UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

DANIEL SABINO DE OLIVEIRA

**Pesquisa da mutação C9ORF72 e de suas características clínicas nos
pacientes portadores de esclerose lateral amiotrófica, demência
frontotemporal e parkinsonismo atípico.**

Ribeirão Preto
2016

DANIEL SABINO DE OLIVEIRA

**Pesquisa da mutação C9ORF72 e de suas características clínicas nos
pacientes portadores de esclerose lateral amiotrófica, demência
frontotemporal e parkinsonismo atípico.**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto/USP para a
obtenção de título de Mestre em Neurologia e
Neurociências.

Área de concentração: Doenças Crônico-
degenerativas e Imuno-mediadas do Sistema
Nervoso Central

Orientador: Prof. Dr. Vitor Tumas

Ribeirão Preto
2016

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.

Oliveira, Daniel Sabino de

Pesquisa da mutação C9ORF72 e de suas características clínicas nos pacientes portadores de esclerose lateral amiotrófica, demência frontotemporal e parkinsonismo atípico. Ribeirão Preto, 2016.

87 p.: il.; 30cm

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Doenças Crônico-degenerativas e Imuno-mediadas do Sistema Nervoso Central

Orientador: Tumas, Vitor.

1. C9ORF72. 2. Esclerose Lateral Amiotrófica. 3. Demência Frontotemporal. 4. Parkinsonismo atípico.

Daniel Sabino de Oliveira

Pesquisa da mutação C9ORF72 e de suas características clínicas nos pacientes portadores de esclerose lateral amiotrófica, demência frontotemporal e parkinsonismo atípico.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo - para a obtenção do Título de Mestre em Neurologia e Neurociências.

Área de Concentração: Doenças Crônico-degenerativas e Imuno-mediadas do Sistema Nervoso Central.

Orientador: Prof. Dr. Vitor Tumas.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____
Julgamento: _____ Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

À Samantha, minha esposa, grande amor e companheira, que soube cobrar, com vigor e delicadeza, mais persistência e foco da minha parte para que esse trabalho chegasse ao fim. Agradeço toda a sua dedicação e paciência para comigo e com nossos filhos Joaquim e Francisco, que são a maior alegria da minha vida. Muito obrigado, meu amor! Te amo!

Aos meus pais Gilberto e Mirian e aos meus irmãos Alexandre e Henrique que me incentivaram e não me deixaram desistir.

Ao Prof. Dr. Vitor Tumas pelo incentivo e pela cobrança no momento certo.

Ao Prof. Dr. Wilson Marques Junior e à pós-graduanda M.Sc. Vívian Pedigone Cintra pela contribuição e pelas análises dos DNAs.

Ao amigo pós-graduando M.Sc. Bruno Lopes dos Santos Lobato por me auxiliar com a revisão dos artigos.

Aos colegas de trabalho Márcio Alexandre Pena Pereira, Manuelina Brito e Nathália Novaretti por manterem as atividades dos ambulatórios na minha ausência.

Ao Prof. Dr. Lauro Wichert Ana por me fornecer as imagens de SPECT utilizadas nesse trabalho.

E a todos aqueles que torceram por mim.

"Se fosse fácil achar o caminho das pedras
Tantas pedras no caminho não seria ruim."
(Humberto Gessinger)

SUMÁRIO

Resumo	i
Abstract	ii
1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA	01
1.1. Revisão sobre a expansão no gene C9ORF72.....	02
1.1.1. Aspectos genéticos.....	02
1.1.2. Patofisiologia.....	03
1.1.3. Características patológicas.....	04
1.2. Os fenótipos clínicos associados à mutação no gene C9ORF72.....	05
1.2.1. Demência Frontotemporal (DFT).....	05
1.2.1.1. Manifestações clínicas da DFT.....	05
1.2.2. Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA).....	10
1.2.2.1. Manifestações clínicas da ELA.....	11
1.2.3. Outros fenótipos associados à mutação no gene C9ORF72.....	12
1.2.4. Comparação entre os fenótipos das mutações nos genes C9ORF72, MAPT e GRN.....	13
2. OBJETIVOS	15
3. METODOLOGIA	16
3.1. Metodologia do objetivo principal.....	16
3.2. Metodologia do objetivo secundário.....	17
4. RESULTADOS	19
4.1. Resultados do objetivo principal.....	19
4.1.1. Demência Frontotemporal - variante comportamental (DFTvc).....	20
4.1.2. DFT de progressão lenta (fenocópia).....	21
4.1.3. DFT (não especificada a variante).....	21
4.1.4. Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA).....	21
4.1.5. Paralisia bulbar.....	22
4.1.6. Esclerose Lateral Amiotrófica com Demência Frontotemporal (ELA-DFT).....	22
4.1.7. Afasia Primária Progressiva variante não fluente (APPvnf).....	22
4.1.8. Demência Frontotemporal variante comportamental com Afasia Primária Progressiva variante não fluente (DFTvc-APPvnf).....	23
4.1.9. DFT ou APPvnf.....	23
4.1.10. DFTvc/APPvnf-ELA.....	23
4.1.11. APPvnf-ELA.....	23
4.1.12. Afasia Primária Progressiva variante semântica (APPvs).....	24

4.1.13. Sujeitos assintomáticos com expansão no gene C9ORF72.....	24
4.1.14. Doença de Parkinson.....	24
4.1.15. Parkinsonismo com Esclerose Lateral Primária (ELP).....	24
4.1.16. Ataxia.....	25
4.1.17. Atrofia de Múltiplos Sistemas (AMS).....	25
4.1.18. Paralisia Supranuclear Progressiva (PSP).....	25
4.1.19. Síndrome Corticobasal (SCB).....	26
4.1.20. Doença de Alzheimer (DA).....	26
4.1.21. Demência com corpos de Lewy (DCL).....	26
4.1.22. DFT ou DCL.....	26
4.1.23. Demência possível.....	27
4.1.24. Doenças psiquiátricas.....	27
4.1.25. Fenótipo Huntington- <i>like</i>	27
4.2. Resultados do objetivo secundário.....	29
4.2.1. Caso 1 (família 1).....	31
4.2.2. Caso 2 (família 1).....	33
4.2.3. Caso 3.....	35
4.2.4. Caso 4 (família 2).....	37
4.2.5. Caso 5 (família 2).....	40
4.2.6. Caso 6 (família 2).....	42
4.2.7. Caso 7 e caso 8 (família 3).....	43
4.2.8. Caso 9.....	45
4.2.9. Caso 10.....	47
4.2.10. Caso 11.....	49
4.2.11. Caso 12.....	50
4.2.12. Caso 13.....	52
4.2.13. Caso 14.....	53
4.2.14. Caso 15.....	55
4.2.15. Caso 16.....	56
4.2.16. Caso 17.....	57
5. DISCUSSÃO.....	58
6. CONCLUSÃO.....	67
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	68
ANEXOS.....	79
ANEXO A - Critérios diagnósticos de Esclerose Lateral Amiotrófica.....	79

ANEXO B - Critérios diagnósticos de Demência Frontotemporal variante comportamental.....	80
ANEXO C - Critérios para o diagnóstico de Afasia Progressiva Primária (APP).....	83
ANEXO D - Critérios diagnósticos para APP variante não fluente/agramática.....	84
ANEXO E - Critérios diagnósticos para APP variante semântica.....	85
ANEXO F - Critérios diagnósticos de Paralisia Supranuclear Progressiva.....	86
ANEXO G - Critérios diagnósticos de Degeneração Ganglionar Corticobasal.....	87

RESUMO

OLIVEIRA, D. S. **Pesquisa da mutação C9ORF72 e de suas características clínicas nos pacientes portadores de esclerose lateral amiotrófica, demência frontotemporal e parkinsonismo atípico.** 2016. 87 p. Dissertação (Mestrado Profissional). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

A descoberta de que a expansão da repetição do hexanucleotídeo GGGGCC no gene C9ORF72 é uma das principais causas da Demência Frontotemporal (DFT) e da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) foi um importante avanço para o entendimento dessas doenças. Essa mutação é responsável por grande parte dos casos hereditários e esporádicos. O indivíduo acometido pode se manifestar clinicamente como ELA, DFT e como a combinação fenotípica ELA-DFT. No entanto, vários outros fenótipos clínicos já foram descritos, como o de doenças que cursam com parkinsonismo atípico, ou mesmo formas que se assemelham à Doença de Parkinson e à Doença de Alzheimer. O objetivo do trabalho foi fazer uma revisão dos fenótipos associados à mutação do gene C9ORF72 descritos na literatura e descrever os casos associados à mutação identificados nos ambulatórios do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP). A revisão foi feita a partir de artigos publicados entre 2011 e 2014, buscados na base de dados eletrônica PubMed. Foram selecionados 99 artigos em inglês, em que a mutação do gene C9ORF72 foi objetivo de estudo e, a partir destes, foram selecionados 44 artigos que apresentavam uma descrição individualizada dos fenótipos de um total de 219 pacientes. Nessa revisão, foram identificados 31 fenótipos. No HCRP, os pacientes com sintomas sugestivos eram encaminhados para coleta de sangue após consentimento informado. A extração do DNA a partir do material fornecido pelos pacientes foi realizada no Centro de Medicina Genômica do HCRP de forma automatizada e a amplificação dos fragmentos de interesse foi obtida pela reação de cadeia em polimerase (PCR) e pelo método qualitativo *Repeat-Primed PCR* (RP-PCR). Foram identificados 17 pacientes com a mutação e as manifestações clínicas desses pacientes foram descritas. Foram identificados 6 fenótipos, dentre eles ELA, ELA-DFT, variante comportamental da DFT, Afasia Progressiva associada à ELA, Esquizofrenia e Esclerose Lateral Primária. Conclui-se que a variabilidade da apresentação clínica inicial dos indivíduos com a mutação é extensa. Ainda não se sabe o que faz com que a mutação se manifeste de uma forma ou de outra. Saber o real tamanho da expansão do gene que causa essas doenças e ter um maior conhecimento sobre a penetrância do gene são fundamentais para aconselhamento genético das famílias acometidas.

Palavras-chave: C9ORF72; Esclerose Lateral Amiotrófica; Demência Frontotemporal; parkinsonismo atípico.

ABSTRACT

OLIVEIRA, D. S. **C9ORF72 mutation research and clinical characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis, frontotemporal dementia and atypical parkinsonism.** 2016. 87 p. Dissertação (Mestrado Profissional). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

Hexanucleotide repeat expansion GGGGCC in the C9ORF72 gene is one of the main causes of Frontotemporal Dementia (FTD) and Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) being an important step towards the understanding of these disorders. This mutation is responsible for much of hereditary and sporadic cases. The affected subject may manifest ALS, FTD and ALS-FTD phenotype. However, several other clinical phenotypes have been described as atypical parkinsonism or forms that resemble Parkinson's disease and even Alzheimer's disease. The objective was to review phenotypes associated with C9ORF72 mutation described in literature and describe cases associated with the mutation identified in outpatient clinics of the Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP). The review was made from articles published between 2011 and 2014 searched on electronic database PubMed. We selected 99 papers in English in which mutation of the gene C9ORF72 was analyzed, and 44 were selected. We described phenotypes of 219 patients. We found 31 different phenotypes. In HCRP, patients with suggestive symptoms were selected to collect blood after informed consent. DNA extraction from the blood was done by an automated way in Genomic Medical Center in HCRP. Amplification of fragments of interest was obtained by polymerase chain reaction (PCR) and the qualitative method Repeat-primed PCR (RP-PCR). We identified 17 patients with mutation and their clinical manifestations were described. Six phenotypes were described including ALS, ALS-FTD, behavioral variant FTD, progressive aphasia associated with ALS, schizophrenia and Primary Lateral Sclerosis. We conclude variability of initial clinical presentation of patients with mutation is extensive. It is not known why this mutation manifests itself in different ways. Its important to understand how repeat expansion size causes distinct diseases, and to achieve a greater knowledge of the gene penetrance for genetic counseling of affected families.

Keywords: C9ORF72; Amyotrophic Lateral Sclerosis; Frontotemporal Dementia; atypical parkinsonism.

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

A descoberta que a expansão de um hexanucleotídeo no gene C9ORF72 (*chromosome 9 open reading frame 72*) localizado no cromossomo 9 é uma das principais causas dos quadros de demência frontotemporal (DFT) e esclerose lateral amiotrófica (ELA), modificou consideravelmente nosso conhecimento sobre essas doenças (DEJESUS-HERNANDEZ et al., 2011; RENTON et al., 2011). Essa mutação é a responsável por uma grande parte dos casos hereditários caracterizados pela presença desses 2 fenótipos clínicos, que podem se manifestar simultaneamente num mesmo indivíduo ou isoladamente em indivíduos diferentes da mesma família. A apresentação clínica dessa doença genética na forma de ELA é muito semelhante ao quadro clássico, enquanto que o quadro de demência se assemelha muito ao quadro da variante comportamental da DFT (DFTvc).

Além dessas 2 apresentações clínicas mais comuns, há vários outros fenótipos descritos, como as variantes de linguagem da DFT (RENTON et al., 2011; SIMÓN-SÁNCHEZ et al., 2012), formas que se assemelham à doença de Alzheimer (DA), doença de Huntington, doença de Creutzfeldt-Jacob (DCJ) esporádica (BECK et al., 2013), doença de Parkinson (DP), paralisia supranuclear progressiva (PSP), síndrome corticobasal (SCB) (LESAGE et al., 2013; LINDQUIST et al., 2013), demência por corpúsculos de lewy (DCL) (SNOWDEN et al., 2012b), atrofia de múltiplos sistemas (AMS) (GOLDMAN et al., 2014), esclerose lateral primária e atrofia muscular espinhal (VAN RHEENEN et al., 2012).

É muito importante para o clínico conhecer as possíveis formas de apresentação dessa doença, para que possa suspeitar do diagnóstico, solicitar a investigação adequada e orientar o paciente e a família. Em princípio, a identificação de formas familiares de DFTvc e ELA se manifestando simultaneamente na mesma família ou num mesmo indivíduo, deveria levantar sempre a suspeita de expansão no gene C9ORF72. A apresentação dessa doença na forma familiar é muito mais comum que na forma esporádica, mas mesmo nesse último caso o diagnóstico não deve ser imediatamente afastado (MAJOUNIE et al., 2012).

Assim, do ponto de vista da prática médica, é muito importante determinar parâmetros para que se suspeite e se indique a pesquisa da mutação no gene C9ORF72.

1.1. REVISÃO SOBRE A EXPANSÃO NO GENE C9ORF72

Já se sabia, no ano 2000, que os fenótipos familiares de DFT e ELA, compartilhavam o mesmo locus no cromossomo 9 (HOSLER et al., 2000). A mutação no gene C9ORF72 (*OMIM* - *Online Mendelian Inheritance in Man*[®] *614260) foi definitivamente descrita em 2011 simultaneamente em pacientes finlandeses e norte-americanos com quadro de esclerose lateral amiotrófica com demência frontotemporal (ELA-DFT) familiar com herança autossômica dominante (DEJESUS-HERNANDEZ et al., 2011; RENTON et al., 2011). Ela foi caracterizada como uma expansão de um hexanucleotídeo (GGGGCC) localizado no primeiro intron do gene C9ORF72, e é responsável por cerca 46% dos casos de ELA familiar na Finlândia (RENTON et al., 2011), e por cerca de 12% dos casos de DFT familiar na América do Norte (DEJESUS-HERNANDEZ et al., 2011). Na Europa, a presença da mutação foi encontrada em 20% a 30% dos pacientes com DFT na Suécia, Espanha e Finlândia (SOUZA et al., 2015). Num grupo de pacientes com ELA dos Estados Unidos, Europa e Austrália, a prevalência da mutação foi de 7% nos casos de ELA esporádica, 39,3% nos casos de ELA familiar, 6% nos casos de DFT esporádica e 24,8% nos casos de DFT familiar (SOUZA et al., 2015).

Os quadros de ELA-DFT esporádicos ou familiares tem várias causas genéticas diferentes e a mutação no gene C9ORF72 parece ser a causa monogênica mais importante na maioria das populações (ROHRER et al., 2015). Há na literatura médica uma família brasileira descrita com a mutação, e os fenótipos observados nos pacientes acometidos foram a apresentação na forma de DFTvc ou de ELA com demência (TAKADA et al., 2012).

1.1.1. ASPECTOS GENÉTICOS

O hexanucleotídeo GGGGCC localizado no cromossomo 9p21 (gene C9ORF72) ocorre normalmente em repetições sucessivas e a quantidade normal do número de repetições é variável. Mais de 90% da população europeia tem de 2 a 10 repetições (ROHRER et al., 2015). Os indivíduos que apresentam centenas, geralmente mais de 250 repetições (SOUZA et al., 2015), ou milhares de repetições são aqueles que apresentam os sintomas dessa doença neurodegenerativa autossômica dominante clinicamente heterogênea. Porém ainda não se sabe a partir

de quantas repetições a mutação é patogênica. Um número entre 20 e algumas centenas de repetições já foram descritas em indivíduos com ELA, com DFT e também em indivíduos normais (ROHRER et al., 2015). Essas expansões são chamadas de intermediárias, porque não há evidência clara de patogenicidade. Geralmente um número maior que 32 repetições é raramente observado na população normal (BECK et al., 2013). Ainda não há evidências que ocorra fenômeno de antecipação e também não há dados precisos sobre correlações entre o tamanho da expansão e o fenótipo clínico (ROHRER et al., 2015).

