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

RODRIGO ASSAD DINIZ DA GAMA

**Dispersão temporal na análise eletrofisiológica dos pacientes
com Doença de Charcot-Marie-Tooth ligada ao X**

Ribeirão Preto

2019

RODRIGO ASSAD DINIZ DA GAMA

**Dispersão temporal na análise eletrofisiológica dos pacientes
com Doença de Charcot-Marie-Tooth ligada ao X**

Dissertação apresentada ao departamento de
Neurociências e Ciências do Comportamento
da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Neurologia

Área de Concentração: Neurologia e Neurofisiologia Clínica
Orientador: Prof. Dr. Wilson Marques Jr.

Ribeirão Preto

2019

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.

Diniz da Gama, Rodrigo Assad

Dispersão temporal na análise eletrofisiológica dos pacientes com Doença de Charcot-Marie-Tooth ligada ao X. Ribeirão Preto, 2019.

82 p. : il. ; 30 cm

Dissertação (Mestrado) apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP

Área de Concentração: Neurologia e Neurofisiologia Clínica.

Orientador: Marques Jr, Wilson.

1. Doença de Charcot-Marie-Tooth ligada ao X, 2. Dispersão Temporal, 3. Neurofisiologia, 4. Estudo de condução nervosa, 5. Neuropatias hereditárias

Rodrigo Assad Diniz da Gama

Dispersão temporal na análise eletrofisiológica dos pacientes com Doença de Charcot-Marie-Tooth ligada ao X

Dissertação apresentada ao departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Neurologia

Área de Concentração: Neurologia/Neurofisiologia Clínica

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora:

Prof Dr. _____ Instituição: _____

Conceito: _____ Assinatura: _____

Prof Dr. _____ Instituição: _____

Conceito: _____ Assinatura: _____

Prof Dr. _____ Instituição: _____

Conceito: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

À minha amada esposa Amanda, pelo eterno amor, companheirismo e suporte à mim e toda nossa família durante esta longa jornada. Sua existência é eternamente parte de minha alma.

Ao meu querido filho Pedro, cuja vinda à este mundo é demais de aguardada. Que este trabalho te inspire a conquistar através do suor tudo o que deseja, mantendo a generosidade e gratitude como pilares.

Aos meus amados pais Gisah e Paulo; a minha mãe pela vívida dedicação aos filhos e pelo amor maternal infindável, base e suporte indestrutíveis, que em muito fortaleceu meu desbravar mundo afora. Ao meu pai por ser referência infinita em tudo, e pela extrema admiração que tenho no seu tocar da vida que só se engrandece com o passar dos anos.

Ao meu querido irmão Daniel, pela parceria e disposição em ajudar sempre que foi preciso em minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Wilson Marques Jr.**, orientador desta obra, por servir-me de sua imensurável e rica fonte de saberes, pela disposição incansável do ensinar, um verdadeiro e eterno Professor.

À **Prof. Dra. Claudia Sobreira**, ao **Prof. Dr. Amilton Barreira** (*in memoriam*) e à **Dra. Vanessa Daccach Marques**, pelos ensinamentos durante todo meu caminho de formação na neurologia e pelo conhecimento compartilhado sobre as doenças neuromusculares e sobre a neurofisiologia, que serviram de base para esta obra e para minha vida profissional.

Aos meus preceptores e amigos para a vida **Carolina Lavigne, André Cleriston, Patrícia Toscano e Pedro Tomaselli** pela disposição e paciência nas intempéries do dia-a-dia, e pelos muitos momentos felizes passados juntos.

Aos meus parceiros de residência médica e agora irmãos **Pedro Sampaio e Camila Cruz** pela eterna troca de experiências que sempre me engrandecem; e pela parceria vivida.

À toda **equipe do setor de eletroneuromiografia do HCFMRP-USP** pela ajuda na formatação de dados desta obra e pela amizade criada.

Aos **pacientes** razão primeira desta obra.

*“E o senhor (Doutor) tirava os óculos e punha-os em Miguilim, com todo o jeito.
Miguilim olhou. Nem não podia acreditar!
Tudo era uma claridade, tudo novo e lindo e diferente*

*Você quer mesmo ir?
Vai, meu filho. É a luz dos teus olhos, que só Deus teve poder para te dar. Vai.”*

João Guimarães Rosa, *Manuelzão e Miguilim*

SUMÁRIO

Dedicatória	v
Agradecimentos	vi
Epígrafe	vii
Lista de siglas e abreviaturas	x
Lista de símbolos e unidades	xii
Lista de figuras	xiii
Lista de tabelas	xiv
Resumo	xv
Abstract	xvii
 1. INTRODUÇÃO	 19
2. REVISÃO DA LITERATURA	23
2.1 Análise eletrofisiológica e estudo de condução nervosa	24
2.2 Dispersão temporal	26
2.3 Doença de Charcot-Marie-Tooth	30
2.4 Doença de Charcot-Marie-Tooth ligada ao X	32
2.4.1 Descrição histórica	32
2.4.2 Etiologia, biologia celular e genética	32
2.4.3 Quadro clínico	34
2.4.4 Quadro eletrofisiológico	35
2.5 Doença de Charcot-Marie-Tooth do tipo 1A	36
2.6 Polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante crônica	38
2.7 Comparação do quadro eletrofisiológico na CMTX em relação à CMT1A e à PIDC	40
3. OBJETIVOS	45
3.1 Gerais	46
3.2 Específicos	46
4. MATERIAIS E MÉTODOS	47
4.1 Tipo de estudo	48
4.2 Pacientes	48
4.3 Critérios de inclusão	48
4.4 Critérios de não inclusão	49
4.5 Caracterização fenotípica	49
4.6 Estudos eletrofisiológicos	49

4.6.1 Nervos motores	50
4.6.2 Definição de dispersão temporal	51
4.6.2.1 Aumento da duração do potencial proximal em relação ao distal..	52
4.6.2.2 Morfologia multifásica	52
4.6.2.3 Duração do potencial distal maior que 9 ms	53
4.6.3 Definição de bloqueio de condução	53
4.7 Análise estatística	53
4.8 Aprovação pelo comitê de ética	54
5. RESULTADOS	55
5.1 Análise descritiva	56
5.2 Caracterização da dispersão temporal no grupo CMTX	56
5.3 Caracterização da dispersão temporal no grupo PIDC	59
5.4 Comparação da dispersão temporal entre o grupo CMTX e PIDC	60
5.5 Comparação da dispersão temporal nos grupos de mulheres e homens com CMTX	61
5.6 Caracterização da dispersão temporal em diferentes variantes mutacionais para o gene GJB1 (Cx32)	63
5.7 Caracterização da dispersão temporal nos grupos CMT1A e controles	64
5.8 Caracterização das velocidades de condução e latências distais nos grupos CMTX, PIDC, CMT1A e controles	64
5.9 Caracterização da presença de bloqueio de condução no grupo CMTX ...	65
5.10 Análise das amplitudes dos nervos medianos e ulnares no grupo CMTX	66
6. DISCUSSÃO	67
7. CONCLUSÕES	74
8. ANEXO	76
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAN - *American Academy of Neurology*

AANEM - *American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine*

ADM - Abdutor do dedo mínimo

AMP - Amplitude

APB - Abdutor curto do polegar

AR-CMT2 - Doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2 autossômica recessiva

CIDP - *Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy*

CMT - Doença de Charcot-Marie-Tooth

CMT1 - Doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 1

CMT2 - Doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 2

CMT4 - Doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 4

CMT5 - Doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 5

CMT6 - Doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 6

CMTX - Doença de Charcot-Marie-Tooth ligada ao X

CMTX1 - Doença de Charcot-Marie-Tooth ligada ao X tipo 1

Cx32 - Conexina 32

DNA - Ácido desoxirribonucleico

ECN - Estudo de condução nervosa

EDB - Extensor curto dos dedos

GJB1 - Gene da proteína beta 1 da junção comunicante

HCFMRP-USP - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

FMRP-USP - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

LAT DIST - Latência distal

LIN - Limite inferior da normalidade

LSN - Limite superior da normalidade

MAG - Glicoproteína associada à mielina

PAMC - Potencial de ação muscular composto

PD - Proximal e distal

PIDC - Polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante crônica

PMP22 - Gene da proteína periférica da mielina 22

VC - Velocidade de condução

LISTA DE SÍMBOLOS E UNIDADES

+ Adição

> Maior

$\geq$ Maior ou igual

$\leq$ Menor ou igual

% Porcentagem

$^{\circ}$ C Graus Celsius

Hz Hertz

ms Milissegundos

m/s Metros por segundo

mV Milivolts

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Padrões de anormalidades no estudo de condução motora	26
Figura 2. Potencial de ação muscular composto normal do nervo mediano	27
Figura 3. Diversas apresentações do PAMC com dispersão temporal	30
Figura 4. Estudo da condução motora na CMT1A	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Critérios eletrofisiológicos para o diagnóstico da PIDC	39
Tabela 2. Estudo da condução dos nervos motores: registro, estímulos e valores normais	51
Tabela 3. Caracterização descritiva da dispersão temporal no grupo CMTX	57
Tabela 4. Comparação entre os nervos com dispersão temporal dos pacientes com CMTX e PIDC	60
Tabela 5. Comparação entre os pacientes com dispersão temporal nos grupos CMTX e PIDC.....	61
Tabela 6. Comparação entre os nervos com dispersão temporal dos pacientes com mulheres e homens com CMTX	62
Tabela 7. Comparação entre os pacientes com dispersão temporal nos grupos de mulheres e homens com CMTX	62
Tabela 8. Análise da velocidade de condução nos grupos CMT1A, CMTX, PIDC e controles	64
Tabela 9. Análise descritiva das latências distais nos grupos CMT1A, CMTX, Controle e PIDC	65
Tabela 10. Análise comparativa das amplitudes dos nervos medianos e ulnares entre os grupos CMTX e controles	66

RESUMO

Diniz da Gama, RA. **Dispersão temporal na análise eletrofisiológica dos pacientes com Doença de Charcot-Marie-Tooth ligada ao X**. Ribeirão Preto, 2019. 82 p. Dissertação (mestrado). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo.

Introdução: Os estudos de condução nervosa (ECN) são ferramentas úteis na caracterização diagnóstica dos pacientes com Doença de Charcot-Marie-Tooth. Classicamente, se atribui aos exames eletroneuromiográficos dos pacientes com neuropatias desmielinizantes hereditárias reduções homogêneas das velocidades de condução, em contraposto às neuropatias desmielinizantes adquiridas em que há um envolvimento multifocal com assincronia da condução pelas fibras nervosas e presença de dispersão temporal. Atualmente, entretanto, com a realização dos testes genéticos nota-se que cada neuropatia hereditária pode ter sua particularidade na apresentação neurofisiológica. A dispersão temporal na CMTX1 seria uma possível característica eletrofisiológica deste grupo. **Objetivos:** Identificar e analisar a presença de dispersão temporal nos estudos eletrofisiológicos de pacientes com CMTX1 e comparar com os ECN dos pacientes com CMT1A, PIDC e controles normais, afim de avaliar a importância da dispersão temporal dentro do diagnóstico da CMTX1, e na possível diferenciação com outras neuropatias hereditárias ou adquiridas. **Métodos:** Estudos de condução motora de pacientes com diagnóstico genético da CMTX1 foram estudados e analisados dentro do próprio grupo, e comparados com os de paciente com PIDC, CMT1A e controles saudáveis. A dispersão temporal anormal foi identificada quando na análise do PAMC: 1. a relação entre a duração do potencial proximal e distal era de 30% a 59% (dispersão leve) ou acima de 60% (dispersão acentuada), 2. havia uma morfologia multifásica, ou 3. a duração do potencial distal era maior que 9 ms. **Resultados:** 99 nervos de 21 pacientes com CMTX1 foram avaliados. Dos 99 nervos, 28 (28,28%) tinham dispersão temporal anormal; 16 tinham dispersão leve (16,16%), 11 nervos com dispersão acentuada (11,11%), morfologia multifásica em 12 (12,12%) e com duração do potencial distal maior que 9 ms em 1 nervo (1,01%). Dos 21 pacientes, 14 (66,66%) tinham pelo menos 1 nervo disperso, 8 (38,09%) tinham pelo menos 2 nervos dispersos e 4 tinham pelo menos 2 nervos com dispersão acentuada e/ou multifásicos (19,04%). A média da porcentagem de nervos dispersos por paciente com CMTX1 foi de 30,91%. A quantidade de nervos multifásicos e com dispersão acentuada; e de pacientes com pelo menos 1 nervo com multifásico, 1 nervo com dispersão acentuada ou 2 nervos com dispersão acentuada

e/ou multifásico foi significativamente menor nos pacientes com CMTX que nos pacientes com PIDC. Não houve diferença significativa na análise de todos os parâmetros da dispersão temporal entre homens e mulheres com CMTX1. 7 das 8 famílias com diferentes mutações para o gene da Cx32 apresentavam dispersão temporal nos ECN, e 6 delas tinham pelo menos 1 nervo com dispersão acentuada. Não houve presença de dispersão temporal anormal nos grupos CMT1A e controles.

Conclusões: 1. Pacientes com CMTX1 apresentam frequentemente dispersão temporal anormal nos estudos de condução nervosa; 2. Pacientes com CMTX1 apresentam menos frequentemente nervos mostrando PAMCs com dispersão temporal acentuada e morfologia multifásica que pacientes com PIDC, não sendo possível utilizar estes parâmetros para diferenciar as duas condições; 3. O sexo na CMTX1 não influencia a presença ou a forma de apresentação da dispersão temporal; 4. Diferentemente da CMTX1, pacientes com CMT1A não costumam apresentar dispersão temporal; 5. Há presença de dispersão temporal em pacientes com diferentes mutações para o gene da Cx32.

Descritores: 1. Doença de Charcot-Marie-Tooth ligada ao X 2. Dispersão temporal 3. Neurofisiologia 4. Estudo de condução nervosa 5. Neuropatias hereditárias

ABSTRACT

Diniz da Gama, RA. **Temporal dispersion in the electrophysiological analysis of patients with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease**. Ribeirão Preto, 2019. 82 p. Dissertação (mestrado). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo.

