MARIANA NEIVA CRUZ

Doença de Charcot- Marie-Tooth ligado ao X em crianças:
Série de casos tipo 1 de pacientes do HC-FMRP

Ribeirão Preto

2017

MARIANA NEIVA CRUZ

Doença de Charcot-Marie-Tooth ligado ao X em crianças:
Série de casos tipo 1 de pacientes do HC-FMRP

Trabalho apresentado ao Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Programa Mestrado Profissional em Neurologia, para obtenção do título de Mestre em Neurologia.

Orientadora: Prof.^a Dra. Carolina Araújo Rodrigues Funayama

Ribeirão Preto
2017

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

FICHA CATALOGRÁFICA

Cruz, Mariana Neiva

Doença de Charcot-Marie-Tooth Ligado ao X em Crianças: Série de
Casos Tipo 1 de Pacientes do HC-FMRP

Ribeirão Preto, 2017.

46 f.: il. ; 30 cm

Dissertação (Mestrado Profissional) – Universidade de São Paulo, 2017.

Área de concentração: Neurologia do Desenvolvimento

Subárea: Neurologia Infantil

Orientadora: Funayama, Carolina Araújo Rodrigues

1. Neuropatias periféricas 2. Doença de Charcot-Marie-Tooth 3. Herança ligada ao
X. 4. Criança e Adolescente.

Nome: CRUZ, Mariana Neiva

Título: Doença de Charcot-Marie-Tooth ligado ao X em crianças: Série de casos tipo 1 de pacientes do HC-FMRP

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
Da Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto
Para obtenção do título de Mestre em Neurologia.

Aprovado em:

Banca Examinadora:

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Profa. Dra. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof.Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

RESUMO

Cruz MN. Doença de Charcot-Marie-Tooth ligado ao X em crianças: Série de casos tipo 1 de pacientes do HC-FMRP. Dissertação (Mestrado Profissional). Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento; 2017.

Entre as neuropatias periféricas hereditárias, a Doença de Charcot Marie Tooth (CMT) é a mais prevalente, sendo o Charcot Marie Tooth Lidado ao X tipo 1 (CMTX1) o segundo subtipo mais comum, causado por mutações no gene *GJB1* e de herança ligada ao X. A sintomatologia de fraqueza, atrofia e alteração de sensibilidade progressiva, de padrão simétrico e distal é característica da CMT e, no CMTX1, o acometimento do sistema nervoso central pode estar associado ao quadro típico. Com relação à eletroneurofisiologia, há redução dos parâmetros de velocidade de condução nervosa, com prolongamento da latência de onda F. Não há terapias modificadoras do curso da doença, sendo importante acompanhamento multidisciplinar a fim de assistir as possíveis deformidades, dando mais conforto e otimização das atividades de vida diária dos pacientes. O objetivo do presente estudo é relatar casos diagnosticados como CMTX1 atendidos pelo ambulatório de Neurogenética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) e comparar aos dados da literatura pertinente. Os critérios de inclusão foram idade no atendimento abaixo de 17 anos e 11 meses e confirmação do CMTX1 por exame genético molecular, com mutação em *GJB1*. Assim, foram encontradas quatro crianças, três do sexo feminino e uma do masculino, com idade variando de 3 a 17 anos, sendo que em dois deles foi observado atraso na marcha independente. Os sinais clínicos e eletroneuromiográficos observados foram concordantes com a literatura, exceto por não apresentarem sinais de acometimento do sistema norvosso central (SNC) associados. A presença de atraso na marcha e surgimento de casos precoces suscita a necessidade de protocolo adequado para crianças no primeiro e segundo anos de vida; 1. Anotar época de aparecimento e duração do movimento de levantar-se e postura ereta ou não do tronco ao se manter sentado. 2. Tipo do engatinhar. 3. Idade em meses no início de sentar e andar com e sem apoio. 4. Análise da funcionalidade manual, motricidade fina com auxílio de testes da

especialidade em terapia ocupacional, desde os primeiros meses. 5. Tipo de marcha e época de início da marcha. 6. Reflexos fásicos – evolução – com atenção especial aos aquilianos, que são os mais precocemente acometidos. 7. Verificação de clônus de tornozelo, no sentido de detecção de sinais de espasticidade. Para crianças maiores de 3 anos de idade: 1. Início do uso de chinelo (capacidade de reter o chinelo nos pés – desenvolvimento da propriocepção). 2. Verificação do equilíbrio estático e dinâmico de acordo com Lefèvre (1972), nas faixas etárias de 3 a 7 anos.

Palavras-chave: Doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT). Neuropatia periférica hereditária em crianças. Doença de Charcot-Marie-Tooth ligado ao X Tipo 1 (CMTX1).

ABSTRACT

Cruz MN. Charcot-Marie-Tooth disease X-linked in children: HC-FMRP patient case series type 1. Dissertação (Mestrado Profissional). Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento; 2017.

Among the hereditary peripheral neuropathies, Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) is the most prevalent, being the second most common the subtype CMTX1, caused by mutations in the *GJB1* gene and producing a X-linked inheritance. The symptoms of symmetrical and distal weakness, atrophy and progressive sensory changes, are characteristics of the CMT and in the CMTX1 central nervous system involvement is often associated with the typical picture. With respect to electroneurophysiology, there is reduction of nerve conduction velocity parameters, with extension of F wave latency. There is no modifier therapies of the course of the disease, being important, multidisciplinary monitoring to assist the possible deformities, giving more comfort and optimization of daily life activities of patients. The main objective of this study is to report cases diagnosed as CMTX1 by Neurogenetics Clinic of the Hospital of Clinics of the School of Medicine at Ribeirão Preto, São Paulo University (HCFMRP-USP) and to compare the data from the relevant literature. Inclusion criteria were age in attendance below 17 years and 11 months and CMTX1 confirmation by genetic testing, mutation *GJB1*. Four children were included, three female and a male, with age ranging from 3 to 17 years. Two of them presented late onset of independent walking. Clinical and electroneuromiographics finds resulted similar to that observed in the literature, except for the absence of clinical signs of CNS involvement. The presence of delay for independent walking raises the need for proper protocol for children in the first and second years of life: 1. Time of onset (age) and duration of motion to lift from a horizontal position and upright posture of trunk to keep sitting. 2. Type of crawl. 3. Age in months earlier to sit and walk with and without support. 4. Analysis of manual functionality, fine motricity with specialty tests in occupational therapy, since the first few months age. 5. Type of gear when he or she begins to walk with support, and then, without support, the use of the heels. 6. Stretch Reflex – evolution – with special attention to the aquileus, that are the most

affected early. 7. Ankle clonus checking, aimed to detecting signs of spasticity. For children after 3 years of age: 1. Initiation of the use of slippers (ability to retain the slippers on the feet – proprioception development). 2. Verification of static and dynamic balance according to Lefèvre (1972), in the age groups from 3 to 7 years.

Keywords: Charcot-Marie-Tooth disease (CMT). Hereditary peripheral neuropathies in child. X-linked Charcot-Marie-Tooth disease type 1 (CMTX1)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1. CHARCOT-MARIE-TOOTH LIGADO AO X TIPO 1	16
2 OBJETIVOS	22
2.1. GERAIS	22
2.2. ESPECÍFICOS	22
3 PACIENTES E MÉTODOS	23
3.1. TIPO DE ESTUDO	23
3.2. LOCAL	23
3.3 SELEÇÃO DE PACIENTES	23
4 APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	25
4.1 ANÁLISE DE RISCOS	25
5 SÉRIE DE CASOS	26
6 DISCUSSÃO	33
7 CONCLUSÃO	38
7.1 SOBRE A REVISÃO DA LITERATURA	38
7.2 SOBRE OS CASOS APRESENTADOS NO PRESENTE TRABALHO	38
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	39
REFERÊNCIAS	40
ANEXOS	50
ANEXO A	50

1 INTRODUÇÃO

As polineuropatias periféricas são doenças com acometimento sensitivo e/ou motor e/ou autonômico, consequentes de múltiplos fatores hereditários ou adquiridos. As neuropatias periféricas afetam as crianças mais frequentemente do que os adultos jovens e de meia idade, mas menos frequentemente do que os mais velhos. Diferem das neuropatias periféricas nos adultos por três características principais: Pela alta incidência de neuropatias hereditárias, incluindo as associadas a doenças metabólicas e degenerativas do sistema nervoso central; Pela baixa incidência de neuropatias tóxicas e as associadas a doenças sistêmicas; E, pela menor incidência de polineuropatias crônicas adquiridas. (Chimelli, 1996). Estudos epidemiológicos sobre as neuropatias periféricas de início na infância são poucos, embora essas doenças constituam 20 a 30% dos diagnósticos dos pacientes vistos em serviços de doenças neuromusculares (Ferrin et al, 2013).

Entre esse grupo de doenças, a mais prevalente na criança é a doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT), sendo que a maioria dos pacientes com CMT apresenta os sintomas entre a primeira e a segunda década de vida, com grande variabilidade da gravidade (Shy et al, 2007; Saporta et al, 2011; Barreto et al, 2016). Geralmente, o início dos sintomas é insidioso, sendo os mais comuns: fraqueza muscular distal lentamente progressiva, mais evidente em membros inferiores (MMII), reflexos osteotendíneos reduzidos e perda sensorial vibratória. Achados de pé cavo e dedos em martelo são frequentes, observados em mais de dois terços dos casos. Foram propostos sete critérios para o diagnóstico clínico (De Jonghe & Timmerman, 1997; Haite, Nelis, Van Broeckhoven, 1998), sendo que para a validação diagnóstica em pacientes dinamarqueses (Vaeth et al, 2016), foram considerados pelo menos um dos três primeiros e pelo menos quatro dos sete:

1. Achados neurofisiológicos e de biópsia compatíveis com CMT
2. Fraqueza muscular em membros inferiores
3. Reflexos fásicos reduzidos ou ausentes em membros inferiores
4. Atrofia muscular
5. Deformidade dos pés
6. História familiar de CMT
7. Início antes dos 35 anos de idade

Assim, CMT é um grupo heterogêneo de doenças com acometimento do nervo periférico, com quadros clínicos variados e diferentes tipos de herança (Vallat & Funalot, 2010) sendo muitas condições clínicas diagnósticos diferenciais da doença. As principais são: outras neuropatias periféricas de causas genéticas ou adquiridas, hanseníase, neurosífilis, hipovitaminose de B12, distúrbios da tireoide, ataxias hereditárias com neuropatias, outros distúrbios genéticos como doença de Refsum, Leucodistrofia metacromática, Pelizaeus-Merzbacher.

Devido à grande variabilidade clínica e diferentes formas da doença, é difícil saber a prevalência. Por ser uma doença hereditária, Mladenovic et al, (2015) defende que a prevalência varie entre populações diferentes e entre regiões diferentes do mesmo país. Barreto e colaboradores (2016), em um estudo de revisão, mostram variações de 9.7/100,000 a 82.3/100,000 casos em diferentes países. A prevalência estimada na população geral é de 40 casos para 100.000 pessoas, o equivalente a 200.000 casos apenas na União Europeia (Pareyson & Marchesi, 2009). Não há estudos na literatura descrevendo a prevalência da doença no Brasil e em suas diferentes regiões.

A doença foi descrita pela primeira vez em 1886. Na França, o neurologista Jean-Martin Charcot, com ajuda do seu aluno Pierre Marie, descreveu cinco casos de fraqueza distal progressiva, iniciadas em membros inferiores. No mesmo ano, em Londres, o neurologista britânico Howard Tooth, descreveu outros cinco casos independentes de neuropatia distal, referindo-os como atrofia muscular peroneal progressiva. Tooth foi o primeiro a atribuir sintomas corretamente à neuropatia em vez de acometimento da medula espinhal, como os médicos, incluindo Charcot e Marie, tinham feito. Já no século XX, em 1912, Hoffman descreveu um caso de atrofia muscular tibial com espessamento do nervo. A doença foi referida como doença de Hoffman e mais tarde, como doença de Charcot-Marie-Tooth-Hoffman. Em 1968, Dyck e Lambert relataram as principais características eletrofisiológicas das neuropatias hereditárias e propuseram a primeira classificação com base nas características eletrofisiológicas de seus pacientes. Eles identificaram dois grandes grupos: CMT1 e CMT2. O primeiro, CMT1, é caracterizado por lenta velocidade de condução nervosa e achados patológicos de desmielinização hipertrófica. O segundo, CMT2, por velocidade de condução nervosa normal ou ligeiramente reduzida, juntamente com evidência patológica de axonopatia. A maioria dos

pacientes com CMT pertence ao primeiro grupo e apresenta padrão dominante de herança (Kazamel & Boes, 2015).