Nem todos os indivíduos com a mutação manifestam a doença, principalmente por causa da penetrância incompleta em determinadas idades (LIU et al., 2014).

1.1.2. PATOFISIOLOGIA

Um dos possíveis mecanismos responsáveis pela patogênese da mutação é a perda da função do gene ou haploinsuficiência. A proteína codificada é encontrada no terminal pré-sináptico e no citoplasma de neurônios corticais e neurônios motores da medula espinhal, aparentemente auxiliando na endocitose, agindo em mecanismos autofágicos neuronais e no metabolismo do RNA. A falha na função faz com que haja maior degradação de proteínas lisossômicas, acúmulo de RNA tóxico e um acúmulo anormal de proteínas ubiquitinadas levando à disfunção motora (SOUZA et al., 2015). No entanto, estudos recentes sugerem que seja pouco provável que a perda de função seja o principal mecanismo responsável pela neurodegeneração na mutação do C9ORF72 (MIZIELINSKA et al., 2014).

Atualmente, o mecanismo considerado como o principal responsável pela neurodegeneração é o ganho de função, com a formação de agregados anormais de RNA no interior do núcleo dos neurônios do córtex frontal, hipocampus, cerebelo e medula (MIZIELINSKA et al., 2014). As evidências do ganho de função existem em decorrência da presença de fragmentos de RNA e de proteínas ligantes no núcleo de neurônios em tecidos de pacientes e que se correlaciona com o fenótipo clínico. Existem também as proteínas por repetição de dipeptídeos (DPR) que são encontradas no citoplasma e frequentemente coexistem com a proteína p-62. Mas o mecanismo fisiopatológico ainda não é conhecido (MIZIELINSKA et al., 2014).

1.1.3. CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS

A anatomia macroscópica nos pacientes com DFT com a mutação do C9ORF72 mostra atrofia cerebral global, com predomínio frontal, incluindo todas as subregiões (orbitofrontal, dorsolateral e medial) e temporal de forma simétrica, exceto quando há predomínio de déficit de linguagem (PRADO et al., 2015). Há também um comprometimento subcortical discreto a moderado. Microscopicamente, revela graus variados de gliose com espongiose laminar superficial. O trato córtico espinhal revela perda mielínica com degeneração de moderada a grave do sistema motor, mesmo nos casos de DFT sem doença do neurônio motor associada (SOUZA et al., 2015). Nos pacientes com ELA ou ELA-DFT com a mutação C9ORF72 também predomina a atrofia frontal simétrica (PRADO et al., 2015). Há também uma importante perda neuronal dos núcleos dos nervos cranianos, principalmente no bulbo, e no corno anterior em todos os níveis da medula nos pacientes com ELA (SOUZA et al., 2015).

Os achados imunohistoquímicos dos indivíduos com a mutação do C9ORF72 são inclusões citoplasmáticas positivas para TDP-43 (TAR/transactive response DNA-binding protein 43) independente do fenótipo clínico (ROHRER et al., 2015). Pacientes com ELA associada à mutação do C9ORF72 apresentam maior envolvimento de áreas frontais corticais não motoras e dos núcleos da base que os pacientes com ELA não relacionada à mutação (ROHRER et al., 2015). São afetados por patologia TDP-43 o córtex frontal, o córtex temporal, o sistema motor piramidal, amígdala, estriado, tálamo e mesencéfalo, incluindo a substância nigra (ROHRER et al., 2015). Nos casos de DFT em que não há fenótipo de ELA, há menos degeneração e patologia TDP-43 nos neurônios motores inferiores quando comparados com o fenótipo ELA-DFT. Os casos de ELA com a mutação presente são patologicamente indistinguíveis da ELA esporádica, com predomínio de TDP-43. Um achado específico são as inclusões citoplasmáticas TDP-43 negativas e p-62 (SQSTM1/sequestossome 1) positivas em células granulares do giro denteado, em células piramidais na região CA4 do hipocampo, no neocórtex frontal e em células granulares do cerebelo (ROHRER et al., 2015; SOUZA et al., 2015).

1.2. OS FENÓTIPOS CLÍNICOS ASSOCIADOS À MUTAÇÃO NO GENE C9ORF72

1.2.1. DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL (DFT)

A DFT é a segunda forma mais comum entre as demências precoces (início antes dos 65 anos de idade), perdendo apenas para a DA, e é a terceira causa entre as demências degenerativas como um todo, após a DA e a DCL (SNOWDEN et al., 2002). Nos Estados Unidos, a incidência é de 3-4 casos de DFT para cada 100.000 indivíduos em 1 ano (KNOPMAN et al., 2011). A prevalência é de 2,7 casos de DFT para cada 100.000 habitantes na Holanda e de 15 casos para cada 100.000 habitantes na Inglaterra. No Brasil, os pacientes com DFT correspondem a 3 - 5 % dos pacientes com demência (CAIXETA et al., 2005). Os homens são mais acometidos que as mulheres. Entre os subtipos de DFT, a DFTvc é a forma mais frequente de apresentação (56,7%), sendo mais raras as apresentações do tipo variante não-fluente da afasia primária progressiva (APPvnf) (24,6%) e a variante semântica da APP (APPvs) (18,7%) (JOHNSON et al., 2005).

1.2.1.1. Manifestações clínicas da DFT

A DFT com mutação no gene C9ORF72 pode se apresentar na forma de DFTvc, e nas suas variantes com comprometimento da linguagem (APPvnf e APPvs) (RENTON et al., 2011; SIMÓN-SANCHEZ et al., 2012), DFT com doença do neurônio motor (DFT-ELA), com características extrapiramidais como parkinsonismo e SCB e com sintomas que sugerem outras demências como DA (BECK, 2013; LINDQUIST et al., 2013; LESAGE et al., 2013; LIU et al., 2013) e DCL (SNOWDEN, 2012b).

A forma de apresentação como DFTvc é o principal fenótipo associado à expansão do C9ORF72 (HSIUNG et al., 2012; SNOWDEN et al. 2012a). Predominam os sintomas comportamentais e deterioração progressiva da personalidade, embora comprometimento da linguagem seja frequente (KIPPS et al., 2007). O indivíduo apresenta mudança do comportamento em relação ao que era previamente, de forma gradual e é muito difícil ter certeza do momento exato em que os sintomas iniciaram. Geralmente acredita-se que o paciente está "deprimido" ou que "perdeu o interesse pela família". São facilmente distraídos e não raramente,

perdem o emprego. Essas alterações ocorrem devido à degeneração nas estruturas paralímbicas do córtex pré-frontal, ventromedial, córtex cingular anterior e ínsula anterior gerando desinibição social, apatia e perda da empatia (KIPPS et al., 2007; ROSEN, 2002).

Existem 5 grupos de sintomas comportamentais que fazem parte dos critérios diagnósticos da DFT (RASCOVSKY et al., 2011) incluindo apatia, desinibição e comportamento social inapropriado, comportamento alimentar anormal, perda da empatia e comportamento obsessivo-compulsivo, perseverativo ou estereotipado.

A apatia se manifesta com uma inatividade associada a um retraimento social, passividade, perda de interesse e ausência de motivação (PIJNEBURG et al., 2004). O indivíduo pode passar horas sentado, imóvel, em frente a TV e não sair se não for estimulado. O paciente perde seus interesses por passatempos (*hobbies*) e atividades sociais.

Desinibição é um sintoma frequente no início da doença. Inicialmente, foram descritas sub síndromes contendo sintomas de apatia ou desinibição e hiperatividade (NEARY et al., 1988), porém a desinibição pode estar presente juntamente com a apatia e ambos podem se manifestar no mesmo indivíduo dependendo do estímulo ambiental. Comentários sexuais impróprios e pornográficos podem estar presentes e associados ou não à hipersexualidade. O paciente pode agir de forma impulsiva, sem pensar nas consequências (KIPPS et al., 2007).

Um comportamento alimentar anormal pode gerar ganho excessivo de peso. O paciente geralmente coloca grande quantidade de alimento no prato ou na boca de uma só vez. O comportamento na mesa durante as refeições também se altera. Há mudanças na preferência alimentar. Pode haver preferência para alimentos doces, o paciente pode querer comer apenas frutas ou apenas vegetais ou apenas alimentos de uma cor específica. Combinações alimentares bizarras também podem ocorrer. A hiperoralidade, em que o paciente leva à boca objetos e substâncias não comestíveis, também são frequentes (BOZEAT et al., 2000; KIPPS et al., 2007).

A perda da empatia pode fazer com que o paciente seja considerado como egoísta. A expressão facial perante acontecimentos não se altera. O indivíduo passa a não manifestar mais os sentimentos e não reconhecer os sentimentos das outras pessoas (SNOWDEN et al., 2001).

Os comportamentos estereotipados podem variar de movimentos repetitivos simples como tocar algo, estalar os dedos ou os lábios, tossir, olhar o relógio, repetir

rimas ou palavras, mas também podem ser complexos como comer algum alimento específico em um momento específico do dia, limpeza excessiva ou presença de uma rotina diária rígida (BOZEAT et al., 2000).

A ausência ou limitação do *insight*, embora não seja um critério diagnóstico, é uma característica comum dos pacientes com DFTvc. Eles não acreditam que apresentam qualquer sintoma, mesmo com insistência dos familiares. Um estudo mostrou que aproximadamente 30% não apresentou nenhuma queixa e nenhum paciente queixou alterações de comportamento (PIJNEMBURG et al., 2004).

Poucos pacientes com DFTvc desenvolvem sintomas psicóticos (delírios e/ou alucinações). Quando esses sintomas psiquiátricos estão presentes precocemente, o diagnóstico pode ser confundido com doenças psiquiátricas como esquizofrenia, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) ou transtorno bipolar. Estudos já mostraram que a psicose pode estar presente em até aproximadamente 60% dos indivíduos com DFTvc que apresenta a mutação do gene C9ORF72, e em apenas 4 - 18% nos indivíduos sem a expansão (ROHRER et al., 2015).

Dentre os sintomas cognitivos, a disfunção executiva é o principal, presente nos pacientes com DFTvc e pode ocorrer nas fases iniciais da doença. Os pacientes apresentam dificuldade para se manterem organizados e dificuldade de planejar as ações. Dificuldades na resolução de problemas, na atenção, abstração e flexibilidade mental (RASCOVSKY et al., 2011). Tipicamente, a memória e as habilidades visuoespaciais são preservadas nos pacientes com DFTvc, porém quando a memória episódica está comprometida no início, o diagnóstico diferencial com DA precoce é difícil. E o fenótipo amnésico da DFT já foi descrito associado à expansão do C9ORF72 e em outras mutações como do gene que codifica a progranulina (GRN) e do gene que codifica a proteína Tau (MAPT) (WOJTAS et al., 2012).

Existe uma forma clínica com sintomas que preenchem os critérios para o diagnóstico de DFTvc, porém de evolução bem mais lenta denominada de DFT lentamente progressiva ou simplesmente de "fenocópia" da DFTvc. Os pacientes tem um prognóstico melhor, apesar de sintomas comportamentais idênticos. O que difere da forma clássica é a progressão da doença durante décadas (KIPPS et al., 2010) com relativa preservação do *insight*, fazendo com que os pacientes manifestem depressão ou ansiedade (HORNBERGER et al., 2009). A disfunção executiva tende a ser mais leve e a atrofia cerebral observada na neuroimagem ou

anatomopatológico é bem menor ou mesmo ausente. E a mutação do C9ORF72 pode estar presente nessas fenocópias de evolução lenta (DAVIES et al., 2006; KHAN et al., 2012).

Rascovsky et al. (2011) demonstraram, para os novos critérios diagnósticos de DFTvc, uma sensibilidade de 0.85 para DFTvc possível e uma sensibilidade de 0.75 para DFTvc provável, a partir de uma série de pacientes com DFTvc confirmados com exame anatomopatológico. No entanto, como pacientes com DFTvc com a mutação no gene C9ORF72 podem apresentar algumas características distintas, recentemente, Solje et al. (2015) demonstraram uma sensibilidade de 0,81 para DFTvc possível e uma sensibilidade de 0,69 para DFTvc provável avaliando apenas pacientes com DFTvc que apresentavam a mutação.

Parkinsonismo também não faz parte dos critérios diagnósticos, porém está presente em cerca de 20% dos pacientes com DFTvc na primeira consulta. Desses, 60% tem predomínio de rigidez e bradicinesia e 40% com predomínio de tremor (KARAGEORGIU et al., 2014). Uma metanálise recente avaliou a presença de parkinsonismo em pacientes com degeneração lobar frontotemporal (DLFT) (GASCA-SALAS et al., 2016). Quando considerada qualquer fase da doença, o parkinsonismo esteve presente em mais de 90% dos casos. Alguns fenótipos com parkinsonismo em que a mutação foi raramente descrita, não relacionada com DFT ou ELA, são a DP, a DCL, a AMS e a SCB (ROHRER et al., 2015).

Os fenótipos associados à mutação do C9ORF72 também incluem as formas de APP, nas variantes não fluente (APPvnf) e semântica (APPvs) de forma menos frequente que na DFTvc (MAHONEY et al., 2012; SIMÓN-SÁNCHEZ et al., 2012; SNOWDEN et al., 2012a) e mais raramente na variante logopênica (APPvl) (SAINT-AUBERT et al., 2014). Alguns estudos não encontraram associação entre a mutação e as formas com comprometimento de linguagem (BOEVE et al., 2012).

Na APPvnf, os pacientes compreendem o significado das palavras isoladas. O problema são as sentenças complexas (PEELLE et al., 2008). Há redução da conversação e o paciente usa sentenças curtas. Iniciar a fala é difícil. Pausas são frequentes. O paciente pode apresentar disartria e os sintomas serem confundidos com doença do neurônio motor de início bulbar. Ocorre um comprometimento no planejamento motor e no sequenciamento dos movimentos necessários para a articulação da palavra, o que é chamado de apraxia da fala (ASH et al., 2009; JOSEPHS et al., 2006). Apraxia da fala surge por desconexão entre o opérculo

frontal e a área motora suplementar (KARAGEORGIOU et al, 2014). O discurso é acompanhado por pausas enquanto o paciente tenta se recordar da palavra. A construção de uma sentença pode se tornar anormal devido ao agramatismo. Artigos e preposições são excluídos das frases. Há um esforço progressivo para a produção da fala e com o tempo o indivíduo se torna mudo. O indivíduo desenvolve um transtorno da fala em que há comprometimento do ritmo e da melodia do discurso (prosódia) e há consciência das dificuldades. À medida que a doença progride à região frontal contralateral, ocorrem alterações comportamentais. A região afetada inicialmente pela degeneração é o opérculo frontal dominante, suas conexões à área motora suplementar, área pré-motora e córtex insular (KARAGEORGIOU et al, 2014).

Na APPvs, há redução no vocabulário comumente descrita como "perda de memória para palavras". Ocorre dificuldade para encontrar palavras durante o discurso, principalmente para substantivos, mas a fluência é preservada pois o paciente usa circunlocuções ou termos mais gerais como "isso" ou "coisa" (KIPPS et al., 2007). Há dificuldade de compreensão de palavras individuais, inicialmente com palavras menos comuns, o que dificulta a percepção do problema por familiares (HODGES; PATTERSON, 2007). A repetição das palavras é preservada, porém as definições das palavras são carentes de detalhes. Há dificuldade em reconhecer e nomear objetos. Dificuldade no conhecimento de pessoas é também uma característica comum. Inicialmente com dificuldade de nomear ou de dar informações sobre um nome ou uma face conhecida (HODGES; PATTERSON, 2007).

Os sintomas correlacionam-se com a atrofia inicial do polo temporal anterior. Quando o comprometimento inicial é à esquerda (APPvse), a dificuldade de nomeação e a busca de palavras é mais frequente, porém quando o comprometimento inicial é no polo temporal à direita (APPvsd), alterações comportamentais são mais frequentes enquanto os problemas com a linguagem são mais tardios. Na variante direita, ocorrem mais frequentemente a dificuldade de reconhecer faces familiares, alterações da conduta social e geralmente os pacientes não tem *insight* dos déficits (THOMPSON; PATTERSON; HODGES, 2003). Nos estágios intermediários a degeneração avança para o hemisfério oposto causando um maior interesse por objetos visualmente atraentes e surgimento de uma criatividade artística provavelmente causada por ausência de uma inibição

interhemisférica (KARAGEORGIU et al., 2014).

Uma extrema dificuldade para encontrar palavras para compor uma sentença é a principal característica da APPvI. Há dificuldade na repetição e com o avançar da doença, pode haver dificuldade na compreensão (GORNO-TEMPINI et al., 2004). É um importante diagnóstico diferencial de DA com comprometimento de linguagem. A presença de comprometimento de memória episódica fala a favor de DA (FORMAN et al., 2006). Já foi relatado um caso de APPvI associado à mutação do C9ORF72, porém com presença de marcadores no líquido e PET sugestivos de DA (SAINT-AUBERT et al., 2014).