Introduction: Nerve conduction studies (NCS) are useful tools in Charcot-Marie-Tooth disease diagnosis. Homogeneous reductions in conduction velocities are attributed to hereditary demyelinating neuropathies; in contrast, in acquired demyelinating neuropathies there is a multifocal involvement with asynchronous conduction by nerve fibers and presence of temporal dispersion. Currently, however, with the performance of genetic tests, it becomes evident that each hereditary neuropathy may have its own particularity in neurophysiological presentation and temporal dispersion could be a possible electrophysiological feature of CMTX1. **Objectives:** To identify and analyze the presence of temporal dispersion in the electrophysiological studies of patients with CMTX1 and compare with NCS of patients with CMT1A, CIDP and normal controls, in order to evaluate the importance of temporal dispersion within the diagnosis of CMTX1, and possible differentiation with other hereditary or acquired neuropathies. **Methods:** Motor conduction studies of patients with genetic diagnosis of CMTX1 were studied and analyzed within the group itself, and compared with those of patients with PIDC, CMT1A and healthy controls. Abnormal temporal dispersion was identified when the CMAP analysis showed that: 1. the relationship between proximal and distal potential duration was 30% to 59% (mild dispersion) or above 60% (marked dispersion), 2. there was a multiphasic morphology, or 3. the distal potential duration was greater than 9 ms. **Results:** 99 nerves from 21 patients with CMTX1 were evaluated. Of the 99 nerves, 28 (28.28%) had abnormal temporal dispersion; 16 had mild dispersion (16.16%), 11 had marked dispersion (11.11%), 12 had multiphasic morphology (12.12%) and duration of the distal potential was greater than 9 ms in 1 nerve (1.01%). Of the 21 patients, 14 (66.66%) had at least 1 dispersed nerve, 8 (38.09%) had at least 2 dispersed nerves and 4 had at least 2 marked dispersed and/or multiphasic nerves (19.04%). The average percentage of dispersed nerves per patient with CMTX1 was 30.91%. The number of multiphasic and marked dispersed nerves; and the number of patients with at least 1 multiphasic nerve, 1 marked dispersed nerve, or 2 marked dispersed and/or multiphasic nerves were significantly smaller in CMTX patients than

in CIDP patients. There was no significant difference in the analysis of all temporal dispersion parameters between men and women with CMTX1. 7 of the 8 families with different mutational variants for the Cx32 gene had temporal dispersion in the NCS, and 6 of them had at least 1 nerve with marked dispersion. There was no abnormal temporal dispersion in the CMT1A and control groups. **Conclusions:** 1. CMTX1 patients often have abnormal temporal dispersion in nerve conduction studies; 2. CMTX1 patients less frequently have nerves showing marked temporal dispersion and multiphasic morphology CMAPs than patients with CIDP, and it is not possible to use these parameters to differentiate the two conditions; 3. Gender in CMTX1 does not influence the presence of temporal dispersion; 4. Unlike CMTX1, patients with CMT1A do not have temporal dispersion in NCS; 5. There is temporal dispersion in NCS of patients with different mutations for the Cx32 gene.

Descriptors: 1. X-linked Charcot-Marie-Tooth disease 2. Temporal dispersion 3. Neurophysiology 4. Nerve conduction studies 5. Hereditary neuropathies.

1. INTRODUÇÃO

1. Introdução

A doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) é definida como um grupo de neuropatias de origem genética, nas quais a neuropatia periférica é o único ou principal componente de uma síndrome clínica (PAREYSON; MARCHESI, 2009). A CMT é a doença neuromuscular hereditária mais comum, com uma prevalência estimada de 1 caso para cada 25.000 indivíduos (REILLY; MURPHY; LAUR, 2011; ROSSOR et al., 2013; VAN PAASSEN et al., 2014). É causada por mutações em genes que codificam proteínas em diferentes localizações incluindo células de Schwann e axônios, e que estão envolvidas em diferentes processos, como funcionalidade da mielina e de canais celulares, processamento do RNA, transporte axonal e do metabolismo mitocondrial (BERGER; YOUNG; SUTER, 2002; ROSSOR et al., 2013). A via final comum destas alterações é a degeneração axonal que, na maioria dos casos, envolve fibras mais longas e grossas (PAREYSON; MARCHESI, 2009). O início dos sintomas geralmente ocorre nas primeiras duas décadas de vida com lenta progressão durante os anos (SAPORTA et al., 2012). Alguns dos sinais e sintomas que sugerem CMT são: pés cavos, dedos em martelo, torções repetidas dos tornozelos, tropeços, dificuldade em andar e correr, pé caído, dificuldade em manipular objetos com as mãos e hiporreflexia (PAREYSON; MARCHESI, 2009; SAPORTA et al., 2012).

A classificação é usualmente feita de acordo com o padrão de herança e com padrão eletrofisiológico. Historicamente dois grandes grupos são definidos pelo estudo da condução: CMT1 (desmielinizante) com velocidade de condução abaixo de 38 m/s e CMT2 (axonal) com velocidade de condução acima de 38 m/s. Velocidades de condução intermediárias apresentam-se entre 35 a 45 m/s (SAPORTA et al., 2012). Associados ao padrão de herança pode-se definir: CMT1 como autossômico dominante desmielinizante, CMT2 como autossômico dominante axonal, CMT ligado

ao cromossomo X como CMTX e CMT4 como autossômico recessivo.

A CMTX1 apresenta um padrão de herança dominante ligado ao X. A CMTX é citada na literatura como a segunda forma mais comum, em torno de 10% da população total de pacientes com CMT, e a CMTX1 é a forma mais comum das CMTX (SISKIND et al., 2011; YIU et al., 2011). Sua base genética associa-se com a mutação do gene GJB1 codificador da proteína conexina 32. Homens afetados tendem a ter uma sintomatologia mais intensa que as mulheres portadoras da mutação (SCHERER; KLEOPA, 2012; WANG; YIN, 2016)

Na análise neurofisiológica a presença de dispersão temporal é um marco da desmielinização (OH; KIM; KURUOGLU, 1994; PRESTON; SHAPIRO, 2013; SANDER; OH, 2006). Ela reflete a dessincronização da condução pelas fibras nervosas, usualmente causadas por um comprometimento mielínico (SANDER; OH, 2006). Sua definição técnica e seu papel na identificação etiológica de algumas neuropatias desmielinizantes ainda é alvo de estudos.

Classicamente, as neuropatias desmielinizantes hereditárias tendem a acometer a mielina igualmente por toda a extensão do nervo, resultando em velocidade de condução reduzida de modo uniforme e simétrica. Em contraste, condições adquiridas (Ex. síndrome de Guillain-Barré, polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante crônica [PIDC]) estão associadas a uma desmielinização multifocal resultando em assimetria, associados a bloqueios de condução (especialmente fora de área susceptíveis a compressão) e dispersão temporal (LEWIS; SUMNER, 1982). Na CMTX1 há, nos estudos de condução nervosa, velocidades de condução na faixa intermediária (BERCIANO et al., 2017).

Apesar do vasto conhecimento adquirido nos últimos anos em relação ao CMTX1, principalmente na base genética da doença, algumas questões ainda carecem de resposta, especialmente em relação a suas características eletrofisiológicas. Frente à descrições da análise eletroneuromiográfica de pacientes com CMTX1, há controvérsias quanto a origem primariamente desmielinizante ou

axonal, assim como a possibilidade de redução de velocidade de condução não uniforme com dispersão temporal; o que historicamente se contradiz a maioria das neuropatias hereditárias (DUBOURG et al., 2001; MARQUES JR et al., 2005; TABARAUD et al., 1999; THOMAS et al., 1997). Para os casos de neuropatias adquiridas, a presença de dispersão temporal e bloqueio de condução compõem os critérios diagnósticos de doenças como a Síndrome de Guillain-Barré e a PIDC (VAN DEN BERG et al., 2014; VAN DEN BERGH et al., 2010)

Tal diferenciação faz-se importante na CMTX1, já que nestes pacientes os sintomas podem ter início ou serem notados tardiamente, especialmente em mulheres portadoras do gene com a mutação, e sem história familiar; confundindo com causas adquiridas.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Análise Eletrofisiológica e Estudo de Condução Nervosa

Os estudos eletrofisiológicos são elementos essenciais na investigação diagnóstica e na análise da evolução clínica dos pacientes com doenças neuromusculares. Fazem parte desse arsenal diagnóstico: o estudo de condução nervosa, a estimulação repetitiva nervosa, as respostas tardias, o reflexo do piscamento e a eletromiografia com agulha, dentre outros testes (PRESTON; SHAPIRO, 2013). O uso destes recursos deve ser feito como extensão da história e de um exame físico-neurológico bem detalhados; permitindo uma caracterização precisa do tipo de envolvimento do sistema nervoso periférico, sendo possível por vezes, sugerir com bastante robustez a etiologia da doença.

Os estudos de condução nervosa são realizados através de um estímulo sobre os nervos periféricos. Um breve pulso elétrico é aplicado sobre a pele logo acima do nervo, gerando, conseqüentemente, um potencial de ação. Estudos de condução motora, sensitiva ou mista podem ser executados e registrados, captando este potencial de ação através de eletrodos localizados sobre um músculo, nervo cutâneo sensitivo ou em um nervo misto, respectivamente (PRESTON; SHAPIRO, 2013).

Os estudos de condução motora consistem na realização de um estímulo nervoso em dois ou mais pontos através do curso de um nervo, e o registro do potencial de ação muscular composto (PAMC) com um par de eletrodos, sendo o eletrodo ativo colocado sobre o ventre muscular, na região da placa motora, e o eletrodo indiferente localizado sobre um tendão distal. As medidas usuais incluem a latência, a amplitude, duração e a área, além do cálculo da velocidade de condução e análise da morfologia do potencial (KIMURA, 2013).

Alguns padrões de anormalidades descritos nos estudos de condução motora, podem revelar, por exemplo, um comprometimento axonal ou desmielinizante. Quando a lesão é axonal, observa-se redução das amplitudes dos PAMC, com velocidades

normais ou discretamente reduzidas (mas não menores que 75% do limite inferior da normalidade [LIN]) e latências distais normais ou discretamente aumentadas (mas não maiores que 130% do limite superior da normalidade [LSN]. Quando há lesão uniforme da mielina, usualmente relacionadas à neuropatias hereditárias, observa-se que os PAMC apresentam redução acentuada da velocidade de condução (menor que 75% do LIN), prolongamento acentuado da latência distal e das ondas F (maior que 130% do LSN), mas usualmente não há alteração significativa da morfologia, aumento da duração do PAMC distal ou aumento na duração do PAMC proximal em relação ao distal. Quando há desmielinização não uniforme, usualmente observadas nas neuropatias desmielinizantes adquiridas, encontramos redução acentuada e não uniforme da velocidade de condução dos PAMC, com aumento acentuado da latência distal e das ondas F, presença de PAMC dispersos e aumento da duração entre o potencial proximal e o distal (PRESTON; SHAPIRO, 2013).

Fig 1. Padrões de anormalidades no estudo de condução motora. A. Padrão normal. B. Padrão de perda axonal. C. Padrão desmielinizante homogêneo. D. Padrão desmielinizante com dispersão temporal.

2.2 Dispersão Temporal

“Dispersão temporal” ou “fenômeno de dispersão” são alterações observadas na morfologia dos potenciais de ação muscular compostos que indicam uma dessincronização da velocidade de condução das diversas fibras motoras pertencentes ao nervo, o que gera um potencial com duração aumentada e com diversos componentes. Estes achados são muito sugestivos de desmielinização (SANDER; OH, 2006).

A análise da dispersão temporal envolve os conceitos de duração e morfologia dos potenciais. Cabe ressaltar que a dispersão temporal pode estar presente no

potencial de ação muscular composto (PAMC), no potencial de ação sensitivo, ou no potencial de ação de nervos mistos, entretanto, a pormenorização dos parâmetros na literatura é realizada no PAMC.

O PAMC normal é bifásico. Apresenta uma deflexão negativa (para cima) logo após sua saída da linha de base, seguida de um pico negativo e deflexão positiva (para baixo) em direção a linha de base. Há então uma mudança de fase (cruzamento da linha de base). Forma-se então um pico positivo com uma nova deflexão negativa, seguido de um retorno na fase de repolarização, proporcionalmente mais lento e gradual, em direção à linha de base (figura 2).

Figura. 2 Potencial de ação muscular composto normal do nervo mediano

A duração do potencial nos transmite a informação neurofisiológica referente a sincronia da transmissão dos impulsos elétricos através dos nervos periféricos (KIMURA, 2013). A perda desta sincronia é a causa da dispersão temporal (KNEISER, 2015). Além da própria dessincronização, do ponto de vista técnico, o fator de maior interferência nos valores da duração é a marcação dos pontos iniciais e finais dentro do potencial.

A marcação da duração é usualmente feita sobre a linha de base e a medida apresentada em milissegundos (ms). Pode ser pré-definido uma automatização das

medições, com eventuais falhas inerentes a tal processo; ou um arranjo feito de forma digital porém com marcações manuais.

Não há ainda um consenso sobre os pontos ideais de marcação da medida da duração de um potencial, principalmente quando há dispersão temporal (OH; KIM; KURUOGLU, 1994; SANDER; OH, 2006). Encontramos na literatura algumas possibilidades. Na primeira, mede-se a **duração do pico negativo** (saída inicial da linha de base até primeiro cruzamento da linha de base) (KIMURA, 2013; PRESTON; SHAPIRO, 2013) ou (até último cruzamento pela linha de base do último pico negativo) (VAN DEN BERGH et al., 2010), enquanto na segunda mede-se a **duração total do potencial** (saída inicial da linha de base até chegada final à linha de base (KIMURA, 2013; OH; KIM; KURUOGLU, 1994). Há prós e contras nestes dois formatos apresentados. A análise da duração do pico negativo apresenta uma marcação com pontos mais precisos, já que são facilmente identificáveis, entretanto excluem da análise um setor terminal importante do potencial (entre cruzamento da linha de base e pico positivo até junção com linha de base). A análise da duração total do potencial, a priori, trás um retorno de informações sobre todo o potencial, o que poderia ser benéfico, entretanto a marcação exata do local em que o potencial se une a linha de base é usualmente imprecisa (LAGARDE; VIALA; FOURNIER, 2014). A terceira possibilidade seria fazer a primeira marcação na saída inicial da linha de base até o último pico positivo. Este método tende a minimizar os prós e os contras dos dois formatos apresentados previamente. Embora não existam estudos comparativos destes três métodos, a prática clínica mostra que o último método seria o de mais fácil padronização.

