**Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto**

Programa de Ciências das Imagens

Marianna Angelo Palmejani

***Doença da substância branca evanescente:
caracterização por imagem, correlação clínica e
molecular***

Ribeirão Preto – SP

2017

Marianna Angelo Palmejani¹

***Doença da substância branca evanescente:
caracterização por imagem, correlação clínica e
molecular***

Versão corrigida da dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências das Imagens e Física Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre.

Área: Diagnóstico por Imagem

Orientador: Gustavo Novelino Simão ²

Colaborador: Charles Marques Lourenço ³

¹ Médica adida e aluna de Mestrado Profissional em Neurorradiologia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

² Médico Assistente do Serviço de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

³ Médico do Serviço de Genética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

**Ribeirão Preto – SP
2017**

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.

FICHA CATALOGRÁFICA

Palmejani, Marianna Angelo.

Doença da substância branca evanescente: caracterização por imagem, correlação clínica e molecular/ Palmejani, Marianna Angelo. – Ribeirão Preto, 2017. 62 p

Dissertação de mestrado (Programa de Pós-graduação em Medicina - Área de Concentração: Diagnóstico por Imagem) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Orientador: Dr. Gustavo Novelino Simão

1. Leucoencefalopatia com Substância Branca Evanesciente 2. Imagem por Ressonância Magnética 3. Mutação

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Marianna Angelo Palmejani

Título: Doença da substância branca evanescente: caracterização por imagem, correlação clínica e molecular

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências das Imagens e Física Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Diagnóstico por Imagem.

Aprovado em: 02/06/2017

Banca examinadora:

Orientador: Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese de mestrado aos meus pais e ao meu noivo pelo apoio incondicional, paciência e amor imensurável. Sem vocês nenhuma conquista valeria a pena. E também aos amantes da neurorradiologia, na esperança de somarem conhecimento e inspiração.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida e pela oportunidade de me tornar médica radiologista e trilhar os caminhos da pós-graduação;

Ao Espírito Santo e a minha Mãe Maria por estarem sempre a frente dos meus caminhos, orientando meus passos;

Aos meus pais, que são o alicerce da minha vida, por me ensinarem que somente com esforço, perseverança e respeito ao próximo podemos alcançar nossos objetivos de maneira digna;

Ao meu noivo pelo amor, apoio, companheirismo, paciência e carinho nas horas em que mais precisei;

Aos colegas médicos, Dr. Alessandro Spano Mello e Dr. Murilo Cintra pelos conhecimentos transmitidos, pela convivência e crescimento pessoal.

Ao Dr. Charles Marques Lourenço, geneticista que possibilitou o diagnóstico molecular dos pacientes deste estudo, e que me auxiliou não apenas com seus conhecimentos sobre genética, mas também me mostrou o significado da palavra empatia, por meio do carinho, da generosidade e da dedicação inesgotáveis por seus pacientes;

Ao meu orientador, em especial, Dr. Gustavo Novelino Simão, pelos ensinamentos em pesquisa e na prática profissional da Neurorradiologia; e também pelo esforço, dedicação e disponibilidade para que esse trabalho fosse concretizado;

Ao mestre, Prof. Dr. Antonio Carlos dos Santos, meu respeito e admiração por sua sabedoria, serenidade e pelo seu Dom no ensino da Ciência, compartilhando com generosidade, simplicidade e paciência seus conhecimentos e sua experiência na Neurorradiologia. Meu muito obrigada, Professor! Seus ensinamentos me acompanharão por toda a vida.

Palmejani, MA. Doença da Substância Branca Evanesciente: caracterização por imagem, correlação clínica e molecular (Dissertação de Mestrado). Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

RESUMO

Introdução: As leucoencefalopatias constituem um vasto grupo de doenças que desafiam a equipe médica. Dentre elas, a doença da Substância Branca Evanesciente, é uma das mais comuns, com destaque nos últimos anos pelo significativo avanço na caracterização de suas bases clínicas, moleculares e de imagem. O fenótipo típico tem início dos 2 aos 6 anos, marcado por declínio neurológico crônico e progressivo, com episódios de deterioração desencadeados por trauma ou infecção, que podem levar a coma e até óbito. Essa é uma desordem genética, autossômica recessiva, relacionada a mutações nos genes que codificam o fator iniciador de tradução dos eucariontes 2B (eIF2B), complexo responsável por coordenar a tradução do RNA em proteína. As características típicas na Ressonância Magnética (RM) encefálica, com padrão de acometimento difuso da substância branca e degeneração cística, constituem a forma de diagnóstico mais acessível em associação com os dados clínicos.

Objetivo: Caracterizar os casos de doença da Substância Branca Evanesciente em relação ao aspecto de imagem, correlação com achados clínicos e moleculares, além de avaliação evolutiva da neuroimagem e comparação com dados da literatura. **Método:** Delineamento do tipo prospectivo histórico por meio de prontuários e imagens de RM de encéfalo de 13 pacientes com diagnóstico molecular de doença da Substância Branca Evanesciente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – HCFMRPUSP – do período de 2006 a 2016. **Resultados:** Os pacientes eram na maioria do sexo feminino, todos brancos, com idade média de início dos sintomas aos 10 anos. Todas as mutações foram no gene *EIF2B5*, sendo prevalente c.338G> A (p.Arg113His). Trauma ou infecção como desencadeante foi descrito em 38,4%. O sintoma mais frequente foi ataxia (100%). Falência ovariana afetou metade das mulheres. Todos os exames de RM mostraram comprometimento da substância branca profunda, poupando relativamente a subcortical, com preferência frontoparietal (84,6%). Todas apresentaram lesões no corpo caloso e envolvimento cerebelar. Atrofia óptica acometeu 46,1%. Espectroscopia de prótons mostrou redução dos valores de N-acetil-aspartato e pico de lactato. O seguimento em imagem evidenciou evolução das lesões na substância branca e da atrofia, com maior acometimento da alta convexidade e dilatação ventricular, porém sem colapso do parênquima. Concomitantemente, o seguimento clínico mostrou piora neurológica progressiva e desfecho desfavorável em 12 dos 13 pacientes.

Conclusões: Este é um dos estudos brasileiros com maior casuística de pacientes com diagnóstico molecular de Doença da Substância Branca Evanesciente. Embora sendo uma doença multifacetada, os dados epidemiológicos, clínicos e de imagem encontrados foram semelhantes aos classicamente descritos na literatura para outras populações. Ressalta-se, ainda, extrema importância da RM de encéfalo para diagnóstico, evolução e triagem genética dessa desordem.

PALAVRAS-CHAVE: Leucoencefalopatia com Substância Branca Evanesciente. Imagem por Ressonância Magnética. Mutação.

Palmejani, MA. Vanishing White Matter disease: image characterization, clinical and molecular correlation (Masters Dissertation). Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

ABSTRACT

Introduction: Leukoencephalopathies constitute a vast group of differential diagnoses that challenge the medical team. Among them, Vanishing White Matter (VWM) Disease is one of the most common, and has been highlighted nowadays for significant progress in the characterization of its clinical, molecular and imaging basis. The typical phenotype begins at 2 to 6 years old, marked by chronic and progressive neurological decline, with episodes of deterioration triggered by trauma or infection that can lead to coma and even death. This is a genetic, autosomal recessive disorder related to mutations in the genes that encode the eukaryotic translation initiator factor 2B (eIF2B), a complex responsible for coordinating the translation of RNA into protein. The typical features in brain Magnetic Resonance Imaging (MRI), with a pattern of diffuse white matter involvement and cystic degeneration, are the most accessible form of diagnosis in association with clinical data. **Purpose:** to characterize VWM disease cases in relation to brain MRI appearance, clinical and molecular correlation and evolution over the time, comparing with data already described. **Methods:** A prospective historical design was performed using a review of medical records and brain MRI images of 13 patients from Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - HCFMRPUSP - with imaging and molecular diagnostic of VWM disease during the period from 2006 to 2016. **Results:** The patients were mostly female, all white, with a mean age of symptoms onset at 10 years old. All mutations were in the *EIF2B5* gene, the most prevalent of them was c.338G> A (p.Arg113His). Trauma or infection as a trigger was described in 38.4%. The most frequent symptom was ataxia (100%). Ovarian failure affected half of women. All MRI showed deep white matter impairment, in a less prominent degree in the subcortical region, with frontoparietal preference (84.6%). All had lesions in the corpus callosum and cerebellar white matter involvement. Optic atrophy affected 46.1%. Proton spectroscopy showed a reduction in NAA values and a lactate peak. Image follow-up revealed white matter lesions and atrophy progression, with ventricular dilatation, however without parenchymal collapse. Concomitantly, there was progressive neurological worsening and unfavorable outcome in 12 of the 13 patients. **Conclusion:** This is one of the Brazilian studies

with the largest number of patients with molecular diagnosis of VWM Disease. Although it is a multifaceted disease, the epidemiological, clinical and imaging data found were similar to those classically described in the literature for other populations. The importance of brain MRI for the diagnosis, evolution and genetic screening of this disorder is also highlighted.