A transmissão do CMT ocorre de forma autossômica dominante na maioria dos casos CMT 1 (sendo mutação de novo em 10% dos casos de CMT tipo 1 A) e CMT 2, mas há as formas ligadas ao X e recessivas. Nas formas ligadas ao X, destacam-se o acometimento dos homens da família e velocidade de condução intermediária. As formas autossômicas recessivas são menos comuns e devem ser suspeitadas em casos de história familiar de consanguinidade ou múltiplos casos na mesma geração numa família com gerações anteriores assintomáticas.

Com o advento de exames moleculares, a classificação do CMT passou a ser baseada não só no quadro clínico e achados eletromiográficos dos pacientes, mas principalmente nas bases genéticas, sendo possível identificar mutações gênicas em cada tipo específico da doença. Assim, a doença foi subdividida por classificação genética em CMT1, CMT2, CMT3, CMT 4, CMT ligado ao X (CMTX) (Vallat & Funalot, 2010).

Segundo Vallat & Funalot (2010), a síndrome de Dejerine-Sottas (SDS) pode ser considerada uma entidade individualizada (CMT3 ou NHSM III), que se inicia antes dos dois anos de idade. O padrão de herança da doença pode ser autossômica dominante ou recessiva. Foi inicialmente descrita como recessiva e com atraso de aquisições motoras; ataxia é frequentemente encontrada em pacientes mais velhos. SDS pode ser considerada como um processo contínuo com a neuropatia hipomielinizante congênita, considerada a mais grave forma de CMT. Em ambas as síndromes, a velocidade de condução nervosa motora é muito baixa, abaixo de 10 m/s, a biópsia evidencia a neuropatia desmielinizante, intensa proliferação das células de Schwann com formação dos bulbos de cebola. A maioria destes casos é devido a mutações heterozigóticas em genes envolvidos na mielinização do nervo: PMP22, P0, EGR2 (Krox-20), mas os casos recessivos relacionados a genes que codificam a periaxina, o EGR2 e GDAP1 Também têm sido descritas. Se a SDS corresponde a lesões graves com desmielinização-remielinização, a neuropatia hipomielinizante congênita seria induzida por um defeito primário de mielinização ou dismielinização. Na verdade, gradualmente, SDS tornou-se sinônimo de CMT grave e precoce, muito desmielinizante, quaisquer que sejam seus modos de transmissão (Vallat & Funalot, 2010).

Em 2016, uma nova classificação foi proposta por Vallat e colaboradores, justificando que, de fato, a ampla variabilidade dos fenótipos (e especialmente o envolvimento de mais de 70 genes) levou a um sistema de classificação cada vez mais difícil de entender, mesmo para os especialistas no campo. Assim, a essência da proposta do ano de 2016 é que ela também possa ser aplicada a muitas outras doenças neurogenéticas, assim como a CMT, com facilidade para atualização à medida que novas alterações genéticas vão sendo identificadas.

Um exemplo da nova nomenclatura é, em vez de utilizar-se CMT 1A, escrever AD-CMTde-*PMP22dup*, contemplando assim, o padrão de herança e o tipo de alteração cromossômica. Adicionalmente, referem esses autores (Vallat et al, 2016) que o termo 'CMT4' foi utilizado por Ben Othmane e colaboradores, quando confirmaram ligação a um locus no cromossomo 8 (8q13-q21) e então apenas três subtipos AR (autossômico-recessivos) foram descritos. Ainda segundo Vallat e colaboradores (2016), a designação CMT4 foi um pouco confusa, pois a família observada deveria ter sido considerada uma forma autossômica recessiva de CMT1. Portanto, parece preferível usar o termo: AR-CMT1, em vez de CMT4.

Por motivo de publicações citadas entre 2010 e 2017, manteremos a classificação de 2010 (Vallat & Funalot, 2010).

CMT1 é o tipo mais prevalente, correspondendo a aproximadamente 70% de todas as neuropatias periféricas hereditárias e apresenta padrão de herança autossômica dominante. CMT1 é subdividida nos tipos 1A, 1B, 1B, 1C, 1D, 1E, 1F, 1G (Russe) 1H e 1J. Dentre seus tipos, merece destaque o CMT1A, caracterizado por velocidade de condução lenta, menor do que 53 m/s, causado pela duplicação do gene PMP22, localizado no cromossomo 17p11. Tal gene é responsável pela produção da proteína da mielina dos nervos periféricos, tendo sido observado que a duplicação desse gene causa variação fenotípica e que padrões de mudança histológica no nervo periférico ocorrem com a progressão da doença (Thomas et al, 1997).

CMT 2 é caracterizado por neuropatia axonal de herança autossômica dominante. Diferencia-se do CMT 1 A pela velocidade de condução nervosa preservada. O tipo 2 apresenta quadro de progressão mais rápida se comparado ao tipo 1. A forma CMT2A é a mais prevalente, compondo aproximadamente 20% dos tipos de CMT2, causada por mutações no gene da Mitofusina 2 (MFN2), proteína produzida por células musculares e nervosas com a função estrutural das

mitocôndrias presentes nessas células. No CMT2B, perda sensorial distal grave é observada, causada pela mutação do gene *RAB7*, muitas vezes ocasionando ulceração do pé. Mutações no gene *TRP4* causam o CMT2C que apresenta paralisia de cordas vocais e do diafragma associados à fraqueza distal periférica típica da doença. O CMT2D é o tipo mais diferente dos CMT clássicos, devido ao envolvimento mais importante dos membros superiores em relação aos inferiores e pela frequência de casos graves em crianças.

CMT 4 representa o grupo dos CMT de padrão de herança autossômico recessivo, tanto de neuropatia desmielinizante quanto de neuropatia axonal. CMT4A, CMT4B e CMT4C são formas que apresentam fenótipo grave na infância, causados respectivamente, pelas mutações dos genes de *GDAP1* (Ganglioside-Induced Differentiation-Associated Protein 1), *MTMR2* (Myotubularin-Related Protein) e *SH3TC2* (Src Homology 3 Domains and Tetratricopeptide). Em 2003, foram descritos casos com mutação em *GDAP1* em 8q21, de herança autossômica recessiva, de início na infância, grave, com pés cavos equinovaro e comprometimento dos músculos da mão; as velocidades de condução do nervo estavam entre 25 e 35 m/s e patologia do nervo periférico mostrou alterações axonal, bem como desmielinizantes. Esses achados evidenciaram um tipo intermediário de CMT e apoiam a opinião de que a *GDAP1* é vital para ambos, para integridade axonal e para o funcionamento adequado das células de Schwann (Senderek et al, 2003).

CMTX é a segunda variante, após CMT1, mais comum, envolvendo aproximadamente 11% do total de pacientes com CMT. Caracterizada por neuropatia desmielinizante com velocidade de condução intermediária (em torno de 35 m/s) entre as velocidades observadas em CMT1 e CMT2.

O subtipo mais prevalente do CMTX é o tipo 1, causado pela mutação do gene *GJB1*. A classificação anterior e atual da CMTX encontra-se no quadro seguinte, de acordo com Vallat et al (2016), embora seja muito discutida a nova classificação proposta:

Classificação anterior	Gene envolvido	Lócus cromossômico	Classificação proposta por Vallat et al, 2016
CMTX1 (XL)	<i>GJB1/Connexina 32</i>	Xq13.1	XL-CMTint- <i>GJB1</i>
CMTX2 (XL)	desconhecido	Xp22.2	XL-CMT- <i>desconhecido</i>
CMTX3 (XL)	Removido da lista de CMT	Xq26	
CMTX4 (XL)	<i>AIFM1</i>	Xq26.1	XL-CMT- <i>AIFM</i>
CMTX5 (XL)	<i>PRPS1</i>	Xq22.3	XL-CMT- <i>PRPS1</i>
CMTX6 (XL)	<i>PDK3</i>	Xp22.11	XL-CMT- <i>PDK3</i>
Sem nome (XL)	<i>DRP2</i>	Xq22.1	XL-CMT- <i>DRP2</i>

1.1 CHARCOT MARIE TOOTH LIGADO AO X TIPO 1

Após dois anos da primeira descrição de CMT por Charcot e Tooth, Herringham foi o primeiro a publicar casos prováveis de neuropatia periférica ligado ao X, em 1888. O autor descreveu vinte casos de neuropatia periférica em vinte homens de quatro gerações diferentes da mesma família, sem acometimento de mulheres na família. Essa descrição foi reconhecida posteriormente como CMTX, após Morgan em 1990 demonstrar as doenças hereditárias ligadas ao X. Em 1993, foram descritas as primeiras mutações do gene *GJB1* (*Gap Junction Beta 1*), sendo encontradas sete mutações diferentes em pessoas de oito famílias portadoras de CMTX através do sequenciamento direto (Bergoffen et al., 1993).

Atualmente, CMTX1 é a segunda forma mais prevalente das neuropatias motoras e sensitivas hereditárias com a prevalência de 7 a 10% dos casos de CMT, sendo responsável por 90% das causas de CMTX. É causado por mutações do gene *GJB1*, codificador da proteína conexina 32 (Cx32), mapeado no cromossomo Xq13.1.

CMTX1 tem sido relatado seguir herança recessiva ligada ao X (Niewiadomski e Kelly, 1996) ou dominante ligada ao X (Nicholson et al, 1993; Niewiadomski e Kelly, 1996; Hahn et al, 1999; Dubourg et al, 2001; Kim et al, 2012; Liang et al, 2014). Para Niewiadomski e Kelly (1996), a herança recessiva implica

em que as mulheres sejam portadoras e assintomáticas, enquanto que na herança dominante ligada ao X, as mulheres são afetadas, e diferentemente da forma autossômica dominante, não há transmissão de pai para filho, mas sim de pai ou mãe para filhas e de mães para filhas ou filhos. Além disso, uma hipótese para a doença em mulheres, considerando a variabilidade de manifestação, desde assintomática ou sintomática em diversos graus, é a inativação aleatória (lyonização) de um dos cromossomos X (Gutierrez et al, 2000; Murphy et al, 2012). No entanto, o processo de lyonização aplicados aos humanos ainda carece de elucidação visto que experimentos em animais evidenciam letalidade para os machos. Para Dobyns e colaboradores (2004), no entanto, as denominações “recessivo” ou “dominante” não se aplicam à expressividade extraordinariamente variável de distúrbios ligados ao X, nem levam em consideração os múltiplos mecanismos que podem resultar na expressão da doença em mulheres, que incluem expressão autônoma de células, inativação do X, expansão clonal e mosaicismo somático. Assim, a herança ligada ao X deve ser considerada como um tipo específico de herança, sem referência à condição recessiva ou dominante, proposta mais aceita atualmente na literatura.

A proteína conexina 32 é um tipo de junção comunicante, estrutura celular que permite o trânsito de moléculas intercelular, assim, desempenha função de sinalização e transporte entre células. Está presente em vários tecidos e órgãos, incluindo fígado (Milks et al., 1988), sistema nervoso central (SNC) (Dermietzel et al., 1997) e nervos periféricos (Bergoffen et al., 1993).

No SNC há sete tipos principais de conexinas (Cx), produzidas nas três principais células do SNC. Os tipos Cx43, Cx30, Cx26 são expressas por astrócitos. Nos oligodendrócitos, observam-se as conexinas dos tipos Cx32, Cx29 e Cx47. Na microglia, Cx43, Cx32 e Cx36. E, nas células endoteliais, Cx 37, Cx40, Cx43. Essas junções comunicantes são estruturas fundamentais para o desenvolvimento e amadurecimento do SNC, sendo importantes também como mediadores de resposta de insultos patológicos do SNC (Belusov et al, 2017).

A conexina 32, tanto no SNC quanto SNP, está relacionada à mielina, sendo importante para integridade e funcionamento adequado desta. No nervo periférico, Cx32 localiza-se nas regiões paranodal e incisural da célula mielina de Schwann (Scherer et al., 1995), encurtando a via de difusão entre citoplasma perinuclear e adaxonal (Bergoffen et al., 1993). É composta por 283 aminoácidos, distribuídos em seis subunidades idênticas.