A associação Americana de Medicina Eletrodiagnóstica (AANEM) define dispersão temporal como a “relativa dessincronização dos componentes de um potencial de ação muscular composto referente a diferentes velocidades de condução, de cada componente evocado, do ponto de estimulação ao eletrodo de captação. Isto pode ser secundário a uma variabilidade normal da velocidade de condução de cada

axônio, ou a desordens que afetam a mielinização das fibras nervosas” (KNEISER, 2015). Nota-se que o foco de tal definição baseia-se na descrição qualitativa dos achados, sem delimitar pormenores quantitativos e mais precisos.

Segundo os critérios da AANEM, a comparação da duração do PAMC proximal com a do distal, permite identificar três níveis intensidade: 1. dispersão leve: um aumento do valor entre 10 a 30%, 2. dispersão moderada: de 31 a 60% de aumento, e 3. dispersão marcada ou acentuada quando valores maiores que 61% são observados (OLNEY, 1999). Não há entretanto menção ao modo de marcação utilizado.

O consenso para manejo da PIDC (VAN DEN BERGH et al., 2010) classifica como dispersão temporal anormal um aumento de pelo menos 30% na duração do PAMC e delimita a marcação como sendo o intervalo entre o início do primeiro pico negativo e o retorno a linha de base do último pico negativo.

Para a definição de dispersão temporal fisiológica, a literatura utiliza como valores máximos um índice em torno de 15% (TAYLOR, 1993).

Outra característica que pode ser utilizada para a caracterização de um potencial disperso é a morfologia do potencial. A presença de múltiplas fases (passagens pela linha de base) ou múltiplas deflexões (mudanças de direção positivas e negativas sem passar pela linha de base – “turns”) são as características que definem uma dispersão anormal.

Deve-se salientar que as alterações na duração ou na morfologia dos potenciais podem ser coincidentes ou apresentar-se de forma isolada. A análise, portanto, deve incluir os dois parâmetros. A presença de pelo menos uma destas alterações definirá a presença da dispersão temporal anormal (figura 3).

Figura 3. Diversas apresentações do PAMC com dispersão temporal. A. PAMC do nervo mediano com aumento da duração do potencial proximal em relação à distal e morfologia multifásica. B. PAMC do nervo ulnar com aumento da duração do potencial proximal em relação ao distal com morfologia com aumento das deflexões. C. PAMC proximal e distal do nervo tibial com durações semelhantes e morfologia multifásica. D PAMC do nervo mediano com aumento da duração proximal em relação à distal e sem padrão multifásico.

2.3 Doença de Charcot-Marie-Tooth

Define-se a CMT como um grupo de doenças hereditárias onde a presença de uma neuropatia motora e sensitiva domina o quadro (PAREYSON; MARCHESI, 2009). Nas desordens genéticas onde se identifica uma neuropatia exclusivamente motora ou sensitiva, costumeiramente utiliza-se os termos: neuropatia hereditária motora distal e neuropatia hereditária sensitiva, respectivamente. A descrição, entretanto, de genes

que causam mais de uma desordem reforça a ideia de tratar-se de um espectro fenotípico (ROSSOR et al., 2013).

Os sintomas usualmente começam nas primeiras duas décadas de vida e usualmente progridem com o passar do tempo (SAPORTA et al., 2012). Os achados mais comuns no exame físico são a presença de pés caídos, dificuldade para correr com frequentes torções de tornozelos e tropeços, pés cavos, dedos em martelo, menor destreza para manipular objetos com as mãos, atrofia dos músculos intrínsecos dos pés e das mãos, hiporreflexia e redução da sensibilidade em mãos e pés. Pode haver a presença de deformidades em geral nos pés, além de escoliose (PAREYSON; MARCHESI, 2009; SAPORTA et al., 2012).

A progressão dos sintomas tende a ocorrer em um padrão comprimento-dependente, ou distal-proximal, refletindo a ocorrência de um processo fisiopatológico onde a via final é a degeneração axonal. Mutações de genes que levam a disfunção de proteínas localizadas nas células de Schwann, axônios, além das proteínas envolvidas, por exemplo, no transporte axonal, função de canais celulares, processamento da RNA e no metabolismo mitocondrial são os caminhos patológicos primários que podem resultar na perda axonal. (PAREYSON; MARCHESI, 2009).

A CMT é classificada de acordo com o padrão neurofisiológico, o padrão de herança e os achados dos estudos genéticos. Usualmente é dividida entre formas axonal e desmielinizante, onde a velocidade de condução do nervo mediano apresenta-se com valores maiores que 38 m/s nas axonais, e menores que 38 m/s nas desmielinizantes. As formas desmielinizantes autossômicas dominantes são chamadas de CMT1 e as recessivas de CMT4; as formas axonais dominantes são chamadas de CMT2, enquanto as axonais recessivas são denominadas de AR-CMT2. Alguns autores consideram ainda uma forma intermediária, com velocidade de condução entre 35 m/s a 45 m/s. A CMTX1, em geral, é categorizada como sendo sendo intermediária (D. PAREYSON, V. SCAIOLI, 2005)

Não há, até o momento, intervenção que modifique a história natural da

doença. O tratamento atual baseia-se na reabilitação, correção cirúrgica das deformidades músculo esqueléticas, e tratamento sintomático para fadiga e dor, por exemplo (MORENA; GUPTA; HOYLE, 2019; PAREYSON; MARCHESI, 2009).

2.4 Doença de Charcot-Marie-Tooth Ligada ao X

2.3.1 Descrição Histórica

Em 1886, Charcot e Marie publicaram suas descrições a respeito de cinco pacientes, denominados por eles como Atrofia Muscular Progressiva e propuseram que seria uma mielopatia. Três meses após, Tooth apresentou sua tese com o título de "*Atrofia Muscular Progressiva do tipo Peroneira*" definindo como o sítio da doença o nervo periférico. Em 1888, Herringham descreveu uma família em que os homens eram afetados de forma mais severa. Dyck e Lambert, em 1968, classificaram os diferentes subtipos da Doença de Charcot-Marie-Tooth conforme suas diferentes características clínicas e eletrofisiológicas. No início dos anos 90, a CMTX foi mapeada no cromossomo Xq 13.1, identificando-se o gene causador como sendo o GJB1, codificador da proteína conexina 32 (BERGOFFEN et al., 1993). Com o mapeamento de outros genes causadores de CMT no cromossomo X, a forma ligada no gene GJB1 foi denominada de CMTX1 (WANG; YIN, 2016).

2.3.2 Etiologia, Biologia Celular e Genética

A conexina 32 é uma proteína envolvida na formação das junções comunicantes, que permitem a passagem de diversas substâncias através das

células, tais como pequenas moléculas e íons, permitindo a sinalização entre as células. A junção comunicante é um canal formado pela união de seis proteínas transmembranas. Estas proteínas são chamadas de conexinas. As conexinas são importantes em diversos processos biológicos como a sincronização celular, atividade neuronal e resposta imune. A sua disfunção pode produzir doenças neurodegenerativas, surdez e anomalias do desenvolvimento, entre outras. A conexina 32, especificamente, é uma proteína de 283 aminoácidos presente nas células de Schwann e nos oligodendrócitos, assim como nos rins, pâncreas e fígado. A estrutura molecular da conexina 32 apresenta quatro domínios transmembranares, um intracelular e duas alças extracelulares, além de duas caudas terminais citoplasmáticas (SCHERER; KLEOPA, 2012).

Nas células de Schwann, mais precisamente, a conexina 32 se localiza na porção não-compacta da mielina e na região paranodal. Nessas regiões as junções comunicantes formam-se entre as camadas da bainha de mielina das células de Schwann – incisuras de Schmidt-Lantermann. Os canais formados pela conexina 32 atuam como meio radial e preferencial de difusão de substâncias, encurtando o caminho entre o núcleo e as membranas adaxonais da bainha de mielina (GARCÍA et al., 2016). Provavelmente as mutações no gene GJB1 resultam na produção de uma proteína disfuncional que leva à perda de função dos canais ou à formação de canais com função aberrante. A não-funcionalidade pode, ainda, comprometer a sinalização entre os núcleos da célula de Schwann.

Há centenas de mutações descritas no gene GJB1. A maioria são do tipo *missense*, mas outros tipos de mutações foram descritas, inclusive em regiões não codificantes (PANOSYAN et al., 2017; POH et al., 2017)

A CMTX1 apresenta um padrão típico das doenças ligadas ao cromossomo X. Os pais afetados não transmitem a doença aos seus filhos homens. Por apresentar um caráter dominante, apenas uma cópia do alelo é suficiente para a expressão da neuropatia, enquanto as mulheres, por apresentarem dois cromossomos X,

apresentam em geral um quadro mais brando, relacionado ao processo de inativação do cromossomo X. Nas mulheres, a inativação do X ocorre durante o desenvolvimento embrionário. Tanto o cromossomo X herdado da mãe, quanto o cromossomo X do pai é inativado de forma randômica. Uma proporção de células mantém-se expressando os dois cromossomos. Em torno de 20% da população pode apresentar um desvio da inativação do cromossomo X onde a proporção de inativação pode ser maior que 80% (SISKIND et al., 2011). Tais achados poderiam explicar a maior variabilidade fenotípica nas mulheres.

2.3.3 Quadro Clínico

Assim como as outras formas de CMT, a CMTX1 tende a apresentar um quadro clínico caracterizado por fraqueza e atrofia de predomínio distal, alterações sensitivas, hiporreflexia e deformidades nos pés. A atrofia nas mãos pode ter uma preferência pelos músculos tenares. Comparativamente com a CMT1A, a CMTX1 pode apresentar, quantitativamente, maior atrofia muscular, especialmente nos músculos intrínsecos das mãos, além de maior manifestação de sintomas sensitivos positivos ou hipoestesia. (SCHERER; KLEOPA, 2012) O início dos sintomas tende a ser nas primeiras duas décadas de vida, entretanto pacientes masculinos podem apresentar um início mais precoce com uma manifestação clínica mais sintomática, enquanto as pacientes femininas podem apresentar uma sintomatologia mais branda, ou ainda serem assintomáticas (SISKIND et al., 2011).

Na CMTX1 podem ocorrer alterações no sistema nervoso central, especialmente na substância branca cerebral, com manifestações clínicas, eletrofisiológicas e de imagem (MARQUES JR et al., 1999; SCHERER; KLEOPA, 2012). Há descrições de pacientes com disfunção crônica do trato corticoespinal como espasticidade, sinal de Babinski e hiperreflexia, além da presença de pacientes com

quadro de encefalopatia transitória, de instalação aguda, frequentemente desencadeada por viagens a altas altitudes, intensa atividade física ou infecções (KLEOPA; ABRAMS; SCHERER, 2012). Nota-se a presença de alterações nos registros de potenciais evocados visuais e auditivos, além de alterações de sinal em regiões de substância branca na ressonância de encéfalo destes pacientes (WANG; YIN, 2016).

2.3.4 Quadro Eletrofisiológico

Pacientes com CMTX1, tradicionalmente, apresentam redução intermediária da velocidade de condução. Embora não haja uma definição consensual sobre velocidade de condução intermediária [25 a 45 m/s (BERCIANO et al., 2017) , 30 a 40 m/s (SCHERER; KLEOPA, 2012) e de 35 a 45 m/s (SAPORTA et al., 2012)], nos parece que os valores de 35 a 45 m/s sejam os mais coerentes, sendo o adotado em nosso serviço. Diferentemente do que é observado nos pacientes com CMT1A, que apresentam redução uniforme da velocidade de condução (Marques et al, 2005; Thomas et al, 1997), na CMTX1 as alterações da condução são frequentemente não uniformes, tanto na comparação entre os nervos, como entre segmentos diferentes de um mesmo nervo (GUTIERREZ et al., 2000). São encontrados ainda outras evidências de desmielinização, incluindo prolongamento das latências distais e das ondas F. A não uniformidade da redução da velocidade de condução também se reflete na presença de PAMC dispersos (TABARAUD et al., 1999) embora existam divergências sobre o tema (JERATH et al., 2016). Em oposição a estes achados, alguns estudos classificaram o padrão neurofisiológico como sendo axonal (BIROUK et al., 1998), pela presença de PAMC de amplitude reduzida e relativa preservação das respectivas velocidades de condução. Atualmente, parece haver consenso de que, nas mulheres, a velocidade de condução situa-se mais frequentemente na faixa axonal (>38 m/s),

enquanto nos homens a velocidade de condução situa-se na faixa intermediária/mielínica (< 38 m/s) (PANOSYAN et al., 2017)

A existência de degeneração axonal é responsável pela redução da amplitude dos PAMC, que é mais intensa nos membros inferiores e na região tenar em relação à hipotenar (PAREYSON; SCAIOLI; LAURA, 2006) e pela presença de sinais de reinervação no exame de agulha (SCHERER; KLEOPA, 2012).

2.5 Doença de Charcot-Marie-Tooth 1A

A CMT1A é o subtipo mais comum dentre as CMTs, com uma prevalência de até 64% dos pacientes com CMT (MARQUES JR et al., 2005; VAN PAASSEN et al., 2014). Trata-se de uma forma com herança autossômica dominante e sua base genética é uma duplicação de 1.5Mb no cromossomo 17p11.2 que engloba o gene codificador da proteína da mielina periférica 22 (PMP22) (MARQUES JR et al., 2005). Há, entretanto, descrições de duplicações de diferentes tamanhos (VALENTIJN et al., 1993) e muito raramente mutações de ponto causam CMT1A ou uma neuropatia mais grave, tipo Dejerine-Sottas (VAN PAASSEN et al., 2014). Há ainda descrições de casos excepcionais de pacientes, em geral afetados mais severamente, em que há mutações no gene PMP22 associado a mutações em outros genes também relacionados à CMT (“duplo problema”) (HODAPP et al., 2006) ou com mutações homozigóticas do PMP22 (LI et al., 2013).