KEYWORDS: Leukoencephalopathy with Vanishing White Matter; Magnetic Resonance Imaging; Mutation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	–	Critérios de RM para diagnóstico de Doença da Substância Evanescete	26
Quadro 2	–	<i>Global Cortical Atrophy</i> – GCA	27
Quadro 3	–	Dados Epidemiológicos de pacientes com Doença da Substância Branca Evanescete	33
Quadro 4	–	Sinais e Sintomas menos frequentes em pacientes com Doença da Substância Branca Evanescete	35
Quadro 5	–	Gene e Mutações em pacientes com Doença da Substância Branca Evanescete	36
Figura 1	–	Principais Sinais e Sintomas em pacientes com Doença da Substância Branca Evanescete	35
Figura 2	–	Imagens de Ressonância Magnética em pacientes com Doença da Substância Branca Evanescete	37
Figura 3	–	Imagens de Ressonância Magnética em pacientes com Doença da Substância Branca Evanescete	38
Figura 4	–	Imagens de Ressonância Magnética em pacientes com Doença da Substância Branca Evanescete	39
Figura 5	–	Imagens de Ressonância Magnética em pacientes com Doença da Substância Branca Evanescete	40
Figura 6	–	Imagens de Ressonância Magnética em pacientes com Doença da Substância Branca Evanescete	41
Figura 7	–	Imagens de Ressonância Magnética em pacientes com Doença da Substância Branca Evanescete	41
Figura 8	–	Imagens de Ressonância Magnética em pacientes com Doença da Substância Branca Evanescete	42
Figura 9	–	Imagens de Ressonância Magnética em pacientes com Doença da Substância Branca	43

Evanescente

Figura 10	–	Imagens de Ressonância Magnética em pacientes com Doença da Substância Branca Evanescente	44
Figura 11	–	Imagens de Ressonância Magnética em pacientes com Doença da Substância Branca Evanescente	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

eIF2B	Fator iniciador de tradução dos eucariontes 2B
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
RM	Ressonância Magnética
Arg	Arginina
His	Histidina
Gly	Glicina
Ala	Alanina
Pro	Prolina
Ser	Serina
Cys	Cisteína
NAA	N-acetil-aspartato
VWM	<i>Vanishing White Matter</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Image</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
T1	Ponderação T1 de Ressonância Magnética
T2	Ponderação T1 de Ressonância Magnética
FLAIR	<i>Fluid-attenuation inversion recovery</i>
IR	<i>Inversion Recovery</i>
TR	Tempo de Relaxamento
TE	Tempo de Eco
GCA	<i>Global Cortical Atrophy</i>
VOI	<i>Volume of interest</i>
DP	Densidade de prótons

DWI	<i>Diffusion Weighted Imaging</i>
ADC	<i>Apparent Diffusion Coefficient</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
USP	Universidade de São Paulo
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. OBJETIVOS	22
3. METODOLOGIA	24
3.1 DESENHO DO ESTUDO.....	25
3.2 COLETA DE DADOS	27
4. COMITÊ DE ÉTICA	28
5. DIVULGAÇÃO E PROPRIEDADE DAS INFORMAÇÕES	30
6. RESULTADOS	32
7. DISCUSSÃO	46
8. CONCLUSÃO.....	55
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57
10. ANEXO	61

1. INTRODUÇÃO

As desordens que envolvem a substância branca cerebral, também conhecidas como leucoencefalopatias e leucodistrofias, constituem um vasto grupo de doenças heterogêneas que desafiam a equipe médica. Esse grupo de doenças apresenta múltiplas formas clínicas, com início que varia da primeira infância até a idade adulta, e curso que pode ser estável ou progressivo. Seus mecanismos fisiopatológicos são também diversos, e suas origens podem ser genéticas ou adquiridas, como por exemplo, por condições tóxico-metabólicas ou infecciosas.^{1,2,3}

Em relação à padronização da nomenclatura desse grupo de doenças, restringindo-se àquelas de origem genética, foi proposto em 2015 um consenso que definiu o termo leucodistrofia como afecções hereditárias que afetam primariamente a substância branca do sistema nervoso central (SNC) com ou sem acometimento do sistema nervoso periférico (SNP). Assim o dano principal acontece às células gliais ou à bainha de mielina. Já para o termo leucoencefalopatias genéticas, ficou estabelecido que esse se aplicasse às doenças hereditárias do SNC com manifestações predominantemente sistêmicas e/ou acometimento neuronal predominante.⁴

Frente à variabilidade de apresentação genotípica e fenotípica das leucodistrofias, fator que dificulta seu diagnóstico puramente clínico, os métodos de imagem, em especial a Ressonância Magnética (RM) de encéfalo, impõem-se como fundamentais para auxílio de sua investigação, uma vez que permite a caracterização de padrões de acometimento da substância branca. Além da importância das sequências convencionais de RM, nos últimos anos tem se estabelecido o papel das sequências funcionais por RM, com destaque para a espectroscopia de prótons, como ferramenta para obtenção de informações mais avançadas sobre a fisiopatologia subjacente às lesões da substância branca.¹

O processo de mielinização encefálico acontece nos primeiros dois anos de vida, estando bem estabelecidas suas sequências temporal e espacial, que podem ser acompanhadas por meio da RM. Assim, as características da RM ganham notória importância, pois permitem a princípio a diferenciação entre as chamadas hipomielinizações /atrasos na mielinização e as dis/desmielinizações, sendo consideradas até como base de algoritmos diagnósticos propostos por especialistas da área para o diagnóstico diferencial das desordens da substância branca.²

Dentre as leucodistrofias, a ataxia da infância com hipomielinização difusa, mais conhecida como Doença da Substância Branca Evanesciente, é uma das mais prevalentes e

destaca-se por, nos últimos anos, ter apresentado significativo avanço na caracterização de suas bases clínicas, moleculares e de imagem.⁵

Historicamente, o primeiro relato na literatura é de 1962, realizado por Eicke que descreveu os achados neuropatológicos de uma mulher de 36 anos, que aos 31 iniciou quadro de dificuldade de marcha e amenorréia, caracterizados por destruição cística difusa da substância branca cerebral.⁶ Posteriormente, outros autores descreveram achados semelhantes, tanto clínicos quanto neuropatológicos, porém a doença ainda não era considerada uma entidade própria, e sim como parte de uma “esclerose atípica difusa”. Assim, em 1992 e 1993 ela foi redescoberta como entidade nosológica por Hanefeld *et al.*⁷ e Schiffmann *et al.*⁸, e foi detalhadamente caracterizada por Van der Knaap *et al.*⁹ apenas em 1997, com definição de seus critérios diagnósticos por imagen. van der Knaap *et al.*⁹ que renomearam essa desordem, antes conhecida como Ataxia da Infância com Hipomielinização Difusa do Sistema Nervoso Central, evidenciando que a lesão à substância branca não se caracterizava por hipomielinização, e sim por degeneração cística, sendo mais apropriada a denominação de Doença da Substância Branca Evanesciente.⁹

A doença da Substância Branca Evanesciente é uma afecção rara, porém, está presente no mundo todo e afeta diversos grupos étnicos. Sua incidência exata não é conhecida, uma vez que não há estudos epidemiológicos sistemáticos com essa finalidade nas diferentes populações.¹⁰

Essa leucodistrofia é determinada geneticamente por padrão de herança autossômica recessiva. Sua base genética foi bem estabelecida em 2002, quando mudanças nos nucleotídeos do gene *EIF2B5* localizado no cromossomo 3q27, responsável pela codificação da subunidade ϵ da proteína eIF2B, foram identificadas como mutação causadora dessa doença em um pequeno grupo de pacientes oriundos do leste da Holanda¹⁰. Logo se percebeu que mutações em qualquer dos genes codificadores das 5 subunidades do fator iniciador da tradução dos eucariontes (eIF2B α , β , γ , δ , and ϵ), do *EIF2B1* até *EIF2B5*, localizados nos cromossomos 12, 14, 1, 4 e 3 de humanos, respectivamente, podem de forma independente causar a doença.^{10,11,12,13,14} Essa relação causal é corroborada pelo fato de haver elevada correlação entre achados típicos de imagem em RM de encéfalo para a doença da Substância Branca Evanesciente e o encontro de mutações nos genes *EIF2B1–5* nesses mesmos pacientes.

A função do fator iniciador dos eucariontes eIF2B é extremamente complexa e, sumariamente, consiste em iniciar a tradução dos RNA mensageiros em polipeptídeos. Esse complexo atua como um sintonizador da síntese celular integrada de proteínas devido ao seu papel como coordenador da tradução tanto ao nível citoplasmático como mitocondrial, com função primordial na fosforilação oxidativa mitocondrial.^{16,17} Assim, sua ação vai além de promover a síntese de proteínas, mas também abrange a regulação desse processo ao controlar a expressão de alguns genes, notadamente daqueles envolvidos na reação ao estresse¹⁵. Esse pode ser um dos motivos pelo qual os portadores dessa entidade mostram-se tão sensíveis clinicamente a fatores de estresse, tais como febre e trauma.^{5, 10}

No entanto, por razões ainda pouco elucidadas, embora o complexo eIF2B esteja presente em todas as células, aquelas pertencentes ao sistema nervoso e aos ovários são as mais acometidas com o prejuízo de sua função.^{5, 18} As células gliais quase sempre são as únicas afetadas, e sua particular suscetibilidade ao declínio de função do complexo eIF2B, notadamente em razão da dependência energética mitocondrial dessas células para desempenharem suas funções, explica a desmielinização presente nos pacientes mutados.^{15,19} Primeiramente, os oligodendrócitos foram diretamente implicados na fisiopatologia da doença da Substância Branca Evanescente^{15,20}, porém atualmente, já há evidências de que os astrócitos estejam no centro do mecanismo patológico dessa desordem,²¹ por sua particular sensibilidade para disfunções mitocondriais.¹⁶

Desse modo, nos pacientes afetados por essas mutações, há significativo declínio da atividade do complexo eIF2B, variando de 20–70%.¹⁵ O grau de redução correlaciona-se com a idade de início do quadro, sendo maior naqueles casos de início mais precoce. Essa magnitude de atividade do complexo eIF2B difere entre as várias mutações, sugerindo que cada uma delas o afeta de diferentes formas. No entanto, na literatura ainda não há correlação claramente estabelecida entre a subunidade afetada e a gravidade da doença.¹⁹