Mais de 300 mutações diferentes no gene *GJB1* (Cx32) são relatadas. Em estudo de 98 pacientes com CMT na Sérvia, foram detectadas seis mutações diferentes entre dez os pacientes com CMTX, sendo o háplon c.94A>G, mutação mais comum, presente em cinco dos dez casos, com apresentação típica da doença (Keckarevic Markovic et al, 2013). As mutações de novo e mosaicismo são os tipos menos frequentes, demonstrados em apenas alguns estudos.

CMTX1 é caracterizada pelo quadro típico de CMT, cuja apresentação evidencia atrofia muscular distal progressiva, fraqueza, arreflexia e alterações sensitivas de graus variados. Em alguns casos, além do quadro típico há envolvimento do SNC. Os homens tendem a apresentar uma neuropatia motora periférica progressiva e sensorial mais grave do que a observada na CMT1A. As mulheres com CMTX1 podem ser assintomáticas ou, mais frequentemente, apresentam quadros clínicos progressivos leves a moderados (Mazzeo et al, 2008). Os casos assintomáticos geralmente apresentam alterações em exames eletromiográficos, como alteração da velocidade de condução média. Manifestações clínicas são variáveis, inclusive dentro da mesma família.

Os sintomas desenvolvem-se tipicamente entre a idade 5 e 25 anos, iniciando-se geralmente na primeira década de vida. Alguns sintomas em lactentes, como atraso no início da marcha, podem ser relatados em pacientes que desenvolvem o quadro típico de fraqueza e atrofia distal progressiva posteriormente. O sintoma de apresentação típico é fraqueza dos pés e de tornozelos. Os achados físicos iniciais são reflexos tendinosos hipoativos ou ausentes com fraqueza de dorsiflexão do pé no tornozelo. O quadro é simétrico, com acometimento distal bilateral. Devido à característica progressiva da doença, os pacientes evoluem com marcha em pé caído, atrofia simétrica de pernas, principalmente parte anterior (aparência da perna da cegonha), pés cavos. As deformidades, posteriormente, podem dificultar a marcha, sendo necessários órteses e instrumentos de apoio para marcha. Raramente, paciente com CMTX1 necessitam de cadeira de rodas. O acometimento dos MMSS ocorre posteriormente ao início dos sintomas em MMII, atrofia dos músculos das mãos intrínsecos, especialmente os músculos tenares do polegar e ausência dos reflexos tendinosos nas extremidades superiores e inferiores, são os achados mais comuns.

Alteração sensitiva dos membros é descrita, principalmente em membros inferiores. Hipopalestesias, sensação de dormência ou formigamento em padrão de

botas e/ou luvas são descritos. Redução da sensibilidade viratória, dolorosa e térmica são comuns em pés.

O acometimento do sistema nervoso central em pacientes com CMTX1 justifica-se pela proteína CX32 estar presente também em células do SNC, ao contrário do gene PMP22, responsável pelo CMT1A, de expressão exclusivamente em sistema nervoso periférico. Apesar de pouco frequentes, quando presentes são mais comuns em crianças e adultos jovens. São relatadas alterações transitórias da substância branca, respostas plantares extensoras (Marques et al, 1999) e envolvimento do cerebelo (Kawakami et al, 2002). São relatadas ainda alterações de potenciais evocados somatossensitivos e perda auditiva com ou sem alteração de potenciais evocados auditivos (Nicholson & Corbett, 1996).

A presença de respostas plantares extensoras em três pessoas de uma mesma família (dois eram gêmeos) com mutação C179 para T no aminoácido 39 provocando uma substituição de alanina a valina no primeiro ciclo extracelular, em exame de sequenciamento da conexina 32, sugere fortemente que, nesta nova mutação, há envolvimento do trato corticospinal (Marques Jr et al, 1999).

As alterações transitórias da substância branca em pacientes com CMTX1 se apresentam de maneiras variadas: disartria, disfagia, hemiparesia, tetraparesia ou paralisia completa, ataxia, déficits do nervo craniano, afasia expressiva ou motora, diplopia, vertigem e dispnéia, acidente vascular cerebral símile e encefalomielite disseminada aguda. Podendo os sintomas se manifestarem isoladamente ou combinados. As crianças e adultos jovens apresentam maior risco de desenvolver o fenótipo de acometimento do SNC (Al-Mateen et al, 2014). Estresses metabólicos, como febre alta, doenças virais, exercício físico intenso, altas altitudes são fatores predisponentes para as lesões transitórias de substância branca (Al-Mateen et al, 2014; Wang & Yin, 2015). Entre vinte e um pacientes com CMTX com manifestações centrais, dezessete tinham disartria, disfagia ou ambos; treze tinham hemiparesia; nove, tetraparesia; sete ataxia e outros sinais, em menos de quatro casos, foram déficits de nervos cranianos, afasia de expressão, vertigem e dispnéia (Al-Mateen et al, 2014). Fatores precipitantes foram também observados por Al-Mateen e colaboradores (2014), como febre em cinco casos, viagem para altas altitudes em quatro pacientes, pós-exercício em três, concussão em um, canto (cantar) em outro e hiperventilação associada a estresse emocional em outro. Tais manifestações não parecem correlacionar-se com a fase e a gravidade da

neuropatia periférica (Wang & Yin, 2015). A duração da manifestação do sistema nervoso central é variável, mas geralmente se resolve entre algumas horas e algumas semanas, podendo as alterações observadas em ressonância magnética serem ainda evidenciadas por meses.

Foi descrito um caso na literatura (Kim et al, 2017), paciente de 14 anos com quadro de encefalomielite desmielinizante aguda (ADEM) episódica, ao todo quatro episódios, caracterizados por hemiparesia aguda associados à afasia ou disatria e alterações de imagem em ressonância magnética, sem sinais e sintomas prévios de acometimento de membros inferiores. Não apresentava nenhum tipo de limitação ou deformidades dos pés. Os quadros foram de resolução espontânea, tanto clínica como radiologicamente. O quadro de neuropatia periférica manifestou-se tardiamente, após cinco meses do último episódio, por arreflexia de tornozelos. O diagnóstico foi realizado após exclusão de outras doenças desmielinizantes, por testes moleculares. Tanto no paciente como na mãe e em uma tia, também assintomáticas na época do diagnóstico, foram evidenciadas uma nova mutação do gene GJB1 (p.Met11le). Tal caso, sugere que o acometimento transitório do SNC pode ocorrer como um sintoma inicial na doença CMTX1.

Com relação aos padrões eletrofisiológicos, CMTX é considerado uma doença de padrão intermediário, definido pela velocidade de condução nervosa motora (VCNM) entre 35 m/s a 45 m/s, valores maiores do que geralmente achados nos pacientes CMT1, menores do que em CMT2. Apresentam também prolongamento de latência da onda F e redução da amplitude dos potenciais de ação muscular dos músculos motores (CMAP). Os homens tendem a apresentar quadros mais graves, semelhante ao padrão de desmielinização, com VCNM entre 30 e 40 m/s, em relação às mulheres, com VCNM entre 30 e 50 m/s (Birouk et al., 1998; Shy et al., 2007), tendo um acometimento semelhante ao padrão axonal.

O tratamento do CMTX1, como com todas as neuropatias hereditárias, é conservador, baseado em reabilitação e prevenção de deformidades, em que fisioterapia e terapia ocupacional são essenciais. As deformidades dos pés são tratadas com órteses, talas, e, quando necessário, cirurgia. Os medicamentos neurotóxicos podem causar exacerbação permanente da fraqueza e devem ser evitados sempre que possível (Ouvier, 2007).

Até o presente momento, não há terapias medicamentosas ou gênicas com eficácia comprovada em modificar o curso da doença.

Merece menção os relatos de associação entre doença inflamatória e CMT, nos quais a terapia com imunoglobulina intravenosa (IVIg) melhorou os sintomas progressivos (Sakaguchi et al, 2011). Em ratos deficientes em Cx32, um, modelo para CMTX1, os linfócitos T e os macrófagos induziram uma forte degeneração da mielina (Scherer et al, 1998; Maurer et al, 2002). Relatos anteriores, no entanto, sugeriram que a inflamação coexistente na CMT não é um fenômeno de genótipo específico, como, por exemplo, Ginsberg e colaboradores em 2004 relataram a associação com doença inflamatória em sete pacientes com CMT1A e um com CMTX. Outros relatos dessa associação entre CMT e doença inflamatória são realizados também por Vital e colaboradores em 2003 e Marques e colaboradores em 2010, que descreveram casos (um caso cada) com CMT1A.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAIS

Descrever casos clínicos de CMTX1 em crianças que são acompanhadas no ambulatório de neurogenética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, com ênfase nos sintomas, comparando-os aos achados de literatura.

2.2 ESPECÍFICOS:

Revisão da literatura sobre CMTX1.

Avaliar os aspectos clínicos, com enfoque nos sintomas iniciais.

Apresentar sugestões para os dados de um protocolo de avaliação de crianças.

Observar e descrever a evolução da doença, assim como fatores de melhor/pior prognóstico.

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Série de casos, baseado na análise de prontuários dos pacientes menores de 18 anos.

3.2 LOCAL

Ambulatório de Neurogenética do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, sob a coordenação do Professor Wilson Marques Jr.

3.3 SELEÇÃO DOS PACIENTES

Foram revisados bancos de dados e prontuários de pacientes com diagnóstico de CMT ligado ao X tipo 1 e atendidos no serviço de neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) menores de 18 anos. A seleção dos pacientes foi realizada através da busca no banco de dados do Setor de Neurogenética e pelo Laboratório de DNA do Laboratório de Neurologia Aplicada e Experimental (LNAE), sob a coordenação do Prof. Dr. Wilson Marques Júnior, da FMRP-USP.

O diagnóstico deve ter sido confirmado pelos dados clínicos e laboratoriais, incluindo o estudo moleculares com sequenciamento genético.

Foram revisados os prontuários dos pacientes selecionados e com base nas informações descritas, preenchido uma ficha de coleta de dados (anexo 1).

3.3.1. Critérios de Inclusão

Para serem incluídos neste estudo, os pacientes preencheram os seguintes critérios:

Idade igual ou inferior a 17 anos e 11 meses na primeira consulta.

Ter o diagnóstico de CMTX1 confirmado por estudos moleculares com mutação do gene GJB1.

3.3.2. Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram:

Pacientes portadores de outras neuropatias associadas.

Fluxograma 1- Seleção de pacientes

4 APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA

O presente estudo foi submetido à apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP.

Os pesquisadores comprometem-se a cumprir os preceitos da Resolução 196/96 do Código de Ética Médica, que apresenta as diretrizes regulamentadoras mais abrangentes acerca de pesquisas envolvendo seres humanos, cientes de que a pesquisa deve contemplar os princípios básicos de tais experimentos que incluem: autonomia, beneficência, não maleficência, justiça e equidade.

4.1. ANÁLISE DOS RISCOS

O presente estudo não apresentou riscos aos pacientes. Foi realizado sobre base de dados coletados nos prontuários médicos e pelo acompanhamento clínico dos pacientes no ambulatório, sem objetivo de experimentar novas intervenções, apenas acompanhamento clínico da doença e complementação de dados incompletos no prontuário através de anamnese com os responsáveis legais, quando necessário.

5 SÉRIE DE CASOS

Caso 1. D.M.P.S, idade atual 23 anos, feminino, branca, procedente de Porto Ferreira -SP.

História familiar de 8 pessoas acometidas, entre eles avó, mãe, tios e tias maternos e uma prima (Caso 2). A mãe da paciente, assim com todos os tios e a prima, com diagnóstico confirmado por sequenciamento do gene GJB1. Avó não submetida ao estudo genético. Sem história de consanguinidade na família.

Início de marcha antes dos 15 meses de idade.

Primeira consulta em 2011, aos 17 anos de idade.

