p. 165-169, 1990.

FREITAS, M.R.G.; NASCIMENTO, O.J.; FREITAS, G.R. Doença de Charcot-Marie-Tooth estudo clínico em 45 pacientes. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 53, n. 3B, p. 545-551, 1995.

FREITAS, M.R.G.; NASCIMENTO, O.J.; CHIMELLI, L.; FREITAS, G.R. Doença de Charcot-Marie-Tooth estudo da biópsia do nervo sural em 41 pacientes. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 53, n. 3B, p. 560-569, 1995a.

FREITAS, M.R.G.; NASCIMENTO, O.J.; NEVARES, M.T.; ESCADA, T.M. Doença de Charcot-Marie-Tooth estudos eletroneuromiográficos em 45 pacientes. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 53, n. 3B, p. 552-559, 1995b.

GABREËLS-FESTEN, A.; HAGEMAN, A.; GABREËLS, F.; JOOSTEN, E.; RENIER, W.; WEEMAES, C.; LAAK, H.T. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in two siblings. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, Londres, v. 49, p. 152-156, 1986.

GABREËLS-FESTEN, A.A.W.M.; JOOSTEN, E.M.G.; GABREELS, F.J.M.; JENNEKENS, F.G.I.; JANSEEN-VAN KEMPEN, T.W. Early morphological features in dominantly inherited demyelinating motor and sensory neuropathy (HMSN type I). **Journal of the Neurological Sciences**, Amsterdã, v. 107, p. 145-154, 1992.

GABREËLS-FESTEN, A.A.W.M.; GABREËLS, F.J.M.; HOOGENDIJK, J.E.; BOLHUIS, P.A.; JONGEN, P.J.H.; VINGERHOETS, H.M. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy or hereditary motor and sensory neuropathy? Diagnostic value of morphological criteria. **Acta Neuropathologica**, Berlin, v. 86, p. 630-635, 1993.

GABREËLS-FESTEN, AAWM; HOOGENDIJK, JE; MEIJERINK, PHS; GABREËLS, FJM; BOLHUIS, PA; VAN BEERSUM, S; KULKENS, T; NELIS, E; JENNEKENS, FGI; DE VISSER, M; VAN ENGELN, BGM; VAN BROECKHOVEN, C; MARIMAN, ECM. Two divergent types of nerve pathology in patients with different P0 mutations in Charcot-Marie-Tooth disease. **Neurology**, Minneapolis, v. 47, p. 761-765, 1996.

GABRIEL, C.M.; GREGSON, N.A.; WOOD, N.W.; HUGHES, R.A.C. Immunological study of hereditary motor end sensory neuropathy type 1a (HMSN1a). **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, Londres, v. 72, p. 230-235, 2002.

GAENSLEN, A.; SWID, I.; LIPELT-SCARFONE, I.; GODAU, J.; BERG, D. The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's Disease. **Movement Disorders**, Nova Iorque, v. 28, n. 4, p. 653-658, 2011.

GARCIA, C.A.; MALAMUT, R.E.; ENGLAND, J.D.; PARRY, G.S.; LIU, P.; LUPSKI, J.R. Clinical variability in two pairs of identical twins with the Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication. **Neurology**, Minneapolis, v. 45, p. 2090-2093, 1995.

GHERARDI, R.; BOUCHÉ, P.; ESCOUROLLE, R.; HAUW, J.J. Peroneal muscular atrophy. Part 2. Nerve biopsy studies. **Journal of the Neurological Sciences**, Amsterdã, v. 61, p. 401-416, 1983.

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

GIRONI, M.; GUERINI, F.R.; BEGHI, E.; ANTONINI, G.; MARTINELLI-BONESCHI, F.; CERESA, L.; MORINO, S.; AGLIARDI, C.; FERRANTE, P.; NEMNI, R. HLA-DRB1 polymorphisms distribution in chronic dysimmune polyneuropathy. **Neuromuscular Disorders**, Oxford, v. 18, p. 967-969, 2008.

GOUVEA, S.P.; BORGHETTI, V.H.S.; BUENO, K.C.; GENARI, A.B.; LOURENÇO, C.M.; SOBREIRA, C.; BARREIRA, A.A.; MARQUES JUNIOR, W. Compound Charcot-Marie-Tooth disease may determine unusual and milder phenotypes. **Neurogenetics**, Oxford, v. 11, p. 135-138, 2010.

GRAVESON, G.S. Polyneuritis. **Postgraduate Medicine Journal**, Londres, v. 35, p. 412-416, 1959.

GUESS, B.; SCHIRMACHER, A.; BOENTER, M.; YOUNG, P. Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes in a German neuromuscular center population. **Neuromuscular Disorders**, Oxford, v. 23, n. 8, p. 647-651, 2013.

GUÐMUNDSSON, G.; ÓLAFSSON, E.; JAKOBSSON, F.; LÚÐVÍGSSON, P. Prevalence of Symptomatic Charcot-Marie-Tooth Disease in Iceland: A Study of a Well-Defined Population. **Neuroepidemiology**, Basel, v. 34, p. 13-17, 2010.

HAHN, A.F.; BOLTON, C.F.; PILLAY, N.; CHALK, C.; BENSTEAD, T.; BRIL, V.; SHUMAK, K.; VANDERVOORT, M.K.; FEASBY, T.E. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. **Brain**, Oxford, v. 119, p. 1055-1066, 1996a.

HAHN, A.F.; BOLTON, C.F.; ZOCHODNE, D.; FEASBY, T.E. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. **Brain**, Oxford, v. 119, p. 1067-1077, 1996b.

HARDING, A.E.; THOMAS, P.K. Genetic aspects of hereditary motor and sensory neuropathy (types I and II). **Journal of Medical Genetics**, Londres, v. 17, p. 329-336, 1980.

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**, Amsterdã, v. 184, p. 57-63, 2001.

HOPPITT, T.; PALL, H.; CALVERT, M.; GILL, P.; YAO, G.; RAMSAY, J.; JAMES, G.; CONDUIT, J.; SACKLEY, C. A systematic review of the incidence and prevalence of long-term neurological conditions in the UK. **Neuroepidemiology**, Basel, v. 36, p. 19-28, 2011.

HUGHES, R.A.C. Peripheral neuropathy. **British Medical Journal**, Londres, v. 324, p. 466-469, 2002.

HSIEH, S.Y.; KUO, H.C.; CHU, C.C.; LIN, K.P.; LIN, K.P.; HUANG, C.C. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: A clinical, electrophysiological, pathological and genetic study. **Chang Gung Medical Journal**, [Taipei], v. 27, p. 300-306, 2004.