O gene *EIF2B5* é o mais comumente afetado, com a mutação mais frequente correspondendo a *Arg113His*.¹⁸ Mais de 120 mutações já foram implicadas na patogênese da Doença da Substância Branca Evanescente, quase dois terços delas presentes no gene *EIF2B5*, sendo o gene *EIF2B2* o segundo em frequência. Aproximadamente 90% são mutações *missense*, ou seja, mutações pontuais onde há a troca de apenas um nucleotídeo por outro, fazendo com que o códon mutado codifique um aminoácido diferente. Essas mutações mais comumente afetam resíduos de aminoácidos não conservados. Os dois alelos mutados

sempre afetam o mesmo gene, ou seja, a mesma subunidade: 63% na subunidade ε , 19% na β , 12% na δ , e mais raramente na γ (4%) e na α (2%).^{12,15,18,20}

Há evidências de certa correlação entre o tipo da mutação, ou seja, o genótipo, e a expressão clínica da doença, porém, não invariavelmente, tendo em vista que o meio ambiente e outros fatores genéticos também exercem influência no fenótipo.^{15, 22}

O espectro clínico de apresentação da Doença da Substância Branca Evanesciente é muito variável. Mais frequentemente, observa-se o início da doença na infância, de 2 a 6 anos, com alterações neurológicas de curso crônico-progressivo, entremeado por episódios de deterioração acelerada, por exemplo, por fatores de estresse, tais como trauma, febre e susto, que inclusive podem ser gatilhos para a abertura do quadro.⁹

As manifestações clínicas neurológicas tipicamente incluem ataxia cerebelar, espasticidade (sinal menos proeminente), declínio mental relativamente leve, com ou sem epilepsia, podendo haver atrofia óptica associada.^{13,15} Foram descritos alguns casos complicados por migrania. Falência ovariana é frequentemente reportada em mulheres com Doença da Substância Branca Evanesciente, e pode inclusive preceder os sintomas neurológicos.^{18,22} Essa é uma entidade bem estabelecida na literatura, denominada de ovarioleucodistrofia, e faz parte do espectro fenotípico da doença da Substância Branca Evanesciente, uma vez que Fogli *et al.* (2006) mostraram que a maioria destas pacientes tem mutações no gene *EIF2B*.¹⁹ À semelhança da relação direta que existe entre pior quadro clínico neurológico, a idade de início mais precoce dos sintomas e o maior grau de declínio da atividade do complexo eIF2B, essa relação também é válida para a severidade da falência ovariana, o que corrobora a hipótese de uma fisiopatologia comum para ambas as disfunções.²³

Atualmente, sabe-se que essa desordem pode ter início em qualquer idade, até mesmo no período antenatal e evolução de caráter mais rápido ou prolongado, inclusive com acometimento de outros sistemas além do sistema nervoso.²² Alguns relatos têm demonstrado o caráter multifacetado dessa desordem, descrevendo as manifestações clínicas atípicas com início tardio no final da infância ou até no adulto jovem. Esses pacientes apresentam curso mais indolente de deterioração da capacidade mental e motora, inclusive com casos que podem cursar com alterações nos exames de imagem antes das manifestações clínicas, cursando assintomáticas por um período.^{18,22,24}

Em relação às características de neuroimagem expressas por essa leucoencefalopatia, têm-se critérios diagnósticos classicamente bem estabelecidos por van der Knaap *et al.* em 1997.

São eles: anormalidades extensas e difusas da substância branca e evidencia de rarefação ou degeneração cística de parte ou toda a substância branca.^{9,13}

Caracteristicamente, há acometimento difuso da substância branca, inicialmente afetando a região periventricular, com posterior extensão para as fibras arqueadas. Esse acometimento traduz-se por hiperssinal nas sequências ponderadas em T2, de distribuição bilateral e simétrica. Em associação, pode haver comprometimento das cápsulas interna e externa. Com a progressão da doença, a substância branca é substituída por líquido, o que acentua ainda mais a intensidade de sinal das áreas acometidas nas ponderações T2, e por fim desaparece. Assim, as regiões envolvidas aparecem caracteristicamente com focos de degeneração cística, com isossinal ao líquido nas sequências avaliadas, em especial quando há acentuada rarefação da substância branca, ou seja, em fases mais tardias.^{13,15,22} Há consequente alargamento dos ventrículos laterais.¹⁶ Além disso, não há realce anômalo pelo meio de contraste paramagnético.^{13,25}

Adicionalmente, foram descritas alterações no cerebelo, caracterizadas por atrofia leve ou acentuada, com envolvimento primário do vermis e alteração de sinal da substância branca, porém sem degeneração cística. O tronco cerebral também é comumente acometido, apresentando características semelhantes de atrofia e hiperintensidade de sinal T2 da substância branca.^{7, 11, 13}

Nas sequências funcionais, destaca-se a espectroscopia, atualmente estudada como um método promissor de auxílio no diagnóstico diferencial entre as leucoencefalopatias. No entanto, no caso da Doença da Substância Branca Evanesciente, ela não apresenta grande especificidade, pois revela redução de todos os metabólitos normalmente encontrados, com pico anômalo de lactato e glicose, traduzindo a substituição da substância branca pelo líquido.^{12, 22, 26}

Diante do exposto, a Doença da Substância Branca Evanesciente impõe-se como importante diagnóstico diferencial das leucodistrofias, tanto da infância quanto dos adultos jovens. No entanto, seu caráter variado no âmbito clínico dificulta seu diagnóstico. A investigação molecular é o método ouro de confirmação diagnóstica, porém de acesso restrito aos grandes centros de pesquisa, e à semelhança do fenótipo, apresenta extensa gama de mutações. Desse modo, a complementação por imagem com RM de encéfalo é mandatória, sendo capaz de demonstrar um padrão de acometimento típico, de extrema importância para o diagnóstico e seguimento desses pacientes. Embora bem caracterizada por alguns trabalhos internacionais, na população brasileira há poucas pesquisas sobre essa leucodistrofia, tanto na abordagem molecular, quanto por imagem, demonstrando a relevância do presente trabalho.

2. OBJETIVOS

O presente estudo teve por objetivo caracterizar os casos de Doença da Substância Branca Evanesciente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP), que apresentam comprovação diagnóstica molecular, em relação ao perfil epidemiológico e às características das imagens de Ressonância Magnética de encéfalo. Além disso, propôs-se correlacionar achados clínicos, avaliação evolutiva da neuroimagem ao longo do período estudado e comparação com dados já descritos na literatura.

3. METODOLOGIA

3. 1. DESENHO DO ESTUDO

Este é um estudo prospectivo histórico no qual foram avaliados 13 pacientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – HCFMRP-USP portadores de Doença da Substância Branca Evanesciente, acompanhados clinicamente no ambulatório de Neurogenética dessa instituição e submetidos a exames de RM de encéfalo no período de 2006 a 2016. Foi considerado como critério de inclusão o diagnóstico molecular dessa desordem, realizado em laboratório holandês da *Vrije Universiteit Amsterdam*, situado na cidade de Amsterdã.

Em relação à aquisição das imagens de RM do encéfalo, todos os pacientes realizaram pelo menos um exame no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, em equipamento da Philips de 3.0 Tesla, com sequências cobrindo todo o encéfalo e protocolo mínimo de sequências turbo spin echo ponderadas em T1, antes e após a injeção do meio de contraste paramagnético, e ponderadas em T2, além de sequências de difusão. Três pacientes tiveram imagens de RM obtidas em outro serviço e que também foram avaliadas neste estudo.

Quanto à análise das imagens, foram caracterizados o padrão de apresentação típico da doença e sua evolução ao longo do tempo, com base nos critérios diagnósticos por RM descritos por van der Knaap *et al.* (Quadro 1).¹⁵

Alterações da substância branca foram definidas como áreas de hiperintensidade de sinal nas ponderações T2. Rarefação da substância branca foi estabelecida como hiperintensidade de sinal T2, com baixo sinal na sequência FLAIR, porém não tão baixo quanto o do liquor. Degeneração cística foi caracterizada como área de hiperintensidade de sinal T2 e intensidade de sinal semelhante ao liquor na sequência FLAIR. Em relação à caracterização topográfica das alterações, elas foram divididas em lesões acometendo a substância branca periventricular e profunda, subcortical e cerebelar; tratos do tegmento da ponte e corpo caloso. Além das características de sinal, foi também avaliado o comportamento das áreas de substância branca alterada nas sequências de difusão e nas sequências ponderadas em T1 pós-contraste paramagnético.

Foi pesquisada também alteração de sinal dos tálamos e globos pálidos, locais descritos na literatura como sede de possível acúmulo de ferro, caracterizada por hipointensidade de sinal nas sequências ponderadas em T2, quando comparado ao córtex.¹⁵

Quadro 1 – Critérios de RM para diagnóstico de Doença da Substância Branca Evanesciente

I.	Alteração de sinal da substância branca difusa e extensa; substância branca imediatamente subcortical pode estar poupada.
II.	Parte ou toda a substância branca anormal tem sinal próximo ou igual ao do líquido, nas imagens FLAIR ou Densidade de Prótons (DP), sugerindo rarefação da substância branca ou degeneração cística.
III.	Se as imagens DP ou FLAIR sugere que toda a substância branca desapareceu, há uma distância preenchida por líquido entre a linha ependimária e o córtex, mas não um colapso total da substância branca.
IV.	O desaparecimento da substância branca ocorre com uma característica difusa.
V.	Os lobos temporais são relativamente poupados, em relação ao sinal anormal e grau de degeneração cística.
VI.	A substância branca cerebelar pode ser anormal, mas não contém cistos.
VII.	Não há realce pelo contraste.

Fonte: Van der Knaap *et al.* Vanishing White Matter Disease. Lancet Neurol, 2006¹⁵

Sinais de atrofia foram avaliados e separados por região: cerebral, cerebelar e tronco, com base nos cortes axiais das ponderações T1. Para caracterização de atrofia cerebral foi utilizada a escala de atrofia cortical global (*Global Cortical Atrophy – GCA*), também conhecida como escala de Pasquier, sendo classificada de 0 a 3 de acordo com o grau de dilatação dos sulcos e dos ventrículos cerebrais (Quadro 2)²⁷. Para as demais regiões não foi mensurado numericamente o grau de atrofia, apenas sendo indicada sua presença ou ausência de acordo com a experiência dos observadores. Os nervos ópticos também foram subjetivamente avaliados em relação à redução volumétrica, principalmente nos cortes coronais das sequências T1 e FLAIR.