Dados positivos ao exame neurológico:

- ✓ Discreta dificuldade dos movimentos finos das mãos
- ✓ Força interóssea dorsal grau 4 bilateralmente
- ✓ Dorsoflexão das mãos discretamente pior a direita (grau 4) em relação à esquerda (grau 4+)
- ✓ Redução de sensibilidade em membros inferiores

Dados negativos ao interrogatório e exame neurológico:

- ✓ Flexão plantar do pé (grau 5 bilateralmente)
- ✓ Não apresentava deformidades em membros inferiores, membros superiores ou em coluna na época da consulta
- ✓ Não apresentava dificuldades de marcha ou de equilíbrio

- ✓ Negava também dificuldades na manipulação de botões e zíper e do uso de talheres, apesar de o exame físico evidenciar discreta dificuldade dos movimentos finos das mãos
- ✓ Não apresentava distúrbios visuais ou de audição

A paciente realizou duas eletroneuromiografias no serviço, em 2011 e 2012, em que foram observados os seguintes padrões conforme questionário de avaliação (anexo 1): velocidade de condução nervosa motora (VCNM) de nervo ulnar e mediano, latência da onda F ulnar e mediano, amplitude do potencial de ação muscular (aCMAP) ulnar e mediano, amplitude do potencial de ação do nervo sensitivo (aSNAP) ulnar, mediano e radial. Os exames apresentaram os mesmos valores de todos os parâmetros, respectivamente, 51,1/s, 47,5 m/s, 32 m/s, 31,25m/s, 6,7 mV, 5,9mV, 3,5 μ V, 3,5 μ V, 7,1 μ V. Apresentando velocidade de condução motora de 47,5 m/s e velocidade de condução sensitiva de 46 m/s, classificados com base na velocidade de condução nervosa, como padrão intermediário.

Ressonância magnética de encéfalo aos 17 anos sem alterações.

Caso 2. S.K.C.S, idade atual 16 anos, feminino, branca, procedente de Porto Ferreira-SP.

Não há história de consanguinidade na família. Avó com história de fraqueza e atrofia distais progressiva de membros. Mãe, tios maternos e uma prima (Caso 1) com diagnóstico de CMTX1, confirmado por sequenciamento genético.

Início de marcha antes dos 15 meses de idade.

Primeira consulta em 2011, aos 11 anos de idade.

Dados positivos ao exame neurológico:

- ✓ Apresentava na época da consulta pé cavo, sem deformidades de membros superiores ou de coluna
- ✓ Com relação à força nas mãos, mensurados força interóssea dorsal esquerda 4, direita 5, dorsoflexão bilateral 4

Dados negativos ao interrogatório e exame neurológico:

- ✓ Flexão plantar dos pés preservada
- ✓ Sem alterações de sensibilidade. Não apresentava dificuldades de marcha ou equilíbrio, de uso de talheres e de manipulação de botões e zíper
- ✓ Não apresentava perda auditiva, nem alterações do nervo óptico

A paciente realizou duas eletroneuromiografias no serviço, respectivamente em fevereiro e agosto de 2012. No primeiro exame, apresentou VCNM ulnar 43,1 m/s, VCNM mediano 40 m/s, latência de onda F ulnar 35,05 m/s e mediano 32,1 m/s, aCMAP ulnar 9,3 mV e mediano 9,1 mV, aSNAP ulnar, mediano e radial, respectivamente, 10 µV, 14,8 µV, 29,3 µV. No segundo exame, apresentou VCNM de valores próximos do exame anterior, latência de onda F ulnar 33,4 m/s e mediano 33,6 m/s, aCMAP ulnar 8,6 mV e mediano 8,9 mV, aSNAP ulnar, mediano e radial, respectivamente, 10,4 m/s, 10,8 m/s, 27,3 m/s. Foram observados piora de os parâmetros, exceto velocidade de condução média do nervo mediano 40m/s nos dois exames, sem piora significativa clínica, tanto com relação a motricidade quanto em relação a sensibilidade. Classificada como padrão intermediário de acordo com a velocidade de condução motora.

Foi solicitado ressonância magnética de encéfalo, mas não havia sido até a presente data.

Caso 3. A.A.M.F., idade atual 16 anos, masculino, branco, procedente de Miracema - SP.

Não há história familiar de consanguinidade. Mãe e irmão com diagnóstico confirmado pela mutação do GJB1, mas, o irmão não faz seguimento no HC-FMRP, não sendo possível incluí-lo na série de casos. Avó com sintomas típicos da doença, mas não havia realizado testes moleculares.

Início de marcha atrasado, após os 15 meses de idade.

Primeira consulta aos 15 anos de idade.

Dados positivos ao exame neurológico:

- ✓ Pés cavos.
- ✓ Marcha independente, com uso de órtese em MMII.
- ✓ Dorsoflexão grau 3 bilateralmente.
- ✓ Alteração de sensibilidade, caracterizada por hipopalestesia moderada em artelhos até joelhos e redução discreta de sensibilidade em MMSS, padrão em luvas.

Dados negativos ao interrogatório e exame neurológico:

- ✓ Flexão plantar dos pés grau 5
- ✓ Sem deformidades de MMII ou MMSS, exceto os pés cavos
- ✓ Sem deformidades de coluna
- ✓ Sem alterações no equilíbrio

Não há descrito sobre acometimento de funções manuais finas, como uso de talheres, manipulação de botões e zíper. Com relação à força, não mensurada força interóssea dorsal.

Paciente realizou duas eletroneuromiografias, respectivamente em 2014 e 2016. No primeiro exame, apresentou VCNM ulnar 41,9 m/s e mediano 42,2 m/s, latência de onda F ulnar 37,55 m/s e mediano 39,3 m/s, aCMAP ulnar 5,36 mV e mediano 6,76 mV, aSNAP ulnar, mediano e radial, respectivamente, 5,6 m/s, 2,8

m/s, 10 m/s. No segundo exame, 2 anos depois, VCNM ulnar 44,4 m/s e mediano 45,2 m/s, latência de onda F ulnar 37,7 m/s e mediano 39,7 m/s, aCMAP ulnar 4,85m/s e mediano 5,22 m/s, aSNAP ulnar, mediano e radial, respectivamente, 3,12 μ V, 3,2 μ V, 1,58 μ V. Apresentando piora importante dos potenciais de ação muscular e de nervo sensitivo, mantendo-se dentro do padrão intermediário de acordo com a velocidade de condução. Tal piora não pôde ser relacionada com a clínica, uma vez que o paciente não retornou a consulta após realização do exame, não sendo realizada novo exame físico.

Não realizado ressonância magnética de encéfalo.

Caso 4. I.R.M., idade atual 5 anos, feminino, branca, procedente de Piracicaba – SP.

Não há história de consanguinidade. Dois tios maternos com história de fraqueza e atrofia distal progressiva de membros inferiores, não há informações sobre realização de sequenciamento genético. Mãe e avó da paciente assintomáticas. Início de marcha após os 15 meses de idade.

Primeira consulta em 2014, com 3 anos de idade.

Dados positivos ao exame neurológico:

- ✓ Pés cavos
- ✓ Hipotrofia de interósseos em mãos. Não apresentava dificuldade de marcha, mas não executava marcha sob os calcanhares, provavelmente pela baixa idade. Uso de órteses

- ✓ Com relação à força, mensurados força interóssea dorsal grau 4 bilateral, dorsiflexão bilateral grau 3, extensão plantar bilateral grau 4
- ✓ Com relação a sensibilidade, paciente com redução da sensibilidade vibratória global e relato de dormência e sensação de formigamento em padrão de luvas em MMSS e em padrão de botas em MMII

Dados negativos:

- ✓ Sem deformidades de coluna.
- ✓ Provas de equilíbrio adequadas para a idade. Devido à idade, não questionado ou testado sobre dificuldade de uso de talheres, dificuldade de manipulação de botões e zíper.

Não há dados sobre perda auditiva, nem sobre alterações do nervo óptico.

A paciente realizou uma eletroneuromiografia no serviço em setembro de 2013, em que se evidenciou VCNM ulnar 47,8 m/s, VCNM mediano 50 m/s, latência de onda F ulnar 31,5 m/s e mediano 30,25 m/s, aCMAP ulnar 4,8 mV e mediano 4,3 mV, aSNAP ulnar, mediano e radial, respectivamente, 8,7 μ V, 15,7 μ V, 28,3 μ V. Apresentou velocidade de condução motora média 43 m/s e velocidade de condução sensitiva média 50 m/s, sendo classificada como padrão intermediário de acordo com a velocidade de condução motora.

Não realizado ressonância magnética de encéfalo.

Tabela 1- Achados clínicos dos pacientes

	Idade*	Genero	Início de Marcha	Deformidade em Pés	Deformidade em Mãos	Escoliose	Uso de Ortese	Apoio de Marcha	Cadeira de Rodas	Ateração de Sensibilidade	Atrofia Nervo Optico	Perda Auditiva
Caso 1	17	feminino	<15 meses	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não
Caso 2	11	feminino	<15 meses	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Caso 3	15	masculino	>15 meses	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim		
Caso 4	3	feminino	>15 meses	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim		

Idade*: idade dos pacientes na primeira consulta

Tabela 2 – Exame de força dos pacientes

NCS Padrão		Força 1 Interosseo Dorsal		Força Dorsoflexão		Força em Extensão Plantar	
		Esquerda	Direita	Esquerda	Direita	Esquerda	Direita
Caso 1	Intermediario	4	4	5	5	5	5
Caso 2	Intermediario	4	5	4	4	5	5
Caso 3	Intermediario			3	3	5	5
Caso 4	Intermediario	4	4	3	3	4	4

Escala de força: 5 — força muscular normal. 4 — movimento com capacidade de vencer Uma resistência. 3 — movimento capaz de vencer a força da gravidade. 2 — movimento Possível após eliminação da ação da gravidade. 1 — fraca contração muscular sem deslocamento de segmento. 0 — ausência de contração muscular

Tabela 3 – Eletroneuromiografia dos pacientes

Data		VCNM		Lactencia Onda F		CMAP Amplitude		SNAP Amplitude		SNAP Amplitude Radial
		Ulnar	Mediano	Ulnar	Mediano	Ulnar	Mediano	Ulnar	Mediano	
Caso 1	jan/11	51,1	47,5	32	31,25	6,7	5,9	3,5	3,5	7,1
	fev/12	51,1	47,5	32	31,25	6,7	5,9	3,5	3,5	7,1
Caso 2	fev/12	43,1	40	35,05	32,1	9,3	9,1	10	14,8	29,3
	ago/12	43,4	40	33,4	33,6	8,6	8,9	10,4	10,8	27,3
Caso 3	set/14	41,9	42,2	37,55	39,3	5,36	6,76	5,6	2,8	10
	ago/16	44,4	45,2	37,7	39,7	4,85	5,22	3,12	3,2	1,58
Caso 4	set/13	47,8	50	31,5	30,25	4,8	4,3	8,7	15,7	28,3

VCNM, velocidade de condução nervosa motora, em m/s. CMAP, potencial de ação muscular composto, em mV. SNAP, potencial de ação do nervo sensitivo, em μ V.

6 DISCUSSÃO

O CMTX1 segue o padrão de herança ligado ao X, que pode ser suspeitado pela história familiar. Os quatro pacientes relatados possuem história familiar compatível com o padrão de herança, com homens e mulheres acometidos, de origem materna, sem transmissão de homem para homem. Casos graves de manifestação na infância precoce, entre meninos e meninas, são incomuns (Ionasescu, Ionasescu & Searby, 1996).

Todos os pacientes da presente pesquisa enquadram-se no diagnóstico de CMT, com quatro dos sete itens, e pelo menos um dos três primeiros, propostos por Vaeth e colaboradores, 2016, anteriormente descritos, sendo os quatro itens: achados neurofisiológicos compatíveis com CMT, fraqueza muscular em membros inferiores, história familiar de CMT e início antes dos 35 anos de idade.

Relatamos aqui o caso de uma menina vista pela primeira vez aos 3 anos de idade. A criança havia apresentado atraso para início da marcha sem apoio, o que pode estar relacionado a um início precoce dos sinais de CMT. Na literatura, o caso com início mais precoce de CMTX1 foi relatado por Siskind e colaboradores em 2009, em menino diagnosticado aos 5 anos, mas, no qual os sinais da CMT se iniciaram no segundo semestre de vida. Os estágios iniciais desse paciente eram normais até a idade de 5 meses. Seu curso subsequente foi de lenta melhora pontuada por breves períodos de perda de habilidade de sentar entre 5 e 10 meses de idade, perda de linguagem entre 12 meses e 2 anos e um episódio de fraqueza facial esquerda resolvida, não clinicamente observada. Aos 5 anos de idade, ele tinha instabilidade no eixo corporal, ataxia apendicular e disartria. A cognição era normal. Ele tinha fraqueza leve no dedo do pé e atrofia muscular intrínseca.

Não foram enfocados no presente estudo os diferentes graus de acometimento dos membros da mesma família, o que é relatado em estudos de revisão. O caso 1 e o caso 2 são primos de primeiro grau. O caso 3 possui um irmão com diagnóstico confirmado, sem acompanhamento no HC-FMRP.