1.2.2. ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA)

A ELA tem uma prevalência média mundial de 2-3 casos para cada 100.000 habitantes (CLEVELAND; ROTHSTEIN, 2001; OLIVEIRA; PEREIRA, 2009), embora seja maior na ilha de Guam, no Pacífico (mais de 50 vezes maior que em países ocidentais), sugerindo que fatores genéticos e ambientais sejam gatilhos para o seu desenvolvimento (OLIVEIRA; PEREIRA, 2009). No Brasil, a incidência é de 1,5 para cada 100.000 habitantes por ano (PEREIRA, 2006) e a idade média em que a doença se manifesta é 52 anos (PALERMO; LIMA; ALVARENGA, 2009). Apenas 13% dos casos ocorrem em pessoas com menos de 40 anos (OLIVEIRA; PEREIRA, 2009). O maior risco é após os 60 anos (CLEVELAND; ROTHSTEIN, 2001). O problema afeta mais homens que mulheres (1,5:1) (YOSHIDA et al., 1986), embora estudos mais recentes tenham mostrado prevalência semelhante (PEREIRA, 2006). Em 90 - 95% dos casos, manifesta-se de forma esporádica e o restante 5 - 10%, de forma familiar autossômica dominante (CLEVELAND; ROTHSTEIN, 2001).

A expansão do gene C9ORF72 é a principal causa da associação ELA-DFT, mas nem todo paciente apresenta a expansão. Aproximadamente 30% dos casos de DFT são concomitantes com a ELA e o fenótipo da doença do neurônio motor é semelhante à forma esporádica (DEJESUS-HERNANDEZ et al., 2011). Geralmente, o início é insidioso a partir da sexta década. Os sintomas cognitivos e comportamentais precedem os sintomas motores. A avaliação neuropsicológica de pacientes com a expansão do C9ORF72 comparada com a dos pacientes sem a expansão é semelhante. Os sintomas psicóticos e os sintomas bulbares, como disfagia e disartria, são mais comuns nos pacientes com a mutação (SNOWDEN et

al., 2013). O prognóstico é pior, pois a doença tem uma progressão mais rápida. A sobrevida média de pacientes com ELA-DFT é em torno de 2 a 3 anos a partir do início dos sintomas (BAK, 2007).

1.2.2.1. Manifestações clínicas da ELA

A maioria dos casos de ELA ocorre de forma esporádica, mas em torno de 5 a 10% do total são familiares, transmitidos geneticamente, com a mutação C9ORF72 sendo responsável por cerca de 50% dos casos. Dentre os casos esporádicos, a mutação é responsável por cerca de 5% (SREEDHARAN; BROWN Jr, 2013).

A principal forma de apresentação clínica é a de início nos membros, geralmente de início focal, com fraqueza no membro acometido e câibras, gerando incapacidade funcional. No primeiro estágio, há apenas uma região com comprometimento funcional (geralmente, um membro). No segundo estágio, há acometimento de duas regiões e no terceiro estágio, 3 regiões. Com a progressão da doença, no estágio 4 há necessidade de gastrostomia ou ventilação não invasiva. Esses marcos tendem a ocorrer de forma previsível, com uma média de 3 a 7 meses em cada etapa (HOBSON; McDERMOTT, 2016). Essa é a forma de apresentação de cerca de 70% dos casos de ELA. A forma de início bulbar ocorre em 25% dos casos, se manifestando inicialmente com disartria e disfagia seguido de acometimento dos membros com a progressão da doença. Menos comuns são as apresentações com acometimento apenas dos neurônios motores superiores (esclerose lateral primária - ELP) e apenas dos neurônios motores inferiores (atrofia muscular espinhal - AME) (KIERNAN et al., 2011). Essas duas últimas formas são bem mais raramente associadas à mutação C9ORF72 (VAN RHEENEN et al., 2012). Existem ainda algumas formas atípicas de apresentação como perda de peso isolada, fasciculações e câibras sem fraqueza muscular, disfunção cognitiva frontal e labilidade emocional (KIERNAN et al., 2011).

Alguns estudos já mostraram que os indivíduos que manifestam a doença e que apresentam a mutação C9ORF72 são mais jovens (MAJOUNIE, et al., 2012), sugerindo fenômeno de expansão. As formas de início bulbar são mais frequentes e os pacientes apresentam mais sintomas cognitivos e comportamentais quando comparados aos que não apresentam a mutação (CHIÒ et al., 2012; HEATHER, et

al. 2012). Pacientes com a mutação também tem menor sobrevida (LATTANTE et al., 2012). Porém, outros estudos mostraram que a doença se manifesta com a forma clínica semelhante, independente da mutação presente (COOPER-KNOCK et al., 2012).

1.2.3. OUTROS FENÓTIPOS ASSOCIADOS À MUTAÇÃO NO GENE C9ORF72

A DFT e a DA, principalmente de início precoce, podem apresentar características comuns (VAN DER ZEE; SLEEGERS; VAN BROECKHOVEN, 2008). A presença de sintomas amnésicos nos pacientes com DFT e a presença de sintomas comportamentais nos pacientes com DA podem ser um potencial fator de confusão diagnóstica. E devido à sobreposição clínica e patológica entre essas doenças, existe a possibilidade da mutação C9ORF72 também ser responsável pela DA. Alguns estudos já mostraram que menos de 1% dos pacientes com diagnóstico provável de DA tem a mutação do C9ORF72, mas esses, na verdade, eram pacientes com DFT, com confirmação patológica (MAJOUNIE et al., 2012; WOJTAS et al., 2012). Há um relato de um paciente com comprometimento cognitivo leve amnésico sugestivo de DA com a mutação que posteriormente evoluiu com ELA (ADELI et al., 2013). Alguns estudos não encontraram a expansão do C9ORF72 em pacientes com DA (ROLLINSON et al., 2012; XI et al., 2012), porém já foi demonstrada em pacientes com diagnóstico de DA confirmada pela presença de marcadores liquóricos (WALLON et al., 2012). Esses dados demonstram que ainda há necessidade de mais estudos para definir a verdadeira relação entre a mutação do C9ORF72 e a DA.

Eventualmente, os sintomas psicóticos associados ao parkinsonismo visto nos pacientes com DCL podem ocorrer nos pacientes com DFT, causando confusão diagnóstica (CLAASEN et al., 2008). Pacientes com DFT portadores da mutação C9ORF72, com sintomas psicóticos, geralmente apresentam delírios paranoides e somatoformes, o que pode diferenciar dos paciente com DCL, que apresentam mais frequentemente alucinações visuais e menos comumente sintomas delirantes. Um estudo demonstrou 2 pacientes com diagnóstico clínico de DCL com a presença da mutação, porém esses pacientes não tiveram o diagnóstico confirmado com anatomopatológico (SNOWDEN et al., 2012b).

Além das doenças já descritas, a mutação do gene C9ORF72 também foi

encontrada em pacientes com a doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica (BECK, 2013), atrofia de múltiplos sistemas (GOLDMAN et al., 2014), e na fenocópia da doença de Huntington (DH) (BECK et al., 2013). Chama atenção a presença frequente da mutação nos pacientes com a fenocópia da DH numa variação entre 1,95% e 5% em estudos europeus (MOSS et al., 2014; KOUTSIS et al., 2015). O completo espectro dos fenótipos relacionados com a mutação do C9ORF72 ainda é indefinido. Todos esses estudos destacam apenas sua heterogeneidade.

1.2.4. COMPARAÇÃO ENTRE OS FENÓTIPOS DAS MUTAÇÕES NOS GENES C9ORF72, MAPT E GRN

Existe uma relação direta entre as mutações e as alterações anatomopatológicas encontradas, no entanto é impossível prever a mutação baseando-se apenas nas manifestações clínicas devido à semelhança existente entre os fenótipos de determinadas mutações (LOY et al., 2014). Além da mutação no gene C9ORF72, outras mutações importantes que podem ser responsáveis pelo surgimento de DFT ou ELA são as mutações do gene da proteína tau associada a microtúbulo (MAPT) e a do gene da progranulina (GRN).

Pacientes com a mutação do MAPT manifestam a doença mais precocemente, com uma idade média em torno de 49 anos (GASCA-SALAS et al., 2016). Pacientes que apresentam as mutações do C9ORF72 e da GRN tem a idade de início bem mais variável e com a média mais próxima dos 60 anos (CERAMI et al., 2012; LOY et al., 2014). A DFTvc pode ocorrer nas três mutações (LOY et al., 2014; ROHRER et al., 2015), porém a associação de ELA-DFT ocorre principalmente na C9ORF72 (ROHRER et al., 2015), embora haja um caso relatado na presença da mutação do gene da cobre/zinco superóxido dismutase 1 (SOD1) (SNOWDEN et al., 2013). A presença de ELA ocorre nos casos com a mutação do C9ORF72 e, mais raramente, pode estar associada à mutação da GRN (LOY et al., 2014; ROHRER et al., 2015). Parkinsonismo pode ocorrer mais tardiamente nos pacientes com as mutações do C9ORF72 e da GRN, sendo que casos indistinguíveis de DP, AMS e SCB também ocorrem na C9ORF72 (ROHRER et al., 2015). Casos de SCB são mais frequentemente relacionados à mutação da GRN (LOY et al., 2014). O parkinsonismo é mais precoce nos indivíduos com a mutação do MAPT (ROHRER et al., 2015). Nesses casos também podem ocorrer síndrome

de PSP e SCB (GASCA-SALAS et al., 2016). A presença de sintomas cerebelares ocorrem apenas em indivíduos com a mutação do C9ORF72, não havendo relato de envolvimento cerebelar nas mutações MAPT e GRN (LOY et al., 2014; ROHRER et al., 2015). Psicose com alucinações e delírios são muito mais frequentes nos casos relacionados à mutação do C9ORF72, embora também possa ocorrer nos pacientes com a mutação da GRN (LOY et al., 2014; ROHRER et al., 2015). Sintomas psicóticos são bem menos comuns relacionados à mutação do MAPT (ROHRER et al., 2015).

Com relação aos sintomas cognitivos, as três mutações levam à disfunção executiva e ao comprometimento da linguagem. Nos casos com a mutação do C9ORF72 e da GRN são mais frequentes os casos de APPvnf, que são muito mais raros na mutação do MAPT. Com a mutação do MAPT, são mais frequentes os casos de comprometimento semântico (ROHRER et al., 2015). No que se refere ao comprometimento da memória, geralmente é mais tardio nas mutações do MAPT e da GRN, podendo ocorrer precocemente na presença da mutação do C9ORF72, podendo levar ao diagnóstico clínico de DA (ROHRER et al., 2015). O comprometimento parietal, também ocorre nas três mutações principais, sendo mais frequente nos casos da mutação da GRN (ROHRER et al., 2015).

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Fazer uma revisão da literatura sobre as formas de apresentação clínica da expansão do hexanucleotídeo do gene C9ORF72 já descritas;

2.2. OBJETIVO SECUNDÁRIO

Descrever os casos associados à mutação do C9ORF72 identificados nos ambulatórios do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP).

3. METODOLOGIA

3.1. METODOLOGIA DO OBJETIVO PRINCIPAL: ESTUDO DE REVISÃO DE LITERATURA SOBRE AS FORMAS DE APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA EXPANSÃO DO GENE C9ORF72

Foi realizada uma busca, em outubro de 2014, na base de dados eletrônica PubMed, utilizando os termos: "C9ORF72", "*amyotrophic lateral sclerosis*" e "*frontotemporal dementia*" em combinação ou em separado, com o objetivo de encontrar artigos originais com descrição clínica dos fenótipos relacionados com a mutação do gene C9ORF72. Os artigos foram selecionados de acordo com critérios de inclusão e exclusão abaixo.

3.1.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

A - Artigos em que o objetivo do estudo fosse as manifestações clínicas da mutação C9ORF72;

B - Artigos entre 2011 (data da descrição da mutação) e a data atual na ocasião da busca;

C - Artigos em que fossem relatados casos com as manifestações clínicas detalhadas e individualizadas dos pacientes;

D - Artigos em inglês.

3.1.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

A - Artigos não disponíveis;

B - Artigos de revisão;

C - Artigos em que as manifestações clínicas da mutação não foram descritas de forma individualizada para cada paciente;

D - Artigos com abstracts disponíveis, mas sem informações suficientes.

Foram selecionados 99 artigos em inglês, entre os anos de 2011 e 2014, em que a mutação do gene C9ORF72 foi o objetivo de estudo e, a partir desses, foram selecionados 44 artigos que apresentavam uma descrição individualizada dos fenótipos de um total de 219 pacientes.

Os artigos foram revisados, os fenótipos principais foram identificados e incluídos em uma planilha para posterior análise.

3.2. METODOLOGIA DO OBJETIVO SECUNDÁRIO: DESCRIÇÃO DOS CASOS CLÍNICOS DIAGNOSTICADOS COM A EXPANSÃO NO GENE C9ORF72 NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Foram identificados indivíduos possivelmente portadores da expansão no gene C9ORF72 nos ambulatórios do Serviço de Neurologia do HCRP. Os exames foram solicitados pelos médicos assistentes do Serviço de Distúrbios do Movimento e Neurologia Comportamental, baseando-se na suspeita clínica. Foram selecionados pacientes dos ambulatórios de Neurologia com os seguintes diagnósticos: Provável ou definido de ELA segundo os critérios El Escorial revisados (BROOKS et al., 2000); DFT segundo os critérios revisados de 2011 (RASCOVSKY et al., 2011); APP na variante não fluente e semântica (GORNO-TEMPINI et al., 2011); e parkinsonismo atípico na forma de PSP segundo os critérios do NINDS-SPSP (RESPONDEK et al., 2013) ou degeneração ganglionar córtico basal (ARMSTRONG et al., 2013).

Após consentimento informado, os pacientes foram submetidos à coleta de 10 ml de sangue, através de punção venosa periférica, em tubos Vacutainer™ contendo anticoagulante EDTA. As amostras de sangue total foram centrifugadas para obtenção da camada leucoplaquetária, a qual foi colhida e processada para obtenção do DNA.

O DNA foi extraído a partir da camada leucoplaquetária no Centro de Medicina Genômica do HCRP de forma automatizada a partir do protocolo recomendado pelo Maxwell® 16 Blood DNA Purification Kit (Promega®) em conjunto com o equipamento Maxwell® 16 Instrument.

A amplificação dos fragmentos de interesse foi obtida pela reação de cadeia em polimerase (PCR), também conhecido como Short Tandem Repeat PCR (STR-PCR). Porém, apesar do método amplificar com precisão pequenas expansões

(DEJESUS-HERNANDEZ *et al.*, 2011), esse método é ineficaz para as grandes expansões do hexanucleotídeo do gene C9ORF72. Por isso aplicou-se o método qualitativo Repeat-Primed PCR (RP-PCR) (DEJESUS-HERNANDEZ *et al.*, 2011).

Os casos positivos para a mutação foram, quando possível, avaliados nos ambulatórios de Neurologia do HCRP. Quando essa avaliação não foi possível, os casos foram revistos retrospectivamente através da análise e revisão dos seus prontuários.

4. RESULTADOS

4.1. RESULTADOS DO OBJETIVO PRINCIPAL

Foram analisados, ao final, 44 artigos. Esses artigos descreveram o quadro clínico de 219 pacientes que estão descritos resumidamente na tabela 1. Foram identificados vários fenótipos clínicos distintos associados à expansão no gene C9ORF72, descritos abaixo.

Tabela 1 - Resumo dos fenótipos encontrados na revisão de literatura

Fenótipo	Casos	Fenótipo	Casos
DFTvc	87	Ataxia	1
DFT	6	AMS	2
DFTvc fenocópia	4	PSP	3
ELA	14	SCB	6
Paralisia bulbar	1	DA	14
ELA-DFT	30	DA ou DFT	1
APPvnf	6	DCL	2
DFT-APPvnf	2	DFT ou DCL	2
DFT ou APPvnf	1	DA ou DCL	1
DFTvc/APPvnf-ELA	3	Demência possível	1
APPvnf-ELA	1	Esquizofrenia	2
APPvs	4	Psicose inespecífica	1
Assintomáticos	2	Transtorno Bipolar	2
Doença de Parkinson	2	DH- <i>like</i>	13
DP precoce	2	Alteração isolada do comportamento	2
Parkinsonismo/ELP	1		

4.1.1. DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL - VARIANTE COMPORTAMENTAL (DFTvc)

Foram relatados 87 casos de pacientes com demência e sintomas comportamentais compatíveis com DFTvc (FERRARI et al., 2014; LASHLEY et al., 2014; GALIMBERTI et al., 2013; FLORIS et al., 2013; MEISLER et al., 2013; SHINAGAWA et al., 2015; LINDQUIST et al., 2013; SNOWDEN et al., 2012a; SUÁREZ-CALVET et al., 2015; GRAMAGLIA et al., 2014; TAKADA et al., 2012; WALDÖ et al., 2013; MAHONEY et al., 2012; SOMMERLAND et al., 2014; KERTESZ et al., 2013; HSIUNG et al., 2012; VAN BLITTERSWIJK et al., 2014; MURRAY et al., 2011). Sempre com sintomas característicos. Desses indivíduos, 25 tinham história familiar de DFTvc, 8 com história familiar de ELA, 5 com história familiar de ELA-DFT, 4 com história familiar de DA, 16 com história familiar de demência que não foi especificada, sendo um desses, demência rapidamente progressiva. Houve 1 caso com história familiar de APP. Os demais, ou não havia história familiar ou os antecedentes familiares não foram relatados.