O substrato fisiopatológico da CMT1A é uma desmielinização uniforme. O gene em questão codifica a PMP22, uma proteína de 22 kD que compõe de 2 a 5% da mielina do sistema nervoso periférico (LI et al., 2013). A PMP22 é primariamente produzida pelas células de Schwann. É expressa na substância compacta da mielina dos nervos periféricos. A função exata da PMP22 não é totalmente compreendida, entretanto admite-se que tenha um papel no crescimento e diferenciação das células

de Schwann (VAN PAASSEN et al., 2014).

O quadro clínico em geral inicia-se nas primeiras duas décadas de vida e apresenta um “clássico fenótipo da CMT” com dificuldade em andar, correr, fraqueza distal, deformidades nos pés, atrofia e hiporreflexia. (THOMAS et al., 1997). Há alguma variabilidade fenotípica, mesmo em indivíduos da mesma família. De 3 a 14% precisam de algum auxílio ou instrumento para caminhar como muletas e andadores, e apenas 1 a 7% tornam-se cadeirantes (VAN PAASSEN et al., 2014).

A análise neurofisiológica revela uma redução difusa e uniforme das velocidades de condução motoras e sensitivas. Associadamente e, progressivamente na doença assim como outras formas de CMT, pode-se encontrar uma redução das amplitudes, especialmente nos membros inferiores, consequente da perda axonal secundária. A eletromiografia mostra potenciais reinervatórios especialmente em músculos distais, em geral sem atividade espontânea. Tradicionalmente, não há presença de dispersão temporal ou bloqueio de condução nos estudos eletrofisiológicos destes pacientes (LI et al., 2013; PRESTON; SHAPIRO, 2013)

Figura 4. Estudo da condução motora na CMT1A. Presença de velocidade de condução bastante reduzida, aumento da latência distal e ausência de dispersão temporal e bloqueio de condução. VC no segmento do antebraço - 23,4 m/s; VC no segmento do braço - 29,4 m/s; Latência distal - 7,6 ms

2.6 Polineuropatia Inflamatória Desmielinizante Crônica

Utiliza-se o termo polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC) para designar um grupo de neuropatias, cuja provável etiologia seja imuno-mediada, com evolução cronicamente progressiva ou recorrente e remitente, ultrapassando a faixa temporal de 8 semanas (LEWIS, 2017). Elas apresentam uma prevalência de aproximadamente 6 afetados para cada 100.000 indivíduos (LATOV, 2014).

O quadro clínico típico revela a presença de um comprometimento motor e sensitivo, com fraqueza proximal e distal, ataxia sensitiva e arreflexia. Biópsias de nervo podem revelar a presença de desmielinização e infiltrado inflamatório (LATOV, 2014). Há, entretanto, a presença de casos atípicos com envolvimento puramente ou predominantemente sensitivo, casos com apresentação multifocal e bloqueio de condução persistente (Síndrome de Lewis-Sumner) e casos com sintomas distais e simétricos. Outras neuropatias com alguma superposição clínica, fisiopatológica ou patológica como a neuropatia motora multifocal, neuropatia anti-glicoproteína associada a mielina (MAG) com paraproteína kappa IgM e a síndrome POEMS não são classificadas como PIDC, pois não preenchem os critérios diagnósticos mínimos para PIDC (DYCK; TRACY, 2018; LEWIS, 2017).

Citam-se como achados que, se presentes, dão suporte ao diagnóstico de PIDC: dissociação proteino-citológica ou aumento da proteína com contagem de leucócitos menor que 10/mm³ no líquido cefalorraquidiano, ressonância nuclear magnética com realce pelo gadolínio e/ou hipertrofia da cauda equina, plexos ou raízes nervosas ou melhora após tratamento imunomodulatório (VAN DEN BERGH et al., 2010).

Os achados eletrofisiológicos recaem especialmente em demonstrar a presença de desmielinização primária. Em geral, os achados eletrofisiológicos de desmielinização são assimétricos e não-uniformes, com presença de potenciais dispersos e bloqueio de condução, refletindo a presença de padrão inflamatório com

um ataque multifocal da mielina (LEWIS; SUMNER, 1982). Os critérios eletrofisiológicos mais aceitos atualmente são aqueles recomendados pela European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society (VAN DEN BERGH et al., 2010) que, de forma geral, buscam achados típicos de desmielinização em pelo menos dois nervos para um diagnóstico definitivo, como descritos na tabela a seguir:

Tabela 1. Critérios eletrofisiológicos para o diagnóstico da PIDC (VAN DEN BERGH et al., 2010)

(1) Definitivo: pelo menos um dos seguintes

- a. Prolongamento da latência distal em pelo menos dois nervos (maior que 50% do LSN)
- b. Redução da velocidade de condução motora em pelo menos dois nervos (maior que 30% do LIN)
- c. Prolongamento da latência das ondas-F em pelo menos dois nervos (maior que 30% do LSN ou maior que 50%, se amplitude distal do PAMC for menor que 80% do LIN)
- d. Ausência de ondas-F em pelo menos dois nervos (se amplitude distal do PAMC for maior que 20% do LIN) + outro parâmetro desmielinizante em outro nervo
- e. Bloqueio de condução em pelo menos dois nervos (redução em 50% na amplitude do PAMC proximal em relação ao distal, se amplitude distal for maior que 20% do LIN); ou bloqueio de condução em um nervo + outro parâmetro desmielinizante em outro nervo
- f. Dispersão temporal anormal em pelo menos dois nervos (aumento em 30% da duração proximal do PAMC em relação ao distal)
- g. Aumento da duração distal do PAMC em um nervo (mediano ≥ 6.6 ms, ulnar ≥ 6.7 ms, fibular $\geq 7,6$ ms e tibial $\geq 8,8$ ms) + pelo menos 1 outro parâmetro desmielinizante em outro nervo

(2) Provável

Redução em 30% na amplitude do PAMC proximal em relação ao distal em dois nervos, se amplitude distal for maior que 20% do LIN (excluindo nervo tibial); ou em um nervo + outro parâmetro desmielinizante em outro nervo

(3) Possível

Achados do item (1) em apenas um nervo

Sabe-se, entretanto, que a especificidade e sensibilidade do critério eletrofisiológico para PIDC têm limitações, assim como a maioria dos testes ou critérios clínicos diagnósticos. Estudos eletrofisiológicos em pacientes com neuropatias, especialmente inflamatórias, como a hanseníase por exemplo, podem se encaixar nestes critérios (ALLEN; LEWIS, 2015; GARBINO; HEISE; MARQUES, 2016). Stanton e colegas citam que os critérios relacionados a dispersão temporal poderiam não distinguir, isoladamente, os quadros de PIDC dos quadros de neuropatias hereditárias (STANTON et al., 2006). Os critérios, portanto, devem servir de apoio à todo o contexto clínico.

O tratamento para a PIDC inclui o uso de corticosteroides, imunoglobulina humana e plasmaférese. As estratégias para o uso variam na literatura. A utilização destes imunomoduladores pode ser feita durante meses até estabilidade clínica e posterior tentativa de retirada, ou podem ser feitas com uma terapia de manutenção. A melhora clínica pode ser menos vigorosa em pacientes com a presença de uma perda axonal acentuada (LATOVA, 2014).

2.7 Comparação do Quadro Eletrofisiológico na CMTX1 em relação à CMT1A e a PIDC

Desde a publicação de Lewis e Sumner, em 1982, tem-se de forma estabelecida na literatura a descrição das características neurofisiológicas que diferenciariam as neuropatias desmielinizantes crônicas conforme sua etiologia: hereditária ou adquirida (LEWIS; SUMNER, 1982).

As principais diferenças citadas, e que foram sedimentadas na prática clínica, estão relacionadas à ideia de que, nas neuropatias desmielinizantes hereditárias o acometimento mielínico ocorre de forma uniforme, enquanto nas neuropatias desmielinizantes adquiridas a mielina é comprometida em um padrão multifocal, não

uniforme. Este racional remete aos seguintes achados eletrofisiológicos: 1. Nas neuropatias desmielinizantes hereditárias as velocidades de condução estão reduzidas de forma uniforme em todos os segmentos dos nervos. 2. Nas neuropatias crônicas adquiridas velocidades de condução, em segmentos correspondentes, de diferentes nervos podem ter diferentes velocidades; latências distais podem não apresentar necessariamente correspondência com a velocidade de condução proximal; há um aumento de nervos com presença de dispersão temporal e bloqueios de condução

Apesar da validade destes dados, provavelmente Lewis e Sumner incluíram em seu estudo, predominantemente, pacientes com CMT1A, causada pela duplicação do gene PMP22. Esta é a forma mais frequente de CMT, sendo responsável por aproximadamente 70% dos casos de CMT1. Estudos posteriores, realizados após a introdução dos testes genéticos na prática clínica, confirmaram os achados iniciais (MARQUES JR et al., 2005; THOMAS et al., 1997). No entanto, à medida que outras formas de CMT foram sendo identificadas, tornou-se claro que nem todos os CMT desmielinizantes apresentavam o mesmo padrão neurofisiológico (LEWIS; SUMNER; SHY, 2000).

Mesmo antes da era dos testes genéticos, alguns estudos sugeriram que a variabilidade da velocidade de condução nas neuropatias hereditárias era mais abrangente que aquela identificada por Harding e Thomas (HARDING; THOMAS, 1980) que identificaram duas populações, uma com velocidade de condução maior que 38 m/s, e que seria a forma axonal; e uma segunda população com velocidade de condução menor que 38 m/s, e que seria a forma desmielinizante.

Davis e colaboradores (DAVIS; BRADLEY; MADRID, 1978) introduziram o termo CMT intermediário para descrever os achados dos pacientes com padrão autossômico dominante que não se encaixavam em uma forma axonal, com velocidade de condução acima de 38 m/s, ou desmielinizante, com velocidade de condução abaixo de 38 m/s. Citavam como característico: 1. velocidade de condução

do nervo mediano entre 25 e 45 m/s, 2. aumento assimétrico das latências distais, 3. preservação das amplitudes médias dos PAMC, além da ausência clínica de hipertrofia dos nervos e biópsia com alterações axonais, agrupamentos de regeneração de fibras mielínicas, perda de fibras grossas e bulbos de cebola com menos lamelas que a CMT1A. Notaram também que pacientes masculinos eram mais afetados que pacientes femininos; não citaram entretanto algo sobre a possibilidade da herança ligada ao X para esses pacientes. Bouché e colegas descreveram dois principais grupos: com velocidades abaixo de 30 m/s e acima de 40 m/s. Aqueles entre 30 e 40 foram chamados de intermediários. (BOUCHE et al., 1983)

A existência de uma CMT intermediária foi algo controverso durante um período de tempo. Buchthal e Behse inclusive, em seus trabalhos, não relatavam evidência da existência deste subgrupo. Dividiam entre forma hipertrófica, com velocidade de condução abaixo de 60% do normal, e forma neuronal com velocidade de condução preservada ou diminuída, mas nunca abaixo de 60% do normal. (BEHSE; BUCHTHAL, 1977).

Atualmente, define-se como a faixa de velocidade intermediária aquela com valores entre 35 a 45 m/s (SAPORTA et al., 2012). Dentre as formas de neuropatias hereditárias com velocidades intermediárias, a CMTX1 é protótipo. (BERCIANO et al., 2017).

A descrição das características eletrofisiológicas específicas para a CMTX1 que poderiam diferenciá-la das outras formas de neuropatias hereditárias ou adquiridas, além da já sedimentada análise quanto a velocidade de condução, não foram ainda definidas de forma consistente na literatura.

Frente ao histórico descrito, a presença ou não de dispersão temporal nos estudos de condução destes pacientes seria de fundamental importância na diferenciação com CMT1A ou PIDC, por exemplo. Em relação à presença ou não de dispersão temporal, Dubourg e colegas fizeram um levantamento de 93 pacientes com CMTX e descreveram a presença de dispersão temporal em pelo menos um paciente,

entretanto seus registros não enfatizaram esse parâmetro (DUBOURG et al., 2001). Tabaraud e colaboradores descrevem uma paciente com dispersão temporal nos membros inferiores. Foi então sugerido o diagnóstico de PIDC, sem resposta ao tratamento com prednisona e imunoglobulina. Feito teste genético com presença de mutação no gene para a conexina 32 (TABARAUD et al., 1999). Gutierrez e colaboradores descreveram uma família, com cinco membros afetados (duas mulheres e três homens), todos apresentando dispersão temporal (GUTIERREZ et al., 2000). Jerath e colegas levantaram dados de 45 mulheres e 31 homens e não houve presença de dispersão temporal em nenhum nervo estudado (JERATH et al., 2016). Não há menção, entretanto dos critérios utilizados para definição de dispersão temporal utilizada. Em relato de casos em crianças com CMTX1, foram descritos quatro casos (três do sexo masculino e uma do feminino) em que foram realizados estudos de condução nervosa. Não houve presença de dispersão temporal, e as velocidades de condução estavam na faixa intermediária (YIU et al., 2011). Stanton e colaboradores (STANTON et al., 2006) analisaram os estudos de condução de pacientes com neuropatias hereditárias (CMT1A, CMTX, HNPP e CMT2) e PIDC. Os critérios utilizados para a presença de dispersão temporal para os PAMC foram: 1. aumento de 15% da duração do potencial proximal em relação ao distal, com redução maior que 20% da amplitude do potencial, 2. Aumento maior que 30% da duração do potencial proximal em relação ao distal, e 3. Duração do potencial distal maior ou igual a 9 ms. A medida da duração do potencial era feita entre o início da primeira deflexão negativa e o retorno à linha de base do último componente negativo. Os resultados mostraram que não havia diferença significativa entre a quantidade total de nervos dispersos entre o grupo CMTX e PIDC, mas também citava não haver diferença significativa nos grupos CMT1A e CMT1B com PIDC. Não há menção quanto a mensuração da presença de bloqueio de condução neste estudo. Ryan e Jones Jr descrevem o caso de um garoto de 13 anos, com tremor em mãos, pés cavos, hiporreflexia, mínima fraqueza nas mãos e discretas alterações sensitivas. O estudo

de condução revelava latências distais aumentadas, redução das velocidades de condução e das amplitudes dos PAMC. Havia também presença de bloqueio de condução e dispersão temporal em diversos nervos. Foi inicialmente tratado com imunoglobulina por um diagnóstico presuntivo de PIDC. Após notar-se a presença de tremores na mão com aumento das latências e redução das velocidades de condução no estudo neurofisiológico, o estudo genético para investigação da CMTX revelou uma mutação no gene codificante da conexina 32 (RYAN; JONES, 2005). Em um estudo multicêntrico realizado com 160 pacientes com CMTX no intuito de definir correlações genotípica-fenotípica não há descrição sobre presença ou ausência de dispersão temporal nos estudos de condução (PANOSYAN et al., 2017).