Com relação ao início dos sintomas, observa-se, em dois pacientes, história de atraso de marcha, no paciente de sexo masculino e na paciente de sexo feminino com a menor idade dentre os estudados. É observado pelos dados do primeiro exame físico, quadro clínico pior em relação aos outros dois pacientes de sexo feminino que apresentaram início de marcha adequado para idade. Yiu et al (2011),

em um estudo envolvendo dezessete crianças com CMTX, incluindo oito CMTX1, evidenciou três pacientes com mutação Cx32 apresentando história de atraso do desenvolvimento motor e sugeriu não haver uma relação de atraso de marcha com pior prognóstico pela literatura.

O sintoma mais prevalente das formas típicas de CMT, o pé cavo, está presente em três dos quatro pacientes do estudo. O acometimento é bilateral e simétrico. Todos os pacientes apresentam marcha independente, sem apoio. Não foi questionado sobre dificuldade em correr. Nenhum paciente foi submetido à cirurgia para correção de deformidades. Nenhum paciente apresenta deformidade de coluna. Apenas a paciente de 5 anos de idade apresentava atrofia de interósseos. De maneira geral, não se observaram incapacidades ou limitações das atividades diárias dos pacientes relatados, o que pode ser justificado pela idade ainda na adolescência. Niewiadomski e Kelly (1996) descreveram a evolução clínica dos pacientes de uma mesma família, mostrando pouco acometimento na infância com deterioração gradual e progressiva. Os oito homens afetados apresentaram piora importante no início da adolescência, evoluindo na terceira década de vida com piora progressiva do quadro, alguns foram considerados incapacitados aos 30 anos de idade. Com relação à outra família, com vinte mulheres afetadas, todas eram sintomáticas antes dos 20 anos de idade, prevalecendo sintomas sensitivos. A fraqueza muscular foi evidenciada por volta dos 30 anos de idade, progredindo para incapacidade entre os 45 a 50 anos de vida.

Diferenças de fenótipos entre homens e mulheres com CMTX1 são reconhecidas, sendo homens mais gravemente afetados, enquanto mulheres possuem clínica variável podendo ser de gravemente afetadas a assintomáticas (Siskind et al, 2011). Ao se comparar os pacientes da mesma idade, caso 2, feminino e caso 3, masculino, ambos com 16 anos, observa-se maior comprometimento tanto em relação à força quando a sensibilidade do paciente do sexo masculino, dado concordante com a literatura.

Chama atenção ao se compararem os dois casos de maior gravidade, o caso 3, masculino, 16 anos, com o caso 4, feminino, 5 anos. Ambos apresentam uso de órteses em MMII, dorsiflexão grau 3 bilateral e alterações de sensibilidade, caracterizado como hipopalestesia. Com relação à extensão plantar, o caso 3 apresenta força preservada e o caso 4 apresenta resposta parcial contra resistência do examinador. Tal achado pode ser justificado pelo tipo de mutação genética dos

pacientes, sugerido por Senderek e colaboradores (1999), que observaram que todas as mulheres portadoras da mutação Arg22Gln, exceto uma, apresentaram acometimento evidente do exame físico e eletrofisiológico (Senderek et al, 1999). A mutação foi encontrada no Caso 4 do presente estudo. Outro estudo comparando três mutações diferentes em pacientes com CMTX1, Arg22Gln, Val63Ile, and Glu186Lys, evidenciou características fenotípicas mais graves relacionadas respectivamente a primeira mutação, quando comparada as outras duas. (Matsuyama et al, 2001).

Depois de Nicholson e Corbett terem relatado em 1996 respostas auditivas evocadas do tronco encefálico alteradas em alguns pacientes com CMTX1, vários casos com comprometimento do sistema nervoso central (SNC) foram relatados. Entre os quatro casos aqui relatados, apenas um havia realizado exame de imagem do encéfalo por Ressonância Magnética, cujo exame apresentava sem alterações, aos 17 anos. Wang e colaboradores (2016), referem que quarenta e dois artigos foram publicados no PubMed a respeito de CMTX e entre estes, setenta e quatro casos com relato de lesões no SNC.

Em 2012, Zhong e colaboradores relataram sobre um jovem, que apresentava manifestações neurológicas transitórias, sugeridas por Ressonância Magnética cerebral, caracterizadas por lesões de substância branca, associadas a uma nova mutação desconhecida (Asn54Ser) da conexina 32.

Diferentemente do CMT clássico, poucos pacientes com CMTX possuem sintomas transitórios e lesões reversíveis na substância branca cerebral (Wang & Yin, 2016). Lesões reversíveis foram aventadas serem resultado de reparação axonal na oligodendroglia (Sato et al, 2012). Sakaguchi e colaboradores em 2011 apresentaram dois pacientes (filho e mãe) com CMTX1 com mutação frameshift c. 397delT (Trp133fx) no gene GJB1. Este é o primeiro relato de que uma mutação frameshift pode produzir um fenótipo transitório do SNC em caso com CMTX1.

Nenhum dos quatro pacientes relatados apresenta sintomas de acometimento do SNC, considerados atípicos do CMTX1 como tremores, perda auditiva neurossensorial. Quanto a alterações de substância branca, nenhum dos pacientes apresentaram sinais ou sintomas sugestivos de acometimento. Um paciente realizou exame de imagem, a ressonância magnética de encéfalo não evidenciou alterações. Apesar de raros, é sabido que crianças e adultos jovens apresentam com mais frequência esse fenótipo (Al-Mateen et al, 2014).

Estudos de condução nervosa em CMTX caracterizam-na como uma neuropatia sensorial e motora preferencialmente de nervos longos, cuja desaceleração da condução nervosa motora é variável, mas geralmente classificada como padrão intermediário (Ouvier, 1997). No exame eletromiográfico dos quatro pacientes do presente estudo, observa-se VCNM ulnar reduzida em três, VCNM mediano reduzida em três, significando grau de perda axonal. CMAP amplitude ulnar e mediano mostrou-se reduzida, respectivamente em dois e um paciente. Os achados são condizentes com a literatura.

Birouk et al (1998), em seu estudo envolvendo quarenta e oito pessoas, encontrou VCNM reduzida em seus pacientes, na maioria dos homens entre 30 e 40 m/s, enquanto nas mulheres, entre 30 m/s a valores normais. Duas crianças, de 6 e 7 anos, apresentaram valores normais. Na maioria dos pacientes, CMAP mostrou-se reduzida em todos os nervos testados. Foi evidenciado também uma correlação significativa entre a redução da amplitude do CMAP e do VCNM nos nervos mediano, ulnar e fibular. Yiu et al (2011), em estudo com onze crianças entre 1 e 16 anos, encontrou achados semelhantes, evidenciando VCNM e CMAP reduzidos em todos os pacientes. Há evidências de aumento da latência da onda F e redução de SNAP amplitude (Senderek et al, 1999).

Em amplo estudo envolvendo noventa e três pacientes com CMTX, Domborg e colaboradores (2001), confirmam as características eletrofisiológicas previamente descritas, VCNM e CMAP reduzidos, com maior grau de redução em homens do que em mulheres. Com relação aos MMSS, CMAP do nervo mediano apresentou maior frequência de redução em relação ao nervo ulnar, respectivamente, 62% e 29%.

Os achados de Mandick e colaboradores, 2008, observando mutações em GJB1 mesmo em pacientes CMTX com velocidade de condução nervosa inferior a 38 m/s, sugerem que a mutação GJB1 deve ser investigada também em indivíduos do sexo feminino com doença desmielinizante.

A respeito de protocolos clínicos de crianças com CMT, o encontro de casos precoces suscita a necessidade do desenvolvimento de sistematização no atendimento e seguimento de crianças de famílias com CMT. A escala apresentada por Lattre et al, 2013 para crianças após 2 anos, não se mostrou sensível para casos com CMT na infância, visto que a avaliação dos 3 domínios propostos (ficar de pé e transferência de peso, função motora axial e função motora distal) atingiram 80 a 100% dos valores obtidos em crianças sem alterações neuromotoras.

Sugere-se incluir na avaliação de famílias com história de CMT, nas observações de crianças abaixo de 3 anos, incluindo o primeiro ano de vida, adicionalmente à escala apresentada por Burns et al, 2012 (3 a 20 anos):

- ✓ Capacidade de sentar-se da posição deitada para a sentada. Esta requer o apoio das mãos e força nos membros superiores para a rotação do tronco. Anotar época de aparecimento e duração do movimento de levantar-se e postura ereta ou não do tronco ao se manter sentado.
- ✓ Tipo do engatinhar: o engatinhar atípico pode ser normal, porém pode estar ligado à fraqueza nos membros, dificultando o apoio sobre as mãos e joelhos para executarem o engatinhar com padrão cruzado habitual.
- ✓ Idade em meses no início de sentar e andar com e sem apoio.
- ✓ Análise da funcionalidade manual, motricidade fina com auxílio de testes da especialidade em terapia ocupacional, desde os primeiros meses.
- ✓ Tipo de marcha quando começa a caminhar com apoio, e depois, sem apoio, o uso dos calcanhares: a dificuldade marcha sobre os calcanhares pode estar relacionada ao início da marcha sobre as pontas dos pés. Anotar período em dias ou meses de uso das pontas dos pés para caminhar.
- ✓ Reflexos fásicos – evolução – com atenção especial aos aquilianos, que são os mais precocemente acometidos, com redução e ausência. Verificação de clônus de tornozelo.

Acima de 3 anos:

- ✓ Início do uso de chinelo – desenvolvimento da propriocepção.
- ✓ Verificação do equilíbrio estático e dinâmico de acordo com Lefèvre (1972), nas faixas etárias de 3 a 7 anos: Estático: posição para a prova de Romberg com olhos abertos aos 3 anos e fechados aos 4 anos, Romberg sensibilizado (com olhos abertos 5 anos e fechados, 6 anos); agachado na ponta dos pés e braços estendidos por 10 segundos aos 7 anos. Dinâmico: agachar e levantar sem apoio aos 3 anos, subir e descer escadas com os pés alternados aos 4 anos, andar em tandem para frente aos 5 anos e para trás aos 6 anos, pular e bater duas palmas aos 7 anos.

7 CONCLUSÃO

7.1 SOBRE A REVISÃO DA LITERATURA

Entre as neuropatias periféricas hereditárias, CMT é a mais prevalente, sendo o CMTX1 o segundo subtipo mais comum, causado por mutações no gene GJB1. Mais de 300 tipos de mutação são descritos e apresentam relação com a gravidade e rapidez de progressão da doença.

A sintomatologia de fraqueza, atrofia e alteração de sensibilidade progressiva, de padrão simétrico e distal é característica e no CMTX1 o acometimento do sistema nervoso central, principalmente substância branca, relacionado a audição neurossensorial, está frequentemente associado ao quadro típico. Com relação à eletroneurofisiologia, há redução dos parâmetros de velocidade de condução nervosa (VCNM, CAMP) de modo geral na faixa intermediária entre os tipos 1 e 2, mas há também relatos de VCN na faixa desmielinizante, bem como prolongamento da latência de onda F.

Não há terapias modificadoras do curso da doença, sendo importante acompanhamento multidisciplinar a fim de assistir as possíveis deformidades, dando mais conforto e otimização das atividades de vida diária dos pacientes.

7.2 SOBRE OS CASOS APRESENTADOS NO PRESENTE TRABALHO

Os casos das quatro crianças estudadas foram concordantes com a literatura. Nenhum dos casos apresentaram sinais ou sintomas de acometimento do SNC associado, que apesar de pouco frequente no CMTX1, é mais comum em crianças e adultos jovens quando presentes.

A ocorrência de casos com idade abaixo de um ano, além da necessidade do conhecimento sobre o período de início dos sinais da doença, levam à proposição de inclusão de dados no protocolo de lactentes de famílias com CMT.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo é um estudo observacional retrospectivo, com as limitações desse tipo de estudo. Foram realizadas apenas análise de prontuários dos pacientes selecionados, sem avaliação dos pacientes pelo pesquisador, não sendo possível a coleta de alguns dados que seriam importantes para pesquisa. Outra limitação importante é a análise da evolução dos casos, uma vez que as consultas não eram realizadas pelo mesmo médico.

REFERÊNCIAS

Abrams CK, Freidin M, Bukauskas F, Dobrenis K, Bargiello TA, Verselis VK, Bennett MV, Chen L, Sahenk Z. Pathogenesis of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease: differential effects of two mutations in connexin 32. *J Neurosci*. 2003 Nov 19;23(33):10548-58.