IJIMA, M.; KOIKE, H.; HATTORI, N.; TAMAKOSHI, A.; KATSUNO, M.; TANAKA, F.; YAMAMOTO, M.; ARIMURA, K.; SOBUE, G. Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, Londres, v. 79, p. 1040-1043, 2008.

JADER, L. An overview of neurological disorders in Wales. **Neuroepidemiology**, Switzerland, v. 28, n. 2, p. 65-78, 2007.

JANN, S.; BRAMERIO, M.A.; BERETTA, S.; KOCH, S.; DEFANTI, C.A.; TOYKA, K.V.; SOMMER, C. Diagnostic value of sural nerve matrix metalloproteinase-9 in diabetic patients with CIDP. **Neurology**, Minneapolis, v. 61, p. 1607-1610, 2003.

KANDIL, M.R.; DARWISH, E.S.; KHEDR, E.M.; SABRY, M.M.; ABDULAH, M.A. A community-based epidemiological study of peripheral neuropathies in Assiut, Egypt. **Neurological Research**, Nova Iorque, v. 34, n. 10, p. 960-966, 2012.

KANG, J.H.; KIM, H.J.; LEE, E.R. Electrophysiological evaluation of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and Charcot-Marie-Tooth 1: dispersion and correlation analysis. **Journal of Physical Therapy Science**, Moroyama, v. 25, p. 1265-1268, 2013.

KIESEIER, B.C.; DALAKAS, M.C.; HARTUNG, H.P. Immune mechanisms in chronic inflammatory demyelinating neuropathy. **Neurology**, Minneapolis, v. 59, n. 12, supp. 6, p. S7-12, 2002.

KOBSAR, I.; HASENPUSCH-THEIL, K.; WESSIG, C.; MÜLLER, H.W.; MARTINI, R. Evidence for macrophage-mediated myelin disruption in an animal model for Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1A. **Journal of Neuroscience Research**, Nova Iorque, v. 81, p. 857-864, 2005.

KOCHAŃSKI, A.; TIMMERMAN, V.; JEDRZEJOWSKA, H.; RYNIEWICZ, B.; LÖFGREN, A.; VRIENDT, E.; BROECKHOVEN, C.; LATOS-BIELEŃSKA, A.; HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ, I. Mutation screening of Charcot-Marie-Tooth patients in Poland. **Annals of the New York Academy of Science**, v. 883, p. 493-496, 1999.

KOHL, B.; GROH, J.; WESSIG, C.; WIENDL, H.; KRONER, A.; MARTINI, R. Lack of evidence for a pathogenic role of T-lymphocytes in an animal model for Charcot-Marie-Tooth disease 1A. **Neurobiology of Disease**, Oxford, v. 38, p. 78-84, 2010.

KRIVICKAS, L.S.; HOCHBERG, F.H.; FREEMAN, S. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with temefactive central demyelination. **Muscle and Nerve**, Nova Iorque, v. 33, p. 283-288, 2006.

KURIHARA, S.; ADACHI, Y.; WADA, K.; AWAKI, E.; HARADA, H.; NAKASHIMA, K. An epidemiological genetic study of Charcot-Marie-Tooth disease in Western Japan. **Neuroepidemiology**, Basel, v. 21, p. 246-250, 2002.

KUSUMI, M.; NAKASHIMA, K.; NAKAYAMA, H.; TAKAHASHI, K. Epidemiology of inflammatory neurological and inflammatory neuromuscular diseases in Tottori Prefecture, Japan. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, Carlton, v. 49, n. 3, p. 169-174, 1995.

KUWABARA, S.; MISAWA, S.; MORI, M.; TAMURA, N.; KUBOTA, M.; HATTORI, T. Long term prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a five year follow up of 38 cases. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, Londres, v. 77, p. 66-70, 2006.

LARUE, S.; BOMBELLI, F.; VIALA, K.; NEIL, J.; MAISONOBE, T.; BOUCHE, P.; MUSSET, L.; FOUNIER, E.; LÉGER, J.M. Non-anti-MAG DADS neuropathy as a variant of CIDP: clinical, electrophysiological, laboratory features and response to treatment in 10 cases. **European Journal of Neurology**, Oxford, v. 18, p. 899-905, 2011.

LATOV, N. Biomarkers of CIDP in patients with diabetes or CMT1. **Journal of the Peripheral Nervous System** Nova Iorque, v. 16, n. 14, p. 14-17, 2011.

LAUGHLIN, R.S.; DYCK, P.K.; MELTON III, L.J.; LEIBSON, C.; RANSOM, J.; DYCK, P.J.B. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. **Neurology**, Minneapolis, v. 73, p. 39-45, 2009.

LEE, S.S.; LEE, H.J.; PARK, J.M.; HONG, Y.B.; PARK, K.D.; YOO, J.H.; KOO, H.; JUNG, S.C.; PARK, H.S.; LEE, J.H.; LEE, M.G.; HYUN, Y.S.; NAKHRO, K.; CHUNG, K.W.; CHUNG, K.W.; CHOI, B.O. Proximal dominant hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominance and association with mutation in the TRK-fused gene. **JAMA Neurology**, v. 70, n. 5, p. 607-615, 2013.

LIN, K.P.; KWAN, S.Y.; CHEN, S.Y.; CHEN, S.S.; YEUNG, K.B.; CHIA, L.G.; WU, Z.A. Generalized neuropathy in Taiwan: an etiologic survey. **Neuroepidemiology**, Basel, v. 12, n. 5, p. 257-261, 1993.

LOPATE, G.; PESTRONK, A.; AL-LOZI, M. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with high-dose intermittent intravenous methylprednisolone. **Archives of Neurology**, Chicago, v. 62, p. 249-254, 2005.

LOZERON, P.; TROCELLO, J.M.; KUBIS, N. Acquired neuropathies. **Journal of Neurology**, Berlin, v. 260, n. 9, p. 2433-2440, 2013.

LUNN, M.P.T.; MANJI, H.; CHOUDHARY, P.P.; HUGHES, R.A.C.; THOMAS, P.K. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a prevalence study in south east England. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, Londres, v. 66, p. 677-680, 1999.

MADRID, R.; BRADLEY, W.G.; DAVIS, C.J.F. The peroneal muscular atrophy syndrome. Clinical, genetic, electrophysiological and nerve biopsy study. Part 3 Observations on pathological changes in sural nerve biopsies. **Journal of the Neurological Sciences**, Amsterdã, v. 32, p. 91-122, 1977.