Sintomas psiquiátricos foram descritos em 46 pacientes. A psicose esteve presente em 24 pacientes (13 com delírios, 4 com alucinações e 7 com delírios e alucinações). Sintomas obsessivos-compulsivos foram descritos em 22 pacientes, depressão em 3, ansiedade em 8 e mania em 5 pacientes (GALIMBERTI et al., 2013; GRAMAGLIA et al., 2014; KERTESZ et al., 2013; MAHONEY et al., 2012; SHINAGAWA et al., 2015; SNOWDEN et al., 2012a; SOMMERLAND et al., 2014; SUÁREZ-CALVET et al., 2015; TAKADA et al., 2012; WALDÖ et al., 2013).

Alguns casos merecem destaque pela presença de achados atípicos. Dois pacientes apresentaram atrofia cerebelar visto na ressonância nuclear magnética (RNM) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET) (^{18}F -FDG PET) mostrou hipometabolismo cerebelar (SUÁREZ-CALVET et al., 2015). Em um caso, o paciente apresentava atrofia cortical posterior vista na RNM (TAKADA et al., 2012). A partir do exame anatomo-patológico, foi possível demonstrar que 3 pacientes com inclusão de TDP-43 tinham também depósito de proteína tau, 1 com inclusão de TDP-43 apresentava também a inclusão de alfa sinucleína (SHINAGAWA et al., 2015).

4.1.2. DFT DE PROGRESSÃO LENTA (FENOCÓPIA)

Foram encontrados 4 relatos de pacientes com DFT de progressão lenta, todos com história familiar de demência ou doenças psiquiátricas (GÓMES-TORTOSA et al., 2014; KHAN et al., 2012). Todos eles com alteração de comportamento nos padrões da demência frontotemporal e, exceto um (GÓMES-TORTOSA et al., 2014), os outros apresentaram depressão ou ansiedade. Dois indivíduos com alterações mais intensas de comportamento, com irritabilidade, desinibição, comprometimento do comportamento alimentar e sintomas psicóticos. Um apresentou depressão grave com tentativa de suicídio. Na avaliação neuropsicológica apresentaram comprometimento das funções executivas e a RNM de encéfalo de ambos foi normal (KHAN et al., 2012). Outros dois casos descritos apresentaram comprometimento de memória e linguagem, sendo que um deles também demonstrou déficit de atenção. A RNM de encéfalo mostrou atrofia frontotemporal leve (GÓMES-TORTOSA et al., 2014). Todos os 4 indivíduos mantiveram o quadro clínico estável, funcionalidade preservada e manutenção do perfil neuropsicológico por um período de 2 anos, 7 anos (KHAN et al., 2012), 11 anos e 12 anos (GÓMES-TORTOSA et al., 2014).

4.1.3. DFT (NÃO ESPECIFICADA A VARIANTE)

Foram descritos 6 indivíduos em que a forma clínica da DFT não foi especificada (LINDQUIST et al., 2013; KHOLI et al., 2013). Foram descritos de forma superficial.

4.1.4. ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA)

Um total de 14 pacientes foi descrito com ELA (OGAKI et al., 2012; GEEVASINGA et al., 2014; LINDQUIST et al., 2013; TAKADA et al., 2012; FRATTA et al., 2015; HSIUNG et al., 2012; MURRAY et al., 2011). Foram 9 pacientes descritos com sintomas bulbares, porém apenas 2 iniciaram a doença com esses sintomas. Cinco indivíduos apresentaram alterações de comportamento. Somente 2 pacientes descritos com depressão. Nenhum com sintomas psicóticos. Foram 7

indivíduos com história familiar, sendo casos de demência (não especificada), DFT ou ELA.

4.1.5. PARALISIA BULBAR

Apenas 1 caso foi descrito com paralisia bulbar isolada, sem alteração de comportamento ou comprometimento cognitivo (MURRAY et al., 2011).

4.1.6. ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA COM DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL (ELA-DFT)

Foram descritos 30 pacientes com ELA-DFT (LASHLEY et al., 2014; CALVO et al., 2012; OGAKI et al., 2012; GALIMBERTI et al., 2013; LINDQUIST et al., 2013; SNOWDEN et al., 2012a; MAHONEY et al., 2012; KERTESZ et al., 2013; HSIUNG et al., 2012; MURRAY et al., 2011), porém 5 deles não tiveram os sintomas descritos em detalhes. Desses pacientes, 5 com história familiar de ELA-DFT, 9 com história de ELA, 6 com história de DFT, 3 com história de demência não especificada e 6 sem história na família. Em 5 indivíduos, não foi relatado se há ou não história familiar. Sintomas bulbares estavam presentes em 21 pacientes. Sintomas psiquiátricos, em 12 pacientes. Três pacientes apresentaram sintomas obsessivos-compulsivos com sintomas psicóticos (CALVO et al., 2012; GALIMBERTI et al., 2013; KERTESZ et al., 2013). Cinco tinham sintomas obsessivos-compulsivos sem psicose (SNOWDEN et al., 2012a; MAHONEY et al., 2012) e 4 tinham psicose isolada (SNOWDEN et al., 2012a; MAHONEY et al., 2012; KERTESZ et al., 2013). Dentre os sintomas menos comuns, 4 pacientes tiveram parkinsonismo (GALIMBERTI et al., 2013; SNOWDEN et al., 2012) e apenas 1 apresentou ataxia com atrofia cerebelar vista na RNM (LASHLEY et al., 2014). Esse paciente com ataxia e sua irmã, além da mutação C9ORF72, apresentaram a mutação GRN.

4.1.7. AFASIA PRIMÁRIA PROGRESSIVA VARIANTE NÃO FLUENTE (APPVNF)

Foram relatados 6 casos de APPvnf (FERRARI et al., 2014; OGAKI et al., 2012; SNOWDEN et al., 2012a; MAHONEY et al., 2012). Dentre eles, 2 não tinham história familiar e ambos com parkinsonismo e sintomas de comprometimento frontal. Outros 2 casos com história familiar de DFT, sendo que um desses também

apresentava parkinsonismo. Um caso com história familiar de demência e afasia, mas esses diagnósticos não foram especificados. Em 1 dos casos não há descrição se há ou não história familiar. Nesse caso, também há alteração de comportamento de característica frontal.

4.1.8. DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL VARIANTE COMPORTAMENTAL COM AFASIA PRIMÁRIA PROGRESSIVA VARIANTE NÃO FLUENTE (DFTvc-APPvNF)

Foram descritos 2 casos onde havia sintomas comportamentais e de linguagem (HSIUNG et al., 2012), não sendo possível definir um único diagnóstico entre a variante comportamental e a variante de afasia não-fluente. Num deles havia comprometimento do neurônio motor inferior. No outro, comprometimento de neurônio motor superior, associado a sintomas bulbares e extrapiramidais.

4.1.9. DFT ou APPvNF

Paciente com déficit de linguagem e sintomas extrapiramidais (MURRAY et al., 2011). A demência ocorreu em função apenas dos déficits de linguagem, observados na avaliação neuropsicológica.

4.1.10. DFTvc/APPvNF-ELA

Foram descritos 3 pacientes com essa associação de fenótipos (HSIUNG et al., 2012). Todos apresentaram sintomas bulbares, sinais de comprometimento do neurônio motor superior e inferior, alterações de comportamento, disfunção executiva e déficit de linguagem. Dois deles com sintomas extrapiramidais e um deles ainda apresentou apraxia e déficit de memória.

4.1.11. APPvNF-ELA

Apenas um caso descrito com afasia progressiva associada à ELA (HSIUNG et al., 2012). O paciente apresentava sintomas bulbares, sinais de comprometimento dos neurônios motores superiores e inferiores, sintomas extrapiramidais, alteração de comportamento, comprometimento da função executiva e da memória.

4.1.12. AFASIA PRIMÁRIA PROGRESSIVA VARIANTE SEMÂNTICA (APPVs)

Os 4 pacientes descritos apresentaram alteração do comportamento e comprometimento da linguagem (SNOWDEN et al., 2012a; GALIMBERTI et al., 2013; KERTESZ et al., 2013; ABBATE et al., 2014). Um desses pacientes apresentava psicose e comportamento obsessivo-compulsivo. Outro paciente que também apresentava psicose, teve comprometimento mais global da cognição com déficit de memória, de nomeação, no reconhecimento de faces e objetos. Outro que também apresentou comportamento obsessivo-compulsivo, apresentava perda de empatia e déficit de função executiva, de nomeação e no reconhecimento de faces. Apenas um paciente apresentou alteração no comportamento alimentar e estereotipias. Nenhum com sintomas extrapiramidais.

4.1.13. SUJEITOS ASSINTOMÁTICOS COM EXPANSÃO NO GENE C9ORF72

Foram relatados 2 pacientes assintomáticos. Um deles (76 anos), irmão de um paciente com ELA (OGAKI et al., 2012) e outro (54 anos), irmão de um paciente com DFT confirmada com anatomia patológica (KOHLLI et al., 2012).

4.1.14. DOENÇA DE PARKINSON (DP)

Foram relatados 4 pacientes com o diagnóstico de DP, sendo 2 com o diagnóstico de DP precoce (LESAGE et al., 2013; DANAILA et al., 2014). Um dos pacientes com doença precoce tinham história familiar de ELA e demência (não especificada) (LESAGE et al., 2013) e o outro, de DFT (mãe e duas tias maternas) (DANAILA et al., 2014). Um dos pacientes apresentava DP típica e história familiar de demência e doença de Parkinson e o outro iniciou o quadro com distonia associada ao parkinsonismo e evoluiu com sinais de comprometimento do neurônio motor superior (LESAGE et al., 2013).

4.1.15. PARKINSONISMO COM ESCLEROSE LATERAL PRIMÁRIA (ELP)

Um relato de parkinsonismo associado à ELP com alucinação multimodal e delírios, alterações de comportamento com apatia e hiperfagia associado a déficit

em vários domínios cognitivos, inclusive visuoespacial foi descrito como novo fenótipo possível para a expansão (FLORIS et al., 2012). Também foi descrito outro paciente com parkinsonismo inespecífico que evoluiu com alterações de comportamento, com apatia e comprometimento da linguagem (LINDQUIST et al., 2013).

4.1.16. ATAXIA

Apenas 1 caso com ataxia isolada foi descrito (FOGEL et al., 2012), sem história familiar e sem sintomas cognitivos e comportamentais. Na ressonância magnética o único achado foi atrofia cerebelar.

4.1.17. ATROFIA DE MÚLTIPLOS SISTEMAS (AMS)

Há relato de 2 casos de fenótipo tipo AMS com a mutação C9ORF72 (GOLDMAN et al., 2014; LINDQUIST et al., 2013). Ambos com história familiar de ELA em familiares de primeiro grau. Um dos casos apresentou sintomas bulbares, sintomas extrapiramidais com parkinsonismo, instabilidade postural, ataxia e disautonomia, com liberação piramidal. Na imagem, havia atrofia frontotemporal importante (LINDQUIST et al., 2013). O outro caso era um caso típico com alteração de comportamento com choro e riso imotivados. A avaliação neuropsicológica mostrou comprometimento global com déficit de memória, função executiva, função visuoespacial e comprometimento da linguagem (GOLDMAN et al., 2014).

4.1.18. PARALISIA SUPRANUCLEAR PROGRESSIVA (PSP)

Foram relatados 3 pacientes (LESAGE et al., 2013; SCHOTTLAENDER et al., 2014; MURRAY et al., 2011), mas apenas 2 de forma mais detalhada (LESAGE et al., 2013; SCHOTTLAENDER et al., 2014). Esses dois apresentavam história familiar de demência. Um deles tinha história de PSP na família (LESAGE et al., 2013) e o outro, a mãe era portadora de doença de Parkinson (SCHOTTLAENDER et al., 2014). Ambos com parkinsonismo e oftalmoplegia. Um deles tinha comprometimento de neurônio motor superior (SCHOTTLAENDER et al., 2014).

4.1.19. SÍNDROME CORTICOBASAL (SCB)

Dentre os 6 casos de SCB (KERTESZ et al., 2013; LESAGE et al., 2013; LINDQUIST et al., 2013; SCHOTTLAENDER et al., 2014), apenas 1 não apresentava história familiar de demência. Todos os outros tinham familiares de primeiro grau com demência, DFT ou mesmo ELA. Em 3 pacientes houve declínio cognitivo e apenas 2 com alteração de comportamento. Um deles desenvolveu negligência pessoal, apatia e alteração do comportamento alimentar.

4.1.20. DOENÇA DA ALZHEIMER (DA)

Foram descritos 16 pacientes com DA com a mutação (ARIGHI et al., 2012; BIENIEK et al., 2014; KHOLI et al., 2013; MURRAY et al., 2011; MURRAY et al., 2013; WOJTAS et al., 2012). Treze pacientes tinham história familiar positiva para demência ou DA. Dois deles tinham familiar de primeiro grau com ELA. Um dos casos descritos com a mutação foi submetido ao exame anatomopatológico que demonstrou Tau + com presença de placas beta-amilóide, estágio IV de Braak e angiopatia amiloide, típico da DA (KHOLI et al., 2013). Num dos pacientes com sintomas que também poderiam justificar o diagnóstico de DFT, o exame anatomopatológico demonstrou presença de ubiquitina (KHOLI et al., 2013). Houve um caso em que existiu dúvida entre DA ou DCL (WOJTAS et al., 2012).

4.1.21. DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY (DCL)

Foram descritos 2 casos em que os pacientes apresentaram um comprometimento global da cognição associado a sintomas parkinsonianos sem comprometimento de comportamento característico da DFT. Não apresentaram alucinações, mas um deles apresentava delírios. Ambos apresentavam atrofia cerebral difusa (SNOWDEN et al., 2012b).

4.1.22. DFT ou DCL

Em 2 casos descritos houve dúvida diagnóstica entre DFT ou DCL pois apresentaram alterações de comportamento associadas a sintomas extrapiramidais.

Nesses casos não houve achado de comprometimento de neurônio motor superior ou inferior e também não há relato de sintomas psicóticos (MURRAY et al., 2011).

4.1.23. DEMÊNCIA POSSÍVEL

Um indivíduo com alterações de comportamento, com apatia, isolamento social, sintomas depressivos e vagância apresentou apenas comprometimento de memória na avaliação neuropsicológica. A ressonância de encéfalo mostrou atrofia cerebral discreta de forma difusa. O pai tinha sintomas parkinsonianos (BIENIEK et al., 2014).

4.1.24. DOENÇAS PSIQUIÁTRICAS

Foram descritos 7 casos. Dois indivíduos com esquizofrenia (GALIMBERTI et al., 2014a), ambos com alucinações auditivas e ideação paranoide, com depressão e sintomas extrapiramidais. Ambos com história de uso abusivo de álcool. Um deles tinha a mãe com demência na doença de Parkinson e o outro, a mãe também era esquizofrênica. Um caso foi descrito apenas como psicose, porém sem diagnóstico definitivo de esquizofrenia (ARIGHI et al., 2012). Nesse caso, não há relato se há ou não história familiar. O paciente também apresentava alucinações auditivas e delírios místicos. Dois indivíduos com diagnóstico de transtorno bipolar. Num deles, o pai era portador da doença de Alzheimer (GALIMBERTI et al., 2014b) e no outro, um dos pais recebeu o diagnóstico de transtorno bipolar que posteriormente evoluiu para DFT (MEISLER et al., 2013). Dois casos descritos apenas como alterações de comportamento (ARIGHI et al., 2012; VAN BLITTERSWIJK et al., 2013). Um deles com história familiar de DFT e ELA e o outro com história familiar de demência. Não há dados mais detalhados sobre esses casos.

4.1.25. FENÓTIPO HUNTINGTON-LIKE

Foram 13 os indivíduos descritos com esse fenótipo (KOSTIC et al., 2014; KOUTSIS et al., 2014; MOSS et al., 2014). Em 3 deles havia história familiar de ELA, demência ou parkinsonismo. Em 2 pacientes, não havia história familiar. Nos 8 indivíduos restantes, não foi descrito se havia ou não história familiar de doenças

neurológicas de forma detalhada. Foi descrito um caso de uma criança de 8 anos (MOSS et al., 2014), com movimentos coreicos nas mãos e na região cefálica, alterações na motilidade ocular, rigidez axial e bradicinesia, distonia e mioclonias. Ela apresentava importante irritabilidade, com comprometimento de memória na avaliação neuropsicológica. Cinco pacientes foram descritos com parkinsonismo (3 com tremor, rigidez e bradicinesia e 2 com rigidez e bradicinesia) (KOUTSIS et al., 2014; MOSS et al., 2014). Foi descrito 1 caso somente com rigidez e 1 caso somente com bradicinesia (KOUTSIS et al., 2014). Em 2 pacientes a rigidez foi axial e apendicular (MOSS et al., 2014). Casos com sintomas típicos com coreia, distonia, mioclonias, impersistência motora e comprometimento da motilidade ocular também estiveram presentes. Sintomas de comprometimento de neurônio motor superior estavam presentes em 4 indivíduos (KOSTIC et al., 2014; KOUTSIS et al., 2014; MOSS et al., 2014). Nenhum com comprometimento do neurônio motor inferior. Um paciente apresentava ecolalia e ecopraxia (KOUTSIS et al., 2014). Sintomas comportamentais de depressão, ansiedade, apatia, alteração do comportamento alimentar, sintomas obsessivos-compulsivos estiveram presentes. Com relação ao comprometimento da cognição, foi observado déficit na memória, disfunção executiva, déficit de linguagem (KOSTIC et al., 2014; KOUTSIS et al., 2014; MOSS et al., 2014).