Al-Mateen M, Craig AK, Chance PF. The central nervous system phenotype of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease: a transient disorder of children and young adults. *J Child Neurol*. 2014; 29(3):342-348.

Barreto LC, Oliveira FS, Nunes PS, de França Costa IM, Garcez CA, Goes GM, Neves EL, de Souza Siqueira Quintans J, de Souza Araújo AA. Epidemiologic Study of Charcot-Marie-Tooth Disease: A Systematic Review. *Neuroepidemiology*. 2016;46(3):157-65. doi: 10.1159/000443706. Review.

Basri R, Yabe I, Soma H, Matsushima M, Tsuji S, Sasaki H. Becker muscular dystrophy combined with X-linked Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Intern Med*. 2007;46(13):1023-7. Epub 2007 Jul 2.

Beckett J, Holden JJ, Simpson NE, White BN, MacLeod PM. Localization of X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth disease (CMT 2) to Xq13. *J Neurogenet*. 1986 Jul;3(4):225-31.

Belusov AB, Fontes JD, Freitas-Andrade M, Naus CC. Gap junctions and hemichannels: communicating cell death in neurodevelopment and disease *BMC Cell Biology* 2017, 18(Suppl 1):4

Berciano J, Garcia A, Combarros O. Initial semeiology in children with Charcot-Marie Disease 1A duplication. *Muscle Nerve*. 2013 Jan; 27 (1): 34-9

Berciano J, Sevilla T, Casasnovas C, Sivera R, Vílchez JJ, Infante J, Ramón C, Pelayo-Negro AL, Illa I; Programa 3 (Enfermedades Neuromusculares) del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED) del Instituto de Salud Carlos III. *Neurologia*. 2012 Apr;27(3):169-78. doi: 10.1016/j.nrl.2011.04.015. Epub 2011 Jun 23. Review. Spanish.

Bergmann C, Senderek J, Hermanns B, Jauch A, Janssen B, Schröder JM, Karch D. *Muscle Nerve*. 2000 May;23(5):818-23.

Birouk N, LeGuern E, Maisonobe T, Rouger H, Gouider R, Tardieu S, Gugenheim M, Routon MC, Léger JM, Agid Y, Brice A, Bouche P. X-linked Charcot-Marie-Tooth disease with connexin 32 mutations: clinical and electrophysiologic study. *Neurology*. 1998 Apr;50(4):1074-82.

Blyton F, Ryan MM, Ouvrier RA, Burns J. Outcome measures for Charcot-Marie-Tooth disease: clinical and neurofunctional assessment in children. *Neurology* 2010 Dec 13;77(24): 2115-8

Borgulová I, Mazanec R, Sakmaryová I, Havlová M, Safka Brožková D, Seeman P. Mosaicism for GJB1 mutation causes milder Charcot-Marie-Tooth X1 phenotype in a heterozygous man than in a manifesting heterozygous woman. *Neurogenetics*. 2013 Nov;14(3-4):189-95. doi: 10.1007/s10048-013-0368-7.

Braathen GJ. Genetic epidemiology of Charcot-Marie-Tooth disease. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2012;(193):iv-22. doi: 10.1111/ane.12013.

Burns J, Bray P, Cross LA, North KN, Ryan MM, Ouvrier RA. Hand involvement in children with charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Neuromuscl Disord*. 2008. Dec;18 (12): 970-3

Burns J, Ouvrier R, Estilow T, Shy R, Laurá M, Pallant JF, Lek M, Muntoni F, Reilly MM, Pareyson D, Acsadi G, Shy ME, Finkel RS. Validation of the Charcot-Marie-Tooth disease pediatric scale as an outcome measure of disability. *Ann Neurol*. 2012 May;71(5):642-52. doi: 10.1002/ana.23572.

Burns J, Ramchandre S, Ryan MM, Shy M, Ouvrier RA. Determination of reduced health-related quality of life in pediatric inherited neuropathies. *Neurology*. 2010 Aug 24; 75 (8): 726-31

Capponi S, Geroldi A, Pezzini I, Gulli R, Ciotti P, Ursino G, Lamp M, Reni L, Schenone A, Grandis M, Mandich P, Bellone E. Contribution of copy number variations in CMT1X: a retrospective study. *Eur J Neurol*. 2015 Feb;22(2):406-9. doi: 10.1111/ene.12434.

Carvalho AA, Vital A, Ferrer X, Latour P, Lagueny A, Brechenmacher C, Vital C. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: clinicopathological correlations in 24 patients. *J Peripher Nerv syst*. 2005 Mar; 10 (1): 85-92.

Chaudhry R, Kidambi A, Brewer MH, Antonellis A, Mathews K, Nicholson G, Kennerson M. Re-analysis of an original CMTX3 family using exome. *Muscle Nerve*. 2013 Jun;47(6):922-4. doi: 10.1002/mus.23743.

Chimelli L. Neuropatias periféricas na infância. Uma abordagem neuropatológica. *Arq. Neuropsiquiatr*. 1996; 54 (3):510-518.

Cowchock FS, Duckett SW, Streletz LJ, Graziani LJ, Jackson LG. X-linked motor-sensory neuropathy type-II with deafness and mental retardation: a new disorder. *Am J Med Genet*. 1985;20:307–15.

De Jonghe P, Timmerman V, Van Broeckhoven C. 2nd Workshop of the European CMT Consortium: 53rd ENMC International Workshop on Classification and Diagnostic Guidelines for Charcot-Marie-Tooth Type 2 (CMT2-HMSN II) and Distal Hereditary Motor Neuropathy (distal HMN-Spinal CMT) 26-28 September 1997, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 1998;8(6):426–431.

De Lattre C, Payan C, Vuillerot C, Rippert P, de Castro D, Bérard C, Poirot I; MFM-20 Study Group.. Motor function measure: validation of a short form for young children with neuromuscular diseases. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013 Nov;94(11):2218-26. doi: 10.1016/j.apmr.2013.04.001.

De Weerd CJ. Charcot-Marie-Tooth disease with sex-linked inheritance, linkage studies and abnormal serum alkaline phosphatase levels. *Eur Neurol*. 1978;17(6):336-344.

Dubourg O, Tardieu S, Birouk N, et al. Clinical, electrophysiological and molecular genetic characteristics of 93 patients with X-linked Charcot–Marie–Tooth disease. *Brain* 2001;124:1958–67.

Dyck PJ & Lambert EH. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. I. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies. *Arch Neurol*. 1968 Jun;18(6):603-18.

Fain PR, Barker DF, Chance PF. Refined genetic mapping of X-linked Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Am J Hum Genet*. 1994 Feb;54(2):229-35.

Ferrarin M, Bovi G, Rabuffetti M, Mazzoleni P, Montesano A, Pagliano E, Marchi A, Magro A, Marchesi C, Pareyson D, Moroni I. Gait pattern classification in children with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Gait Posture* 2012 Jan; 35 (1): 131-7

Ferrerin M, Lencioni T, Rabuffetti M, Moroni I, Pagliano E, Pareyson D. Changes of gait pattern in children with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: a 18 months follow-up study. *J Neuroeng Rehabil*. 2013 Jul 2; 10:65

Fryns J, Van den Berghe H. Sex-linked recessive inheritance in Charcot-Marie-tooth disease with partial clinical manifestations in female carriers. *Hum Genet*. 1980;55(3):413-415.

Fusco C, Frattini D, Scarano A, Giustina ED. Congenital pes cavus in a Charcot-Marie-Tooth disease type 1A newborn. *Pediatr Neurol*. 2009 Jun;40 (6): 461-4

Gagic M, Markovic MK, Kecmanovic M, Keckarevic D, Mladenovic J, Dackovic J, Milic-Rasic V, Romac S. Analysis of PMP22 duplication and deletion using a panel of six dinucleotide tandem repeats. *Clin Chem Lab Med*. 2016 May;54(5):773-80. doi: 10.1515/cclm-2015-0602

Gal A, Mücke J, Theile H, Wieacker PF, Ropers HH, Wienker TF. X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth disease: suggestion of linkage with a cloned DNA sequence from the proximal Xq. *Hum Genet*. 1985;70(1):38-42.

Garcia A, Pelayo-Negro AL, Alvarez-Paradelo S, Antolin FM, Berciano J. Electromyographic tendo reflex recording: An accurate and comfortable method for diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Muscle Nerve* 2014 Oct;31

Ginsberg L, Malik O, Kenton AR, Sharp D, Muddle JR, Davis MB, Winer JB, Orrell RW, King RH. Coexistent hereditary and inflammatory neuropathy. *Brain* 2004; 127:193–202

Goedee SH, Brekelmans GJ, van den Berg LH, Visser LH. Distinctive patterns of sonographic nerve enlargement in Charcot-Marie-Tooth type 1A and hereditary neuropathy with pressure palsies. *Clin Neurophysiol*. 2015 Jul;126(7):1413-20.

Gutierrez A, England JD, Summer AJ, Ferer S, Warner LE, Lupsky R, Garcia CA. Unusual electrophysiological findings in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Muscle Nerve*. 2000; 23:182-188

Haberlová J, Seeman P. Utility of Charcot-Marie-Tooth Neuropathy score in Children with type 1A disease. *Pediatr Neurol*. 2010 Dec; 43 (6): 407-10

Haite NE, Nelis E, Van Broeckhoven C. 3rd workshop of the European CMT consortium: 54th ENMC International Workshop on genotype/phenotype correlations in Charcot-Marie-Tooth type 1 and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies 28-30 November 1997, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 1998;8(8):591–603.

Halbrich M, Barnes J, Bunge M, Joshi C. A V139 M mutation also causes the reversible CNS phenotype in CMTX. *Can J Neurol Sci*. 2008;35(3):372-374.

Hara T, Hashimoto Y, Akuzawa T, Hirai R, Kobayashi H, Sato K. Rer1 and calnexin regulate endoplasmic reticulum retention of a peripheral myelin protein 22 mutant that causes type 1A Charcot-Marie-Tooth disease. *Sci Rep*. 2014 Nov 11;4:6992.

Harding AE & Thomas PK. Genetic aspects of hereditary motor and sensory neuropathy (types I and II). *J Med Genet*. 1980;17(5): 329-336.

Heimler A, Friedman E, Rosenthal AD. Naevoid basal cell carcinoma syndrome and Charcot-Marie-Tooth disease: two autosomal dominant disorders segregating in a family. *J Med Genet*. 1978;15(4):288-291.

Herringham WP. Muscular atrophy of the peroneal type affecting many members of a family. *Brain*. 1888;11(2):230-236.

Huttner IG, Kennerson ML, Reddel SW, Radovanovic D, Nicholson GA. Proof of genetic heterogeneity in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology*. 2006 Dec 12;67(11):2016-21.

Iacobelli M, Greco E, Rienzi L, Ubaldi F, Podini D, Nuccitelli A, Tesarik J, Baldi M, Fiorentino F. Birth of a healthy female after preimplantation genetic diagnosis for Charcot-Marie-Tooth type X. *Reprod Biomed Online*. 2003 Nov;7(5):558-62.

Jagerma E, Jeukens-Visser M, Van Paassen BW, Meester-Delver A, Nollet F. Severe Fatigue and reduced quality of life in children with hereditary motor and sensory neuropathy 1A. *J Child Neurol*. 2013 Apr;28 (4): 429-34

Johnson NE, Heatwole CR, Ferguson M, Sowden JE, Jeanat S, Herrmann DN. Patient identification of the symptomatic impact of charcot-marie-tooth disease type 1A. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2013 Sep;15(1):19-23.

Kassubek J, Bretschneider V, Sperfeld AD. Corticospinal tract MRI hyperintensity in X-linked Charcot-Marie-Tooth Disease. *J Clin Neurosci*. 2005 Jun;12(5):588-9.

Kazamel M & Boes CJ. Charcot Marie Tooth disease (CMT): historical perspectives and evolution. *J Neurol* 2015; 262(4):801-5. doi: 10.1007/s00415-014-7490-9.

Keckarevic Markovic MP, Dackovic J, Mladenovic J, Milic-Rasic V, Kecmanovic M, Keckarevic D, Romac S. An algorithm for genetic testing of Serbian patients with demyelinating Charcot-Marie-Tooth. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2013 Jan;17(1):85-7. doi: 10.1089/gtmb.2012.0238.