MAHAD, D.J.; HOWEL, S.J.L.; WOODROOFE, M.N. Expression of chemokines in cerebrospinal fluid and serum of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, Londres, v. 73, p. 320-323, 2002.

MAHDI-ROGERS, M.; HUGHES, R.A.C. Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in southeast England. **European Journal of Neurology**, Oxford, v. 21, n. 1, p. 28-33, 2014.

MARCHETTINI, P.; LACERENZA, M.; MAURI, E.; MARANGONI, C. Painful peripheral Neuropathies. **Current neuropharmacology**, Sharjah, v. 4, p. 175-181, 2006.

MARQUES JUNIOR, W.; BARREIRA, A.A. Diagnóstico das neuropatias periféricas: aspectos gerais da população em estudo. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, vol.50, n.4, p. 433-440, 1992.

MARQUES JUNIOR, W.; HERRERA, R.F.; TRADE, E.S.; BARREIRA, A.A. Diagnóstico das neuropatias periféricas diagnósticos sindrômicos, topográficos e etiológicos. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v.50, n.4, p. 448-457, 1992.

MARQUES JUNIOR, W.; OLIVEIRA, A.L.C.R.D.; CABRINI, D.I.; OTANI, B.C.V.; HERRERA, R.F.; BARREIRA, A.A. Polineuropatia idiopática progressiva em três crianças: polirradiculopatia inflamatória crônica? **Revista Brasileira de Neurologia**, Rio de Janeiro, Brasil, 29(5): 166, 1993.

MARQUES JUNIOR, W.; HANNA, M.G.; MARQUES, S.R.; SWEENEY, M.G.; THOMAS, P.K.; WOOD, N.W. Phenotypic variation of a new P0 mutation in genetically identical twins. **Journal of Neurology**, Berlin, v. 246, p. 596-599, 1999.

MARQUES JUNIOR, 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. **Journal of Neurology**, Berlin, v. 252, p. 972-979, 2005.

MARQUES JUNIOR, W.; FUNAYAMA, C.A.R.; SECCHIN, J.B.; LOURENÇO, C.M.; GOUVÊA, S.P.; MARQUES, V.D.; BASTOS, P.G.; BARREIRA, A.A. Coexistence of two chronic neuropathies in a young child: Charcot-Marie-Tooth Disease type 1^a and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. **Muscle and Nerve**, Nova Iorque, v. 42, p. 598-600, 2010.

MARTINI, R. Animal models for inherited neuropathies. **Journal of Anatomy**, Londres, v. 191, p. 321-336, 1997.

MARTINI, R.; TOYKA, K.V. Immune-mediated components of hereditary demyelinating neuropathies: lessons from animal models and patients. **Lancet Neurology**, Londres, v. 3, p. 457-465, 2004.

MARTYN, C.N.; HUGHES, R.A.C. Epidemiology of peripheral neuropathy. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, Londres, v. 62, p. 310-318, 1997.

MATHEY, E.K.; POLLARD, J.D. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. **Journal of the Neurological Sciences**, Amsterdam, v. 333; n. 1-2, p. 37-42, 2013.

MATHIS, S.; CORCIA, P.; TAZIR, M.; CAMU, W.; MAGDELAINE, C.; LATOUR, P.; BIBERON, J.; GUENNOC, A.M.; RICHARD, L.; MAGY, L.; FUNALOT, B.; VALLAT, J.M. Peripheral myelin protein 22 gene duplication with atypical presentations: A new example of the wide spectrum of Charcot-Marie-Tooth 1A disease. **Neuromuscular Disorders**, Oxford, v. 24, n. 6, p. 524-528, 2014.

MÄURER, M.; TOYKA, K.V.; GOLD, R. Immune mechanisms in acquired demyelinating neuropathies: lessons from animal models. **Neuromuscular Disorders**, Oxford, v. 12, p. 405-414, 2002.

MCCOMBE, P.A.; CSURHES, P.A.; GREER, J.M. Studies of HLA and associations in male and female patients with Guillain-Barré syndrome (GBS) and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP). **Journal of Neuroimmunology**, [Amsterdã], v. 180, p. 172-177, 2006.

MENDELL, J.R.; KOLKIN, S.; KISSEL, J.T.; WEISS, K.L.; CHAKERES, D.W.; RAMMOHAN, K.W. Evidence for central nervous system demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. **Neurology**, Minneapolis, v. 37, n. 8, p. 1291-1294, 1987.

MIKI, Y.; TOMIYAMA, M.; HAGA, R.; NISHIJIMA, H.; SUZUKI, C.; KURIHARA, A.; SUGIMOTO, K.; HASHIGUCHI, A.; TAKASHIMA, H.; BABA, M. A family with IVIg-responsive Charcot-Marie-Tooth disease. **Journal of Neurology**, Berlin, 260: 1147-1151, 2013.

MILLER, H. Polyneuritis. **British Medical Journal**, Londres, v. 2, p. 1219-1225, 1966.

MISAWA, S.; KUWABARA, S.; MORI, M.; KAWAGUCHI, N.; YOSHIYAMA, Y.; HATTORI, T. Serum levels of tumor necrosis factor- α in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. **Neurology**, Minneapolis, v. 56, p. 666-669, 2001.

MISRA, U.K.; KALITA, J.; NAIR, P.P. Diagnostic approach to peripheral neuropathy. **Annals of the Indian Academy of Neurology**, Mumbai, v. 11, n. 2, p. 89-97, 2008.

MLADENOVIC, J.; RASIC, V.M.; MARCOVI G.; ROMAC, S.; TODOROVIC, S.; STOJANOVIC, V.R.; TEPAVCEVIC, D.K.; HOFFMAN; A.; PEKMEZOVIC, T. Epidemiology of Charcot-Marie-Tooth Disease in the population of Belgrade, Serbia. **Neuroepidemiology**, Basel, v. 36, p. 177-182, 2011.

MOROCUTTI, C.; COLAZZA, G.B.; SOLDATI, G.; D'ALESSIO, C.; DAMIANO, M.; CASALI, C.; PIERELLI, F. Charcot-Marie-Tooth disease in Molise, a Central-Southern Region of Italy: An epidemiological Study. **Neuroepidemiology**, Basel, v. 21, p. 241-245, 2002.

MRAD, M.; FEKIH-MRISSA, N.; MANSOUR, M.; SEYAH, A.; RIAHI, A.; GRITLI, N.; MRISSA, R. Association of HLA-DR/DQ polymorphism with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) in Tunisian patients. **Transfusion and Apheresis Science**, Oxford, v. 49, n. 3, p. 623-6, 2013.