3. OBJETIVOS

3. Objetivos

3.1 Gerais:

Identificar e analisar a presença de dispersão temporal nos estudos eletrofisiológicos de pacientes com diagnóstico molecular de CMTX1 e comparar com os estudos de condução nervosa dos pacientes com CMT1A, PIDC e controles normais, a fim de avaliar a importância da dispersão temporal como um parâmetro que possa contribuir para o diagnóstico da CMTX1, e na possível utilização desta ferramenta na diferenciação de outras neuropatias hereditárias (CMT1A) ou adquiridas (PIDC).

3.2 Específicos

Determinar a frequência de dispersão temporal, no estudo da condução motora de pacientes com CMTX1 e comparar com os de pacientes com CMT1A, PIDC e controles saudáveis

Descrever características específicas da dispersão temporal nos pacientes com CMTX1: morfologia multifásica, intensidade do aumento da duração do potencial, quantidade de nervos dispersos em diversas apresentações; e compará-las a potenciais de pacientes com CMT1A, PIDC e controles saudáveis

Correlacionar a presença de dispersão temporal nos pacientes com CMTX1 com parâmetros clínicos.

Descrever outros parâmetros neurofisiológicos dos PAMC possivelmente associados à CMTX1.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4. Materiais e Métodos

4.1 Tipo de Estudo

Estudo observacional, descritivo e retrospectivo dos dados com posterior análise transversal dos resultados.

4.2 Pacientes

Foram identificados os registros de pacientes com diagnóstico molecular de CMTX1 (mutação do gene GJB1) e CMT1A (duplicação do gene PMP22) com DNA analisado no Laboratório de Neurologia Aplicada e Experimental, do departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), além de pacientes com o diagnóstico de PIDC em seguimento no ambulatório de doenças neuromusculares do HCFMRP-USP. Os prontuários com os exames eletroneuromiográficos foram revisados, os dados foram coletados e analisados. Os pacientes do grupo controle inclusos eram pacientes sabidamente saudáveis e sem sintomas sugestivos da presença de uma neuropatia.

4.3 Critérios de Inclusão

- 1- Presença de análise genética identificando mutação do gene GJB1 para os pacientes com CMTX1 e duplicação do gene PMP22 para os pacientes com CMT1A.

- 2- Diagnóstico de PIDC clínico e eletrofisiológico realizado no ambulatório de doenças neuromusculares da FMRP-USP
- 3- Ter realizado ao menos um estudo eletroneuromiográfico com presença de registros digitalizados.

4.4 Critérios de Não Inclusão

Não foram incluídos pacientes que apresentassem outras morbidades que pudessem influenciar ou causar algum tipo de neuropatia diferente daquela sujeita a análise.

4.5 Caracterização Fenotípica

Os pacientes inclusos tiveram a idade no momento do exame de eletroneuromiografia e o gênero como características clínicas coletadas

4.6 Estudos Eletrofisiológicos

O potencial de ação muscular composto (PAMC) foi registrado nos nervos medianos, ulnares, fibulares e tibiais. Os estudos de condução nervosa foram realizados nos aparelhos MEB 4200K (NIHON-KOHDEN), MEB 7200K (NIHON-KOHDEN), Keypoint (DANTEC), Viking Quest (NICOLET). Utilizaram-se as técnicas e configurações dos exames padronizadas no serviço. As temperaturas dos membros analisados foram sempre mantidos acima de 33° C. O estímulo foi realizado por pulsos

retangulares com duração de 0,2 ms, chegando até 1 ms de acordo com o grau de excitabilidade do nervo avaliado. A intensidade do estímulo era ajustada sempre para que a resposta obtida fosse supra-máxima. As amplitudes dos PAMC foram medidas da saída da linha de base até o pico negativo. Quando os potenciais eram elicitáveis, porém com amplitudes em geral menor que 0,4 milivolts (mV) em que as mensurações dos potenciais eram muito imprecisas, alguns parâmetros neurofisiológicos como duração e morfologia daquele potencial não foram considerados. As latências dos PAMC foram obtidas do artefato de estímulo ao início da deflexão negativa. Os filtros de frequência utilizados foram de 2 a 10.000 Hz para a condução motora. A varredura para o estudo do PAMC foi padronizada em 5 ms por divisão.

As durações dos PAMC foram medidas em milisssegundos (ms), e de duas formas: 1. saída inicial da linha de base ou início da primeira deflexão negativa até último cruzamento da linha de base e 2. Saída inicial da linha de base ou início da primeira deflexão negativa até o último pico positivo (duração total). Os pontos de mensuração inicial e final da duração em cada potencial foram reanalisados em relação às anotações originais. Houve uma nova marcação, em todos os PAMC, de forma manual, utilizando-se os dois critérios citados.

4.6.1 Nervos Motores

Foram estudados os nervos motores medianos, ulnares, fibulares (peroneiros) e tibiais. A seleção e o número de nervos estudados variaram entre os pacientes e foi realizado conforme a necessidade para aquele estudo. Em alguns o estudo estava direcionado ao diagnóstico e caracterização do padrão de acometimento do sistema nervoso periférico, em outros o objetivo era o seguimento evolutivo clínico.

O registro dos PAMC foi realizado com eletrodos de superfície. A montagem foi obtida com o posicionamento do eletrodo ativo sobre o ponto motor do músculo

avaliado e o eletrodo de referência na superfície óssea mais próxima e distal. Na tabela a seguir encontra-se as técnicas empregadas para a obtenção dos PAMC.

Tabela 2. Estudo da condução dos nervos motores: registro, estímulos e valores normais

Nervo	Registro	Estímulo	Valores Normativos
Mediano	Eletrodo ativo: APB Ref: base do 1º metacarpo	Punho, fossa antecubital, axila	Amp $\geq 3,8$ mV, VC > 50 m/s, lat dist $\leq 4,0$ ms
Ulnar	Eletrodo ativo: ADM Ref: base do 5º metacarpo	Punho, abaixo e acima do epicôndilo medial, axila	Amp $\geq 3,8$ mV, VC > 50 m/s, lat dist $\leq 3,1$ ms
Peroneiro	Eletrodo ativo: EDB Ref: base do 5º pododáctilo	Tomozelo, abaixo e acima da cabeça da fíbula	Amp $\geq 2,8$ mV, VC > 40 m/s, lat dist $\leq 5,0$ ms
Tibial posterior	Eletrodo ativo: <i>abductor hallucis</i> Ref: base do hálux	Tomozelo, fossa poplíteia	Amp $\geq 3,60$ mV, VC > 40 m/s, lat dist $\leq 5,5$ ms

Amp: amplitude; VC: velocidade de condução; Lat dist: latência distal; APB: músculo *abductor pollicis brevis*; ADM: *abductor digiti minimi*; EDB: *extensor digitorum brevis*.

4.6.2 Definição de Dispersão Temporal

A presença de dispersão temporal nos estudos de condução motora foi definida pela presença de pelo menos um dos três itens descritos: 1. Aumento da duração do potencial proximal em relação ao distal em 30% ou mais, 2. Presença de morfologia multifásica, ou 3. Presença de duração do potencial distal maior que 9 ms. Todos potenciais com amplitudes menores que 0,4 mV com medições muito imprecisas, assim como aqueles não-detectáveis foram considerados como ausentes de dispersão temporal.

4.6.2.1 Aumento da Duração do Potencial Proximal em Relação ao Distal

As comparações entre as durações dos potenciais proximal e distal (PD) de cada nervo era analisada utilizando definições padronizadas. Para os nervos medianos e ulnares a escolha como potencial proximal era aquele gerado pelo estímulo na axila, e o distal pelo estímulo no punho. Para os nervos fibulares (peroneiros) os escolhidos como proximais eram aqueles com estímulo acima da cabeça da fíbula, e o distal com estímulo no pé, e finalmente, para os nervos tibiais as definições para o potencial proximal eram os gerados pelo estímulo na fossa poplíteia, e o distal pelo estímulo no tornozelo.

O parâmetro de marcação que contempla a análise da duração total foi o escolhido para o cálculo entre a duração dos potenciais PD. Quando não havia diferença entre as duas formas de marcação considerava-se também o outro formato.

Foram definidos critérios quantitativos para o aumento da duração do potencial proximal em relação ao distal: 1. Dispersão leve: de 30% até 59%, e 2. Dispersão acentuada: maior ou igual a 60%.

4.6.2.2 Morfologia Multifásica

Os PAMC classificados com presença de morfologia multifásica foram definidos como: 1. Presença de potenciais com três ou mais fases, e 2. Presença de potenciais com mais de quatro deflexões ("turns"). A presença de uma destas características, em qualquer potencial gerado, com estímulo em qualquer ponto do nervo, era considerado como dispersão temporal.

4.6.2.3 Duração do Potencial Distal Maior que 9 ms

A presença de duração do potencial distal de qualquer nervo, medida apenas com um formato (marcação inicial na saída inicial da linha de base e marcação final no último cruzamento ou chegada à da linha de base), com valor absoluto maior que 9 ms, era critério definidor de dispersão temporal para aquele nervo.

4.6.3 Definição de Bloqueio de Condução

Utilizou-se os critérios definidos pelo consenso para diagnóstico do bloqueio de condução (OLNEY, 1999) que cita o bloqueio de condução como sendo: redução maior ou igual a 50% da amplitude do PAMC proximal em relação ao distal (medianos e ulnares) e 60% (tibiais e fibulares) ou da área entre o PAMC proximal entre 40% (medianos e ulnares) e 50% (tibiais e fibulares), se a amplitude do pico negativo distal for maior ou igual a 20% do limite inferior da normalidade para aquele nervo.

O consenso cita que não há presença definitiva de bloqueio de condução nos nervos em que há dispersão temporal. Adotou-se, então, o critério de ausência de bloqueio de condução nos nervos em que há dispersão temporal.

4.7 Análise Estatística

O software IBM SPSS Statistics, versão 22, foi utilizado para as análises estatísticas. O excel 2016 foi usado para compor as tabelas. A análise descritiva é baseada no livro de Morettin (2010) (MORETTIN, 2010) com uso da média, desvio padrão e quartis. Para comparações entre duas amostras independentes foi utilizado o Teste de Mann-Whitney. O nível de significância de 5% foi aplicado nos testes com a

seguinte interpretação: P-valor menor ou igual a 0,05: os grupos são diferentes, ou seja, as medidas de um grupo são maiores do que a do outro; P-valor maior do que 0,05: os grupos possuem resultados estatisticamente iguais. O teste Qui-Quadrado de Pearson foi realizado para estimar se existe relação entre duas variáveis: P-valor menor ou igual a 0,05: há relação entre os grupos; P-valor maior do que 0,05: não há relação entre os grupos.

4.8 Aprovação pelo Comitê de Ética

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (Parecer N° 3.454.625), sendo dispensado o pedido de consentimento livre e esclarecido dos pacientes, visto tratar-se de uma análise retrospectiva dos dados contidos em prontuário.

5. RESULTADOS

5.1 Análise Descritiva

Um total de 60 pacientes e 260 nervos foram avaliados.

No grupo de pacientes com diagnóstico de CMTX foram analisados 99 nervos de 21 pacientes, sendo 14 mulheres e 7 homens. Foram 64 nervos avaliados nas mulheres e 35 nos homens. A idade média dos pacientes foi de 35 anos com as idades mínima de 10 anos e máxima de 64 anos. Os registros envolviam dados de 8 famílias diferentes todas com mutações diversas para o gene da Cx32, afetando diferentes regiões da proteína conexina 32, sendo elas c.394T>C (p.W132R), c.491G>A (p.Arg164Gln), c.671G>T (p.Arg224Leu), c.C658T (p.Arg220X), c.C287T (p.Ala96Val), c.G72C (p.Trp24Cys), c.578T>C (p.Phe193Ser) e c.425G>A (p.R142Q).

No grupo de pacientes com diagnóstico de PIDC havia 14 pacientes com 78 nervos registrados, sendo 7 homens e 7 mulheres. A idade média dos pacientes foi de 58 anos com a idade mínima de 41 anos e máxima de 82 anos.

A análise do grupo com diagnóstico de CMT1A abordou 13 pacientes e 29 nervos. Eram 8 mulheres e 5 homens. Os pacientes tinham idade média de 32 anos e idades variando de 4 a 49 anos.

No grupo controle foram registrados e analisados 54 nervos de 11 pacientes, 7 mulheres e 4 homens, com média de idade de 39 anos variando de 28 a 59 anos.

5.2 Caracterização da Dispersão Temporal no Grupo CMTX

Dentre os 99 nervos avaliados no grupo de pacientes com diagnóstico de CMTX houve presença de dispersão temporal em 28 nervos (28,28%). Destes 99 nervos descritos, 16 tinham um aumento da duração proximal em relação à distal de forma leve (16,16%) e 11 tinham uma dispersão de forma acentuada (11,11%). 12 dos

99 nervos avaliados tinham características multifásicas (12,12%) e 1 nervo tinha uma duração distal do potencial maior que 9 ms (1,01%); portanto dentre os 28 nervos dispersos 57,14% tinham uma dispersão leve, 39,28% tinham uma dispersão acentuada, 42,85% tinham características multifásicas e 3,57% tinham duração do potencial distal maior que 9 ms. Presenciou-se dispersão temporal em 6 dos 28 nervos medianos analisados (21,42%), 8 dos 30 nervos ulnares registrados (26,66%), 6 dos 22 nervos fibulares (27,27%) e 8 dos 19 nervos tibiais analisados (42,10%).