Em relação às sequências funcionais, foram avaliados os exames de espectroscopia de prótons por RM de 5 pacientes, adquiridas com os seguintes parâmetros técnicos: tempo de repetição (TR) de 2000ms, tempo de eco (TE) longo de 288 ms e volume de interesse (VOI) posicionado no giro do cíngulo, medindo 4 x 6 x 2 cm.

Quadro 2 - *Global Cortical Atrophy (GCA) Scale* – Escala de Atrofia Cortical Global

0	Volume normal / sem dilatação ventricular
1	Abertura dos sulcus / leve dilatação ventricular
2	Perda de volume dos giros / moderada dilatação ventricular
3	Atrofia com giros em ‘lâmina de faca’ / acentuada dilatação ventricular

Fonte: Pasquier *et al.* Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scan with hemispheric infarcts. Eur Neurol, 1996²⁷

3. 2 COLETA DE DADOS

Foram coletados dados epidemiológicos dos pacientes, tais como idade, gênero, sintomatologia e outros dados relevantes, como evolução clínica e tipo de mutação, por meio de revisão de prontuários médicos.

As imagens de RM foram avaliadas por um médico residente de neurorradiologia após treinamento por meio de revisão conjunta de alguns exames com um neurorradiologista experiente no tema, que orientou e definiu os parâmetros utilizados. A maioria dos pacientes apresentou exames de seguimento que foram utilizados para avaliação evolutiva ao longo do tempo.

4. COMITÉ DE ÉTICA

Este projeto segue a resolução CNS 196/96 e foi encaminhado para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP), obtendo aprovação com o número de processo 11999/2016. Não houve coleta de dados antes da aprovação pelo CEP. Também foi concedida pelo CEP a dispensa da necessidade do termo de consentimento (documento em anexo), visto que se trata de estudo prospectivo histórico e o presente trabalho não altera, de forma alguma, a conduta já tomada frente ao quadro do paciente. Ressaltamos, ainda, que foram tomadas medidas para a preservação do anonimato absoluto das informações dos pacientes.

5. DIVULGAÇÃO E PROPRIEDADE DAS INFORMAÇÕES

Os responsáveis por esta pesquisa comprometem-se a manter sigilo a respeito dos dados pessoais dos pacientes envolvidos no levantamento e comprometem-se, ainda, a divulgar os dados da pesquisa tornando-os públicos favoráveis ou não. A propriedade das informações geradas é do orientador e dos demais participantes responsáveis pelo estudo até a publicação do resultado em revistas científicas. Todos os arquivos de imagens de RM serão anonimizados pelo pesquisador principal e a leitura das alterações pelos radiologistas avaliadores será realizada sem nenhum conhecimento de dados pessoais como nome, registro no HCRP, idade, sexo, ou outros dados que possam permitir a identificação dos indivíduos cujas imagens serão utilizadas. Quando as imagens forem apresentadas em congresso ou em publicações, o pesquisador principal se compromete que não haverá divulgação direta ou oculta de informações pessoais que permitam identificar os indivíduos examinados.

6. RESULTADOS

Em relação às características epidemiológicas dos pacientes analisados (Quadro 3), todos pertenciam a famílias brasileiras e se declaravam da etnia branca, sendo a maioria do sexo feminino (8 pacientes, correspondendo a 61,5%).

As famílias não tem parentesco conhecido entre si, os pais não apresentaram consanguinidade e em duas delas havia irmãos acometidos (pacientes 2 e 3, e 5 e 6).

Quanto à idade de apresentação clínica, os pacientes foram divididos em três grupos em relação à gravidade da doença, com base em curvas de sobrevida, de acordo com Fogli, 2006.²⁵ O primeiro grupo (grupo 1), com apresentação mais grave, teve início do quadro antes dos 2 anos; o segundo grupo (grupo 2) correspondem a forma clássica, com idade de apresentação dos sintomas entre 2 e 6 anos; e, finalmente, o terceiro grupo (grupo 3), de progressão mais lenta, teve o início da doença após os 6 anos. Assim, a maioria dos pacientes inseriu-se no grupo clássico (6 pacientes, correspondendo a 46, 1%). Apenas dois pacientes constituíram o grupo 1 (15,4% - pacientes 7 e 9), e cinco pacientes o grupo 3 (38,4% - pacientes 4, 8, 10, 11 e 13). A média de idade de início dos sintomas foi de 11 anos (desvio padrão de +/- 10,5), sendo o mais precoce de início com 1 ano e 6 meses e o mais tardio com 40 anos.

Quadro 3 – Dados Epidemiológicos de pacientes com Doença da Substância Branca
Evanescente

Paciente	Sexo	Raça	Idade atual (anos)	Idade início (anos)
1	F	B	12	3
2	M	B	27	4
3	F	B	29	4
4	F	B	47	18
5	M	B	32	6
6	F	B	22	7
7	M	B	21	1.5

8	M	B	21	10
9	M	B	11	2
10	F	B	30	16
11	F	B	47	40
12	F	B	Óbito (23 anos)	7
13	F	B	31	15

Legenda: F (Feminino), M (Masculino), B (Branco)

Os principais sinais e sintomas ao exame físico foram pormenorizados na Figura 1, sendo os mais frequentes ataxia (100%), espasticidade de membros superiores e inferiores (84,6% - 11 pacientes), crises epiléticas (69,2% - 9 pacientes), cefaléia (53,8% - 7 pacientes) e vômitos (46,1% - 6 pacientes). Falência ovariana precoce foi observada em 25% (2 pacientes) do sexo feminino, sendo que em outras duas havia irregularidade menstrual. Outros sinais e sintomas menos frequentes, mas presentes em até dois pacientes, foram descritos no Quadro 4.

Antecedente de trauma ou infecção como desencadeante da doença estava presente no histórico de 38,4% (5) dos pacientes e mais da metade (61,5% - 8 pacientes) apresentou episódios de deterioração clínica também por esses processos. Foi relatado em prontuário médico de um dos pacientes declínio clínico após banho de piscina. Esses episódios se caracterizaram por vômitos em 75% e coma em 37,5%, além do surgimento ou acentuação de um déficit neurológico.

A maioria os pacientes (92,3% - 12 pacientes) apresentou evolução clínica desfavorável, com declínio neurológico rápido e progressivo, estando restritos ao leito ou à cadeira de rodas, com exceção de um paciente, com 21 anos atualmente, com curso mais indolente e início das manifestações clínicas aos 10 anos. Esse paciente tinha sintomas leves de ataxia, dismetria e disartria, com cognição preservada, sem relato de episódios de deterioração, traumas ou processos infecciosos frequentes. Todos os pacientes permaneceram em seguimento clínico-radiológico até o final deste estudo, com exceção de um óbito em decorrência de complicações infecciosas.

Figura 1 – Principais Sinais e Sintomas em pacientes com Doença da Substância Branca
Evanescente

Quadro 4 – Sinais e Sintomas menos frequentes em pacientes com Doença da Substância
Branca Evanesciente

Falência ovariana precoce
Sintomas psiquiátricos
Colelitíase
Atrofia óptica com redução da acuidade visual
Litíase renal
Cifoescoliose

Em relação às características moleculares e genéticas, todos os pacientes apresentaram mutações no mesmo gene, o *EIF2B5*. Observou-se grande variabilidade de mutações, detalhada no Quadro 5, sendo a mais prevalente a c.338G>A / p.Arg113His, presente em sete dos pacientes (53,8%), 64,2% delas em heterozigose (quatro pacientes) e 42,8% em homozigose (três pacientes).

Quadro 5 – Gene e Mutações em Pacientes com Doença da Substância branca Evanesciente

Paciente	Mutação (DNA)	Alteração Aminoácido	Gene
1	338G>A/944G>A	Arg113His;Arg315His	<i>EIF2B5</i>
2	161G>C/943C>T	Arg54Pro;Arg315Cys	<i>EIF2B5</i>
3	161G>C/943C>T	Arg54Pro;Arg315Cys	<i>EIF2B5</i>
4	338G>A/1051G>A	Arg113His;Gly351Ser	<i>EIF2B5</i>
5	338G>A/338G>A	Arg113His;Arg113His	<i>EIF2B5</i>
6	338G>A/338G>A	Arg113His;Arg113His	<i>EIF2B5</i>
7	338G>A/944G>A	Arg113His;Arg315His	<i>EIF2B5</i>
8	338G>A/944G>A	Arg113His;Arg315His	<i>EIF2B5</i>
9	330G>A/407G>A	Arg109His;Arg207His	<i>EIF2B5</i>
10	395G>C/943C>T	Gly132Ala;Arg315His	<i>EIF2B5</i>
11	338G>A/338G>A	Arg113His;Arg113His	<i>EIF2B5</i>
12	338G>A/896G>A	Arg113His;Arg299His	<i>EIF2B5</i>
13	338G>A/338G>A	Arg113His;Arg113His	<i>EIF2B5</i>

Quanto às alterações demonstradas nos exames de RM do encéfalo, todos apresentaram hiperssinal nas sequências ponderadas em T2 da substância branca profunda e periventricular, acometendo todos os lobos cerebrais (Fig.2). A substância branca subcortical também apresentou alterações em 100% dos pacientes, porém em menor grau de extensão, poupando o lobo occipital nos exames iniciais de 3 pacientes (23,1%) (Fig.3). Degeneração cística da substância branca estava presente em todos os pacientes, com predomínio fronto-parietal (84,6% - 11 pacientes) (Fig.2), sendo os lobos temporal e occipital menos acometidos nos exames iniciais (69,2 e 84,6%, correspondendo a 9 e 11 pacientes, respectivamente). Dos

pacientes sem acometimento inicial do lobo temporal, 50% dos que tiveram exames de seguimento apresentaram progressão das áreas de degeneração cística para essa região (Fig.9). Distribuição difusa das alterações da substância branca, sem região preferencial, foi vista em apenas um paciente.