MULEY, S.A.; KELKAR, P.; PARRY, G.J. Treatment of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy with pulsed oral steroids. *Archives of Neurology*, Chicago, v. 65, n. 11, p. 1460-1464, 2008.

MYGLAND, Å.; MONSTAD P. Chronic polyneuropathies in Vest-Agder, Norway. **European Journal of Neurology**, Oxford, v. 8, p. 157-165, 2001.

NAKAI, Y.; OKUMUA, A.; TAKADA, H.; NEGORO, T.; WATANABE, K.; HATTORI, N.; SOBUE, G. Inflammatory pathological changes in a 2-year-old boy with Charcot-Marie-Tooth disease. **Brain and Development**, Tóquio, v. 23, p. 258-260, 2001.

NASCIMENTO, O.J.M.; FREITAS, M.R.G.; ANDRADA-SERPA, M.J. Polirradiculopatia desmielinizante inflamatória crônica (PIDC): epidemiologia e etiopatogenia. **Revista Brasileira de Neurologia**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 2, p. 47-54, 1996.

NICHOLSON, G.A. Mutation testing in Charcot-Marie-Tooth neuropathy. **Annals of the New York Academy of Science**, v. 883, p. 383-388, 1999.

NIEMANN, A.; BERGER, P.; SUTER, U. Pathomechanisms of mutant proteins in Charcot-Marie-Tooth disease. **NeuroMolecular Medicine**, Totowa, v. 8, p. 217-241, 2006.

NOBILE-ORAZIO, E. Treatment dependence in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: is it related to disease phenotype or to the therapy used? **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, Londres, doi:10.1136/jnnp-2013-306499, 2013.

NUMAKURA, C.; LIN, C.; Ikegami, T.; GULDBERG, P.; HAYASAKA, K. Molecular analysis in Japanese Patients with Charcot-Marie-Tooth disease: DGCE analysis for PMP22, MPZ, and Cx32/GJB1 mutations. **Human Mutation**, Nova Iorque, v. 20, p. 392-398, 2002.

PÁL, Z.; KISS, E.; GÁL, A.; CSÉPÁNY, T.; LENGYEL, A.; MOLMAR, M.J. Genetically determined neuropathy (CMT1A) accompanied by immune dysfunction: a case report. **Inflammation Research**, Basel, v. 58, p. 359-361, 2009.

PASCUZZI, R.M. Peripheral neuropathies in clinical practice. **The Medical Clinics of North America**, Philadelphia, v. 87, p. 697-724, 2003.

PASNOOR, M.; NASCIMENTO, O.J.; TRIVEDI, J.; WOLFE, G.I.; NATIONS, S.; HERBELIN, L.; DE FREITAS, M.G.; QUITANILHA, G.; KHNA, S.; DIMACHKIE, M.;

BAROHN, R. North America and South America (NA-SA) neuropathy Project. **The International Journal of Neuroscience**, Nova Iorque, v. 123, n. 8, p. 563-567, 2013.

PATZKÓ, A.; SHY, M.E. Update on Charcot-Marie-Tooth disease. **Current Neurology and Neuroscience Report**, Philadelphia, v. 11; n. 1; p. 78-88, 2011.

POGSON, D.; TELFER, J.; WIMBUSH, S. Prolonged vecuronium neuromuscular blockade associated with Charcot Marie Tooth neuropathy. **British Journal of Anaesthesia**, Londres, v. 85, n. 6, p. 914-917, 2000.

POLLARD, J.D.; MCCOMBE, P.A.; BAVERSTOCK, J.; GATENBY, P.A.; MCLEOD, J.G. Class II antigen expression and T lymphocyte subsets in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. **Journal of Neuroimmunology**, [Amsterdã], v. 13, p. 123-134, 1986.

QU, Y.; CARPENTER, N.J.; WHETSELL, L.; SMITH, S.P.; SAY, B. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: a family study with microsatellites. **Journal of Oklahoma State Medical Association**, Oklahoma, v. 89, n. 11, p. 395-9, 1996.

QUEROL, L.; ROJAS-GARCIA, R.; CASASNOVAS, C.; SEDANO, M.J.; MUÑOZ-BLANCO, J.L.; ALBERTI, M.A.; PARADAS, C.; SEVILLA, T.; PARDO, J.; CAPABLO, J.L.; SIVERA, R.; GUERRERO, A.; GUTIERREZ-RIVAS, E.; ILLA, I. Long-term outcome in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy patients treated with intravenous immunoglobulin: a retrospective study. **Muscle and Nerve**, Nova Iorque, v. 48, p. 870-876, 2013.

RADHAKRISHNAN, K.; EL-MANGOUSH, M.A.; GERRYO, S.E. Descriptive epidemiology of selected neuromuscular disorders in Benghazi, Libya. **Acta Neurologica Scandinavica**, Copenhagen, v. 75, p. 95-100, 1987.

RAJABALLY, Y.A.; SIMPSON, B.S.; BERI, S.; BANKART, J.; GOSALAKKAL, J.A. Epidemiologic variability of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with different diagnostic criteria: study of a UK population. **Muscle and Nerve**, Nova Iorque, v. 39, p. 432-438, 2009.

REILLY, M.M.; SHY, M.E. Diagnosis and new treatments in genetic neuropathies. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, Londres, v. 80, p. 1304-1314, 2009.

REMICHE, G.; ABRAMOWICZ, M.; MAVROUDAKIS, N. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) associated to hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) and revealed after influenza AH1N1 vaccination. **Acta Neurologica Belgica**, Italy, doi 10.1007/s13760-013-0255-x, 2013.

RENTZOS, M.; ANYFANTI, C.; KAPONI, A.; PANDIS, D.; IOANNOU, M.; VASSILOPOULOS, D. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A 6-year retrospective clinical study of a hospital-based population. **Journal of Clinical Neuroscience**, Melbourne, v. 14, p. 229-235, 2007.

RESKO, P.; RADVANSKY, J.; ODNOGOVA, Z.; BALDOVIC, M.; MINARIK, G.; POLAKOVA, H.; PALFFY, R.; KADASI, L. Mutation analysis of PMP22 in Slovak patients with Charcot-Marie-Tooth disease and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. **General Physiology and Biophysics**, Bratislava, v. 30, p. 379-388, 2011.