Do total de 21 pacientes, 14 pacientes com pelo menos um nervo disperso (66,66%), e 8 pacientes com pelo menos dois nervos dispersos (38,09%). 7 pacientes (33,33%) tiveram pelo menos 1 nervo com dispersão acentuada, 6 tiveram pelo menos 1 nervo multifásico (28,57%), 2 pacientes com pelo menos 2 nervos com dispersão acentuada (9,52%) e, na análise de pacientes com pelo menos 2 nervos com dispersão acentuada e/ou multifásicos foram detectados 4 pacientes do total (19,04%). A média das porcentagens de nervos dispersos por paciente foi de 30,91%.

Tabela 3. Caracterização descritiva da dispersão temporal no grupo CMTX

CMTX		
Nervos avaliados	99	
Dispersão temporal	28	28,28%
Dispersão leve	16	16,16%
Dispersão acentuada	11	11,11%
Multifásicos	12	12,12%
Duração do potencial distal maior que 9 ms	1	1,01%
Pacientes avaliados	21	
Pacientes com pelo menos 1 nervo disperso	14	66,66%
Pacientes com pelo menos 2 nervos dispersos	8	38,09%
Pacientes com pelo menos 1 nervo multifásico	6	28,57%
Pacientes com pelo menos 1 nervo com dispersão acentuada	7	33,33%
Pacientes com pelo menos 2 nervos com dispersão acentuada	2	9,52%
Pacientes com pelo menos 2 nervos com dispersão acentuada e/ou multifásica	4	19,04%

Com relação ao gênero dos pacientes com CMTX foram avaliados 64 nervos de pacientes do sexo feminino. 22 destes nervos estavam dispersos (34,37%). 9 destes 64 nervos tinham característica multifásica (14,06%). 13 tinham dispersão leve (20,31%) e 9 tinham dispersão acentuada (14,06%). Nenhum nervo de paciente mulher com CMTX teve uma duração do potencial distal maior que 9 ms. Em relação a cada nervo, estavam dispersos: 5 dos 18 nervos medianos avaliados (27,77%), 5 dos 20 nervos ulnares (25%), 6 dos 14 nervos fibulares (42,85%) e 6 dos 12 nervos tibiais (50%).

Das 14 pacientes mulheres com CMTX avaliadas: 11 tinham pelo menos 1 nervo disperso (78,57%), 6 pacientes tinham pelo menos 2 nervos dispersos (42,85%), 4 tinham pelo menos 1 nervo multifásico (28,57%), 5 tinham pelo menos 1 nervo com dispersão acentuada (35,71%), 5 tinham pelo menos 1 nervo com dispersão acentuada e/ou multifásico (35,71%) e 4 tinham pelo menos 2 nervos com dispersão acentuada e/ou multifásicos (28,57%). A média das porcentagens de nervos dispersos por paciente mulher com CMTX era de 34,23%.

Em relação ao sexo masculino, foram analisados 35 nervos de 7 pacientes. 6 destes 35 estavam dispersos (17,14%). 3 destes 35 nervos tinham características multifásicas (8,57%). 3 tinham dispersão leve (8,57%) e 2 dispersão acentuada (5,71%). 1 nervo avaliado tinha duração do potencial distal maior que 9 ms (2,86%). Foram 10 nervos medianos avaliados sendo 1 deles disperso (10%), 10 nervos ulnares com 3 dispersos (30%), 8 nervos fibulares avaliados com nenhum disperso e 7 nervos tibiais sendo 2 deles dispersos (28,57%).

Dos 7 pacientes homens com CMTX avaliados: 3 tinham pelo menos 1 nervo disperso (42,85%), 2 pacientes tinham pelo menos 2 nervos dispersos (28,57%), 2 pacientes tinham pelo menos 1 nervo multifásico (28,57%), 2 tinham pelo menos 1 nervo com dispersão acentuada (28,57%) e tinham pelo menos 1 nervo com dispersão acentuada e/ou multifásico (28,57%). Nenhum paciente tinha pelo menos 2 nervos com dispersão acentuada e 1 paciente tinha pelo menos 2 nervos com dispersão

acentuada e/ou multifásico (14,28%). A média das porcentagens de nervos dispersos por paciente foi de 24,29%.

5.3 Caracterização da Dispersão Temporal no Grupo PIDC

Dentre os 78 nervos avaliados no grupo de pacientes com PIDC houve dispersão temporal em 40 nervos avaliados (51,28%). Do total de 78 nervos 26 tinham características multifásicas (33,33%), 14 tinham dispersão leve (17,94%), 20 tinham dispersão acentuada (25,64%) e 5 tinham duração do potencial distal maior que 9 ms (6,41%); portanto dentre os 40 nervos dispersos, 65% tinham características multifásicas, 35% tinham dispersão leve, 50% tinham dispersão acentuada e 12,5% tinham duração do potencial distal maior que 9 ms. Estavam dispersos 8 nervos medianos de 19 (42,10%), 12 nervos ulnares de 19 avaliados (63,15%), 7 de 20 nervos fibulares (35%) e 11 de 20 nervos tibiais analisados (55%)

Dos 14 pacientes com PIDC avaliados 12 pacientes tinham pelo menos 1 nervo disperso (85,71%), 10 pacientes tinham pelo menos 2 nervos dispersos (71,42%), 10 tinham pelo menos 1 nervo multifásico (71,42%), 10 tinham pelo menos 1 nervo com dispersão acentuada (71,42%) e 10 tinham pelo menos 1 nervo com dispersão acentuada e/ou multifásico (71,42%). 6 pacientes tinham pelo menos 2 nervos com dispersão acentuada (42,85%), 7 pacientes tinham pelo menos 2 nervos com dispersão acentuada e/ou multifásico (50%). A média das porcentagens de nervos dispersos por paciente foi de 52,68%.

5.4 Comparação da Dispersão Temporal entre os Grupos CMTX e PIDC

A análise comparativa entre a quantidade de nervos dispersos por paciente para o grupo CMTX e PIDC mostrou, conforme a tabela que se segue, que: os pacientes com CMTX apresentaram, de forma significativa, uma menor quantidade de nervos dispersos, nervos multifásicos, e de nervos dispersos de forma acentuada por paciente. Não houve diferença significativa entre a quantidade de nervos dispersos de forma leve, e nem na análise em que leva-se em conta apenas as mensurações dos nervos medianos ou ulnares.

Tabela 4. Comparação entre os nervos com dispersão temporal dos pacientes com CMTX e PIDC

Variáveis - por nervos avaliados	Diagnóstico						P-valor
	CMTX			PIDC			
	Média	±	DP	Média	±	DP	
Nervos dispersos	1,00	±	1,00	3,00	±	2,00	0,018 *
Nervos multifásicos	1,00	±	1,00	2,00	±	2,00	0,018 *
Nervos com dispersão leve	1,00	±	1,00	1,00	±	1,00	0,654
Nervos com dispersão acentuada	1,00	±	1,00	1,00	±	2,00	0,034 *
Nervos com duração maior do que 9	0,00	±	0,00	0,00	±	1,00	0,235
Nervos medianos dispersos	0,00	±	1,00	1,00	±	1,00	0,425
Nervos ulnares dispersos	0,00	±	1,00	1,00	±	1,00	0,112

*Variável com teste Mann-Whitney significativa a nível 5%

Quando feito análise através das características dos nervos dispersos por pacientes nos dois grupos identificou-se que, de forma significativa, os pacientes com pelo menos um nervo multifásico, pelo menos um nervo com dispersão acentuada e pelo menos dois nervos com dispersão acentuada ou multifásicos são menos numerosos para o grupo CMTX do que no grupo PIDC, conforme tabela que se segue:

Tabela 5. Comparação entre os pacientes com dispersão temporal nos grupos CMTX e PIDC

Variáveis	Diagnóstico		
	CMTX	PIDC	P-valor
Total de pacientes	21	14	
Pacientes com pelo menos 1 nervo disperso	14	12	0,262
Pacientes com pelo menos 2 nervos dispersos	8	10	0,086
Pacientes com pelo menos 1 nervo multifásico	6	10	0,018 *
Pacientes com pelo menos 1 nervo com dispersão acentuada	7	10	0,041 *
Pacientes com pelo menos 2 nervos com dispersão acentuada ou multifásico	5	10	0,013 *

*Variável com teste Qui-Quadrado de Pearson significante a nível 5%

5.5 Comparação da Dispersão Temporal nos Grupos de Mulheres e Homens com CMTX

A análise comparativa entre os grupos de mulheres e homens com CMTX para a presença de dispersão temporal e suas características por paciente não mostrou diferença significativa entre os grupos, para nenhum dos itens avaliados, conforme as tabelas abaixo:

Tabela 6. Comparação entre os nervos com dispersão temporal dos pacientes com mulheres e homens com CMTX

Diagnóstico: CMTX							
Variáveis - por nervos avaliados	Mulheres			Homens			P-valor
	Média	±	DP	Média	±	DP	
Nervos dispersos	2,00	± 1,00		1,00	± 1,00		0,224
Nervos multifásicos	1,00	± 1,00		0,00	± 1,00		0,913
Nervos com dispersão leve	1,00	± 1,00		0,00	± 1,00		0,322
Nervos com dispersão acentuada	1,00	± 1,00		0,00	± 0,00		0,689
Nervos com duração maior do que 9	0,00	± 0,00		0,00	± 0,00		0,636
Nervos medianos dispersos	1,00	± 1,00		0,00	± 0,00		0,513
Nervos ulnares dispersos	0,00	± 1,00		0,00	± 1,00		0,689

*Variável com teste Mann-Whitney significativa a nível 5%

Tabela 7. Comparação entre os pacientes com dispersão temporal nos grupos de mulheres e homens com CMTX

Diagnóstico: CMTX			
Variáveis	Mulheres	Homens	P-valor
Total de pacientes	14	7	
Pacientes com pelo menos 1 nervo disperso	11	3	0,156
Pacientes com pelo menos 2 nervos dispersos	6	2	0,656
Pacientes com pelo menos 1 nervo multifásico	4	2	> 0,999
Pacientes com pelo menos 1 nervo com dispersão acentuada	5	2	> 0,999
Pacientes com pelo menos 2 nervos com dispersão acentuada	2	0	0,533
Pacientes com pelo menos 1 nervo com dispersão acentuada ou multifásico	6	2	0,656
Pacientes com pelo menos 2 nervos com dispersão acentuada ou multifásico	3	2	> 0,999

*Variável com teste Qui-Quadrado de Pearson significativa a nível 5%

5.6 Caracterização da Dispersão Temporal em Diferentes Mutações para o Gene GJB1 (Cx32)

Houve presença de dispersão temporal em 6 nervos dos 18 analisados de 4 integrantes da família com a mutação c.394T>C (p.W132R). Todos tinham dispersão leve e nenhum com dispersão acentuada ou multifásica. Para um paciente com a mutação c.491G>A (p.Arg164Gln) foram analisados 3 nervos, e não houve presença de dispersão temporal. A família em que 2 integrantes foram estudados com a mutação c.671G>T (p.Arg224Leu) apresentaram 3 nervos dispersos dos 10 avaliados, sendo 2 nervos com dispersão leve e 1 acentuada. 1 nervo estudado era multifásico. Na família com 6 integrantes e mutação c.C658T (p.Arg220X) foram 17 nervos avaliados e 3 nervos dispersos, sendo que 2 tinham dispersão leve e 1 acentuada, nenhum multifásico. Para a paciente com mutação c.C287T (p.Ala96Val) foram encontrados 2 nervos dispersos dos 4 analisados, com 1 nervo com dispersão leve e 1 com dispersão acentuada, 1 nervo era multifásico. Na paciente com mutação c.G72C (p.Trp24Cys) foram avaliados 8 nervos com 3 deles dispersos, todos com dispersão acentuada e multifásicos. Na família de 3 integrantes com mutação c.578T>C (p.Phe193Ser) foram analisados 24 nervos com 4 nervos dispersos, 3 com dispersão leve e 1 com dispersão acentuada, nenhum multifásico. Por fim, na família com 3 integrantes analisados e mutação c.425G>A (p.R142Q) foram analisados 16 nervos com 7 dispersos, 2 com dispersão leve, 4 com dispersão acentuada, 6 multifásicos e 1 com dispersão do potencial distal (duração maior que 9 ms). Nenhum outro nervo analisado teve dispersão do potencial distal com duração maior que 9 ms.

5.7 Caracterização da Dispersão Temporal nos Grupos CMT1A e Controles

Não houve presença de dispersão temporal em nenhum dos nervos avaliados nos pacientes dos grupos CMT1A e controles.

5.8 Caracterização das Velocidades de Condução e Latências Distais nos Grupos CMTX, PIDC, CMT1A e Controles

Em relação as velocidades de condução dos nervos medianos e ulnares, os grupos apresentaram valores conforme descritos na tabela a seguir:

Tabela 8. Análise da velocidade de condução nos grupos CMT1A, CMTX, PIDC e controles.

Diagnóstico	VC				P-Valor			
		Média	±	DP	vs. PIDC	vs. CMTX	vs. CMT1A	vs. Controles
CMTX	Medianos	41,73	±	7,10	>0,05	-	<0,001 *	<0,001*
	Ulnares	46,08	±	8,60	=0,02 *	-	<0,001 *	=0,006*
CMT1A	Medianos	23,28	±	4,80	=0,006 *	<0,001*	-	<0,001*
	Ulnares	23,06	±	5,18	=0,02*	<0,001*	-	=0,006*
PIDC	Medianos	35,52	±	9,08	-	>0,05	=0,006*	=0,001*
	Ulnares	35,04	±	10,57	-	=0,02*	=0,02*	=0,001*
Controles	Medianos	60,45	±	5,17	=0,001*	<0,001*	<0,001*	-
	Ulnares	64,56	±	8,59	=0,001*	=0,006*	=0,006*	-

Em ordem crescente, a velocidade média de condução do nervo mediano ou do nervo ulnar é menor para o grupo CMT1A, depois para os pacientes com PIDC, CMTX e controles. No grupo CMTX nota-se uma velocidade de condução média mais baixa nos nervos medianos comparado aos nervos ulnares.