Fig.2 Imagens de Ressonância Magnética em pacientes com Doença da Substância Branca Evanesccente.

Cortes axiais ponderados em T2 (A e B) e duplo *Inversion Recovery* (IR) (C e D) do paciente número 2, mostrando o hipersinal difuso, confluyente, bilateral e simétrico acometendo a substância branca profunda e periventricular. Há áreas de isosinal ao liquor de permeio em C e D, representando degeneração cística (setas).

Fig. 3 Imagens de Ressonância Magnética em pacientes com Doença da Substância Branca Evanescente.

Cortes axiais FLAIR (A) e T2 (B) do paciente número 7, mostrando acometimento em menor grau da região temporo-occipital, no caso em questão apenas com hiperintensidade de sinal, sem degeneração cística, além de discreta preservação da substância branca subcortical.

Acometimento do corpo caloso esteve presente em todos os exames, representado por alteração de sinal e atrofia. Na RM inicial, 5 (38,4%) pacientes já apresentaram hiperssinal T2 difuso e 7 (53,8%) mostraram acometimento da margem interna. Em relação à degeneração cística nessa estrutura, 61,5% (8 pacientes) já apresentava essa característica na primeira imagem, sendo que nos exames controle 2 outros pacientes apresentaram essa forma de evolução, totalizando 76,9% - 10 pacientes (Fig. 4).

Fig. 4 Imagens de Ressonância Magnética em pacientes com Doença da Substância Branca Evanescente.

Cortes sagital T1 (A) exame inicial do paciente número 7 com início precoce da doença e sagital FLAIR (B) após 10 anos, mostrando evolução do acometimento do corpo caloso, com marcada atrofia, hiperintensidade de sinal da região interna e degeneração cística (seta). Cortes sagitais FLAIR (C e D) evidenciando atrofia, hiperintensidade de sinal da margem interna do corpo caloso e degeneração cística no esplênio, um sendo no paciente número 11, com início tardio do quadro, 40 anos (C) e o outro no paciente número 1, de nove anos com início precoce do quadro, aos três anos (D).

O padrão ‘stripe-like’ descrito nas sequências sagitais ponderadas em T1, que demonstra um aspecto listrado em decorrência de substância branca acometida, com áreas preservadas perivasculares de permeio, foi visto em todos os pacientes (Fig.5).

Fig.5 Imagens de Ressonância Magnética em pacientes com Doença da Substância Branca Evanesciente.

Cortes sagitais FLAIR (A) e T1 (B) do paciente número 2, evidenciando hipersinal T2 difuso da substância branca (A), com áreas de isosinal ao liquor (degeneração cística), com predomínio frontoparietal. O padrão ‘stripe like’, que representa áreas lineares preservadas em meio à substância branca acometida, não é específico da doença, mas foi encontrado em todos os casos (A e B).

Quanto ao acometimento de estruturas da fossa posterior, hiperssinal T2 da substância branca foi evidenciado em todos os pacientes, sendo que um deles inclusive apresentou nos exames de seguimento redução dessa característica. O hipossinal T2 no núcleo denteado também foi visto em todos os pacientes. Atrofia cerebelar estava presente já em 46,1% dos exames iniciais (6 pacientes), sendo que nos exames controles 4 pacientes evoluíram com essa característica, totalizando 76,9% (10 pacientes). Nenhum dos pacientes apresentou degeneração cística no cerebelo (Fig.6).

Na região do tronco cerebral, 38,4% dos pacientes (5) já apresentavam atrofia no primeiro exame. No decorrer do seguimento, outros 3 pacientes passaram a ter essa alteração, totalizando 61,5% (8 pacientes). Hiperssinal T2 dos tratos centrais do tegmento pontino estava presente em 69,2% (9) dos pacientes nas imagens iniciais, sendo que mais um passou a apresentar nos controles evolutivos (Fig.6).

Fig.6 Imagens de Ressonância Magnética de pacientes com Doença da Substância Branca Evanescete

Cortes axiais ponderados em T2 dos pacientes 8 (imagem A e B) e 7 (imagem C), evidenciando hiperintensidade de sinal do tronco cerebral (região anterior da ponte - setas em A) e da substância branca cerebelar bilateralmente (* em B e C). Também se nota hipointensidade de sinal dos núcleos denteados (setas em C). Não há degeneração cística nas estruturas da fossa posterior.

Em nenhum dos pacientes foram evidenciadas áreas de restrição das moléculas de água nas sequências de difusão; pelo contrário, as áreas de degeneração cística apresentaram facilitação da difusão. Realce após a injeção do meio de contraste paramagnético também não foi visualizado nos exames de RM (Fig.7).

Fig.7 Imagens de Ressonância Magnética em pacientes com Doença da Substância Branca Evanescete.

Cortes axiais DWI e Mapa de ADC (A e B) e T1 pós-contraste (C) da paciente número 1, evidenciando ausência de restrição à difusão e ausência de realce nas áreas de substância branca acometidas.

Em relação à atrofia cerebral, segundo a escala GCA, a maioria dos pacientes (11 - 84,6%) apresentou grau 1 ou 2, sendo que em 3 (23,0%) pacientes foi observada progressão da atrofia, caracterizada notadamente por acentuação dos sulcos da alta convexidade e dilatação ventricular, sem colabamento do parênquima (Fig.8 e 9).

Fig. 8 Imagens de Ressonância Magnética em pacientes com Doença da Substância Branca Evanescente.

Cortes axiais T2 (A e C) e FLAIR (B) com hiperintensidade de sinal difuso da substância branca profunda e periventricular no exame inicial da abertura do quadro aos quatro anos do paciente número 3. Cortes axiais T2 (D e F) e duplo IR (E) após 10 anos de evolução, com progressão das áreas císticas e da atrofia, caracterizada por dilatação ventricular e proeminência dos sulcos, porém, sem colabamento do parênquima.

Fig.9 Imagens de Ressonância Magnética em pacientes com Doença da Substância Branca Evanesccente.

Cortes de sequências FLAIR axiais (A e B) e sagital (C) do exame inicial do paciente número 10, e axiais (D e E) e sagital (F) duplo IR após 10 anos de evolução evidenciando progressão das áreas císticas, notadamente na região frontal (*em D), mas também temporal (setas em E). Houve, ainda, acentuada progressão da atrofia encefálica (comparativo C e F)

Outras alterações da RM não relacionadas diretamente à substância branca, também, foram evidenciadas, tais como alteração de sinal dos globos pálidos e tálamo, e atrofia dos nervos ópticos (Fig.10). Todos os pacientes apresentaram hipossinal T2 dos globos pálidos, sendo que em 3 deles (23,0%) também evidenciou-se hipossinal nos tálamos. Atrofia dos nervos ópticos foi vista em 6 pacientes (46,1%).

Fig. 10. Imagens de Ressonância Magnética em pacientes com Doença da Substância Branca Evanesciente.

Corte coronal FLAIR (A) do paciente número 3, mostrando atrofia do quiasma e nervos ópticos (*). Cortes axiais T2 (B e C) do paciente número 11, evidenciando a acentuação da hipointensidade de sinal T2 dos globos pálidos e também dos tálamos (setas).

Em relação às sequências funcionais, havia disponível para análise a espectroscopia de prótons por RM em 5 pacientes (38,4%), com tempo de repetição (TR) de 2000ms e tempo de eco (TE) longo de 288 ms, com volume de interesse (VOI) medindo 4 x 6 x 2 cm, posicionado no giro do cíngulo. Todos os casos apresentaram redução dos níveis de N-acetil-aspartato (NAA) em relação à creatina, e pico de lactato (Fig.11). Em um paciente foi evidenciado discreto aumento de colina.

Fig.11. Imagens de exame de espectroscopia de prótons por Ressonância Magnética em paciente com Doença da Substância Branca Evanesciente

Parâmetros da espectroscopia: Volume de interesse (VOI) posicionado no giro do cíngulo, tempo de repetição (TR) de 2000ms e tempo de eco (TE) longo (288 ms). Redução da relação entre N-acetil-aspartato e creatina (NAA/Cr) e pico de lactato no exame do paciente número 2.

7. DISCUSSÃO

A casuística deste estudo é composta por 13 indivíduos portadores da Doença da Substância Branca Evanescente, de 11 famílias brasileiras sem parentesco e sem relato de consanguinidade entre os genitores, com descrição ampla de suas características clínicas, moleculares e de imagem por RM de encéfalo, o que o torna representativo do espectro dessa doença em nossa população. De acordo com pesquisa realizada no banco de dados do PubMed, este estudo tem a maior casuística já relatada entre famílias brasileiras. Nessa base de dados encontram-se apenas dois estudos nacionais, um deles composto por 4 casos de início da doença na infância, com diagnóstico baseado na clínica e exames de imagem, sem teste genético (Rosemberg *et al.*, 2002), e o outro que descreve um caso com diagnóstico por análise molecular (Fontenelle *et al.*, 2008).^{22,24} Há ainda disponível por via eletrônica, fora da base do PubMed, uma dissertação de mestrado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), que caracteriza 10 casos da doença com diagnóstico clínico e por imagem, em idades variadas de início de apresentação do quadro (Souza *et al.*, 2005).⁵

Em relação às características epidemiológicas da amostra estudada, embora de etnia miscigenada, é concordante com alguns dados da literatura que sugerem o predomínio dessa doença na população caucasiana.¹⁰ No estudo de Rosemberg *et al.* (2002), em casuística brasileira, apenas um dos pacientes era afrodescendente.²⁴