RITZ, M.F.; LECHNER-SCOTT, J.; SCOTT, R.J.; FUHR, P.; MALIK, N.; ERNE, B.; TAYLOR, V.; SUTER, U.; SCHSEREN-WIEMERS, N.; STECK, A.J. Characterization of

autoantibodies to peripheral myelin protein 22 in patients with hereditary and acquired neuropathies. **Journal of Neuroimmunology**, [Amsterdã], v. 104, p. 155-163, 2000.

SANDER, S.; OUVRIER, R.A.; MCLEOD, J.G.; NICHOLSON, G.A.; POLLARD, J.D. Clinical syndromes associated with tomacula or myelin swellings in sural nerve biopsy. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, Londres, v. 68, p. 483–488, 2000.

SANTOS, P.L.; ALMEIDA-RIBEIRO, G.A.N.; SILVA, D.M.D.; MARQUES JUNIOR, W.; BARREIRA, A.A. Polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica: qualidade de vida, perfil sociodemográfico e queixas físicas. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 72, n. 3, p. 179-183, 2014.

SAPORTA, A.S.D.; SOTTILE, S.L.; MILLER, L.J.; FEELY, S.M.E.; SISKIND, C.E.; SHY, M.E. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. **Annals of Neurology**, Boston, v. 69, p. 22-33, 2011.

SAPORTA, M.A.; SHY, M.E. Inherited Peripheral Neuropathy. **Neurologic Clinics**, Philadelphia, v. 31, p. 597–619, 2013.

SCHERER, S.S.; KLEOPA, K.A. X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. **Journal of the Peripheral Nervous System**, Nova Iorque, v. 17, sup. 9, p. 9-13, 2012.

SGHIRLANZONI, A.; SOLARI, A.; CIANO, C.; MARIOTTI, C.; FALLICA, E.; PAREYSON, D. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: long-term course and treatment of 60 patients. **Neurological Sciences**, Milano, v. 21, p. 31-37, 2000.

SHY, M.E. Therapeutic strategies for inherited neuropathies. **NeuroMolecular Medicine**, Totowa, v. 8, p. 255-278, 2006.

SIVERA, R.; SEVILLA, T.; VÍLCHEZ, J.J.; MARTÍNEZ-RUBIO, D.; CHUMILLAS, M.J.; VÁZQUEZ, J.F.; MUELAS, N.; BATALLER, L.; MILLÁN, J.M.; PALAU, F.; ESPINÓS, C. Charcot-Marie-Tooth disease genetic and clinical spectrum in a Spanish clinical series. **Neurology**, Minneapolis, v. 82, p. 1617-1625, 2013.

SKRE, H. Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth's disease. **Clinical Genetics**, Copenhagen, v. 4, n. 6, p. 98-118, 1974.

SLATER, H.; BRUNO, D.; REN, H.; LA, P.; BURGESS, T.; HILLS, L.; NOURI, S.; SCHOUTEN, J.; CHOO, K.H. Improved testing for CMT1A and HNPP using multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA) with rapid DNA preparations: comparison with the interphase FISH method. **Human Mutation**, Nova Iorque, v. 24, n. 2, p. 164-171, 2004.

SOMMER, C.; KOCH, S.; LAMMENS, M.; GRABREELS-FESTEN, A.; STOLL, G.; TOYKA, K.V. Macrophage clustering as a diagnostic marker in sural nerve biopsies of patients with CIDP. **Neurology**, Minneapolis, n. 65, p. 1924-1929, 2005.

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. **Genetics in Medicine**, Baltimore, v. 8, n. 8, p. 532-535, 2006.

STAUDT, L.M.; FLAVELL, R.A. Genomics, genetics and genes of the immune system. **Immunity**, Cambridge, v. 15, p. 335-336, 2001.

STEWART, G.J.; POLLARD, J.D.; MCLEOD, J.G.; WOLNIZER, C.M. HLA antigens in the Landry-Guillain-Barré syndrome and chronic relapsing polyneuritis. **Annals of Neurology**, Boston, v. 4, p. 285-289, 1978.

STONE, J.; CARSON, A.; DUNCAN, R.; ROBERTS, R.; WARLOW, C.; HIBBERD, C.; COLEMAN, R.; CULL, R.; MURRAY, G.; PELOSI, A.; CAVANAGH, J.; MATTHEUS, K.; GOLDBECK, R.; SMYTH, R.; WALKER, S.; SHARPE, M. Who is referred to neurologic clinics? – The diagnosis made in 3781 new patients. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, Assen, v. 112, p. 747-751, 2010.

SZABO, A.; ZÜCHNER, S.; SISK, E.; MECHLER, F.; MOLNAR, M.J. Marked phenotypic variation in a family with a new myelin protein zero mutation. **Neuromuscular Disorders**, Oxford, v. 15, p. 760-763, 2005.

SZIGETI, K.; GARCIA, C.A.; LUPSKI, J.R. Charcot-Marie-Tooth disease and related hereditary polyneuropathies: Molecular diagnostics determine aspects of medical management. **Genetics in Medicine**, Baltimore, v. 8, n. 2, p. 86-92, 2006.

TACHI, N.; KOZUKA, N.; OHYA, K.; CHIBA, S. De novo mutation of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. **Pediatric Neurology**, Chippewa Falls, v. 17, p. 67-69, 1997.

TAZIR, M.; BELLATACHE, M.; NOUIOUA, S.; VALLAT, J.M. Autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease: from genes to phenotypes. **Journal of the Peripheral Nervous System**, Nova Iorque, v. 18, p. 113-129, 2013.

THOMAS, P.K.; LASCELLES, R.G.; HALLPIKE, J.P.; HEWER, R.L. Recurrent and chronic relapsing Guillain-Barré Polyneuritis. **Brain**, Oxford, v. 92, p. 589-606, 1969.

THOMAS, P.K. Peripheral Neuropathy. **British Medical Journal**, Londres, v. 5692, n. 1, p. 349-351, 1970.

THOMAS, P.K.; CALNE, D.B. Motor nerve conduction velocity in peroneal muscular atrophy: evidency for genetic heterogeneity. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, Londres, v. 37, p. 68-75, 1974.

THOMAS, P.K.; CALNE, D.B.; STEWART, G. Hereditary motor and sensory polyneuropathy (peroneal muscular atrophy). **Annals of Human Genetics**, Oxford, v. 38, p. 111-153, 1974.

THOMAS, P.K.; MARQUES JUNIOR, W.; DAVIS, M.B.; SWEENEY, M.G.; KING, R.H.M.; BRADLEY, J.L.; MUDDLE, J.R.; TYSON, J.; MALCOLM, S.; HARDING, A.E. The phenotypic manifestations of chromosome 17p11.2 duplication. **Brain**, Oxford, v. 120, p. 465-478, 1997.