As latências distais dos grupos estudados estão descritas e pormenorizadas na tabela a seguir:

Tabela 9. Análise descritiva das latências distais nos grupos CMT1A, CMTX, Controle e PIDC

Diagnóstico	Latência distal	Média	±	DP	Q1	Mediana	Q3
CMT1A	Medianos	7,35	±	0,81	6,80	7,50	7,85
	Ulnares	5,31	±	0,93	4,65	4,98	6,30
CMTX	Medianos	4,14	±	1,01	3,53	4,04	4,60
	Ulnares	2,77	±	0,52	2,45	2,73	3,25
PIDC	Medianos	5,25	±	3,55	3,85	4,33	4,75
	Ulnares	3,68	±	1,62	2,78	3,25	4,00
Controles	Medianos	2,85	±	0,29	2,55	2,80	3,20
	Ulnares	2,34	±	0,43	2,10	2,15	2,35

A latência distal média do nervo mediano e ulnar foi maior para o grupo com CMT1A, PIDC, CMTX e controle, respectivamente.

5.9 Caracterização da Presença de Bloqueio de Condução nos Grupos CMTX, PIDC, CMT1A e Controles

Não houve presença de bloqueio de condução na análise eletrofisiológica dos pacientes de todos os grupos analisados.

5.10 Análise das Amplitudes dos Nervos Medianos e Ulnares no Grupo CMTX

As amplitudes dos PAMC dos nervos medianos no grupo CMTX apresentaram uma média de 3,67mV com desvio padrão de $\pm 3,08$. A análise nos nervos ulnares mostrou uma média de 5,84 com desvio padrão de $\pm 2,07$. A comparação com as amplitudes dos potenciais dos mesmos nervos no grupo controle mostrou uma redução significativa da amplitude nos dois nervos analisados, conforme tabela a seguir:

Tabela 10. Análise das amplitudes dos nervos medianos e ulnares entre os grupos CMTX e controles.

Diagnóstico		Média	$\pm$ DP	Q1	Mediana	Q3
CMTX	Amplitude dos medianos	3,67	$\pm 3,08$	0,67	3,64	5,67
	Amplitude dos ulnares	5,84	$\pm 2,07$	4,29	5,20	7,02
Controles	Amplitude dos medianos	7,78	$\pm 1,78$	6,20	7,70	9,45
	Amplitude dos ulnares	10,11	$\pm 1,74$	9,20	9,88	10,95

6. DISCUSSÃO

A CMTX é a segunda forma mais prevalente de CMT (SISKIND et al., 2011; YIU et al., 2011), sendo a CMTX1 a forma mais comum de CMTX (YIU et al., 2011). Entretanto, as características dos estudos eletrofisiológicos destes pacientes ainda são, de alguma forma, imprecisas na literatura (LEWIS; SUMNER, 1999), especialmente em relação às informações sobre a presença de dispersão temporal (GUTIERREZ et al., 2000; TABARAUD et al., 1999).

A realização de história clínica e exame físico detalhados, associados à análise neurofisiológica, em geral, sugerem um caminho direto para o diagnóstico dos pacientes com suspeita da CMTX1. Entretanto, há situações cuja história clínica pode gerar dúvida diagnóstica. Pacientes com sinais e sintomas clínicos brandos, especialmente algumas mulheres; pacientes sem história familiar passível de análise (p ex. pais adotivos); e outros ainda, cuja presença de uma “mutação *de novo*” pode torná-los caso único familiar, são alguns exemplos (JERATH et al., 2016; MEGGOUH et al., 1998).

Em relação aos estudos eletrofisiológicos, a ocorrência de dispersão temporal em pacientes com história clínica sugestiva de uma neuropatia periférica, em geral suscita ao examinador, a hipótese de uma neuropatia desmielinizante de etiologia adquirida (LEWIS; SUMNER, 1982). Sua presença em um paciente com CMTX1, porém, com história clínica duvidosa poderia definir diagnósticos errôneos, levando à tratamentos pouco resolutivos (CAPASSO et al., 2004; MICHELL et al., 2009; RYAN; JONES, 2005; TABARAUD et al., 1999). Em pacientes com diagnóstico definido de CMTX1, a dispersão temporal poderia induzir o examinador à ocorrência de outra etiologia sobreposta, como o PIDC (RAJABALLY et al., 2016). Deve-se salientar ainda que, devido à acessibilidade restrita aos testes genéticos na prática clínica diária em diversas regiões do globo, as caracterizações clínicas e neurofisiológicas bem definidas do paciente com suspeita da CMTX, auxiliam na solicitação direcionada do exame genético, quando necessário.

Diante deste cenário, foram analisados no presente estudo exames eletrofisiológicos de pacientes com CMTX1, efetuando-se comparação com os estudos de pacientes com PIDC, CMT1A e controles saudáveis afim de caracterizar a presença de dispersão temporal neste grupo de pacientes.

Foram analisados exames de condução motora de 99 nervos identificados em 21 pacientes com diagnóstico genético de CMTX1 (mutação do gene GJB1), pertencentes ao serviço de Doenças Neurogenéticas e Neurofisiologia do HCFMRP-USP, número expressivo frente ao levantamento de dados sobre o assunto. A análise da literatura mostra poucos trabalhos direcionados ao estudo da dispersão temporal neste grupo de pacientes com CMTX1. Há apenas dois estudos com levantamento de dados de diversos pacientes para análise; os demais mostram apenas alguns relatos de casos. Destes dois trabalhos, o publicado por Stanton, Lewis e colaboradores (STANTON et al., 2006) descrevem 61 nervos de 27 pacientes com CMTX1. A marcação do PAMC é feita utilizando o pico negativo do potencial (saída da linha de base ao retorno a linha de base do último pico negativo). Em nossa análise, o uso da marcação do PAMC com a duração total (método utilizado em nosso estudo) para definir a dispersão temporal faz-se teoricamente mais adequado frente a usual característica morfológica deste potencial. Outro quesito foi a remarcação de todos os potenciais estudados, fator que traz mais acurácia aos dados. Cabe lembrar, entretanto, que pode haver um viés relacionado à marcação e ao diagnóstico previamente conhecido pelo examinador, já que não foram realizadas de forma cega ao diagnóstico, acredita-se, porém, que tal viés possa influenciar o resultado apenas em casos com durações dos potenciais com valores limítrofes, já que a avaliação é basicamente quantitativa. Os critérios usados para dispersão pelo pesquisador citado apresentam, de alguma forma, definições de valores em faixas menos discriminativas que nosso estudo. Foram utilizados e analisados dois critérios pelo grupo: >15% (AAN) e >30% (AANEM) da duração proximal em relação à distal, e duração do potencial distal > 9 ms. Em contraponto, em nosso estudo analisamos os potenciais

com aumento da dispersão entre 30 e 59%, os quais classificamos de leve, mas também analisamos aqueles nervos com dispersão acentuada em que o aumento da duração foi maior ou igual à 60%; além dos potenciais com morfologia multifásica. A análise destas duas últimas características conferem maiores subsídios para comparação estatística com o PIDC, mostrando de forma mais clara que, de forma geral, a dispersão temporal não serve como parâmetro para diferenciação diagnóstica entre os dois grupos. Associadamente há uma ausência, neste estudo, de comparação com um grupo controle.

Neste trabalho publicado por Stanton os valores percentuais de nervos dispersos para o grupo CMTX, utilizando o critério de aumento da duração do potencial $> 30\%$ (AANEM), foi de 12 nervos em 61 testados (19,7%). Comparativamente, em nosso estudo foi encontrado valores maiores de nervos dispersos - 28 de 99 nervos testados (28,28%). Em relação à comparação do número de nervos dispersos entre os grupos CMTX e PIDC, o trabalho de Stanton mostrou que a quantidade de nervos dispersos para a CMTX não é significativamente menor que no PIDC (P-valor de 0,44). Nosso estudo, entretanto, mostrou que há uma diferença significativa entre a quantidade de nervos dispersos no grupo CMTX e PIDC, sendo menor no CMTX. Pormenorizando este achado, notamos que as dispersões acentuadas e multifásicas são significativamente menores no grupo CMTX. Foram 11 nervos com dispersão acentuada (11,11%) e 12 nervos multifásicos (12,12%), além de 6 pacientes com pelo menos 1 nervo multifásico (28,57%), 7 pacientes com pelo menos 1 nervo com dispersão acentuada (33,33%) e 5 pacientes com pelo menos 2 nervos com dispersão acentuada e/ou multifásica (23,80%). Há, portanto, frequentemente dispersão temporal acentuada e multifásica nos pacientes com CMTX e estas características, portanto, não nos permitem diferenciar a CMTX da PIDC. Nota-se, também, no estudo de Stanton a presença de dispersão temporal com uma frequência relativamente alta no grupo CMT1A, achado não visto neste estudo.

O trabalho publicado por Jerath e colaboradores (JERATH et al., 2016) analisou os exames de condução de 45 mulheres e 31 homens, não encontrando nenhum nervo com dispersão temporal. Em nosso estudo foram 14 mulheres com 22 nervos dispersos de 64 nervos avaliados; e 7 homens com 6 nervos dispersos de 35 nervos avaliados.

A dispersão temporal não foi avaliada em outros estudos que caracterizaram a população de pacientes com CMTX (DUBOURG et al., 2001; PANOSYAN et al., 2017).

Lewis e Sumner (LEWIS; SUMNER, 1999) citam que poderia haver uma correlação genotípica com os achados eletrofisiológicos. Panosyan e colaboradores (PANOSYAN et al., 2017) analisaram pacientes com diagnóstico da CMTX1 e mutações do tipo missense em 9 domínios da conexina (4 transmembranares, 2 das alças extracelulares, da alça citoplasmática e dos terminais citoplasmáticos N e C) e não viram diferenças fenotípicas significativas em homens e mulheres com CMTX1, porém sem pesquisa sobre a dispersão temporal. Em nosso estudo, há presença de dispersão temporal em 7 das 8 famílias, todas com diferentes mutações para o gene da conexina 32 : c.394T>C (p.W132R), c.491G>A (p.Arg164Gln), c.671G>T (p.Arg224Leu), c.C658T (p.Arg220X), c.C287T (p.Ala96Val), c.G72C (p.Trp24Cys), c.578T>C (p.Phe193Ser) e c.425G>A (p.R142Q) e 6 delas apresentavam pelo menos um paciente com um nervo com dispersão acentuada. Embora sejam poucas famílias e poucos genótipos, observamos, que 7 das famílias analisadas apresentaram evidência de condução não-uniforme, o que sugere ser este um achado generalizado, embora um estudo mais amplo deva ser realizado.

Dados na literatura que respondam sobre os questionamentos, a respeito da diferenciação da dispersão temporal dos estudos eletrofisiológicos de pacientes com CMTX1 e PIDC, são ínfimos. O estudo de Stanton e col. (STANTON et al., 2006) mostra que não há diferença significativa entre a frequência de dispersão temporal entre os dois grupos. Os critérios adotados de aumento de 15 e 30% da duração P-D,

entretanto, são menos discriminatórios. Nosso trabalho mostra que apenas a frequência da presença de dispersão leve não tem uma diferença significativa entre os dois grupos. Entretanto, mostramos que a quantidade de nervos com dispersão acentuada e multifásicos, e de pacientes com pelo menos 1 nervo com dispersão acentuada, 1 nervo com morfologia multifásica e 2 nervos com dispersão acentuada e/ou multifásicos são menores nos pacientes com CMTX1 em relação aos pacientes com PIDC. Houve em nosso estudo apenas 1 nervo com potencial distal com duração maior que 9 ms no grupo CMTX, e este parâmetro não foi significativo para diferenciar os grupos CMTX e PIDC. Não há outros trabalhos fazendo esta comparação de forma sistemática.

Outro fator de importância descrito em nosso estudo foi a análise comparativa entre a dispersão temporal de mulheres e homens com CMTX1. Sabe-se da influência que o gênero do paciente com CMTX1 tem sobre a velocidade de condução, amplitude e latência distal, sendo mais severamente acometidos em homens que mulheres (JERATH et al., 2016; PANOSYAN et al., 2017), mas não há definições em relação à dispersão temporal. No estudo de Stanton e col. não foram analisadas estas diferenças relacionadas à dispersão temporal entre os sexos, e no estudo de Jerath e col. não foi visto dispersão temporal (JERATH et al., 2016; STANTON et al., 2006). Teoriza-se que uma provável desmielinização segmentar com dispersão temporal seria explicada pela usual randomização da inativação do cromossomo X, que normalmente ocorre em mulheres, e que consequentemente tal fato pudesse atingir também precursores da célula de Schwann, provocando então agrupamentos de células de Schwann expressando incorretamente a Cx32 ao longo das fibras nervosas (CAPASSO et al., 2004). Entretanto esta hipótese não explicaria a frequência de dispersão temporal vista em homens. Em nosso estudo não foi vista diferença significativa entre os sexos para a presença de dispersão temporal e suas diversas características.

Em

relação aos outros parâmetros neurofisiológicos, e frente ao conhecimento da maior atrofia nos músculos ténares aos hipotenares dos pacientes com CMTX1, nota-se uma velocidade de condução mais baixa nos nervos medianos com captação no músculo APB (média de 39 m/s) que nos nervos ulnares com captação no músculo ADM (média de 46 m/s). Entretanto, a presença percentual de dispersão temporal nos nervos medianos (27,77%) e ulnares (25%) foi semelhante. Nota-se, também, que no grupo de pacientes com CMTX1, as latências distais eram menores que nos grupos CMT1A e do grupo PIDC, mas maiores que o grupo controle. As maiores latências distais foram vistas no grupo do pacientes com CMT1A.

Diante do exposto, vimos que frequentemente há dispersão temporal nos estudos de condução de pacientes com CMTX1, e portanto, a análise de seus parâmetros torna-se instrumento valioso para inclusão no racional diagnóstico dos pacientes com neuropatias periféricas associadas à condução não-uniforme. Adicionalmente, a presença de condução não-uniforme não permite diferenciar CMTX1 de PIDC, sendo necessária a utilização de outros parâmetros, como por exemplo o teste genético.