Kim G, Kim KM, Suh S, Ki C, Eun B. Charcot-Marie-Tooth Disease Masquerading as Acute Demyelinating Encephalomyelitis-Like Illness. *Pediatrics*. 2014. July 134 (1): e270-3

Kim Y, Choi KG, Park KD, Lee KS, Chung KW, Choi BO. X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth disease with connexin 32 (Cx32) mutations in Koreans. *Clin Genet*. 2012 Feb;81(2):142-9. doi: 10.1111/j.1399-0004.2011.01642.x.

Kim SM, Lee J, Yoon BR, Kim YJ, Choi BO, Chung KW. Severe phenotypes in a Charcot-Marie-Tooth 1A patient with PMP22 triplication. *J Hum Genet*. 2015 Feb;60(2):103-6.

Kleopa KA, Abrams CK, Scherer SS. How do mutations in GJB1 cause X-linked Charcot-Marie-Tooth disease? *Brain Res*. 2012 Dec 3;1487:198-205. doi: 10.1016/j.brainres.2012.03.068. Review.

Kleopa KA, Scherer SS. Molecular genetics of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromolecular Med*. 2006;8(1-2):107-22. Review.

Kochanski A, Nowakowski A, Kawulak M, Kabzińska D, Hausmanowa-Petrusewicz I. Somatic mosaicism in Charcot-Marie-Tooth type X disease. *Neurology*. 2004 Jan 27;62(2):336-7.

Kochański A, Ryniewicz B, Jedrzejowska H, Kabzińska D. Charcot-Marie Tooth type X (CMTX) disease: clinical and genetic characteristics of eleven patients. *Neurol Neurochir Pol*. 2002 Nov-Dec;36(6):1087-94. Polish.

Kulkarni SD, Sayed R, Garg M, Patil VA. Atypical presentation of Charcot-Marie-Tooth disease 1A: A case report. *Neuromuscul Disord*. 2015 Nov;25(11):916-9

Kumar CV, Swetha RG, Anbarasu A, Ramaiah S. Computational Analysis Reveals the Association of Threonine 118 Methionine Mutation in PMP22 Resulting in CMT-1A. *Adv Bioinformatics*. 2014;2014:502618.

La Spada A, Roling D, Fischbeck KH (1991) Localization of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease on proximal Xq. *Am J Med Genet Suppl* 49:357

Latour P, Fabreguette A, Ressot C, Blanquet-Grossard F, Antoine JC, Calvas P, Chapon F, Corbillon E, Ollagnon E, Sturtz F, Boucherat M, Chazot G, Dautigny A, Pham-Dinh D, Vandenberghe A. New mutations in the X-linked form of Charcot-Marie-Tooth disease. *Eur Neurol*. 1997;37(1):38-42. Review.

Lattre MD et al. Motor Function Measure: Validation of a Short Form for Young Children With Neuromuscular diseases. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2013; 94:2218-26.

Lefèvre AB. Exame Neurológico Evolutivo. São Paulo. Sarvier, 1972.

Liang C, Howells J, Kennerson M, Nicholson GA, Burke D, Ng K. Axonal excitability in X-linked dominant Charcot Marie Tooth disease. *Clin Neurophysiol*. 2014 Jun;125(6):1261-9. doi: 10.1016/j.clinph.2013.11.004.

Lonasescu V, Ionasescu R, Searby C. Correlation between connexin 32 gene mutations and clinical phenotype in Xlinked dominant Charcot–Marie–Tooth neuropathy. *Am J Med Genet* 1996;63:486–491.

Lonasescu V, Searby C, Ionasescu R. Point mutations of the connexin32 (GJB1) gene in X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Hum Mol Genet*. 1994 Feb;3(2):355-8.

Lonasescu VV. X-linked Charcot-Marie-Tooth disease and connexin32. *Cell Biol Int*. 1998 Nov;22(11-12):807-13

Magro A, Marchesi C, Pareyson D, Moroni I. Gait pattern classification in children with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Gait Posture* 2012 Jan; 35 (1): 131-7

Marques W Jr, Freitas Mr, Nascimento OJ, Oliveira AB, Calia L, Melo A, Lucena R, rocha V, Barreira AA. 17p duplicated Charcot-Marie-Tooth 1A: Characteristics of a new population. *J Neurol*. 2005 Aug; 252 (8): 972-9.

Marques W Jr, Funayama CA, Secchin JB, Lourenço CM, Gouvêa SP, Marques VD, Bastos PG, Barreira AA. Coexistence of two chronic neuropathies in a young child: Charcot-Marie-Tooth disease type 1A and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2010 Oct;42(4):598-600. doi: 10.1002/mus.21753.

Marques WJ, Sweeney JG, Wood NW, et al. Central nervous system involvement in a novel connexin 32 mutation affecting identical twins. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66(6):803-804.

Mathis S, Corcia P, Tazir M, Camu W, Magdelaine C, Latour P, Biberon J, Guennoc AM, Richard L, Magy L, Funalot B, Vallat JM. Peripheral myelin protein 22 gene duplication with atypical presentations: a new example of the wide spectrum of Charcot-Marie-Tooth 1A disease. *Neuromuscul Disord*. 2014 Jun;24(6):524-8.

Matsuyama W, Nakagawa M, Moritoyo T, Takashima H, Umehara F, Hirata K, Suehara M, Osame M. Phenotypes of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease and altered trafficking of mutant connexin 32 (GJB1). *J Hum Genet*. 2001;46(6):307-13.

Maurer M, Kobsar I, Berghoff M, Schmid CD, Carenini S, Martini R. Role of immune cells in animal models for inherited neuropathies: facts and visions. *J Anat*. 2002 Apr;200(4):405-14.

McGrath MC. Charcot-Marie-Tooth 1A: a narrative review with clinical and anatomical perspectives. *Clin Anat*. 2016 Oct 12. 29(5):547-554.

McKinney JL, De Los Reyes EC, Lo WD, Flanigan KM. Recurrent central nervous system white matter changes in charcot-Marie-tooth type X disease. *Muscle Nerve*. 2014 Mar;49(3):451-4. doi: 10.1002/mus.24108.

Menotti F, Berchicci M, Di Russo F, Damiani A, Vitelli S, Macaluso A. The role of the prefrontal cortex in the development of muscle fatigue in Charcot-Marie-Tooth 1A patients. *Neuromuscul Disord*. 2014 Jun;24(6):516-23.

Menotti F, Laudani L, Damiani A, Macaluso A. Amount and intensity of daily living activities in Charcot-Marie-Tooth 1A patients. *Brain Behav*. 2014 Jan;4(1):14-20.

Montenegro G, Powell E, Huang J, Speziani F, Edwards YJ, Beecham G, Hulme W, Siskind C, Vance J, Shy M, Züchner S. Exome sequencing allows for rapid gene identification in a Charcot-Marie-Tooth family. *Ann Neurol*. 2011 Mar;69(3):464-70. doi: 10.1002/ana.22235.

Murphy SM, Ovens R, Polke J, Siskind CE, Laurà M, Bull K, Ramdharry G, Houlden H, Murphy RP, Shy ME, Reilly MM. X inactivation in females with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromuscul Disord*. 2012 Jul;22(7):617-21. doi: 10.1016/j.nmd.2012.02.009

Naef, R & Suter U. Many facets of peripheral myelin protein PMP22 in myelination and disease. *Microsc. Res Tech*, 1998; 41 (5): 359-371.

Nicholson G, Corbett A. Slowing of central conduction in X-linked Charcot-Marie-Tooth neuropathy shown by brain stem auditory evoked responses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61(1):43-46.

Nicholson G, Nash J. Intermediate nerve conduction velocities define X-linked Charcot-Marie-Tooth neuropathy families. *Neurology*. 1993 Dec;43(12):2558-64.

Nicholson GA, Yeung L, Corbett A. Efficient neurophysiologic selection of X-linked Charcot-Marie-Tooth families: ten novel mutations. *Neurology*. 1998 Nov;51(5):1412-6

Niewiadomski LA, Kelly TE. X-linked Charcot-Marie-Tooth disease: molecular analysis of interfamilial variability. *Am J Med Genet*. 1996 Dec 11;66(2):175-8.

Nobbio L, Visigalli D, Radice D, Fiorina E, Solari A, Lauria G, Reilly MM, Santoro L, Schenone A, Pareyson D; CMT-TRIAAL Group. PMP22 messenger RNA levels in skin biopsies: testing the effectiveness of a Charcot-Marie-Tooth 1A biomarker. *Brain*. 2014 Jun;137(Pt 6):1614-20.

Nolano M, Manganelli F, Provitera V, Pisciotto C, Stancanelli A, Caporaso G, Iodice R, Shy ME, Santoro L. Small nerve fiber involvement in CMT1A. *Neurology*. 2015 Jan 27;84(4):407-14.

Okada K, Fujiwara H, Tsuji S. X-linked Charcot-Marie-Tooth disease with transient splenium lesion on MRI. *Intern Med*. 2006;45(1):33-4.

Ouvrier R, Geevasingha N, Ryan MM. Autosomal-recessive and X-linked forms of hereditary motor and sensory neuropathy in childhood. *Muscle Nerve*. 2007 Aug;36(2):131-43. Review.

Paola Mandich P, Grandis M, Geroldi AE Massimo Acquaviva AE Alessandra Varese AE Rossella Gulli AE Paola Ciotti AE Emilia Bellone. Gap junction beta 1 (GJB1) gene mutations in Italian patients with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *J Hum Genet* (2008) 53:529–533. DOI 10.1007/s10038-008-0280-4

Pareyson D & Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol*. 2009 Jul; 8 (7): 654-67.

Perveen S, Mannan S, Hussain A, Kanwal S. Charcot-Marie-Tooth type 1A disease from patient to laboratory. *J Pak Med Assoc*. 2015 Feb;65(2):206-12.

Priest JM, Fischbeck KH, Nouri N, Keats BJ. A locus for axonal motor-sensory neuropathy with deafness and mental retardation maps to Xq24-q26. *Genomics*. 1995;29:409–12.

Raimondi E, Gaudi S, Moralli D, De Carli L, Malcovati M, Simoncic T, Tenchini ML. Assignment of the human connexin 32 gene (GJB1) to band Xq13. *Cytogenet Cell Genet*. 1992;60(3-4):210-1.

Ramaekers VT, Quasthoff S, Karch D, Schröder JM. X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth neuropathy: clinical, electrophysiological, and morphological phenotype in four families with different connexin32 mutations(1). *J Neurol Sci*. 1999 Aug 15;167(2):90-101.

Rose KJ, Burns J, North KN. Factors associated with foot and ankle strength in healthy preschool-age and age-matched cases of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *J Child Neurol*. 2010 Apr; 25 (4): 463-8

Sakaguchi H, Yamashita S, Miura A, Hirahara T, Kimura E, Maeda Y, Terasaki T, Hirano T, Uchino M. A novel GJB1 frameshift mutation produces a transient CNS symptom of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *J Neurol*. 2011 Feb;258(2):284-90. doi: 10.1007/s00415-010-5752-8

Saporta ASD, Sottile SL, Miller LJ, et al. Charcot-marie-tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Annals of Neurology*. 2011; 69:22–33.

Sato K, Kubo S, Fujii H, et al. Diffusion tensor imaging and magnetic resonance spectroscopy of transient cerebral white matter lesions in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *J Neurol Sci*. 2012; 316(1-2):178-180.

Scherer SS, Kleopa KA. X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst*. 2012;17(s3):9-13.

Scherer SS, Xu YT, Nelles E, Fischbeck K, Willecke K, Bone LJ. Connexin32-null mice develop demyelinating peripheral neuropathy. *Glia*. 1998; 24:8–20

Seeman P, Mazanec R, Ctvrticková M, Smilková D. Charcot-Marie-Tooth type X: A novel mutation in the Cx32 gene with central conduction slowing. *Int J Mol Med*. 2001 Oct;8(4):461-8. Spray DC. CMTX1: a gap junction genetic disease. *Lancet*. 1994 May 7;343(8906):1111-2.

Senderek J, Bergmann C, Ramaekers VT, Nelis E, Bernert G, Makowski A, Züchner S, De Jonghe P, Rudnik-Schöneborn S, Zerres K, Schröder JM. Mutations in the ganglioside-induced differentiation-associated protein-1 (GDAP1) gene in intermediate type autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Brain*. 2003 Mar;126(Pt 3):642-9

Senderek J, Hermanns B, Bergmann C, et al. X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth neuropathy: clinical, electrophysiological, and morphological phenotype in four families with different connexin32 mutations. *J Neurol Sci*. 1999;167(2):90-101.