THOMAS, P.K. Overview of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. **Annals of the New York Academy of Science**, Nova Iorque, v. 833, p. 1-5, 1999.

TONDEL, M.; LINDH, J.; JÖNSSON, P.; VRETHEN, M.; PERSSON, B. Occupational Determinants of Cryptogenic Polyneuropathy. **Neuroepidemiology**, Basel, v. 26, p. 187-194, 2006.

UNCINI, A.; SABATELLI, M.; MIGNOGNA, T.; LUGARESI, A.; LIGUORI, R.; MONTAGNA, P. Chronic progressive steroid responsive axonal polyneuropathy: a CIDP

variant or a primary axonal disorder? **Muscle and Nerve**, Nova Iorque, v. 19, p. 365-371, 1996.

URSINO, G.; ALBERTI, M.A.; GRANDIS, M.; RENI, L.; PAREYSON, D.; BELLONE, E.; GEMELLI, C.; SABATELLI, M.; PISCIOTTA, C.; LUIGETTI, M.; SANTORO, L.; MASSOLO, L.; SCHENONE, A. Influence of comorbidities on the phenotype of patients affected by Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1A. **Neuromuscular Disorders**, Oxford, v. 23, p. 902-906, 2013.

VALLAT, J.M.; MATHIS, S.; FUNALOT, B. The various Charcot-Marie-Tooth diseases. **Current Opinion in Neurology**, Philadelphia, v. 26, n. 5, p. 473-480, 2013.

VAN DEN BERGH, P.Y.K.; HADDEN, R.D.M.; BOUCHE, P.; CORNBLATH, D.R.; HAHN, A.; ILLA, I.; KOSKI, C.L.; LÉGER, J.M.; NOBILE-ORAZIO, E.; POLLARD, J.; SOMMER, C.; VAN DOORN, P.A.; VAN SCHAIK, I.N. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First Revision. **European Journal of Neurology**, Oxford, v. 17, p. 356-363, 2010.

VAN DOORN, P.A.; SCHREUDER, G.M.T.H.; VERMEULEN, M.; D'AMARO, J.; BRAND, A. HLA antigens in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. **Journal of Neuroimmunology**, [Amsterdã], v. 32, p. 133-139, 1991.

VAUGHAN, R.W.; ADAM, A.M.; GRAY, I.A.; HUGHES, R.A.C.; SANDERS, E.A.C.M., VAN DAM, M.; WELSH, K.I. Major histocompatibility complex class I and class II polymorphism in chronic idiopathic demyelinating polyradiculoneuropathy. **Journal of Neuroimmunology**, [Amsterdã], v. 27, p. 149-153, 1990.

VERMEULEN, M.; VAN OERS, M.H. Successful autologous stem cell transplantation in a patient with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, Londres, v. 72, n. 1, p. 127-128, 2002.

VIALA, K. Aspects épidémiologiques et cliniques des polyradiculonévrites chroniques. **Revue Neurologique (Paris)**, Paris, v. 163, n. 1, p. 3S31-3S35, 2007.

VIALA, K.; MAISNOBE, T.; STOJKOVIC, T.; KOUTLIDIS, R.; AYRIGNAC, X.; MUSSET, L.; FOURNIER, E.; LÉGER, J.M.; BOUCHE, P. A current view of the diagnosis, clinical variants, response to treatment and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. **Journal of the Peripheral Nervous System**, Nova Iorque, v. 15, p. 50-56, 2010.

VITAL, A.; VITAL, C.; JULIEN, J.; FONTAN, D. Occurrence of active demyelinating lesions in children with hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN) type I. **Acta Neuropathologica**, Berlin, v. 84, p. 433-436, 1992.

VITAL, A.; VITAL, C.; LAGUENY, A.; FERRER, X.; RIBIÈRE-BACHELIER, C.; LATOUR, P.; PETRY, K.G. Inflammatory demyelination in a patient with CMT1A. **Muscle and Nerve**, Nova Iorque, v. 28, p. 373-376, 2003.

VITAL, A.; VITAL, C.; LATOUR, P.; FERRER, X.; ROUANET-LARIVIÈRE, M.; BRECHENMACHER, C.; LANGUENY, A. Peripheral Nerve Biopsy Study in 19 cases with

17p11.2 deletion. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, Minneapolis, v. 63, n. 11, p. 1167-1172, 2004.

WAKSMAN, B.H.; ADAMS, R.D. Allergic neuritis: an experimental disease of rabbits induced by the injection of peripheral nervous tissue and adjuvants. **The Journal of Experimental Medicine**, Nova Iorque, v. 102, n. 2, p. 213-36, 1955.

WANG, Y.J.; KAO, K.P.; LIN K.P. Recurrent polyradiculoneuropathy and PMP22 defects. **Journal of the Chinese Medical Association**, Taipei, v. 68, n. 11, p. 513-516, 2005.

WARKERLEY, B.R.; HARMAN, F.E.; ALTMANN, D.M.; MALIK, O. Charcot-Marie-Tooth disease associated with recurrent optic neuritis. **Journal of Clinical Neuroscience**, Melbourne, v. 18, p. 1422-1423, 2011.

WEIMER, L.H.; PODWALL, D. Medication-induced exacerbation of neuropathy in Charcot-Marie-Tooth disease. **Journal of the Neurological Sciences**, Amsterdã, v. 242, p. 47-54, 2006.

WEISS, M.D.; LUCIANO, C.A.; SEMINO-MORA, C.; DALAKAS, M.C.; QUARLES, R.H. Molecular mimicry in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and melanoma. **Neurology**, Minneapolis, v. 51, p. 1738-1741, 1998.

WILLIAMS, L.L.; SHANNON, B.T.; WRIGHT, F.S. Circulating cytotoxic immune components in dominant Charcot-Marie-Tooth syndrome. **Journal of Clinical Immunology**, Nova Iorque, v. 13, n. 6, p. 389-396, 1993.

YANG, X.; JIN, T.; PRESS, R.; QUEZADA, H.C.; FREDRIKSON, S.; ZHU, J. The expression of TNF- α receptors 1 and 2 on peripheral blood mononuclear cells in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. **Journal of Neuroimmunology**, [Amsterdã], v. 200, p. 129-132, 2008.

YERUSHALMI, R.; LEVI, I.; WYGODA, M.; IFERGANE, G.; WIRGUIN, I. Are platinum-based chemotherapeutic drugs safe for patients with Charcot-Marie-Tooth disease? **Journal of the Peripheral Nervous System**, Nova Iorque, v. 12, p. 139-141, 2007.