4.2. RESULTADOS DO OBJETIVO SECUNDÁRIO

Os testes para pesquisa da expansão no gene C9ORF72 começaram a ser realizados no Laboratório de Neurogenética do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto em outubro de 2012. Até março de 2015 foram realizados 679 testes, sendo 616 testes em pacientes portadores de diversos fenótipos clínicos (demência, doença do neurônio motor [DNM], DNM com demência, parkinsonismo, pacientes com ataxia e fenótipo Huntington-*like*) e 63 testes em indivíduos controles. Desse montante, 167 testes foram realizados em pacientes portadores de DNM, 29 testes em pacientes com DNM associada à demência, 25 testes em pacientes com demência frontotemporal e 20 testes em pacientes com parkinsonismo atípico. Foram identificados 17 pacientes com a mutação. As solicitações para pesquisa da mutação não foram baseadas num protocolo específico. Elas foram feitas quando a hipótese etiológica, baseada nos critérios diagnósticos, era considerada no contexto da discussão dos casos atendidos no serviço.

Segue-se a descrição dos casos clínicos. As descrições foram obtidas da avaliação direta de alguns pacientes ou da revisão dos prontuários. Na tabela 2, há um resumo dos 17 casos.

Tabela 2 - Descrição resumida dos 17 casos com mutação no gene C9ORF72

Caso	Sexo	Idade início	Sintoma inicial	Fenótipo predominante	Evolução	HF+	Idade óbito	Duração
1	F	60	Dificuldade na marcha	Paraparesia espástica	Piora progressiva do quadro motor	Sim	-	-
2	F	61	Alterações na memória e linguagem	APP	Evolução para demência e surgimento da DNM	Sim	-	-
3	F	57	Apatia e alterações na memória	DFTvc ou DA variante comportamental	Incapacidade funcional progressiva	Sim	-	-
4	F	49	Disartria e quedas	ELA-DFT	Piora motora, cognitiva, psicose e parkinsonismo	Sim	55	6 anos
5	M	58	Depressão e psicose	Esquizofrenia	Melhora dos sintomas com tratamento específico	Sim	?	?
6	F	49	Dificuldade na marcha e quedas	ELA	Piora progressiva do quadro motor	Sim	-	-
7	F	33	Cálbras e fraqueza na mão esquerda	ELA	Piora progressiva do quadro motor	Sim	-	-
8	M	66	Dificuldade de marcha e quedas	ELA	Piora progressiva do quadro motor e emagrecimento	Sim	-	-
9	F	41	Dor no MID e dificuldade de marcha	ELA	Piora progressiva do quadro motor	Não	-	-
10	F	56	Disfagia e disartria	ELA-DFT	Piora motora e cognitiva progressiva	Não	60	4 anos
11	F	47	Queixa de memória e piora do comportamento	ELA	Piora progressiva do quadro motor e emagrecimento	Sim	?	?
12	F	49	Dificuldade de fala e motora generalizada	ELA	Piora motora progressiva com parkinsonismo e ataxia	Sim	53	4 anos
13	M	62	Dificuldade de fala	ELA	Piora progressiva do quadro motor e emagrecimento	Sim	64	2 anos
14	M	74	Dificuldade na marcha e fraqueza no pé esquerdo	ELA	Piora motora progressiva, sem comprometimento bulbar	Sim	?	?
15	F	64	Quedas e alterações no comportamento	ELA-DFT	Piora rápida do quadro motor e psicose	Não	65	1 ano
16	F	52	Disartria, disfagia e emagrecimento	ELA	Piora progressiva do quadro motor	?	54	2 anos
17	M	62	Fraqueza no pé direito e atrofia nas mãos	ELA	Piora progressiva do quadro motor	Não	?	?

Legenda: HF+ = história familiar positiva / F = feminino / M = masculino / DFTvc = demência frontotemporal variante comportamental / DA = doença de Alzheimer / ELA = esclerose lateral amiotrófica / ELA-DFT = esclerose lateral amiotrófica associada à demência frontotemporal / (?) = ausência de informações / (-) = paciente vivo.

4.2.1. CASO 1 (FAMÍLIA 1)

Figura 1. Heredograma da família 1 mostrando as pacientes VLS (II.3, caso 1) e MCS (II.5, caso 2). A seta indica o indivíduo probando (caso índice). O quadrado indica indivíduo do sexo masculino e o círculo indica indivíduo do sexo feminino. A linha diagonal sobre o símbolo indica o indivíduo falecido. O símbolo preenchido em cinza indica o indivíduo com fenótipo suspeito e o símbolo preenchido em preto indica o indivíduo com a mutação do C9ORF72 confirmada. O símbolo em branco indica o indivíduo sem fenótipo.

Paciente VLS (indivíduo II.3 na figura 1), de 60 anos, sexo feminino, apresentava, há 6 meses antes da primeira consulta, realizada em junho de 2012, desequilíbrio ao deambular e ao ficar em pé. Sofreu 2 quedas. Foram solicitadas a RNM de encéfalo e medula cervical e eletroneuromiografia (ENMG) em outro serviço, que apresentaram resultados normais. Na ocasião, ao exame físico, apresentava fácies e fala normais, levantava-se da cadeira sem dificuldade, apresentava marcha com base discretamente alargada, estável, com passos curtos e dobrando os joelhos na fase de balanço da marcha. Não havia instabilidade postural nem sinal de Romberg. A força muscular estava levemente diminuída simetricamente nos membros inferiores, especialmente na parte distal. Não conseguia andar nos calcanhares e nem na ponta dos pés. O tônus muscular estava levemente aumentado nos membros inferiores apenas, com uma rigidez do tipo espástica, os reflexos profundos estavam exaltados apenas nos membros inferiores. O reflexo cutâneo plantar era em extensão no membro inferior direito e a resposta era variável no esquerdo. Havia nítida bradicinesia apendicular para movimentos repetitivos dos membros inferiores. O trofismo muscular era normal e não havia fasciculações. As sensibilidades tátil, dolorosa e vibratória eram normais. O exame dos nervos cranianos era normal. O movimento sacádico era normal. Com o diagnóstico sindrômico de paraparesia espástica, foi iniciado tratamento com baclofeno oral. Também foi realizada uma investigação complementar com a coleta

de liquor e testes sorológicos para a infecção do vírus linfotrópico da célula T humana (em inglês HTLV ou *Human T lymphotropic virus* tipos I e II), causador da paraparesia espástica tropical, testes sorológicos para o vírus da imunodeficiência humana (em inglês HIV ou *Human Immunodeficiency Virus*), pesquisa de sífilis com VDRL (sigla de *venereal disease research laboratory*), dosagem de vitamina B12 e RNM de coluna. Os exames foram normais. Evoluiu com piora gradual e cerca de 3 anos após o início do quadro, já deambulava com apoio bilateral. Começou a apresentar engasgos eventuais com líquidos e comprometimento da fala. Ao exame, havia piora da marcha, com clônus bilateralmente nos membros inferiores e bradicinesia discreta nos membros superiores. Em sua última consulta, em março de 2015, a paciente já necessitava de ajuda para se levantar. Havia discreta piora da fala e engasgos com líquidos eram frequentes. Apetite preservado e peso mantido. Negava queixas cognitivas. Ao exame, só deambulava com apoio. Havia espasticidade global, pior nos membros inferiores, com clônus esgotável. Sinais de Hoffmann e Tromner presentes nos membros superiores. Os reflexo osteotendinosos eram vivos nos membros superiores e policinéticos nos membros inferiores. Os reflexos axiais da face estavam discretamente aumentados. A força estava preservada nos membros superiores e grau 4 nos membros inferiores. Sinal de Romberg ausente. Não apresentava ataxia ou dismetria. Não havia tremor ou rigidez, mas havia bradicinesia nos membros inferiores. No Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) pontuou 28 de 30 com 11 anos de escolaridade. Na Bateria de Avaliação Frontal (BAF) pontuou 16 de 18. Desenhou o relógio completo e sem qualquer problema e a fluência verbal semântica foi de 17 animais em 1 minuto. Não apresentou apraxia. Em todas as consultas veio acompanhada do marido que sempre negou alterações cognitivas ou comportamentais. O irmão (indivíduo II.4 na figura 1), já falecido, com história de ter apresentado quadro progressivo de perda de movimentos até ficar cadeirante e posteriormente acamado, teve diagnóstico de ELA. A irmã (indivíduo II.5 na figura 1) apresentava comprometimento da linguagem e comprometimento motor. Paciente segue com o diagnóstico de esclerose lateral primária e a pesquisa da mutação C9ORF72 foi positiva.

4.2.2. CASO 2 (FAMÍLIA 1)

Paciente MCS (indivíduo II.5 na figura 1), de 62 anos, sexo feminino, vinha apresentando, há cerca de 1 ano antes da primeira consulta em maio de 2009, perda progressiva da memória associada a problemas de linguagem, que os familiares descreviam como uma atitude de falar pouco, “cortar o assunto no meio” e não dar sequência à conversa, e de ter especialmente dificuldade para “achar as palavras”. Ficou mais apática e sem iniciativa, porém, continuava completamente independente para as tarefas do dia-a-dia, fazia suas rotinas simples de cuidar da casa, cozinhar, planejava e fazia compras sem problemas e sabia lidar com o dinheiro. Entretanto, perceberam que “não inventava coisas novas”, fazendo apenas a rotina. O quadro parecia se instalar de maneira insidiosa. Ao exame, apresentava marcha e equilíbrio sem anormalidades; trofismo e tônus muscular normais sem fasciculações, força muscular normal. Os reflexos profundos eram vivos em membros superiores e inferiores, mas não havia reflexos patológicos. A sensibilidade era normal e não havia anormalidades no exame dos nervos cranianos. Compreendia e respondia adequadamente aos questionamentos, mas falava com vocabulário muito limitado, com frases incompletas, às vezes agramaticais, com dificuldades para encontrar as palavras. Pontuou 21 no MEEM (5 anos de escolaridade). A fluência verbal foi de 6 animais em 1 minuto e o desenho do relógio foi anormal. O exame físico geral era normal. Fez uma RNM de crânio que revelou a presença de infarto antigo em região occipital esquerda e cerebelar direita com angioressonância de vasos intracerebrais normais, discreta microangiopatia subcortical, com atrofia cortical difusa de predomínio frontotemporal (figura 2). Fez uma avaliação neuropsicológica que revelou dificuldades em várias esferas cognitivas (atenção, função executiva, função visuoespacial, orientação, raciocínio e abstração) incluindo importante alteração na linguagem caracterizando uma afasia não fluente com agramatismo e anomia, dificuldades na leitura e na escrita e problemas na memória episódica para retenção de conteúdos visuais. Também ficou claro que ela apresentava problemas comportamentais caracterizados por apatia associada a certa inquietude e intolerância e o aparecimento de algumas estereotipias, além de nítida perda do julgamento social. Evoluiu com piora progressiva da linguagem e do comportamento, apresentando perambulação acentuada. Cerca de 2 anos e 6 meses do início do quadro, apresentava-se

totalmente dependente, afásica. Ao exame apresentava marcha com apoio, passos curtos arrastando os pés, mantinha compreensão e obedecia ordens simples, reflexo de preensão palmar (*grasping*) presente bilateralmente, havia uma atrofia muscular global sem fasciculações, apresentava uma paresia discreta global, simétrica e de predomínio proximal, reflexos vivos sem sinais de espasticidade. Repetiu a ressonância de encéfalo que não mostrou outras anormalidades em relação ao primeiro exame. Após 3 anos do início do quadro, evoluiu com piora da tetraparesia e sialorreia, com evidente hipomímia facial, já não compreendia ordens simples, havia atrofia muscular predominantemente das mãos e algumas fasciculações discretas. Foi solicitada ENMG que revelou DNM inferior. Feito então o diagnóstico de APPvnf-ELA. Paciente evoluiu com insuficiência ventilatória, foi submetida a traqueostomia e a ventilação mecânica contínua em domicílio.

Figura 2. RNM de MCS (caso 2) mostrando atrofia frontotemporal e infarto occipital à esquerda.

4.2.3. CASO 3

Figura 3. Heredograma mostrando a paciente RFA (II.1, caso 3). A seta indica o indivíduo probando (caso índice). O quadrado indica indivíduo do sexo masculino e o círculo indica indivíduo do sexo feminino. A linha diagonal sobre o símbolo indica o indivíduo falecido. O símbolo preenchido em cinza indica o indivíduo com fenótipo suspeito e o símbolo preenchido em preto indica o indivíduo com a mutação do C9ORF72 confirmada. O símbolo em branco indica o indivíduo sem fenótipo.

Paciente RFA (indivíduo II.1 na figura 3), de 60 anos, sexo feminino, apresentando, desde agosto de 2013, perda progressiva da memória e alteração do comportamento caracterizada por se afastar gradativamente das atividades sociais e a demonstrar apatia e indiferença. Parou de dirigir porque “não tinha mais vontade”. Vem apresentando necessidade de ajuda e supervisão para realizar as tarefas do lar. Na primeira avaliação, em agosto de 2014, a paciente não tinha percepção do seu problema e nem das dificuldades com a memória. Sempre foi impulsiva e ansiosa. Vinha se comportando de maneira inconveniente e infantil. Há 7 anos, após separação conjugal, ao mudar de cidade, começou a acreditar que ficaria sem dinheiro, apesar de ser bem controlada com os gastos. Isso lhe trazia medo e aumentava sua ansiedade segundo os familiares. Há 3 anos começou a se confundir ao pagar contas. Teve vários familiares com demência (I.8, I.11 e I.13 diagnosticados como “Alzheimer”) e o pai e a tia com ELA (I.6 e I.2). Ao exame físico apresentava fala e fácies normais, marcha e equilíbrio sem alterações, reflexos profundos vivos globalmente, sem reflexos patológicos, tônus normal, sensibilidade tátil, dolorosa e vibratória normais, exame dos nervos cranianos sem anormalidades. Movimentos estereotipados de abrir e fechar as mãos durante toda a consulta. Pontuou 23 no MEEM (8 anos de escolaridade), a fluência verbal semântica foi de 7 animais em um minuto e o desenho do relógio foi anormal (figura 4). Na primeira consulta a família trouxe avaliação neuropsicológica recente que mostrou como conclusão um comprometimento significativo dos processos atencionais, das

funções executivas, da velocidade de processamento e da praxia visuoconstrutiva. Houve um leve comprometimento na memória. Durante a avaliação, a paciente apresentou comportamento de apatia e desmotivação. A investigação geral não encontrou anormalidades e o exame de RNM revelou uma atrofia cortical global com acometimento de ambos os hipocampos de forma proporcionada, porém não esperado para a faixa etária (apenas o laudo era disponível).

Após 1 ano e 7 meses do início do quadro, em março de 2016, mantinha anosognosia e alterações de comportamento. A marcha estava preservada. Exame dos nervos cranianos sem alterações, porém com os movimentos sacádicos com decomposição e apraxia do olhar. Mímica facial simétrica, força e sensibilidade preservadas. Tônus normal, sem fasciculações. Eumétrica, porém com disdiadococinesia bilateral. Reflexo palmo-mentoniano presente e os reflexos axiais da face e *grasping* ausentes. Reflexos osteotendinosos vivos, mas não patológicos. Hoffmann e Tromner ausentes. Reflexo cutâneo plantar em flexão bilateral. Tremor de repouso, postural e de intenção grau 1, com alta frequência. Discreta bradicinesia bilateral, sem rigidez. No teste de entrelaçamento dos dedos pontuou 0. Na bateria de avaliação frontal, pontuou 8/18 pontos. Segue com diagnóstico de DFTvc, porém com um diferencial para DA comportamental. A pesquisa da mutação C9ORF72 foi positiva. Mantém seguimento ambulatorial.

Figura 4. Desenho do relógio da paciente RFA (caso 3) na primeira consulta.

4.2.4. CASO 4 (FAMÍLIA 2)

Figura 5. Heredograma da família 2 mostrando os pacientes NMM (III.5, caso 4), JAM (III.4, caso 5) e AMT (III.2, caso 6). A seta indica o indivíduo probando (caso índice). O quadrado indica indivíduo do sexo masculino e o círculo indica indivíduo do sexo feminino. A linha diagonal sobre o símbolo indica o indivíduo falecido. O símbolo preenchido em cinza indica o indivíduo com fenótipo suspeito e o símbolo preenchido em preto indica o indivíduo com a mutação do C9ORF72 confirmada. O símbolo em branco indica o indivíduo sem fenótipo.