Quanto ao gênero, a maioria dos pacientes era do sexo feminino (61,5%). Na literatura ainda não está bem estabelecida uma preferência por gênero, mas há indícios de diferença apenas nos subgrupos de início tardio (após os 16 anos).²⁸ Em um estudo francês, em que foram analisados 24 pacientes com início tardio dos sintomas, também foi encontrado esse predomínio (79% do sexo feminino).²⁹ Apenas 3 pacientes de nossa coorte tiveram início dos sintomas após os 16 anos, no entanto, todas do sexo feminino. Nos estudos brasileiros, Souza *et al.* (2005) observaram predomínio masculino (60%), sendo que a maioria dos pacientes teve início do quadro no período clássico, entre 2 e 6 anos. Por outro lado, e Rosemberg *et al.* (2002), relataram pacientes com início precoce dos sintomas na infância, sendo 3 (75,0%) deles do sexo feminino.^{5,24} Alguns autores sugerem diferenças entre homens e mulheres em relação aos oligodendrócitos e à mielina, o que poderia explicar a maior suscetibilidade no sexo feminino para mutações no gene *EIF2B*, porém, ainda não há subsídios suficientes que comprovem essa teoria.²⁸

Classicamente, o início da doença se dá entre 2 e 6 anos^{13,15}, o que foi observado também neste estudo, sendo que a manifestação mais precoce ocorreu em paciente com um ano e seis meses, e a mais tardia aos 40 anos. Ressalta-se que na maioria dos pacientes a idade de apresentação dos sintomas ocorreu até os 6 anos, coincidindo com o grupo clássico

descrito por Fogli *et al.* (2006).¹⁹ Na casuística de Souza *et al.* (2005), o paciente com quadro mais tardio teve início aos 10 anos.⁵ Casos na literatura já foram relatados com manifestação da doença entre 60 e 62 anos, provenientes de famílias francesa e chinesa.^{29,30}

Em relação ao quadro clínico, sabe-se que os sinais e sintomas e sua gravidade correlacionam-se com a idade de início da doença.^{15,19} Classicamente, têm-se ataxia e espasticidade dos membros superiores e inferiores como sinais neurológicos principais no grupo de início na infância; epilepsia aparece na maioria dos pacientes na evolução da doença.^{15,20} Esses sinais foram bem caracterizados em nosso estudo, que tem a maioria dos pacientes com início do quadro na infância, na faixa clássica dos 2 aos 6 anos. Todos tiveram desfecho desfavorável, estando restrito à cadeira de rodas ou ao leito, e inclusive ocorreu um óbito nesse grupo de pacientes, decorrente de complicações infecciosas (paciente 12) aos 23 anos, após 17 anos de doença.

Nos pacientes com início mais tardio, a evolução é mais lenta e a apresentação clínica é constituída de epilepsia, cefaléia e sintomas psiquiátricos, além do quadro de ataxia. Naqueles com início precoce, abaixo dos 2 anos, é relatada progressão mais rápida e quadro clínico mais agressivo, sendo diferenciados ainda dois subgrupos nessa categoria, um com início antenatal, e outro com início por volta dos 3 meses. O primeiro apresenta quadro clínico muito grave e rapidamente progressivo, caracterizado por redução dos movimentos fetais, oligâmnio e microcefalia, e segundo a divisão proposta por Fogli *et al.*, esse compreenderia ao grupo 0.^{19,31} O segundo subgrupo também tem evolução rápida e grave, sendo característico das populações de grupos indígenas do Canadá (*Cree* e *Chippewayan*).^{15,20} Não tivemos pacientes com tais apresentações em nossa coorte. Dois de nossos pacientes apresentaram início precoce, antes dos 2 anos de idade, ambos com progressão rápida do quadro, tendo em comum a presença bem marcada de episódio de trauma como desencadeante. Vale ressaltar também que esses pacientes apresentaram vários episódios de deterioração clínica durante o seguimento, desencadeados por trauma ou infecção. Esses episódios foram caracterizados por rebaixamento do nível de consciência e vômitos, evoluindo com grave alteração neurológica e desfecho desfavorável, necessitando um deles de cadeira de rodas, e o outro restrito ao leito.

Em relação ao grupo com início mais tardio, após os 6 anos de idade, composto por 5 pacientes, observou-se que 4 deles apresentaram desfecho semelhante aos dos demais grupos, estando restrito ao leito ou à cadeira de rodas, com total dependência para as atividades

diárias, apresentando significativa progressão do quadro neurológico já nos primeiros 2 anos do início da doença. A evolução relativamente rápida e o desfecho ruim desses pacientes estão de acordo com outros estudos para esse grupo etário, que teoricamente teria progressão mais lenta. O estudo de Labauge *et al.* (2009), em casuística de 15 pacientes com início da doença na fase adulta (acima de 16 anos), mostrou que mesmo para esse grupo a doença da substância branca evanescente é grave, com óbito em 12,5% dos casos, com a maioria evoluindo para uma condição restrita ao leito, e cerca da metade com declínio cognitivo após uma média de 11 anos de seguimento.²⁸ Em relação aos sintomas mais prevalentes nesse grupo de pacientes, encontramos semelhança ao que já foi relatado em outros trabalhos,^{10,15,28,32} tendo a maioria cefaléia (3 pacientes), 2 deles crises convulsivas, e 1 apresentando sintomas psiquiátricos, além dos demais sintomas neurológicos clássicos. Apenas um paciente, pertencente ao grupo de início mais tardio, ainda apresenta boa evolução clínica (paciente 8), com cognitivo e funções motoras preservadas. Ele apresentou início do quadro aos 10 anos, e atualmente com 21 anos apresenta apenas grau discreto de ataxia, dismetria e disartria, sendo independente para as atividades diárias e, inclusive, tendo concluído curso de gastronomia. Esse paciente não tem relatos de episódios de deterioração relacionados a trauma ou infecção.

Há referências de que as habilidades cognitivas são geralmente preservadas ou afetadas em grau leve^{15,28}. Em nossa casuística, a maioria dos pacientes (53,8%) apresentou algum declínio dessa capacidade no decorrer da história natural da doença, notadamente no grupo com início após os 6 anos (4 dos 5 pacientes desse grupo) e em metade dos pacientes do grupo clássico (3 de 6 pacientes). No estudo de Souza *et al.* (2005), todos os pacientes apresentaram ao menos comprometimento leve das funções cognitivas.⁵

Muitas mulheres apresentam um quadro misto de leucoencefalopatia e amenorreia primária ou falência ovariana prematura, uma condição denominada de ovarioleucodistrofia. O quadro hormonal inclusive pode preceder o declínio neurológico.^{15,23} Em nosso trabalho, foi observado esse fenótipo em 50% (4 pacientes) do sexo feminino, sendo que duas apresentaram menopausa precoce, e outras duas irregularidade menstrual, e em todos os casos essa característica surgiu após o início do quadro neurológico. As outras pacientes não apresentaram relatos de alteração da função ovariana, sendo que inclusive uma delas (paciente 6) tornou-se gestante durante o seguimento clínico, aos 18 anos, tendo uma filha do sexo feminino não acometida pela doença.

Com relação aos fatores desencadeantes da doença, encontra-se na literatura a clássica associação com trauma (mesmo em grau leve), processos infecciosos e até mesmo susto.^{11,13,15} Em nosso grupo de pacientes, antecedente de trauma ou infecção como gatilho da abertura do quadro estava presente em 38,4% (5) dos pacientes e mais da metade (61,5%) apresentou episódios de deterioração clínica também por esses processos na evolução do quadro. Esses episódios se caracterizaram na maioria das vezes por vômitos (75%) e coma (37,5%), além do surgimento ou acentuação de um déficit neurológico em todos os casos, características em concordância com os relatos bem estabelecidos da literatura.¹⁵ Ainda não descrita como gatilho do início dos sintomas, neste estudo um dos pacientes (número 9) apresentou declínio clínico (caracterizado por perda da capacidade de deambular) após banho de piscina, sem recuperação da marcha após esse episódio, com regressão para a fase de ‘engatinhar’, constituindo-se em nova associação.

A doença da Substância Branca Evanesciente tem base genética de transmissão autossômica recessiva. Neste estudo não foi evidenciado parentesco ou consanguinidade entre os genitores dos pacientes avaliados. Esse fenômeno em uma doença rara de padrão autossômico recessivo é inusitado, porém, já foi descrito no caso da doença da substância branca evanescente, sugerindo que mutações mais graves anulam completamente a função de uma das subunidades da proteína EIF2B, tornando-as inviáveis no período embrionário, e assim incompatíveis com a vida. Nos demais trabalhos brasileiros, a ocorrência de consanguinidade foi baixa, sendo relatada em apenas um paciente da casuística de Souza *et al.* e um outro paciente no estudo de Rosenberg *et al.*^{5,24}

Todos os pacientes deste estudo apresentaram mutação no gene *EIF2B5*, em concordância com sua maior prevalência também em outras populações.^{10,12,15,20} Em comparação com outros estudos brasileiros, esta é a primeira casuística na qual todos os pacientes possuem diagnóstico molecular, além do diagnóstico clínico e por imagem.

Nesta casuística, nove mutações diferentes foram observadas no gene *EIF2B5*, todas do tipo *missense* (mutações pontuais com troca de apenas um nucleotídeo). A mutação mais encontrada na literatura para esse gene é a 338G>A, que resulta na alteração de aminoácidos p.Arg113His (ou seja, o aminoácido arginina na posição 113 é trocado pela histidina), ocorrendo em 60% dos pacientes, sendo em heterozigose em 68% deles e em homozigose em 32%.^{19,33} Esta casuística foi concordante com a literatura, com quase 70% dos pacientes (9) com a mutação 338G>A (p.Arg113His), sendo 56% deles (5 pacientes) em heterozigose e

44% na forma homozigota (4 pacientes). Quando em heterozigose, a outra mutação associada mais frequente foi a 944G>A (p.Arg315His), presente em 3 dos 5 pacientes heterozigotos.