ŽIVKOVIĆ, S.A.; PELTIER, A.C.; IACOB, T.; LACOMIS, D. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and ventilatory failure: report of seven new cases and review of the literature. **Acta Neurologica Scandinavica**, Copenhagen, v. 124, p. 59-63, 2011.

Apêndice A - Protocolo de Coleta de Dados

PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS A SER RETIRADO DO PRONTUÁRIO DO PACIENTE

"INVESTIGAÇÃO DE MUTAÇÕES E POLIMORFISMOS NOS GENES PMP22, MPZ, CONEXINA-32, EGR2 E LITAF EM PACIENTES COM O DIAGNÓSTICO DE NEUROPATIA INFLAMATÓRIA DESMIELINIZANTE CRÔNICA."

Aluno: Alex Eduardo da Silva

Orientador e mentor do projeto: Prof. Dr. Wilson Marques Junior

1. IDENTIFICAÇÃO

Paciente: _____

Registro hospitalar: _____

Contato: _____

Data da avaliação: ____/____/____ Idade: _____ Data nascimento: ____/____/____

Cor da pele: (1)Branco (2)Negro (3)Pardo (4)Amarelo

Gênero: (1) masculino (2) feminino Estado civil: (1)solteiro (2)casado
(3)separado

Escolaridade: (1)analfabeto (2) 1º grau incompleto (3)1º grau completo
(4)2º grau incompleto (5)2º grau completo (6)3º grau

2. DADOS CLÍNICOS

Idade de início dos sintomas:

Primeira manifestação:.....

Evento antecedente:.....

Tinha alguma limitação prévia ao quadro atual?.....

.....

Tinha conhecimento de ter neuropatia?

Se sim, houve piora rápida? (1) sim (2) não

História familiar de neuropatia periférica? (1)sim (2)não(esporádico)
(3)desconhece

Se a resposta é sim, a herança é (1) AD (2) AR (3) Ligada X (4) mitocondrial

Duração dos sintomas até piora máxima: (1)< 4 semanas (2) 4 a 8 semanas (3)> 8 semanas

Progressão sintomas: (1)progressivo (2)flutuante (3)remitente (4) episódio único

MANIFESTAÇÕES MOTORAS:

a) segmentos comprometidos: (1)MMSS proximal (2) MMSS distal

(3)MMII proximal (4) MMII distal (3)
ausentes

b) quanto à simetria: (1) simétrica (2) assimétrica (3) focal (4) ausentes

c) sintomas motores_nervos cranianos: (1)acometidos (2)não acometidos

Descrever o acometimento:

.....

d) Atrofia muscular: (1)presente (2)ausentes

Topografia:.....

.....

MANIFESTAÇÕES SENSITIVAS

a) sintomas sensitivas: (1)presentes (2)ausentes

b) distribuição: (1)bota (2)luva (3)bota e luva (4) ausentes

c) quanto à simetria: (1)simétrica (2)assimétrica (4)ausentes

d) dor: (1) presente (2) ausente. Caracterizar quanto à topografia e características

.....

.....

e) parestesias: (1) presente (2) ausente. Caracterizar quanto à topografia e características

.....

f) disestesias: (1) presente (2) ausente. Caracterizar quanto à topografia e características

.....

g) alodinia: (1) presente (2) ausente. Caracterizar quanto à topografia e características

.....

h) perda da sensibilidade à dor: (1) presente (2) ausente. Caracterizar quanto à topografia

.....

h) perda da sensibilidade tátil (1) presente (2) ausente. Caracterizar quanto à topografia.....

.....

h) perda da sensibilidade vibratória (1) presente (2) ausente. Caracterizar quanto à topografia.....

.....

h) perda da sensibilidade cinético-postural (1) presente (2) ausente. Caracterizar quanto à topografia.....

.....

REFLEXOS PROFUNDOS:

bicipital (1)normais (2)hiporreflexia (3)abolidos

tricipital (1)normais (2)hiporreflexia (3)abolidos

estiloradial (1)normais (2)hiporreflexia (3)abolidos

patelar (1)normais (2)hiporreflexia (3)abolidos

aquileo (1)normais (2)hiporreflexia (3)abolidos

MANIFESTAÇÕES OSTEO-ARTICULARES QUANDO DO INÍCIO DA DOENÇA

a) Dedos em martelo: (1) presente (2) ausente

b) Pés cavos: (1) presentes (2) ausente

c) Mão em garra: (1) presentes (2) ausente

d) escoliose/cifo-escoliose: (1) presente (2) ausente

OUTROS DADOS

a) Hipertrofia neural: (1) presentes (2) ausente

3. EXAMES COMPLEMENTARES

Liquor: células:_____ proteínas:_____

Estudo da condução:

- () desmielinizante: () uniforme () não uniforme
 (< 35 m/s) () Bloqueio de condução em nervos
 () Dispersão temporal em nervos
 () intermediário () uniforme () não uniforme
 (entre 35 a 45 m/s) () Bloqueio de condução em nervos
 () Dispersão temporal em nervos
 () axonal
 Critério NF de PIDC: () sim () não

Biópsia de nervo:

- Infiltrado inflamatório: (1)ausente (2)leve (3)moderado (4)intenso
 Células inflamatórias: (1) ausentes (2) macrófagos (3) linfócitos (4)Linf+Macrof
 Mielina: (1)normal (2)desmielinização (3)bulbos de cebola
 Edema endoneural/subneural: (1)presente (2)ausente
 Degeneração axonal: (1)presente (2)ausente

4. DOENÇAS ASSOCIADAS

- (1)Diabetes mellitus
 (2)Gamopatia monoclonal IgG ou IgA de significado indeterminado
 (3)Gamopatia monoclonal IgM sem anticorpos contra a glicoproteína associada a mielina
 (4)HIV
 (5)Hepatite crônica ativa
 (6)Lupus eritematoso sistêmico ou outra doença do tecido conectivo
 (7)sarcoidose
 (8)tireoidopatia
 (9)doença intestinal inflamatória
 (10)Glomerulopatia membranosa
 (11)transplante de medula óssea ou órgão sólido
 (12)nenhuma

5. DIAGNÓSTICO SINDROMICO E TOPOGRÁFICO FINAL:

5.1. (1) polineuropatia (2) mononeuropatia múltipla (3) poliorradiculoneuropatia

5.2. (1) desmielinizante (1.a) *uniforme* (1.b) *não uniforme* (2) axonal (3) intermediária