Paciente NMM (indivíduo III.5 na figura 5), de 50 anos, sexo feminino, há cerca de 1 ano antes da primeira avaliação, que ocorreu em julho de 2006, começou a apresentar alteração da fala e desequilíbrio, com quedas frequentes por fraqueza nos membros inferiores e na mão esquerda. Não conseguia subir ou descer escadas. A mãe (indivíduo II.7) também apresentou alterações de fala e equilíbrio com 40 anos, com óbito aos 46. Uma tia (indivíduo II.5), com quadro semelhante aos 50, foi a óbito aos 55 anos. Ao exame, apresentava discreta ataxia de marcha e apendicular, com nistagmo horizontal. Não deambulava pé-ante-pé. Espasticidade de membros inferiores com reflexos profundos vivos globalmente. O reflexo cutâneo plantar era indiferente. Com 3 anos do início do quadro, já apresentava sinal de Babinski bilateral e piora da hiperreflexia, com reflexos profundos poliginéticos. Deambulava apenas com apoio bilateral. Havia disartria moderada com diparesia facial e fasciculações da língua. Não havia comprometimento de outros nervos cranianos. Apresentava rigidez e bradicinesia moderadas e tremor de repouso leve bilateralmente. Reflexo glabellar presente, porém demais reflexos axiais da face estavam ausentes. Houve piora do comportamento com agitação psicomotora e sintomas psicóticos com alucinações táteis. Cerca de 4 anos após o início dos sintomas a paciente mantinha posturas distônicas cervical e de membros superiores. Na avaliação neuropsicológica apresentou comprometimento da função executiva e

linguagem. A ENMG mostrou DNM inferior. A RNM mostrou redução volumétrica cerebral global, ligeiramente maior frontotemporal à esquerda, poupando os hipocampos e discreto hipersinal em T2 dos tratos corticoespinhais sugerindo DNM superior (figura 6). O SPECT (tomografia computadorizada por emissão de fóton único) de perfusão mostrou déficit perfusional moderado no lobo frontal à esquerda e discreto nas faces mediais dos lobos temporais (figura 7). Teve diagnóstico de ELA-DFT e a mutação do C9ORF72 foi positiva. Após 6 anos do início dos sintomas, em dezembro de 2012, apresentou suboclusão intestinal com necessidade de internação. Evoluiu com complicações infecciosas e óbito.

Figura 6. RNM mostrando redução volumétrica global com predomínio frontotemporal à esquerda (asteriscos) e alteração de sinal no trato corticoespinhal (setas).

Figura 7. A) Atrofia frontotemporal à esquerda preservando os hipocampos. B e C) SPECT mostrando déficit perfusional frontal, pior à esquerda.

4.2.5. CASO 5 (FAMÍLIA 2)

Paciente JAM (indivíduo III.4 na figura 5), de 61 anos, sexo masculino, há cerca de 3 anos antes da primeira consulta, que ocorreu em outubro de 2012, começou a apresentar tristeza a maior parte do tempo, perdendo a vontade de trabalhar, diminuição da energia, anedonia, desinteresse para atividades cotidianas, diminuição da libido e insônia, pensamentos de morte com ideação suicida. Houve tentativa de suicídio com enforcamento. Paciente se queixava que estava "cheio de doenças". Após início do tratamento, houve aumento da psicomotricidade, ficou mais inquieto e mais ansioso. Em algumas ocasiões se maquiava e usava perfumes de forma exagerada. Teve nova tentativa de suicídio e houve necessidade de internação. Paciente negava alucinações, mas tinha percepção de que "estava encolhendo". Após internação, evoluiu com pensamento desorganizado, com queixa de memória, com dificuldade com datas, perdendo objetos, se perdendo na rua e com dificuldades para se lembrar de nomes. Parou de dirigir e se tornou mais agressivo. Negava fraqueza muscular, fasciculações e alterações de sensibilidade. Sem queixas com relação a marcha, coordenação, fala ou deglutição. Foi medicado com olanzapina 15mg/dia e posteriormente houve progressão da dose para 20mg/dia. O paciente apresentava história familiar de ELA com presença da mutação C9ORF72 na irmã (NMM descrita no caso 4). Mãe e tia materna (indivíduos II.7 e II.5 na figura 5), com comprometimento da fala e dificuldade de marcha, já falecidas. Ao exame, apresentava movimentos estereotipados de esfregar a barriga. A mímica facial era simétrica, a motilidade ocular estava preservada e o restante da avaliação dos nervos cranianos não demonstrou alterações. Os reflexos axiais da face estavam exacerbados. A força e a sensibilidade estavam preservadas. Os reflexos profundos eram normais. Havia tremor leve de repouso e postural bilateralmente e bradicinesia grau 2 em 4 bilateralmente. O sinal do aplauso estava presente. Com 4 anos de escolaridade, pontuou 20 no MEEM e a fluência verbal semântica na categoria "animais" foi de 10 palavras em 1 minuto. Inicialmente, foram feitas hipóteses de DFTvc, transtorno bipolar com depressão e sintomas psicóticos ou esquizofrenia de início tardio. A ressonância magnética realizada em 2012 mostrou perda volumétrica cerebral difusa, proporcionada. O SPECT de perfusão cerebral realizado em 2013 mostrou hipoperfusão frontal, pior à esquerda (figura 8). O eletroencefalograma (EEG) e a ENMG foram normais. A pesquisa da mutação

C9ORF72 foi positiva. Em abril de 2014, paciente havia apresentado melhora importante do humor, melhora das alucinações, da euforia, da agitação e da agressividade e com importante melhora funcional com pensamento lógico e *insight* preservado após início da Olanzapina, o que falava a favor da hipótese de esquizofrenia de início tardio. Pontuou 25 no MEEM. O paciente não retornou ao ambulatório para seguimento. Recentemente foi tentado um contato telefônico com o paciente e sua família, sem sucesso.

Figura 8. SPECT mostrando hipoperfusão frontal, discretamente pior à esquerda.

4.2.6. CASO 6 (FAMÍLIA 2)

Paciente AMT (indivíduo III.2 da figura 5), de 53 anos, sexo feminino, prima em primeiro grau dos pacientes dos casos 4 (NMM) e 5 (JAM), com início dos sintomas aos 49 anos, procurou atendimento em outubro de 2012, com dificuldade de marcha e quedas frequentes. Sem queixa com relação aos membros superiores. Negava dificuldade de fala ou deglutição. Após 9 meses do início dos sintomas só deambulava com apoio bilateral, necessitando de andador. A mãe (indivíduo II.5 na figura 5), tia (indivíduo II.7 na figura 5) e prima (indivíduo III.5 na figura 5) com quadro semelhante de dificuldade de marcha. Ao exame, apresentava discreta redução de força dos membros inferiores de forma simétrica com reflexos profundos globalmente vivos nos membros inferiores e superiores, sinais de Hoffmann e Tromner presentes, clônus aquileu bilateral e sinal de Babinski bilateral. Reflexos glabellar exaltado e presença do reflexo palmo-mentoniano. O exame dos nervos cranianos foi normal. Não havia ataxia ou parkinsonismo. ENMG mostrou DNM inferior. RNM de encéfalo mostrou redução volumétrica global de forma proporcionada e RNM da medula foi normal. Após 2 anos e 5 meses do início dos sintomas, avaliação cognitiva mostrou apenas comprometimento cognitivo leve com disfunção executiva. A pesquisa da mutação do C9ORF72 foi positiva. Segue com diagnóstico de ELA e recentemente foi feito diagnóstico de gamopatia monoclonal de significado indeterminado através de biópsia de medula óssea. Em sua última avaliação ambulatorial, em maio de 2016, estava acamada, com labilidade emocional e engasgos frequentes, com tetraparesia espástica com reflexos profundos grau 4 e clônus bilateralmente. Os reflexos axiais da face estavam exaltados. Fasciculações eram evidentes, principalmente nos membros inferiores. A paciente ainda está em seguimento ambulatorial.

4.2.7. CASO 7 E CASO 8 (FAMÍLIA 3)

Figura 9. Heredograma da família 3 mostrando os pacientes CLR (IV.2, caso 7) e OPM (III.3, caso 8). A seta indica o indivíduo probando (caso índice). O quadrado indica indivíduo do sexo masculino e o círculo indica indivíduo do sexo feminino. A linha diagonal sobre o símbolo indica o indivíduo falecido. O símbolo preenchido em cinza indica o indivíduo com fenótipo suspeito e o símbolo preenchido em preto indica o indivíduo com a mutação do C9ORF72 confirmada. O símbolo em branco indica o indivíduo sem fenótipo.

Paciente CLR (indivíduo IV.2 da família 3 - figura 9), de 36 anos, sexo feminino (caso 7), procurou atendimento em novembro de 2012, com câibras intensas e dolorosas na mão esquerda há 3 anos. Deixava cair objetos com facilidade. Cerca de 3 anos depois, já apresentava comprometimento semelhante no membro superior direito e membros inferiores e percebeu hipotrofia muscular e limitação dos movimentos dos dedos da mão esquerda. Inicialmente não se sabia de história familiar semelhante. Ao exame, apresentava redução da força muscular nos membros inferiores e de forma mais importante nos membros superiores, sendo pior à esquerda. A hipotrofia muscular na mão esquerda era importante. Os reflexos profundos eram vivos bilateralmente com sinal de Babinski presente à direita. Os reflexos axiais da face estavam exacerbados. Não foram percebidas fasciculações. Não apresentava alterações da sensibilidade tátil, dolorosa e vibratória. Não havia sinais de parkinsonismo ou ataxia. A mímica facial era simétrica e o exame dos nervos cranianos foi normal. A ENMG mostrou DNM inferior. A RNM de encéfalo mostrou alteração de sinal na topografia do trato corticoespinhal associado à perda

volumétrica difusa (figura 10). Feito diagnóstico de ELA. Avaliação neuropsicológica mostrou comprometimento cognitivo leve com disfunção executiva e de linguagem. A pesquisa da mutação do C9ORF72 foi positiva. A paciente CLR é filha de OPM (indivíduo III.3 da família 3 - figura 9), sexo masculino (caso 8), que começou a apresentar quedas devido a fraqueza no MID em 2013, evoluindo posteriormente com comprometimento do MSD, disfagia e emagrecimento de cerca de 20 Kg em 18 meses. Submetido à ENMG (em outro serviço) que revelou DNM inferior e também apresentou a mutação do C9ORF72. Esse paciente não fez seguimento em nosso serviço e não temos dados do exame físico. Após o diagnóstico, a mãe da paciente IV.2 descobriu que havia importante história familiar de comprometimento motor progressivo em que todos os acometidos no passado chegaram a ficar acamados até o óbito. Atualmente, CLR tem 40 anos e seu pai, 69. Ambos estão acamados, recebendo alimentação por gastrostomia, em suporte ventilatório domiciliar. Como residem em outro estado, estão em seguimento em sua cidade para maior comodidade deles e da família.

Figura 10. RNM da paciente CLR. As setas mostram o hipersinal no trato corticoespinhal.

4.2.8. CASO 9

Paciente RSS, de 42 anos, sexo feminino, na primeira consulta, em março de 2014, se queixava que vinha apresentando, há cerca de 1 ano, dor na região posterior da coxa direita, dificuldade para deambular e fraqueza no membro inferior direito, com dificuldade para agachar e se levantar. Apresentava quedas eventualmente. Negava alterações no membro inferior esquerdo e nos membros superiores. Negava alterações sensitivas. Negava dificuldade para verbalizar ou disfagia. Cerca de 6 meses após, apresentava piora importante para deambular, com comprometimento do membro inferior esquerdo e as quedas se tornaram mais frequentes. Cerca de 9 meses após o início do quadro, começou o comprometimento do membro superior direito, com dificuldade de segurar objetos. Após 1 ano do início do quadro, vinha apresentando maior comprometimento da fala e disfagia. Não havia história familiar semelhante ou de outras doenças neurológicas. Ao exame, apresentava paraparesia com maior comprometimento do membro inferior direito, com comprometimento proximal e distal. A força no membro superior direito estava discretamente comprometida. No membro superior esquerdo não havia alterações. Os reflexos profundos eram globalmente vivos, porém não policinéticos. O reflexo cutâneo plantar era indiferente bilateralmente. Não havia dismetria ou ataxia e a sensibilidade superficial e profunda estavam preservadas. Sem tremor, rigidez ou bradicinesia. O exame dos nervos cranianos estava preservado. Por volta de 1 ano e 6 meses do início dos sintomas, deambulava apenas pequenas distâncias com apoio bilateral somente em casa. Havia também dificuldade para verbalizar, com a fala monótona e disártrica. Mantinha piora progressiva da força nos membros inferiores e dos membros superiores. Força distal grau 1 no membro inferior direito. Sem alterações de sensibilidade, sem ataxia e sem sinais de parkinsonismo. A ENMG confirmou a presença de DNM inferior. A pesquisa da mutação C9ORF72 foi positiva e a paciente segue com o diagnóstico de ELA. Não realizou exame de ressonância magnética. Atualmente, em maio de 2016, a paciente é dependente de cadeira de rodas. Está paraplégica e anártrica. Mantém riso imotivado durante quase todo o tempo da consulta. Há diparesia facial e não faz a protrusão da língua, que apresenta fasciculações. Há fraqueza cervical, força grau 2 no membro superior direito e grau 3 no membro superior esquerdo. Os reflexos profundos estão abolidos nos membros inferiores e são grau 3 nos membros

superiores com presença dos sinais de Hoffmann e Tromner. Não há tremor ou rigidez. É difícil fazer uma avaliação confiável da bradicinesia pelo déficit de força. A avaliação cognitiva com MEEM e BAF foi impossível de ser realizada pela condição atual da paciente.

4.2.9. CASO 10

Paciente AAF, de 57 anos, sexo feminino, com seguimento ambulatorial devido a um acidente vascular cerebral de artéria cerebral média à direita em 2008, quando tinha 54 anos, com hemiparesia leve à esquerda, vinha com quadro estável e funcionalidade preservada. Começou a apresentar, em 2010, piora clínica progressiva com surgimento de disfagia, engasgando com a própria saliva. Havia também disatria e riso imotivado. Aproximadamente 1 ano depois, em reavaliação ambulatorial em agosto de 2011, apresentava alteração comportamental importante, indiferente aos problemas familiares, com desinibição social, comprometimento da fluência do discurso, dependente para cuidados básicos como se vestir, tomar banho e higiene pessoal. Acompanhantes negavam história familiar semelhante ou outra doença neurológica na família. Ao exame, apresentava instabilidade da marcha com fraqueza dos membros superiores e inferiores grau 4 bilateralmente, com reflexos profundos vivos, policinéticos nos 4 membros. Havia atrofia de músculos interósseos, sem fasciculações. Reflexos glabellar e afocinamento exaltados. Bradicinesia moderada bilateral, mas sem tremor ou rigidez. Com 4 anos de escolaridade, nessa ocasião pontuou 19 em 30 no MEEM e falou 4 animais no teste de fluência verbal semântica. A ENMG mostrou DNM inferior e a RNM de encéfalo mostrou área de infarto nucleocapsular à direita e degeneração walleriana do trato piramidal à direita e atrofia cerebral e cerebelar difusas.

Figura 11. SPECT de perfusão mostrando hipoperfusão frontal bilateral, pior à direita e núcleos da base à direita.

O SPECT de perfusão cerebral (figura 11) mostrou hipoperfusão frontal bilateral, maior à direita e núcleos da base à direita. Foi feito o diagnóstico de ELA-DFT e a pesquisa da mutação C9ORF72 foi positiva. Sua última avaliação ambulatorial foi em abril de 2013. Obtivemos recentemente a informação de que a paciente evoluiu para o óbito durante uma internação em outro hospital da cidade em dezembro de 2014.

4.2.10. Caso 11

Figura 12. Heredograma mostrando a paciente MLF (III.1, caso 11). A seta indica o indivíduo probando (caso índice). O quadrado indica indivíduo do sexo masculino e o círculo indica indivíduo do sexo feminino. A linha diagonal sobre o símbolo indica o indivíduo falecido. O símbolo preenchido em cinza indica o indivíduo com fenótipo suspeito e o símbolo preenchido em preto indica o indivíduo com a mutação do C9ORF72 confirmada. O símbolo em branco indica o indivíduo sem fenótipo.

Paciente MLF (indivíduo III.1 da figura 12), de 48 anos, sexo feminino, com início dos sintomas há 1 ano antes da avaliação inicial, que foi em fevereiro de 2005, com queixa de memória para fatos recentes e alteração de comportamento com riso e choro imotivados, posteriormente evoluiu com dificuldade de fala e posteriormente fraqueza nos membros inferiores e superiores. Apresentou perda de peso acentuada. Um dos irmãos (III.3), a mãe (II.3), dois tios (II.1 e II.4) e a avó (I.2) com quadro semelhante de fraqueza nos membros. Ao exame, apresentava disartria, acentuada atrofia da língua, espasticidade dos membros superiores e inferiores, com sinal de Babinski bilateral. Reflexo palmomentoniano presente bilateralmente. Os reflexos axiais da face estavam preservados e a motilidade ocular também era normal. A avaliação neuropsicológica mostrou funcionamento cognitivo global nos limites inferiores da normalidade. A ENMG mostrou DNM inferior, a RNM mostrou hipersinal difuso na topografia do trato corticoespinhal, compatível com DNM superior, atrofia cerebral e cerebelar. Feito diagnóstico de ELA. A pesquisa da mutação do C9ORF72 foi positiva. A paciente perdeu seguimento ambulatorial. Sua última consulta foi em junho de 2005. Tentado contato telefônico com a família sem sucesso.