Na literatura, identifica-se certa correlação genotípica e fenotípica em pacientes com doença da Substancia Branca Evanescente. Algumas mutações estão consistentemente, mas não invariavelmente, relacionadas a fenótipos mais leves ou mais agressivos. Pode-se citar a mutação p.Arg113His no gene *EIF2B5*, que em homozigose é quase sempre associada com início tardio dos sintomas e progressão lenta. Porém, há relatos de início infantil em homozigotos para essa mutação.^{15,32} Em nossa casuística 4 indivíduos (pacientes de números 5, 6, 11 e 13) eram homozigotos para p.Arg113His, dois deles irmãos (números 5 e 6). Os pacientes que eram irmãos abriram o quadro clínico por volta dos 6 anos de idade, sendo que os outros dois apresentaram sintomas aos 15 e aos 40 anos, sendo esse último o paciente com início mais tardio da casuística. Todos apresentaram progressão relativamente mais lenta do quadro, inclusive a paciente de número 6 tornando-se gestante aos 18 anos.

A mutação 1051G>A (p.Gly351Ser), observada na paciente de número 4, ainda não foi descrita na literatura até o momento como relacionada à doença da Substância Branca Evanescente, sendo até então considerada polimorfismo benigno. Nesta paciente, apresentou-se em heterozigose, associada com a mutação 338G>A. A paciente afetada por esse conjunto de alterações genéticas apresentou início tardio do quadro, aos 18 anos, progressão mais lenta dos sintomas neurológicos, mas com falência ovariana precoce.

Nos dois pares de irmãos (pacientes de números 2 e 3, 5 e 6) que apresentaram as mesmas mutações, houve concordância entre os fenótipos, em relação à idade, evolução e desfecho clínico, bem como quanto às características de imagem. Esse fato ainda apresenta controvérsias na literatura. Van der Knaap *et al.* (1998) relataram disparidades na apresentação fenotípica entre indivíduos da mesma família, enquanto Fogli *et al.* (2004), evidenciaram fenótipos de gravidade semelhante em indivíduos da mesma família,^{9,34} sendo que o mesmo ocorreu neste estudo.

O desfecho clínico desfavorável da doença foi encontrado na maioria dos pacientes, em 12 dos 13 analisados, mesmo naqueles com relato de evolução mais insidiosa do quadro. Apenas um indivíduo apresentou evolução favorável, mesmo com 11 anos de evolução clínica, mantendo relativa preservação das funções motora e cognitiva, com sinais e sintomas em grau leve. Este paciente (número 8) é heterozigoto para as seguintes mutações: c.338G>A / p.Arg113His e c.944G>A / p.Arg315His.

Paradoxalmente, há outros dois pacientes (números 1 e 7) exatamente com as mesmas mutações do paciente de número 8, com início do quadro na infância (aos 3 anos e 1 ano e meio, respectivamente), que evoluíram para dependência nas atividades diárias e ficaram restritos à cadeira de rodas em 6 a 10 anos de evolução, apenas um deles com a função cognitiva ainda preservada. Assim, observa-se que há muitas variações fenotípicas entre indivíduos portando a mesma mutação, o que pode significar que fatores ambientais e até mesmo outros fatores genéticos também influenciem a expressão final do fenótipo.¹⁵

Em relação ao fenótipo ovarioleucodistrofia, duas pacientes (números 12 e 3) desenvolveram essa característica durante o curso clínico da doença. Na literatura, a mutação mais relacionada a essa variante coincide com a mais comum encontrada em pacientes com leucodistrofia isolada – c.338G>A / p.Arg113His.³¹ Neste estudo, essa mutação estava presente em heterozigose em uma das paciente (número 12 - 338G>A/896G>A; pArg113His/Arg299His) e em homozigose em uma outra paciente (número 13) com irregularidade menstrual, sem caracterizar falência ovariana. As outras pacientes que apresentaram falência ovariana e irregularidade menstrual foram as de números 3 e 10, respectivamente, apresentando outras mutações diversas.

Com relação às características de imagem de RM de encéfalo, todos os pacientes deste estudo preencheram os critérios diagnósticos propostos em 2006 por van der Knaap *et al.*¹⁵ (tabela 1), que definiram as características típicas dessa leucodistrofia: acometimento difuso de quase toda a substância branca cerebral, inicialmente com preferência periventricular e profunda, porém, posteriormente, estendendo-se para as regiões subcorticais, com degeneração cística e substituição da mesma por líquido.^{13,15,26} Além da confirmação pelo quadro clínico e pela imagem de RM, todos os pacientes desta casuística possuem diagnóstico molecular definido.

Nesta casuística, o sinal de imagem conhecido como ‘stripe-like’, que corresponde a faixas de parênquima normal em meio à substância branca acometida, melhor visualizado nos cortes sagitais das sequências ponderadas em T1 e T2 FLAIR, foi identificado em todos os pacientes. Esse sinal expressa desmielinização com preservação da substância branca perivascular, porém, não é específico da doença da Substância Branca Evanescente, sendo encontrado também em outras leucodistrofias, tais como leucodistrofia metacromática e doença de Pelizaeus-Merzbacher.³⁵

Em relação às áreas predominantemente afetadas da substância branca, a maioria apresentou predomínio frontoparietal, tanto do hiperssinal T2, quanto da degeneração cística, com relativa preservação dos lobos temporal e occipital, corroborando outros estudos.^{13,15}

A substância branca infratentorial também foi acometida na maioria dos pacientes. Todos eles apresentaram hiperintensidade de sinal T2 na substância branca cerebelar, e a maioria (quase 70%) também mostrou acometimento da substância branca no tronco cerebral, mais especificamente no tegumento pontino. Não houve degeneração cística da substância branca infratentorial. Todas essas características também estão em concordância com o padrão de imagem típico descrito na literatura.^{13,15}

Em relação a outros achados de imagem já relatados, destacamos três que foram observados em alguns de nossos pacientes: acentuação do hiposinal T2 dos globos pálidos (100% dos casos), hiposinal T2 dos tálamos (cerca de 23%), ambos indicando deposição de ferro nessas estruturas, e também atrofia óptica, esse último achado presente em quase metade dos nossos pacientes^{13,15,22}

Quanto às características nas sequências ponderadas em T1 pós-contraste e de difusibilidade, em nenhum de nossos pacientes foi encontrado realce pelo agente paramagnético e todos eles apresentaram facilitação à movimentação das moléculas de água nas sequências de difusão, refletindo a rarefação e degeneração cística da substância branca. Esses achados estão em acordo com os dados de literatura, em que não há relatos de realce ou restrição das moléculas de água difusão nas áreas acometidas.^{15,36}

Todos os pacientes nas imagens de abertura do quadro já apresentavam comprometimento extenso e difuso da substância branca. O hipersinal T2 também apresentou esse padrão extenso e difuso independente da idade de início da doença. Esses achados confirmam as descrições prévias das características da doença da Substância Branca Evanesciente.^{13,15,19} Apesar disso, houve certa correlação clínico-radiológica em alguns aspectos. Por exemplo, todos os pacientes que tiveram seguimento radiológico (2 ou mais estudos de imagem por RM de encéfalo) mostraram progressão das lesões, caracterizadas por maior extensão do acometimento da substância branca, tanto do hipersinal T2 quanto dos focos de degeneração cística, nas topografias supra e infratentoriais, aumento da atrofia cerebral, sem colabamento do parênquima e acentuação do hipossinal T2 dos tálamos e globos pálidos.

Concomitantemente, o quadro clínico também evoluiu com deterioração neurológica progressiva. Ressalta-se ainda a progressão de imagem relacionada ao perfil clínico. As áreas de transformação cística mostraram-se mais extensas e apresentaram progressão mais rápida

nos pacientes de início precoce da doença, ao contrário dos pacientes com início na infância mais tardia / idade adulta, em que a progressão em imagem acompanha a evolução clínica, sendo ambas mais lentas. Porém, em relação ao desfecho clínico, todos foram desfavoráveis, independente da idade e da progressão da imagem, exceto em relação ao paciente de número 8, que apresentou o melhor desfecho entre todos. Este paciente é também o mais preservado do ponto de vista de imagem, tendo menor acometimento por áreas císticas e pela atrofia, embora tenha existido progressão dessas características no intervalo de 6 anos de seguimento. Todos esses dados corroboram os achados já relatados previamente por outros autores da evolução da doença da mielina evanescente.^{15,28,37}

Na ocasião do primeiro estudo de imagem, todos os pacientes já apresentavam sintomas neurológicos em decorrência da doença. Na literatura, alguns estudos analisaram a imagem de pacientes pré-sintomáticos na tentativa de encontrar marcadores que pudessem auxiliar no diagnóstico precoce, principalmente nos casos que ainda não preenchem os critérios clássicos propostos por van der Knaap *et al.*¹⁵ Van der Lei *et al.* (2012) evidenciaram que mesmo nos estágios assintomáticos a RM de encéfalo mostra anormalidades extensas, porém, o padrão não é tão difuso inicialmente. Nesse caso, o acometimento interno do corpo caloso estava presente em todos os pacientes analisados, sendo assim de auxílio em situações duvidosas e que ainda não fecham todos os critérios tradicionais de imagem.³⁷ Neste estudo, não foi possível fazer a análise de pacientes pré-sintomáticos, uma vez que todos já apresentavam sintomas no primeiro exame. Porém, observou-se o acometimento do corpo caloso em 100% dos pacientes, em alguns já com envolvimento difuso dessa estrutura, porém na maioria deles (7 pacientes) primeiramente a margem interna estava acometida, com posterior evolução para o acometimento difuso (2 pacientes). Esses achados de certa forma favorecem a hipótese de van der Lei *et al.*³⁷, mostrando que a margem interna do corpo caloso pode mesmo ser a primeira parte acometida dessa estrutura.