Shahrizaila N, Samulong S, Tey S, Suan LC, Meng LK, Goh KJ, Ahmad-Annuar A. X-linked Charcot-Marie-Tooth disease predominates in a cohort of multiethnic Malaysian patients. *Muscle Nerve*. 2014 Feb;49(2):198-201. doi: 10.1002/mus.23892.

Shy ME, Chen L, Swan ER, Taube R, Krajewski KM, Herrmann D, Lewis RA, Mcdermott MP. Neuropathy Progression in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Neurology* 2008 Jan 29; 70 (5): 378-83

Shy ME, Chen L, Swan ER, Taube R, Krajewski KM, Herrmann D, Lewis RA, Mcdermott MP. Neuropathy Progression in charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Neurology* 2008 Jan 29; 70 (5): 378-83

Shy ME, Siskind C, Swan ER, et al. CMT1X phenotypes represent loss of GJB1 gene function. *Neurology*. 2007; 68:849–855.

Silander K, Meretoja P, Pihko H, Juvonen V, Issakainen J, Aula P, Savontaus ML. Screening for connexin 32 mutations in Charcot-Marie-Tooth disease families with possible X-linked inheritance. *Hum Genet*. 1997 Sep;100(3-4):391-7.

Siskind C, Feely SME, Bernes S, et al. Persistent CNS dysfunction in a boy with CMT1X. *J Neurol Sci*. 2009; 279(1-2):109-113.

Stancanelli C, Taioli F, Testi S, et al. Unusual features of central nervous system involvement in CMTX associated with a novel mutation of GJB1 gene. *J Peripher Nerv Syst*. 2012;17(4):407-411.

Stojkovic T, Latour P, Vandenberghe A, et al. Sensorineural deafness in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease with connexin 32 mutation (R142Q). *Neurology*. 1999;52(5):1010-1014.

Taiguchi JB, Elui VM, Osório FI, Hallak JE, Crippa JA, Machado-de-Sousa JP, Kebbe LM, Lourenço CM, Scarel-Caminaga Rm, Marques W Jr. Quality of life in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013 Jun; 71 (6): 392-6

Thomas PK, Marques W Jr, Davis MB, et al. The phenotypic manifestations of chromosome 17p11.2 duplication. *Brain*. 1997; 120:465–478.

Tousignant R, Trepanier A, Shy ME, Siskind CE. Genetic testing practices for Charcot-Marie-Tooth type 1A disease. *Muscle Nerve*. 2014 Apr;49(4):478-82.

Vaeth S, Jensen UB, Christensen R, Andersen H. Validation of diagnostic codes for Charcot-Marie-Tooth disease in the Danish National Patient Registry. *Clin Epidemiol*. 2016 Nov 21;8:783-787.

Vallat JM, Funalot B. Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease: an update. *Med Sci (Paris)*. 2010 Oct;26(10):842-7. doi: 10.1051/medsci/20102610842. Review. French

Vallat JM, Goizet C, Tazir M, Couratier P, Magy L, Mathis S. Classifications of neurogenetic diseases: An increasingly complex problem.. *Rev Neurol (Paris)* 2016 Jun-Jul;172(6-7):339-49. doi: 10.1016/j.neurol.2016.04.005. Review. visions. *J Anat*. 2002; 200:405–414.

Vital A, Vital C, Lagueny A, Ferrer X, Ribière-Bachelier C, Latour P, Petry KG. Inflammatory demyelination in a patient with CMT1A. *Muscle Nerve*. 2003; 28:373–376

Wang Y & Yin F. A Review of X-linked Charcot-Marie-Tooth Disease *Journal of Child Neurology*. 2016; 31(6) 761-772.

Willecke K, Temme A, Teubner B, Ott T. Characterization of targeted connexin32-deficient mice: a model for the human Charcot-Marie-Tooth (X-type) inherited disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1999 Sep 14;883:302-9. Review.

Yiu EM, Geevasinga N, Nicholson GA, Fagan ER, Ryan MM, Ouvrier RA. A retrospective review of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease in childhood. *Neurology*. 2011 Feb 1;76(5):461-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820a0ceb. Review.

Zhan Y, Zi X, Hu Z, Peng Y, Wu L, Li X, Jiang M, Liu L, Xie Y, Xia K, Tang B, Zhang R. PMP22-Related neuropathies and other clinical manifestations in Chinese han patients with charcot-marie-tooth disease type 1. *Muscle Nerve*. 2015 Jul;52(1):69-75.

Zhang HH, Gao LG, Wang JM, et al. Episodic central nervous system symptoms with reversible white matter involvement in Chinese patients with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease and literatures review. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2013;51(11):813-818.

Zhong L, Yan K, Liu C, et al. Clinical reasoning: a young man with reversible paralysis, cerebral white matter lesions, and peripheral neuropathy. *Neurology*. 2012;79(8):e70-e72.

Züchner S, De Jonghe P, Rudnik-Schöneborn S, Zerres K, Schröder JM. Mutations in the ganglioside-induced differentiation-associated protein-1 (GDAP1) gene in intermediate type autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Brain*. 2003 Mar;126(Pt 3):642-9

ANEXOS

ANEXO A – Modelo da ficha de coleta de dados dos pacientes.

6601 – Minimum Data Set	19MAY2010 Version 2.1 Page 5 of 6
Protocol Number:		Participant ID:	
Site:		Date of Visit:	
Person Completing Form:			

DADOS DO PACIENTE

1. Data de nascimento: _____/_____/_____ (DD/MM/AA)
2. Genero: () Masculino () Feminino
3. Raça: () Branco () Negro () Índio
() Asiático/Amarelo () Desconhecido () Não respondeu
4. Etinia: () Latino, espanhol, hispânico
() Não latino, espanhol, hispânico
() Desconhecido
() Não respondeu

DIAGNOSTICO:

- () Doença de Charcot Marie Thooth (CMT)
 () Neuropatia morotaherediária (HNM)
 () Neuropatia hereditária sensível á compressão
 () Neuropatia sensitiva hereditária
 () Desconhecido
 () Outro: _____

PADRAO NCS:

- () Desmielinizante
 () Axonal
 () Intermediario
 () Desconhecido

HERANÇA:

- () Dominante
 () Recessivo
 () Ligado ao X
 () Desconhecido

SUBTIPO DE CMT:

- () 1
 () 2
 () 4
 () X

- () Intermediário
() Desconhecido

SUBTIPOS DE CMT 2:

() A	() D	() K
() A1	() E	() L
() A2	() F	() 1
() B	() G	() 2
() B1	() H	() 3
() B2	() I	() 4
() C	() J	() 5
() Desconhecido		

TESTE GENÉTICO:

- () NÃO TESTADO () DESCONHECIDO

Gene:

() PMP22	() MPZ	() GJB1 (CX32)	() DMN2
() EGR2	() FGD4	() FIG4	() GARS
() GDAP1	() HSPB1	() HSBP8	() KIF1B
() LITAF	() LMNA	() MFN2	() MTMR2
() NDRG1	() NEFL	() PRPS1	() PRX
() RAB7	() SBF2 (MTMR13)	() SH3TC2	() SOX10
() YARS	() Desconhecido		

Mutação:

- () Duplicação () Deleção () Desconhecido
() Outro, especifique: _____

Aminoacido alterado: _____

Resultados negativos:

() PMP22	() MPZ	() GJB1 (CX32)	() DMN2
() EGR2	() FGD4	() FIG4	() GARS
() GDAP1	() HSPB1	() HSBP8	() KIF1B
() LITAF	() LMNA	() MFN2	() MTMR2
() NDRG1	() NEFL	() PRPS1	() PRX
() RAB7	() SBF2 (MTMR13)	() SH3TC2	() SOX10
() YARS	() Desconhecido		

Observações: _____

INFORMAÇÕES DA PRIMEIRA CONSULTA(NECESSARIO APENAS ATUALIZAÇÃO, SE HOVER MUDANÇAS NAS PROXIMAS CONSULTAS)

HISTÓRIA FAMILIAR:

1. Membros da família afetados:

() Consanguinidade	() Transmissão homem para homem
() Pais	() Crianças
() Irmãos	() Desconhecido
() Outros: _____	

2. Numero de familiares afetados: _____

3. Observações:

HISTORIA DO DESENVOLVIMENTO:

1. Andou antes dos 15 meses de idade: () Sim () Não () Desconhecido

Observações: _____

2. Deformidade dos pés: () Sim () Não () Desconhecido

Se sim: () Pé plano () Pé cavo () Dedos me martelo

() Outros: _____

3. Cirurgia em pés: () Sim () Não () Desconhecido

Procedimentos realizados: () osso () tecidos moles

() Transferência de tendão Idade: _____

() Alongamento do tendão de Aquiles Idade: _____

() fusão da articulação do tornozelo Idade: _____

() Osteotomia Idade: _____

() Outros. Idade: _____

Observações: _____

4. Escoliose: () Sim () Não () Desconhecido

() Cirurgia Idade: _____

() Tonificação Idade: _____

5. Displasia do quadril: () Sim () Não () Desconhecido

Se cirurgia, Idade: _____

6. Biopsia do nervo sural: () Sim () Não () Desconhecido

Tecido avaliado: () Sim () Não () Desconhecido

Outros registros: _____

7. Cirurgia de mãos: () Sim () Não () Desconhecido

Se cirurgia, Idade: _____

() transferência de tendões () CTS

INFORMAÇÕES PARA SEREM COLETADAS EM TODAS AS CONSULTAS (PRIMEIRA CONSULTA E RETORNOS)

HABILIDADES DE MARCHA

1. Dificuldade de marcha: () Sim () Não () Desconhecido

Se sim, idade: _____

2. Dificuldade no equilíbrio: () Sim () Não () Desconhecido

Se sim, idade: _____

3. Uso de órteses: () Sim () Não () Desconhecido

Se sim, idade: _____

Tipo de órtese: () Palmilhas () Ortese suro-podálica () Outro

4. Necessidade de suporte para marcha: () Sim () Não () Desconhecido

- Se sim, qual: () Unilateral (muleta, bengala) Idade: _____
 () Bilateral (Muletas bilaterais, andador) Idade: _____
5. Necessidade de cadeiras de rodas: () Sim () Não () Desconhecido
 Se sim: () Uso regular Idade: _____
 () Uso irregular Idade: _____

FUNÇÃO MANUAL

1. Dificuldade de uso de:
- Botoes, zíper, garrafas: () Sim () Não () Desconhecido
 - Talheres: () Sim () Não () Desconhecido

FORÇA:

USAR A MRC ESCALA: 5, 4+, 4, 4-, 3, 2, 1

ESQ DIR

1º interosseo dorsal: _____ () Desconhecido () Cirurgia Prévia

Dorsiflexão do pé: _____ () Desconhecido () Cirurgia Prévia

Flexão plantar: _____ () Desconhecido () Cirurgia Prévia

SENSIBILIDADE:

- Queimação ou formigamento em mãos ou pés:
 () Sim () Não () Desconhecido
- Perda de sensibilidade:
 () Sim () Não () Desconhecido
- Presença de úlceras em mãos ou pés:
 () Sim () Não () Desconhecido
- Amputação de mãos ou pés:
 () Sim () Não () Desconhecido
- Dor em articulações:
 () Sim () Não () Desconhecido

NERVO ÓPTICO:

- Atrofia de nervo óptico: () Sim () Não () Desconhecido

AUDIÇÃO:

- Perda auditiva: () Sim () Não () Desconhecido

NEUROFISIOLOGIA:

- Velocidade de condução do nervo motor (m/s):
 Ulnar: _____ Mediano: _____ () Desconhecido
- Latência de onda F (ms):
 Ulnar: _____ Mediano: _____ () Desconhecido
- Amplitude CMAP (mV):
 Ulnar: _____ Mediano: _____ () Desconhecido
- Amplitude SNAP (µV):

- a. Ulnar: () normal () alterado () Desconhecido
b. Mediano: () normal () alterado () Desconhecido
c. Radial: () normal () alterado () Desconhecido

PONTUAÇÃO EM ESCALAS DE CMT:

() Desconhecido

1. CMT Neuropathy Score – 2º Ed. (CMTNS-2) _____
2. CMT Exam Score – 2º Ed. (CMTES-2) _____
3. CMT Pediatric Scale – age group 3-17 yeas (CMTPS) _____