4.2.11. CASO 12

Figura 13. Heredograma mostrando a paciente EMB (III.3, caso 12). A seta indica o indivíduo probando (caso índice). O quadrado indica indivíduo do sexo masculino e o círculo indica indivíduo do sexo feminino. A linha diagonal sobre o símbolo indica o indivíduo falecido. O símbolo preenchido em cinza indica o indivíduo com fenótipo suspeito e o símbolo preenchido em preto indica o indivíduo com a mutação do C9ORF72 confirmada. O símbolo em branco indica o indivíduo sem fenótipo.

Paciente EMB (indivíduo III.3 da figura 13), de 49 anos, sexo feminino, procurou atendimento em novembro de 1997, com 6 meses de evolução de um quadro progressivo com dificuldade de se comunicar devido a fala lentificada e anasalada, com fraqueza dos membros superiores levando a dificuldade de pegar objetos e também de membros inferiores com dificuldade para deambular. O irmão da paciente (indivíduo III.4) apresentava dificuldade para deambular, com atrofia dos membros e labilidade emocional. A mãe (indivíduo II.2) e uma tia materna (indivíduo II.3), já falecidas, tiveram o diagnóstico de demência e apresentaram alteração da fala. Ao exame, apresentava choro e riso imotivados, disartria e disfonia. Apresentava diparesia facial, atrofia da língua com dificuldade de fazer a protrusão. Não apresentava elevação do palato. A motricidade ocular não apresentava alterações. Os 4 membros apresentavam leve redução de força, mas com hipotrofia de interósseos bilateralmente. Havia fasciculações na língua e nos membros superiores. Os reflexos profundos eram policinéticos bilateralmente com sinal de Babinski bilateral. Havia rigidez em roda denteada bilateralmente e ataxia de tronco e membros. No MEEM pontuou 14 de 30. ENMG mostrou DNM inferior. RNM mostrou atrofia cerebral e cerebelar difusa. A pesquisa da mutação do C9ORF72 foi positiva. Aos 53 anos, com diagnóstico de ELA, 4 anos após o início dos sintomas,

houve necessidade de internação devido a pneumonia e evoluiu para o óbito em julho de 2001.

4.2.12. CASO 13

Paciente LCR, de 63 anos, sexo masculino, progredindo há 1 ano com perda gradual da voz até anartria na ocasião da primeira consulta, em março de 2014. Seis meses antes vinha apresentando disfagia e perda de força progressiva nas mãos. Três meses antes da primeira consulta com fraqueza também nos membros inferiores, com dificuldade para se equilibrar para se vestir. Emagreceu 20Kg no último ano. Teve diagnóstico de transtorno bipolar há cerca de 30 anos, com necessidade de 6 internações. Vinha em uso de carbonato de lítio, biperideno e sertralina. A mãe teve quadro semelhante com doença psiquiátrica prévia, seguida de dificuldade para falar e fraqueza nos membros superiores e inferiores. Não havia relato de outros familiares acometidos. Ao exame, apresentava diparesia facial e não fazia a protrusão da língua, que apresentava fasciculações. Anátrico. Havia fraqueza global, mas principalmente distal dos membros superiores e fraqueza proximal e distal dos membros inferiores. Reflexos profundos policinéticos nos membros superiores e globalmente vivos nos membros inferiores com Babinski bilateral. Atrofia da cintura escapular e interósseos, com fasciculações no tórax e membros superiores. Sem alterações na sensibilidade tátil, dolorosa e vibratória. ENMG mostrou DNM inferior. RNM cervical foi normal. Teve diagnóstico de ELA e a pesquisa da mutação do C9ORF72 foi positiva. Cerca de 2 anos após o início dos sintomas, em outubro de 2014, teve diagnóstico de pneumonia com insuficiência respiratória, evoluiu com choque séptico e óbito.

4.2.13. CASO 14

Figura 14. Heredograma mostrando o paciente OA (II.5, caso 14). A seta indica o indivíduo probando (caso índice). O quadrado indica indivíduo do sexo masculino e o círculo indica indivíduo do sexo feminino. A linha diagonal sobre o símbolo indica o indivíduo falecido. O símbolo preenchido em cinza indica o indivíduo com fenótipo suspeito e o símbolo preenchido em preto indica o indivíduo com a mutação do C9ORF72 confirmada. O símbolo em branco indica o indivíduo sem fenótipo.

Paciente OA (indivíduo II.5 na figura 14), de 74 anos, sexo masculino, com dificuldade progressiva para deambular há 7 meses antes da primeira avaliação, que ocorreu em julho de 2002, evoluindo com paralisia do pé esquerdo. Sem queixas com relação aos membros superiores, a fala ou a deglutição. Não havia queixas sensitivas. Negava queixa de memória ou outro comprometimento cognitivo. O pai (I.1) parou de andar e ficou acamado. Uma irmã (II.4) teve uma doença mental ("perdeu a razão total") e outra (II.2) também vem apresentando um comprometimento da marcha, mas todos sem diagnóstico. Ao exame, a mímica facial estava preservada e o exame dos outros nervos cranianos sem alterações. Havia atrofia proximal no membro inferior esquerdo, com fasciculações nos membros inferiores e membro superior esquerdo. Os reflexos profundos eram normais nos membros superiores, os reflexos patelares eram vivos, o reflexo aquileu normal à direita e abolido à esquerda. O reflexo cutâneo-plantar era em extensão à direita e indiferente à esquerda. Havia paresia dos membros inferiores, sendo pior distalmente no membro inferior à esquerda (força grau 0 de 5). Os reflexos axiais da face estavam ausentes. Sem sinais de parkinsonismo e sem alterações de sensibilidade superficial ou profunda. A ENMG mostrou DNM inferior. Feito o diagnóstico de ELA e a pesquisa da mutação do C9ORF72 foi positiva. Num retorno ambulatorial em novembro de 2003 (sua última consulta no HCRP), já não

deambulava, com maior comprometimento da força nos membros superiores e nos membros inferiores (membro inferior direito apenas com contrações musculares muito discretas e membro inferior esquerdo plégico). Os reflexos profundos nos membros inferiores estavam abolidos. Havia atrofia importante dos membros superiores e inferiores com fasciculações difusas. Não havia disfonia nem disfagia. Sem comprometimento cognitivo. Essa foi sua última consulta. Foi tentado obter informações recentes por telefone, mas sem sucesso.

4.2.14. CASO 15

Paciente LHP, de 64 anos, sexo feminino, há 7 meses antes da primeira consulta, que ocorreu em julho de 2015, começou a apresentar dificuldade de reconhecer pessoas juntamente com risos imotivados, comportamento infantilizado e dificuldade progressiva de marcha, apresentado quedas. Com piora progressiva dos sintomas e dificuldade para deambular, 4 meses após já estava limitada a cadeira de rodas, com comprometimento também dos membros superiores. Após 1 mês começou a apresentar alucinações visuais complexas, sempre com a presença de um homem que a expulsava do quarto. Na primeira consulta já apresentava dificuldade de fala e disfagia. A paciente negava história familiar semelhante ou de outras doenças neurológicas. Ao exame, apresentava perda de força importante (grau 2 de 5) nos membros superiores e uma perda de força moderada (grau 3 de 5) nos membros inferiores, com atrofia muscular associada a fasciculações difusas. Os reflexos eram policinéticos de forma generalizada. Apresentava disartria e disfonia, mas sem outros comprometimentos de nervos cranianos. Não havia sintomas parkinsonianos ou comprometimento cerebelar. As sensibilidades superficial e profunda estavam preservadas. No MEEM pontuou 11 de 30. A ENMG confirmou a presença de DNM inferior. Feito o diagnóstico de ELA-DFT. A pesquisa da mutação C9ORF72 foi positiva. Tivemos a informação que a paciente foi a óbito em agosto de 2015.

4.2.15. CASO 16

Paciente MMP, de 53 anos, sexo feminino, apresentava na primeira avaliação, em julho de 2014, 1 ano de evolução com dificuldade de fala e de deglutição, com perda de peso e engasgos frequentes. Houve também fraqueza nas mãos e dificuldade progressiva para deambular. Apresentou comprometimento da escrita com palavras faltando sílabas. Ao exame, estava anártrica, apresentava diparesia facial com hipotrofia de língua com fasciculações, reflexo glabellar inesgotável, fraqueza discreta da musculatura cervical. Outros nervos cranianos sem alterações. Os reflexos profundos eram vivos globalmente, grau 3, porém os patelares eram policinéticos, grau 4. O reflexo cutâneo plantar era normal. À direita, havia clônus esgotável e o sinal de Hoffmann. Havia espasticidade leve nos membros inferiores. Sensibilidade superficial e profunda estavam preservadas. A ENMG confirmou DNM inferior. Feito diagnóstico de ELA e a pesquisa da mutação C9ORF72 foi positiva. Paciente evoluiu com piora progressiva e com necessidade de gastrostomia. Sua última consulta foi em julho de 2015. Não foi submetida à avaliação cognitiva. Após contato telefônico, família informou que a paciente foi a óbito em dezembro de 2015.

4.2.16. CASO 17

Paciente RDV, de 64 anos, sexo masculino, compareceu para consulta em dezembro de 2013, com queixa de que há cerca de 2 anos apresentou queda do pé direito, com dificuldade de marcha. Percebeu atrofia nas mãos na mesma época. Evoluiu com perda gradual da força nos membros superiores e inferiores. Cerca de 6 meses depois, já apresentava dificuldades para ficar de pé sem apoio e para deambular. As câibras eram frequentes. Nessa época não apresentava dificuldade para falar ou deglutir. Negava também comprometimento esfinteriano. Negava problemas familiares semelhantes ou outra doença neurológica na família. Ao exame, não apresentava comprometimento dos nervos cranianos, mas a força era reduzida nos membros superiores, principalmente nos músculos distais, sendo grau 2 em 5, e nos membros inferiores, sendo grau 4 em 5 nos músculos proximais e grau 1 em 5 nos músculos distais. Havia atrofia das mãos e do membro inferior direito. Os reflexos profundos eram normais e o reflexo cutâneo plantar em flexão bilateralmente. A sensibilidade estava preservada. O paciente era eumétrico, sem comprometimento do equilíbrio. Não havia parkinsonismo ou outros movimentos anormais. Fasciculações estavam presentes. Cerca de 4 meses após a primeira avaliação, já apresentava comprometimento da força muscular e atrofia importante dos 4 membros, mantendo principalmente o comprometimento para deambular e sem outras queixas. Foi submetido à ENMG que mostrou DNM inferior. Feito o diagnóstico de ELA. A pesquisa da mutação C9ORF72 foi positiva. Evoluiu, 8 meses após a avaliação inicial, com maior comprometimento da força nos membros inferiores, necessitando de apoio bilateral para deambular. A força nos membros superiores era estável e mantinha fala e deglutição preservadas. Negava comprometimento esfinteriano. Nunca apresentou queixa cognitiva. Sua última avaliação ambulatorial foi em agosto de 2014. O contato telefônico não foi possível.

5. DISCUSSÃO

Centenas de casos já foram descritos na literatura médica com a presença da mutação do gene C9ORF72. No entanto, em nossa revisão, relatamos os fenótipos de apenas 219 casos, pois apenas esses tinham as manifestações clínicas detalhadas de forma individualizada. Apesar da grande variabilidade fenotípica da mutação C9ORF72 (BECK et al., 2013), a maioria dos fenótipos descritos estão relacionados, de certa forma, com a DFTvc e com a ELA. Muitas vezes os indivíduos apresentam sintomas iniciais variáveis, que convergem para um quadro clínico final semelhante (HSIUNG et al., 2012). Com relação aos 17 casos que descrevemos, os diagnósticos seguem esse padrão, sendo mais frequentes a presença de ELA e de ELA-DFT, embora tenhamos descrito 3 casos raros. Descrevemos em nossa revisão 87 casos de DFTvc, 30 casos de ELA-DFT e 14 casos de ELA isolada. O diagnóstico de ELA ainda esteve associado à APPv^{nf} em 4 casos.

Conforme esperado, a DFTvc foi o principal fenótipo dentre os casos descritos na literatura. Dos 87 pacientes com DFTvc, 25 (28,7%) tinha história familiar de DFT, 8 (9%) tinha história familiar de ELA, 5 (5,7%) com história familiar de ELA-DFT e 4 (4,6%) com história familiar de DA. Ainda foram descritos 6 casos de DFT em que não foi especificada a forma clínica da doença.

A maioria dos pacientes descritos apresentavam sintomas típicos de DFTvc como apatia, desinibição, hipersexualidade, alterações do hábito alimentar, comprometimento da empatia e ausência de *insight*. No entanto, é bem frequente que os sintomas iniciais sejam de agitação psicomotora, ansiedade e comprometimento da função executiva associados ao comprometimento da memória, muitas vezes gerando confusão diagnóstica com a DA (MURRAY et al., 2011; MAHONEY et al., 2012).

São também muito comuns os sintomas psiquiátricos nos indivíduos com DFT com a mutação do gene C9ORF72. Muitos comportamentos anormais são decorrentes de crenças delirantes dos pacientes. Os delírios podem estar presentes entre 42% e 50% dos indivíduos com DFT com a mutação e podem preceder outras alterações comportamentais e cognitivas (SHINAGAWA et al., 2015). Porém os sintomas psicóticos podem ser tardios, sem história de doença psiquiátrica prévia e

sem outras alterações neurológicas. Uma coorte mostrou que a prevalência de alucinações (incluindo visuais e auditivas) em pacientes com a expansão do C9ORF72 foi 50%, enquanto que entre os não portadores da mutação foi de 5%. A mesma coorte mostrou que a prevalência de delírios foi de 25% nos indivíduos com a mutação, contra 18% dos não portadores (KERTESZ et al., 2013).

Dentre os 87 pacientes com DFTvc que revisamos, 2 pacientes com DFT apresentaram hipometabolismo cerebelar e cerebral posterior precoce no curso da doença e essa observação foi possível através do PET. Esses achados foram documentados por Suárez-Calvet et al. (2015) que demonstraram também que tais anormalidades estavam presentes apenas em indivíduos com a mutação C9ORF72, não ocorrendo na presença de outras mutações (LOY et al., 2014; SUÁREZ-CALVET et al., 2015). O hipometabolismo cerebelar e parietal posterior associados a um metabolismo frontal normal ou pouco comprometido também já foram descritos em portadores da mutação do gene C9ORF72 por outros autores (BOEVE et al., 2012; SAVICA et al., 2012).

Indivíduos com a mutação tipicamente apresentam atrofia cerebelar em comparação com pacientes com DFT sem a mutação. A atrofia associada à disfunção concomitante podem representar um marcador para a presença da expansão do gene C9ORF72 (GRAMAGLIA et al., 2014). No entanto, sinais e sintomas cerebelares clássicos, como ataxia e disartria não são muito frequentes. É mais comum que os pacientes acometidos apresentem alterações comportamentais e distúrbios psiquiátricos (GRAMAGLIA et al., 2014). Atrofia cerebelar com inclusões p62-positivas são achados bem determinados nos indivíduos com a mutação, mas a presença de hipometabolismo cerebelar nos pacientes com DFT é um achado que ainda precisa ser melhor estudado (SUÁREZ-CALVET et al., 2015).

Apesar de haver relato na literatura de que a DFTvc de progressão lenta (fenocópia da DFTvc) representaria cerca de 30% dos casos de DFTvc (KHAN et al., 2012), nossa revisão não corrobora esse dado. Nós encontramos relatos de 87 pacientes com DFT e apenas a descrição clínica de 4 pacientes com a fenocópia da DFTvc. Alguns autores acreditam que os sintomas não sejam causados por doença degenerativa visto que muitos indivíduos não apresentam declínio funcional ou comprometimento estrutural cerebral ao longo do tempo, porém a presença da mutação do C9ORF72 sugere que haja realmente uma degeneração lobar frontotemporal com inclusões de TDP-43 semelhantes às que ocorrem na DFTvc

(KHAN et al., 2012). Recentemente, um estudo mostrou que a 86% dos indivíduos com a fenocópia da DFTvc apresentava transtornos psiquiátricos ou psicológicos, contra 47% dos indivíduos com DFTvc (GOSSINK et al., 2016). Esse foi o primeiro estudo a explorar causas psiquiátricas e psicológicas nos indivíduos com síndrome de fenocópia. Porém o estudo não fez avaliação anatomopatológica e nem genética.

Em nossa revisão da literatura, dos 219 pacientes com a mutação do C9ORF72, descrevemos os sintomas de 14 pacientes com ELA e apenas 2 apresentaram início do quadro com sintomas bulbares. Houve também 1 caso de paralisia bulbar isolada. Não existe consenso na literatura quanto a presença da mutação e a forma de apresentação inicial da ELA. Existem relatos de que o início bulbar e o comprometimento cognitivo sejam mais frequentes em indivíduos com a mutação do C9ORF72 (DEJESUS-HERNANDEZ et al., 2011), porém esse achado não foi confirmado por Fratta et al. (2015). No entanto, pacientes com ELA de início bulbar e com a mutação tendem a ser mais jovens (FRATTA et al., 2015; MAJOUNIE, et al., 2012). A apresentação clínica (espinhal ou bulbar) dos pacientes com ELA com a mutação do C9ORF72 não se correlaciona com o número de repetições que apresentam (DOLS-ICARDO et al., 2014).