Em relação às sequências funcionais, cinco pacientes tiveram estudo de espectroscopia de prótons por ressonância magnética com achados semelhantes aos relatados por outros autores. Foram observados redução dos índices de NAA em relação à creatina e pico de lactato, alterações indicativas do desaparecimento da substância branca e sua substituição por líquido.^{1,13,15} Em um paciente foi observado aumento relativo da colina, o que também já foi relatado na literatura e que, no contexto de doenças desmielinizantes, pode estar relacionado a dano ou perda axonal, astrogliose ou acúmulo de produtos de degradação da mielina.¹

8. CONCLUSÃO

O presente trabalho possui um dos maiores grupos de pacientes de famílias brasileiras que possuem diagnóstico por imagem e por testes genéticos de doença da Substância Branca Evanesciente, correlacionando achados clínicos, moleculares e radiológicos, sendo assim muito representativo do espectro dessa leucodistrofia nessa população.

Entre os dados epidemiológicos, ressalta-se predomínio da doença no sexo feminino, raça branca e início do quadro na faixa etária até 6 anos. Clinicamente, em concordância com a literatura, destacam-se como principais sinais e sintomas ataxia, espasticidade de membros e crises convulsivas, assim como ovarioleucodistrofia, com deterioração clínica por trauma ou infecção, com desfecho clínico geralmente desfavorável.

Em relação ao aspecto molecular, os pacientes tiveram em comum mutações no mesmo gene, o *EIF2B5*, com destaque para a mutação 338G>A, à semelhança do que é relatado em outras populações. Certa correlação entre genótipo e fenótipo foi encontrada, entretanto, não de forma absoluta.

Quanto às características de imagem, evidenciou-se que a doença da Substância Branca Evanesciente associa-se a lesões típicas que acometem a substância branca profunda e periventricular, mais tardiamente, também, estendendo-se para a região subcortical, com degeneração cística, demonstrado pelo exame de RM de encéfalo, reconhecido como importante ferramenta diagnóstica para a doença. Outras características menos específicas estavam presentes em nossa coorte, tais como atrofia óptica e hipossinal T2 dos tálamos e globos pálidos. Poucos pacientes tiveram estudo funcional de espectroscopia de prótons, que evidenciou achados concordantes com desmielinização e substituição da mielina por liquor, característica principal dessa leucodistrofia.

Assim, conclui-se que a doença da Substância Branca Evanesciente, embora multifacetada do ponto de vista clínico e genético, tem características bem descritas e estabelecidas na literatura, que também são reconhecidas nos pacientes de famílias brasileiras. A RM de encéfalo é primordial para o diagnóstico, seguimento e triagem de testes moleculares, por apresentar padrão de imagem típico e evolução ao longo do tempo que se correlaciona com a deterioração clínica.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. van der Voorn JP, *et al.* Childhood White Matter Disorders: Quantitative MR Imaging and Spectroscopy. *Radiology* 2006;241(2): 510-17.
2. Schiffmann R, van der Knaap MS. An MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. *Neurology*. 2009;72:750-59.
3. Vanderver A, *et al.* Case definition and classification of leukodystrophies and Leukoencephalopathies. *Mol Genet Metab*. 2015;114(4):494-500.
4. Parikh S, *et al.* A clinical approach to the diagnosis of patients with leukodystrophies and genetic leukoencephalopathies. *Mol Genet Metab*, .015;114(4): 501–15.
5. Souza MST, Kok F. Leucoencefalopatia com substancia branca evanescente. Dissertação Mestrado, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Neurologia. São Paulo 2005.
6. Eicke WJ. Polycystische umwandlung des marklagers mit progredientem verlauf. Atypische diff use sklerose? *Arch Psychiat Nervenkr*.1962; 203:599–602.
7. Hanefeld F, *et al.* Diffuse white matter disease in three children: an encephalopathy with unique features on magnetic resonance imaging and próton magnetic resonance spectroscopy. *Neuropediatrics*. 1993; 24: 244–48.
8. Schiffmann R, *et al.* Childhood ataxia with diff use central nervous system hypomyelination. *Ann Neurol*. 1994; 35: 331–40.
9. Van der Knaap MS, *et al.* Phenotypic variation in leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Neurology*. 1998; 51: 540–47.
10. Van der Knaap MS, *et al.* Mutations in each of the five subunits of translation initiation fator eIF2B can cause leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Ann Neurol*. 2002;51(2):264-270.
11. Leegwater PAJ, *et al.* The Gene for Leukoencephalopathy with Vanishing White Matter Is Located on Chromosome 3q27, *Am J Hum Genet*. 1999; 65:728–734.
12. Raini G , *et al.* Mutant eIF2B leads to impaired mitochondrial oxidative phosphorylation in Vanishing White Matter Disease. *Journal of Neurochemistry*. Accepted manuscript online: 17 March 2017.

13. van der Knaap MS, *et al.* A new leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Neurology*, 1997; 48(4):845-855.
14. Leegwater PAJ, Pronk JC, van der Knaap MS. Leukoencephalopathy with vanishing white matter: From magnetic resonance imaging pattern to five genes. *J Child Neurol*, 2003;18:639-45
15. van der Knaap MS, Pronk JC, Scheper GC. Vanishing white matter disease. *Lancet Neurol*, 2006; 5(5):413-423.
16. Dooves S, *et al.* Astrocytes are central in the pathomechanisms of vanishing white matter. *The Journal of Clinical Investigation* 2016;126(4):1512-24
17. Leegwater PAJ, *et al.* Subunits of the translation initiation factor eIF2B are mutant in leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Nat. Genet*, 2001;29(4):383-388.
18. La Piana R, *et al.* Adult-Onset Vanishing White Matter Disease Due to a Novel *EIF2B3* Mutation. *Arch Neurol*, 2012;69(6): 765–768.
19. Fogli A, Boespflug-Tanguy O. The large spectrum of eIF2B-related diseases. *Biochemical Society Transactions*. 2006;34:22-9
20. Bugiani M, *et al.* Leukoencephalopathy With Vanishing White Matter: A Review. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2010;69(10):987:96
21. Dooves S, *et al.* Astrocytes are central in the pathomechanisms of vanishing white matter. *The Journal of Clinical Investigation*, 2016;126(4):1512-24
22. Fontenelle LMC, *et al.* Atypical presentation of vanishing White matter disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008; 66(3-A):549-51.
23. Mathis S, *et al.* The ovarioleukodystrophy. *Clin Neurol Neurosurg*, 2008;110:1035-7
24. Rosenberg S, *et al.* Leukoencephalopathy with vanishing white matter: report of four cases from three unrelated Brazilian families. *Brain & Development*. 2002; 24:250-56.
25. Lauder JR, Dallara AM. Vanishing White Matter Disease with Macrocephaly. *AMSJR*. 2015; 1(2):138-143.

26. Cheon JE, *et al.* Childhood White Matter Disorders: Quantitative MR Imaging and Spectroscopy. *RadioGraphics*. 2002; 22:461–476.
27. Pasquier F, *et al.* Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scan with hemispheric infarcts. *Eur Neurol*. 1996;36:268–72.
28. Labauge P, *et al.* Natural history of adult-onset eIF2B-related disorders: a multicentric survey of 16 cases. *Brain*. 2009;132:2161–2169
29. Carra-Dalliere C, *et al.* Histoire naturelle des leucodystrophies avec mutation EIF2B : e´tude re'trospective multicentrique de 24 cas adultes. *Evueneurologique*. 2011;167:802-11
30. Ghezzi L, *et al.* A 66-year-old patient with vanishing white matter disease due to the p.ala87val eif2b3 mutation. *Neurology*. 2012; 79(13):2077-78
31. Van der Knaap MS, *et al.* eIF2B related disorders: antenatal onset and involvement of multiple organs. *Am J Hum Genet*. 2003; 73: 1199–207.
32. Van der Knaap MS, *et al.* Arg113His mutation in eIF2Bε as cause of leukoencephalopathy in adults. *Neurology*. 2004; 62: 1598–600.
33. Scali O, Di Perri C, Federico A. The spectrum of mutations for the diagnosis of vanishing white matter disease. *Neurol Sci*. 2006;27:271-77
34. Fogli A, *et al.* The effect of genotype on the natural history of eIF2B-related leukodystrophies. *Neurology*. 2004;62:1509-17
35. Cheon, *et al.* Leukodystrophy in Children: A Pictorial Review of MR Imaging Features, *Radiographics*. 2002;22(3):461-76
36. Patay Z. Diff usion-weighted MR imaging in leukodystrophies. *Eur Radio*. 2005; 15: 2284–303.
37. van der Lei HD, *et al.* Characteristics of Early MRI in Children and Adolescents with Vanishing White Matter. *Neuropediatrics*. 2012; 43(1):22-26.

ANEXO 1 – SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Ribeirão Preto 08 de agosto de 2016.

Ilma Sra.
Profa. Dra. Marcia Guimarães Villanova.
MD Presidente da Comissão de Ética em Pesquisa
do HC-FMRP-USP

Ref.: Projeto – “Doença da Substância Branca Evanesciente: caracterização por imagem, correlação clínica e molecular”

Prezada professora,

Venho através desta solicitar a dispensa de obtenção do “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)” para este projeto, por se tratar de processamento de dados de exames de imagem que incluem pacientes atendidos em anos anteriores, alguns há mais de cinco anos, sem continuidade do seu seguimento ambulatorial. Esperamos levantar dados de cerca de 13 pacientes, cujas imagens estão arquivadas nos servidores do Centro Ciências das Imagens e Física Médica (CCIFM), com diagnóstico confirmado de doença da substância branca evanescente.

Em nenhum momento será divulgada a identidade de qualquer paciente, sendo assim, preservado o sigilo pessoal destes. Desta forma, pelo fato deste projeto não implicar em nenhuma nova intervenção com o paciente e pela impossibilidade de contatarmos todos os envolvidos na amostra, solicitamos a dispensa do TCLE.

No aguardo das vossas considerações, agradecemos.

Atenciosamente,

Antonio Carlos dos Santos

Prof. Titular do Depto de Clínica Médica – Divisão de Radiologia
Centro de Ciências das Imagens e Física Médica