6. CRITÉRIOS QUE SUGEREM COEXISTÊNCIA ENTRE PIDC E CMT:

- a) Progressão rápida dos sintomas () (1- sim; 2- não)
 - b) Manifestações assimétricas ()
 - c) Condução nervosa não-uniforme ()
 - d) Infiltrado inflamatório na biópsia de nervo ()
 - e) Sintomas sensitivos positivos ()
 - f) Resposta positiva ao tratamento ()
 - g) Fraqueza não-dependente de comprimento de fibras ()
- (a-f: Ginsberg et al, 2004; g: Marques et al, 2010)

7. TRATAMENTO

Tratamento: (1)pulso corticóide endovenoso (2)imunoglobulina
(3)plasmaférese

(4)imunossupressores (5)combinada (6)nenhum

Evolução sintomas: (1)melhora (2)piora (3)estabilizado

5. ANÁLISE MOLECULAR

17p11.2: (1)duplicação (2)deleção (3)normal

PMP22_mutação de ponto: (1)ausente (2)presente:_____

P0_mutação: (1)ausente (2)presente:_____

Conexina 32_mutação: (1)ausente (2)presente:_____

LITAF_mutação: (1)ausente (2)presente:_____

Apêndice B - Termo de consentimento informado PIDCXCMT

Termo de Consentimento Livre e Informado

O aluno de pós-graduação, o médico neurologista Alex Eduardo da Silva, convida o (a) o Sr (a): _____, RG: _____, nascido em ____/____/____ e domiciliado à _____, município de _____ a participar como voluntário do Projeto “**Investigação de mutações e polimorfismos nos genes PMP22, MPZ, Connexina-32, EGR2 e LITAF em pacientes com o diagnóstico de neuropatia inflamatória desmielinizante crônica.**”, sob orientação do Prof. Dr. Wilson Marques Junior.

Informações ao participante da pesquisa:

- 1) A doença pela qual o Sr (Sra.) está sendo (ou foi) tratado (a), chama-se polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC). É uma doença que causa inflamação nos nervos, que então param de funcionar, causando fraqueza muscular e alteração da sensibilidade.
- 2) Esta doença é tratada com medicamentos que controlam o sistema imunológico da pessoa, tentando fazer com que ele pare de atacar os nervos acometidos.
- 3) Algumas vezes outras doenças, tais como o diabetes mellitus e doenças da tireoide, facilitam o aparecimento da PIDC. Recentemente, foi demonstrado que neuropatias hereditárias também podem estar associadas, quer facilitando o desenvolvimento da PIDC, quer sendo confundida com PIDC.
- 4) Neuropatias hereditárias são aquelas que existem dentro de uma mesma família, passando dos pais para os filhos. No entanto, algumas pessoas com neuropatia hereditária podem ser clinicamente normais ou podem ter uma neuropatia muito leve, que não as prejudica e, portanto, não são diagnosticadas.
- 5) As neuropatias hereditárias têm um tratamento diferente da PIDC e, portanto, devem ser identificadas e tratadas corretamente.
- 6) O objetivo deste estudo é pesquisar defeitos genéticos (hereditários) que porventura estejam causando sua neuropatia ou facilitando o seu aparecimento. Isto tem importância prática pois pode mudar o tipo de tratamento a que está sendo submetido.
- 7) A sua participação neste estudo é voluntária e isenta de qualquer gasto adicional de sua parte. A continuidade de seu tratamento no Ambulatório de Doenças Neuromusculares do HC-FMRP também não será de maneira alguma afetada ou condicionada pela sua decisão. Serão mantidas suas consultas regulares no ambulatório, independentemente de sua participação neste estudo.
- 8) Caso aceite participar deste estudo, solicitaremos apenas a permissão para coleta de esfregaço de sua mucosa oral (bochecha) para extração de DNA para identificar a neuropatia hereditária. Coletaremos também dados clínicos de seu

prontuário. Todos os seus dados pessoais serão mantidos em sigilo e em nenhum momento você será identificado.

- 9) Não há nenhum gasto relacionado em sua participação neste estudo e não está presente nenhum risco. Em relação aos benefícios, além do tratamento mais adequado de sua doença, já mencionado acima, as informações obtidas poderão ser importantes para o tratamento de outras pessoas, inclusive de sua própria família. Caso aceite participar deste estudo, você terá liberdade para deixá-lo a qualquer momento, sem nenhum prejuízo em relação ao seu seguimento. Neste hospital.
- 10) Os resultados deste estudo poderão ser compartilhados com a comunidade científica através de defesa de tese e publicação em revistas científicas.

Quaisquer informações adicionais, dúvidas ou problemas que porventura surjam poderão ser discutidas com os responsáveis por este estudo: Dr. Alex e Prof. Dr. Wilson Marques Jr, que podem ser encontrados nos telefones (16) 36022391 ou (16) 36022616 ou no Setor de Neurofisiologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

Dr. Alex Eduardo da Silva.....

Prof. Dr. Wilson Marques Jr.....

Li as informações acima e entendi o propósito deste estudo, assim como os benefícios e os riscos de participar dele. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas. Eu, através deste termo, dou livremente meu consentimento para participar deste estudo.

_____ / ____ / ____
Assinatura do participante ou do responsável legal Data

Anexo - Folha de Aprovação do Projeto de Pesquisa no Comitê de Ética em Pesquisa

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

www.hcrp.usp.br

Ribeirão Preto, 11 de fevereiro de 2011

Ofício nº 493/2011
CEP/MGV

Prezados Senhores,

O trabalho intitulado **"INVESTIGAÇÃO DE MUTAÇÕES E POLIMORFISMOS NOS GENES PMP22, MPZ, CONEXINA-32, LITAF E EGR2 EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE NEUROPATIA INFLAMATÓRIA DESMIELINIZANTE CRÔNICA"** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 317ª Reunião Ordinária realizada em 07/02/2011 e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, de acordo com o Processo HCRP nº 14568/2010.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores
ALEX EDUARDO DA SILVA
PROF. DR. WILSON MARQUES JUNIOR (Orientador)
Depto. de Neurociências e Ciências do Comportamento

Comitê de Ética em Pesquisa HCRP e FMRP-USP - Campus Universitário
FWA - 0000 2733; IRB - 0000 2186 e Registro SISNEP/CONEP nº 4
Fone (16) 3602-2228 - E-mail : cep@hcrp.usp.br
Monte Alegre 14048-900 Ribeirão Preto SP