7. CONCLUSÕES

1. Pacientes com CMTX1 apresentam dispersão temporal anormal nos estudos de condução nervosa.
2. Pacientes com CMTX1 apresentam menos frequentemente nervos mostrando PAMCs com dispersão temporal acentuada e morfologia multifásica que pacientes com PIDC, não sendo possível utilizar este parâmetro para diferenciar as duas condições.
3. O sexo do paciente com CMTX1 não influencia na frequência ou forma de manifestação da dispersão temporal.
4. Diferentemente da CMTX1, estudos de condução nervosa de pacientes com CMT1A não apresentam dispersão temporal.
5. Há presença de dispersão temporal em pacientes com CMTX1 com diferentes mutações para o gene da conexina 32.

ANEXO - TERMO DE APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA **PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Dispersão temporal na análise eletrofisiológica dos pacientes com Doença de Charcot-Marie-Tooth ligada ao X

Pesquisador: RODRIGO ASSAD DINIZ DA GAMA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 16647819.7.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.454.625

Apresentação do Projeto:

O estudo de condução nervosa é uma ferramenta bastante útil no diagnóstico da Doença de Charcot-Marie-Tooth. A presença de dispersão temporal é um marco das neuropatias desmielinizantes inflamatórias. A presença de dispersão temporal nos estudos dos pacientes com Doença de Charcot-Marie-Tooth ligada ao X poderia confundir o diagnóstico com o das neuropatias inflamatórias.

Objetivo da Pesquisa:

Identificar e analisar a presença de dispersão temporal nos estudos eletrofisiológicos de pacientes com diagnóstico molecular de CMTX e comparar com os estudos de condução dos pacientes com CMT1A, PIDC e controles normais afim de identificar novos parâmetros que possam auxiliar na diferenciação destas neuropatias.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: O presente projeto apresenta risco mínimo aos participantes, uma vez que se trata, apenas, de análise retrospectiva de exames eletroneuromiográficos já realizados no serviço.

Benefícios: Criar novas definições neurofisiológicas do estudo de condução nervosa dos pacientes com Doença de Charcot-Marie-Tooth ligada ao X

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de Estudo observacional transversal.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

**USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO
PRETO DA USP -**

Continuação do Parecer: 3.454.625

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos devidamente apresentados. Solicita a dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido com as seguintes justificativas:

1. Levantamento retrospectivo de dados em prontuários, o que não interfere no cuidado recebido pelo paciente;
2. Não há riscos físicos e/ou biológicos para o paciente uma vez que o estudo é meramente observacional;
3. População de estudo eventualmente sem seguimento na instituição no presente momento.
4. A confidencialidade da identificação pessoal dos pacientes é garantida pelo pesquisador principal e pelas técnicas de levantamento e guarda dos dados: os pacientes serão identificados apenas através de iniciais e números de registro que servem apenas para validar a individualidade da informação. Esses dados não serão objetos de análise.

Recomendações:

não se aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como a solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1370473.pdf	02/07/2019 15:51:15		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoPPPplataforma.pdf	02/07/2019 15:50:42	RODRIGO ASSAD DINIZ DA GAMA	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	01/07/2019 16:14:16	RODRIGO ASSAD DINIZ DA GAMA	Aceito

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

**USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO
PRETO DA USP -**

Continuação do Parecer: 3.454.625

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEassinado.pdf	01/07/2019 16:12:36	RODRIGO ASSAD DINIZ DA GAMA	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	16/06/2019 16:42:00	RODRIGO ASSAD DINIZ DA GAMA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 15 de Julho de 2019

Assinado por:

MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador(a))

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLEN, J. A.; LEWIS, R. A. CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. **Neurology**, v. 85, n. 6, p. 498–504, ago. 2015.
- BEHSE, F.; BUCHTHAL, F. Peroneal muscular atrophy (PMA) and related disorders: II. Histological findings in sural nerves. **Brain**, v. 100, n. 1, p. 67–85, 1977.
- BERCIANO, J. et al. Intermediate Charcot–Marie–Tooth disease: an electrophysiological reappraisal and systematic review. **Journal of Neurology**, v. 264, n. 8, p. 1655–1677, 2017.
- BERGER, P.; YOUNG, P.; SUTER, U. Molecular cell biology of Charcot-Marie-Tooth disease. **Neurogenetics**, v. 4, n. 1, p. 1–15, 2002.
- BERGOFFEN, J. et al. Connexin mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. **Science**, v. 262, n. 5142, p. 2039–2042, dez. 1993.
- BIROUK, N. et al. X-linked Charcot-Marie-Tooth disease with connexin 32 mutations: clinical and electrophysiologic study. **Neurology**, v. 50, n. 4, p. 1074–82, 1998.
- BOUCHE, P. et al. Peroneal muscular atrophy. Part 1. Clinical and electrophysiological study. **Journal of the neurological sciences**, v. 61, n. 3, p. 389–399, 1983.
- CAPASSO, M. et al. Inter-nerves and intra-nerve conduction heterogeneity in CMTX with Arg(15)Gln mutation. **Clinical Neurophysiology**, v. 115, n. 1, p. 64–70, 2004.
- D. PAREYSON, V. SCAIOLI, M. L. Clinical and Electrophysiological Aspects of Charcot-Marie-Tooth Disease. v. 7, p. 197–206, 2005.
- DAVIS, C. J.; BRADLEY, W. G.; MADRID, R. The peroneal muscular atrophy syndrome: clinical, genetic, electrophysiological and nerve biopsy studies. I. Clinical, genetic and electrophysiological findings and classification. **Journal de genetique humaine**, v. 26, n. 4, p. 311–349, dez. 1978.
- DUBOURG, O. et al. Clinical, electrophysiological and molecular genetic characteristics of 93 patients with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. **Brain**, v. 124, n. 10, p. 1958–1967, 2001.
- DYCK, P. J. B.; TRACY, J. A. History, Diagnosis, and Management of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 93, n. 6, p. 777–793, 2018.
- GARBINO, J. A.; HEISE, C. O.; MARQUES, W. J. Assessing nerves in leprosy. **Clinics in dermatology**, v. 34, n. 1, p. 51–58, 2016.
- GARCÍA, I. E. et al. Connexinopathies: A structural and functional glimpse. **BMC Cell Biology**, v. 17, n. 1, 2016.
- GUTIERREZ, A. et al. Unusual electrophysiological findings in X-linked dominant Charcot- Marie-Tooth disease. **Muscle and Nerve**, v. 23, n. 2, p. 182–188, 2000.

HARDING, A. E.; THOMAS, P. K. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. **Brain**, v. 103, n. 2, p. 259–280, jun. 1980.

HODAPP, J. A. et al. Double trouble in hereditary neuropathy: concomitant mutations in the PMP-22 gene and another gene produce novel phenotypes. **Archives of neurology**, v. 63, n. 1, p. 112–117, jan. 2006.

JERATH, N. U. et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1X in women: Electrodiagnostic findings. **Muscle and Nerve**, v. 54, n. 4, p. 728–732, 2016.

KIMURA, J. *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice*. 4th Edition, 2013.

KLEOPA, K. A.; ABRAMS, C. K.; SCHERER, S. S. How do mutations in GJB1 cause X-linked Charcot-Marie-Tooth disease? **Brain Research**, v. 1487, p. 198–205, 2012.

KNEISER, M. K. AANEM glossary of terms in neuromuscular and electrodiagnostic medicine. **Muscle & Nerve**, v. 52, n. S3, p. 145–203, 2015.

LAGARDE, J.; VIALA, K.; FOURNIER, E. Is total duration of distal compound muscle action potential better than negative peak duration in the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy? **Muscle and Nerve**, v. 49, n. 6, p. 895–899, 2014.

LATOV, N. Diagnosis and treatment of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. **Nature Reviews Neurology**, v. 10, n. 8, p. 435–446, 2014.

LEWIS, R. A. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. **Current Opinion in Neurology**, v. 30, n. 5, p. 508–512, 2017.

LEWIS, R. A.; SUMNER, A. J. The electrodiagnostic distinctions between chronic familial and acquired demyelinating neuropathies. **Neurology**, v. 32, n. 6, p. 592–596, jun. 1982.

LEWIS, R. A.; SUMNER, A. J. Electrophysiologic features of inherited demyelinating neuropathies: a reappraisal. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 883, p. 321–335, set. 1999.

LEWIS, R. A.; SUMNER, A. J.; SHY, M. E. Electrophysiological features of inherited demyelinating neuropathies: A reappraisal in the era of molecular diagnosis. **Muscle and nerve**, v. 23, n. 10, p. 1472–1487, out. 2000.

LI, J. et al. The PMP22 gene and its related diseases. **Molecular neurobiology**, v. 47, n. 2, p. 673–698, 2013.

MARQUES JR, W. et al. Central nervous system involvement in a novel connexin 32 mutation affecting identical twins. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, jun. 1999.

MARQUES JR, W. et al. 17p duplicated Charcot-Marie-Tooth 1A: Characteristics of a new population. **Journal of Neurology**, v. 252, n. 8, p. 972–979, 2005.

MEGGOUH, F. et al. The first de novo mutation of the connexin 32 gene associated with X linked Charcot-Marie-Tooth disease. **Journal of medical genetics**, v. 35, n. 3, p. 251–252, mar. 1998.

MICHELL, A. W. et al. GJB1 gene mutations in suspected inflammatory demyelinating neuropathies not responding to treatment. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, jun. 2009.

MORENA, J.; GUPTA, A.; HOYLE, J. C. Charcot-Marie-Tooth : From Molecules to Therapy. p. 1–15, 2019.

MORETTIN, L. G. **Estatística básica: probabilidade e inferência**. 2010. ed. São Paulo: Pearson, 2010.

OH, S. J.; KIM, D. E.; KURUOGLU, H. R. What is the best diagnostic index of conduction block and temporal dispersion? **Muscle and nerve**, v. 17, n. 5, p. 489–493, maio 1994.

OLNEY, R. K. Consensus Criteria for the Diagnosis of Partial Conduction Block. **Muscle and Nerve**, v. 8, p. S225–S229, 1999.

PANOSYAN, F. B. et al. Cross-sectional analysis of a large cohort with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease (CMTX1). **Neurology**, v. 89, n. 9, p. 927–935, 2017.

PAREYSON, D.; MARCHESI, C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. **The Lancet Neurology**, v. 8, n. 7, p. 654–667, 2009.

PAREYSON, D.; SCAIOLI, V.; LAURA, M. Clinical and electrophysiological aspects of Charcot-Marie-Tooth disease. **Neuromolecular medicine**, v. 8, n. 1–2, p. 3–22, 2006.

POH, R. et al. Mutations in noncoding regions of GJB1 are a major cause of X-linked CMT . **Neurology**, v. 88, n. 15, p. 1445–1453, 2017.

PRESTON, D. C.; SHAPIRO, B. E. **Electromyography and Neuromuscular Disorders**. 3th edition, 2013.

RAJABALLY, Y. A. et al. Hereditary and inflammatory neuropathies: A review of reported associations, mimics and misdiagnoses. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 87, n. 10, p. 1051–1060, 2016.

REILLY, M. M.; MURPHY, M.; LAUR, M. 2009 PERIPHERAL NERVE SOCIETY MEETING Charcot-Marie-Tooth disease. **Journal of the Peripheral Nervous System**, v. 14, p. 1–14, 2011.

ROSSOR, A. M. et al. Clinical implications of genetic advances in charcot-marie-tooth disease. **Nature Reviews Neurology**, v. 9, n. 10, p. 562–571, 2013.

RYAN, M. M.; JONES, H. R. J. CMTX mimicking childhood chronic inflammatory demyelinating neuropathy with tremor. **Muscle and nerve**, abr. 2005.

SANDER, H. W.; OH, S. J. Temporal Dispersion Terminology: Multiphasic and Multiturn CMAPs. **Journal of Clinical Neuromuscular Disease**, v. 7, n. 3, p. 173–174, 2006.

SAPORTA, A. S. D. et al. NIH Public Access. v. 69, n. 1, p. 22–33, 2012.

SCHERER, S. S.; KLEOPA, K. A. X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. **Journal of the peripheral nervous system**, v. 17 Suppl 3, n. 0 3, p. 9–13, 2012.

SISKIND, C. E. et al. Phenotype expression in women with CMT1X. **Journal of the Peripheral Nervous System**, v. 16, n. 2, p. 102–107, 2011.

STANTON, M. et al. Dispersion of compound muscle action potential in hereditary neuropathies and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. **Muscle and Nerve**, v. 34, n. 4, p. 417–422, 2006.

TABARAUD, F. et al. Demyelinating X-linked Charcot-Marie-Tooth disease: unusual electrophysiological findings. **Muscle and nerve**, v. 22, n. 10, p. 1442–1447, out. 1999.

TAYLOR, P. K. CMAP dispersion, amplitude decay, and area decay in a normal population. **Muscle and Nerve**, v. 16, n. 11, p. 1181–1187, 1993.

THOMAS, P. K. et al. The phenotypic manifestations of chromosome 17p11.2 duplication. **Brain**, v. 120, n. 3, p. 465–478, 1997.

VALENTIJN, L. J. et al. Alternatively sized duplication in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. **Human molecular genetics**, v. 2, n. 12, p. 2143–2146, dez. 1993.

VAN DEN BERG, B. et al. Guillain-Barré syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. **Nature Reviews Neurology**, v. 10, n. 8, p. 469–482, 2014.

VAN DEN BERGH, P. Y. K. et al. 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 peripher. **Journal of the Peripheral Nervous System**, v. 15, n. 1, p. 1–9, 2010.

VAN PAASSEN, B. W. et al. PMP22 related neuropathies: Charcot-Marie-Tooth disease type 1A and Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 9, n. 1, p. 1–15, 2014.

WANG, Y.; YIN, F. A review of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. **Journal of Child Neurology**, v. 31, n. 6, p. 761–772, 2016.

YIU, E. M. et al. A retrospective review of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease in childhood. **Neurology**, v. 76, n. 5, p. 461–466, 2011.