Conforme relatado na literatura, é muito mais frequente a associação de ELA com DFT do que a associação de ELA com as formas de APP na presença da mutação do gene C9ORF72 (SNOWDEN et al., 2013). E, de forma semelhante, em nosso trabalho encontramos a descrição dos sintomas de 30 pacientes com ELA-DFT, 3 pacientes com a associação de ELA com DFT e APPvnf e apenas 1 paciente com ELA associada à APPvnf. Dos 30 pacientes com ELA-DFT, 12 apresentavam sintomas psiquiátricos. Cinco deles apresentavam sintomas obsessivos-compulsivos, 4 apresentavam psicose e 3 apresentavam sintomas obsessivos-compulsivos associados à psicose. Já é bem determinado que a presença de psicose pode ser um marcador para a mutação C9ORF72 em paciente com ELA-DFT, visto que sua presença aumenta a chance de se encontrar a mutação em 15 vezes (SNOWDEN et al., 2012a). Sintomas parkinsonianos também estiveram presentes em 4 pacientes e ataxia em apenas 1 paciente. Sintomas cerebelares são considerados atípicos e mais raros. Porém a atrofia cerebelar vista na ressonância magnética e o hipometabolismo cerebelar já foram demonstrados na ELA-DFT (LASHLEY et al., 2014) da mesma forma como em pacientes com DFTvc (SUÁREZ-CALVET et al., 2015).

Dentre os casos de APP, foram relatados 6 casos na variante não fluente, 4 casos na variante semântica, APPvnf com e sem associação de ELA e 3 casos com a sobreposição de sintomas de APPvnf, DFT e ELA. Em pacientes com fenótipo de afasia, a presença da mutação C9ORF72 aumenta a chance do indivíduo desenvolver doença do neurônio motor (SNOWDEN et al., 2012a). Numa série de casos, 13% dos indivíduos apresentaram uma combinação de ELA com APP e sintomas comportamentais da DFTvc (HSIUNG et al., 2012). Nós observamos que é muito frequente o relato da presença de sintomas parkinsonianos nos pacientes descritos com APPvnf, diferente dos casos de APPvs, que apresentaram mais sintomas psiquiátricos. Dos 4 pacientes descritos com APPvs, 2 apresentaram sintomas de transtorno obsessivo-compulsivo e 1 apresentou sintomas psicóticos.

Dos 219 pacientes que analisamos da literatura, foram descritos apenas 2 pacientes assintomáticos. Ambos eram familiares de primeiro grau de portadores da expansão. Um deles, com 76 anos, irmão de um indivíduo com ELA, e outro, com 54 anos, irmão de um indivíduo com DFT. Embora não haja uma evidência definitiva sobre a manifestação clínica nas expansões intermediárias (entre 20 e algumas centenas), sabe-se que a penetrância varia com a idade (YING LIU, 2014). A penetrância é em torno de 60% por volta dos 50 anos e se aproxima de 100% após os 80 anos (SOUZA, 2015; OGAKI, 2012).

Características parkinsonianas são bem frequentes em indivíduos com a mutação do C9ORF72 (GASCA-SALAS et al., 2016; TAKADA et al., 2012). O parkinsonismo é decorrente da degeneração da substância nigra, que ocorre em torno de 30% dos indivíduos com ELA e DFT com a presença da expansão (MURRAY et al., 2011). Em nossa revisão dos casos da literatura, relatamos os sintomas de 4 pacientes com DP. Dois deles com DP precoce. Desses, um tinha história familiar de ELA, e o outro, de DFT e ELA. Os outros, apenas história familiar de DP ou demência que não foi especificada. Apesar de rara, a mutação do C9ORF72 pode estar relacionada com a DP típica e geralmente há história familiar de parkinsonismo, demência ou ELA (LESAGE et al., 2013). Dois desses pacientes com DP apresentavam distonia, que é característica clínica rara associada à mutação do C9ORF72 (TAKADA et al. 2012).

Parkinsonismo com distonia focal pode ser visto em formas parkinsonianas atípicas, mas é raramente observado em indivíduos com DFTvc (TAKADA et al. 2012). Na literatura, são bem menos frequentes a SCB e a síndrome PSP na

presença da mutação do gene C9ORF72 (GASCA-SALAS et al., 2016). E essa observação se repetiu em nossa revisão. Encontramos apenas 3 casos de PSP, 6 casos de SCB e 2 casos de AMS. Todos com história familiar de demência degenerativa, parkinsonismo ou ELA (GOLDMAN et al., 2014; LESAGE et al., 2013; SCHOTTLAENDER et al., 2015).

Foram descritos 4 pacientes com suspeita de DCL, sendo que em 2 deles havia sobreposição de sintomas entre DFT e DCL (MURRAY et al., 2011), e em outros 2, com parkinsonismo, psicose e exames de imagem sugestivos, mas sem confirmação anatomopatológica (SNOWDEN et al., 2012b). Não se sabe ainda se a DCL pode ocorrer devido a mutação do C9ORF72, mas deve-se dar atenção para alguns casos já descritos de DFT com fenótipo de DCL (SNOWDEN et al., 2012b).

Foi descrito apenas 1 caso com ataxia isolada com a mutação do C9ORF72. Este paciente fez parte de uma coorte de 209 pacientes com ataxia esporádica de início no adulto e apresentou forte história familiar de ELA. Apesar de ser comum o comprometimento cerebelar nos indivíduos com a expansão, ataxia cerebelar clinicamente manifesta é achado raro (FOGEL et al., 2012).

Outro fenótipo que raramente tem sido descrito na presença de mutação do C9ORF72 é o da DA. Descrevemos em nossa revisão os sintomas de 16 pacientes, sendo que 13 tinham história familiar de demência. Algumas vezes, há um comprometimento cognitivo do tipo amnésico precedendo a demência, o que favorece o diagnóstico da DA e torna o diagnóstico de DFT menos provável (MURRAY et al., 2011). A frequência da mutação do C9ORF72 esteve presente em menos de 1% (MURRAY et al., 2013; WOJTAS et al., 2012) de pacientes com DA de início tardio com confirmação anatomopatológica de DA. Apesar de baixa a frequência da mutação, ela tem grande importância visto a raridade da DA genética, ocorrendo apenas nos indivíduos com DA precoce, e a ausência de uma causa genética para a DA de início tardio (KOHLE et al., 2013).

Há descrição na literatura, em estudos europeus, de que a prevalência da mutação entre indivíduos com fenótipo Huntington-*like* (ou fenocópia da doença de Huntington), varia entre 1,95% e 5% (MOSS et al., 2014; KOUTSIS et al., 2015). Dos 219 pacientes que revisamos da literatura, descrevemos os sintomas de 13 pacientes com fenótipo Huntington-*like* e dentre eles, uma criança de 8 anos. A DH é uma doença genética neurodegenerativa autossômica dominante, caracterizada tipicamente por sintomas comportamentais, motores (tipicamente coreia) e

cognitivos. Mas também pode se apresentar com sintomas isolados, como parkinsonismo ou mesmo rigidez isolada, distonia, ataxia, ou sintomas psiquiátricos e comportamentais apenas. Um caso suspeito em que a expansão CAG do gene da *Huntingtina* (HTT) esteja ausente, é denominado de fenótipo Huntington-*like*. Nesses casos, um estudo mostrou que a pesquisa da mutação do C9ORF72 está indicada devido a prevalência de aproximadamente 2% (MOSS et al., 2014). Anteriormente a esse estudo, a maior prevalência entre os casos de fenótipo Huntington-*like* no hemisfério norte era da mutação da ataxia espinocerebelar 17, que era de 1,1% (MOSS et al., 2014). No entanto, no Brasil, a principal mutação entre os indivíduos com fenótipo Huntington-*like* é a da doença de Huntington-*like* tipo 2, que foi encontrada em 10% dos pacientes avaliados por Rodrigues et al. (2008), uma proporção maior que em outros estudos, provavelmente devido à proporção significativa de descendentes africanos em nosso país (46%) (RODRIGUES et al., 2008). Sintomas comportamentais semelhantes aos que ocorrem na DFT são muito frequentes, porém sintomas de comprometimento do neurônio motor inferior, como na ELA, aparentemente são raros (MOSS et al., 2014). Ainda não há relatos da frequência da mutação do C9ORF72 em pacientes com fenótipo Huntington-*like* no Brasil.

Os sintomas psicóticos (delírios e alucinações visuais e auditivas) podem estar presentes em torno de 50% dos indivíduos com DFT com a mutação do C9ORF72 (SHINAGAWA et al., 2015; KERTESZ et al., 2013). Numa coorte de 651 pacientes testados (com os diagnósticos DFTvc, APPvnf, APPvs, PSP, SCB), a expansão patogênica do C9ORF72 foi encontrada em 6%, num grupo em que a média de idade foi de 63 anos. Nesse grupo, a psicose foi sintoma inicial em 30% dos casos. Posteriormente, todos evoluíram para DFTvc (GALIMBERTI et al., 2013). Algumas vezes os sintomas psicóticos surgem juntamente com os sintomas comportamentais típicos da DFT, porém podem surgir de forma isolada, sem que haja sinais e sintomas neurológicos ou achados de neuroimagem (ARIGHI et al., 2012). Arighi et al. (2012) descreveram um paciente com alucinações visuais e auditivas e delírios místicos iniciados aos 44 anos e que não desenvolveu outros sintomas neurológicos após 7 anos de evolução. Tais observações chamam atenção para a importância da pesquisa da expansão do C9ORF72 na suspeita de uma DFT em pacientes com a psicose de início tardio (GALIMBERTI et al., 2013), mas que a

expansão também pode estar presente em indivíduos com sintomas psicóticos isolados (ARIGHI et al., 2012).

Foram descritos na literatura poucos casos em que a apresentação clínica dos pacientes com a mutação no gene C9ORF72 se deu na forma de esquizofrenia. Em nossa revisão, encontramos detalhes clínicos descritos sobre 2 pacientes em que a doença se manifestou dessa forma nas idades de 33 e 44 anos. Ambos apresentavam alucinações auditivas, uso abusivo de álcool e história familiar de demência e doenças psiquiátricas. Nenhum dos dois apresentava alterações específicas na neuroimagem. Não há, até o momento, nenhuma outra causa genética causando esquizofrenia (GALIMBERTI et al., 2014a). No entanto, um estudo recente (SOLJE et al., 2016) pesquisou pela presença das expansões no gene C9ORF72 em uma amostra de pacientes com psicose decorrente de doenças psiquiátricas, dentre elas a esquizofrenia, e não foram encontrados casos com a expansão patológica. Isso mostra que talvez mais estudos sejam necessários para se conhecer o real papel da mutação do gene C9ORF72 na esquizofrenia e em outros transtornos psicóticos.

Também já foram descritos casos em que a doença se iniciou imitando outras condições psiquiátricas, especialmente o transtorno bipolar (GALIMBERTI et al., 2014b; MEISLER et al., 2013). Descrevemos em nossa revisão os sintomas de um paciente com transtorno bipolar de início aos 25 anos com episódio maníaco e um de seus pais com transtorno bipolar iniciado aos 62 anos que evoluiu com sintomas de DFT aos 66 anos (MEISLER et al., 2013), sugerindo uma possível relação etiológica entre o transtorno bipolar e a DFT nos indivíduos com a mutação do C9ORF72. Galimberti et al. (2014b) também descreveram uma única paciente de 37 anos, com transtorno bipolar e a mutação do C9ORF72 numa coorte de 206 pacientes. A partir dos estudos de Meisler et al. (2013) e de Galimberti et al. (2014b) é possível observar que a mutação do C9ORF72 pode ser uma causa rara de transtorno bipolar, em torno de 0,5% a 1%. A descrição desses casos psiquiátricos amplia ainda mais o espectro de apresentação clínica dos portadores da expansão do C9ORF72 e sugere que, na presença de história familiar de doença neurodegenerativa ou doenças psiquiátricas, a análise genética de doenças psiquiátricas deva ser considerada.

Apesar de termos selecionado pacientes nos ambulatórios seguindo os critérios diagnósticos já descritos, muitos testes foram realizados de forma livre em

várias síndromes neurológicas devido ao andamento simultâneo de outros trabalhos em nosso serviço. A nossa amostra de pacientes com mutação no gene C9ORF72 conta com 2 pacientes com DFT (1 com DFTvc e 1 com APPvnf, que posteriormente evoluiu com DNM associada), 1 paciente com esquizofrenia, cuja hipótese diagnóstica inicial, dentre outras, foi DFTvc, 3 pacientes com ELA-DFT e 11 pacientes com DNM (1 com esclerose lateral primária e 10 com ELA). Uma de nossas pacientes (caso 2) foi considerada como tendo a mutação por apresentar um quadro clínico típico (APPvnf associada à ELA) sendo irmã de uma paciente (caso 1) com a mutação documentada. Dos 10 pacientes com ELA, 7 pacientes apresentaram início espinal e apenas 3 pacientes apresentaram ELA com início bulbar. Esse achado é semelhante ao encontrado por Cooper-Knock et al. (2012) e por Boeve et al. (2012) que encontraram respectivamente 31% e 25% de ELA bulbar, embora outros autores já tenham mostrado que os casos de início bulbar predominam na presença da mutação (ROHRER et al. 2015). Um dos pacientes com ELA bulbar (caso 13) fazia tratamento para transtorno bipolar, diagnosticado há cerca de 30 anos. Conforme já descrito, a mutação pode ser causa rara de transtorno bipolar (GALIMBERTI et al., 2014b; MEISLER et al., 2013). Existe descrição de transtorno bipolar evoluindo para DFT (MEISLER et al., 2013), porém a presença de transtorno bipolar associado à ELA num indivíduo com a mutação do C9ORF72 é achado inédito. A associação ELA-DFT foi encontrada em 3 pacientes, sendo que 2 apresentaram sintomas psicóticos. Apenas 1 paciente com a mutação apresentou quadro clínico inicial de APPvnf e acabou desenvolvendo DNM, sendo finalmente diagnosticado com a associação APPvnf-ELA (caso 2). As formas com comprometimento de linguagem são raras na presença da mutação. Alguns estudos não encontraram nenhum paciente com comprometimento de linguagem (BOEVE et al., 2012; SNOWDEN et al., 2013). Hsiung et al. (2012) descreveram apenas um paciente que, inicialmente, também apresentou essa associação de fenótipos. Descrevemos também um paciente com esquizofrenia (caso 5), com sintomas iniciados aos 58 anos e importante história familiar de ELA. Sabemos que, apesar de ser um achado raro, existem casos descritos de esquizofrenia com a mutação C9ORF72 (GALIMBERTI et al., 2014a). E os sintomas psicóticos também podem ser precoces nos pacientes com DFTvc (GALIMBERTI et al., 2013) que iniciam os sintomas como uma psicose de início tardio. Também relatamos um paciente com

DFTvc (caso 3), mas que por apresentar leve comprometimento de memória com atrofia hipocampal bilateral na RNM, um diferencial com DA foi possível.

A esclerose lateral primária (ELP) e atrofia muscular espinhal (AME) são fenótipos bem mais raros. Van Rheenen et al. (2012) estudaram a presença da mutação C9ORF72 num grupo de pacientes com doença do neurônio motor encontrando apenas 4 pacientes (1,6% de um total de 246) com AME e 1 paciente (0,9% de um total de 110) com ELP. Aqui, nós descrevemos uma paciente (caso 1) com história familiar de ELA e de APPvnf, que abriu o quadro com paraparesia espástica e após cerca de 3 anos começou a apresentar comprometimento dos membros superiores e disfagia, evoluindo com o diagnóstico de ELP. No entanto, o único caso com ELP descrito por Van Rheenen et al. (2012) apresentou sintomas progressivos nos membros superiores e nos membros inferiores simultaneamente, diferente do nosso caso. Essa descrição fenotípica de paraparesia espástica com a mutação do C9ORF72 também é inédita. Alguns estudos já tentaram demonstrar a presença da mutação em pacientes com paraplegia espástica hereditária (NIELSEN et al., 2014; HÜBERS et al., 2014), porém sem a descrição de casos positivos até o momento.

6. CONCLUSÃO

A descoberta da mutação do gene C9ORF72 foi de grande importância para melhorarmos o nosso entendimento das doenças degenerativas a ele associadas, principalmente a ELA e a DFT. Pode-se observar que a variabilidade de apresentação clínica inicial dos indivíduos com a mutação é extensa. Porém ainda não se sabe o que faz com que o indivíduo manifeste um ou outro fenótipo. A pesquisa da mutação deve ser considerada em todo caso de ELA, DFT, principalmente na presença dessas doenças num mesmo indivíduo e caso haja história familiar dessas ou de outras doenças degenerativas. Saber o real tamanho da expansão que causa a doença e a penetrância do gene é fundamental para aconselhamento genético das famílias acometidas.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBATE, C. et al. Phenotypic variability associated with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: a sporadic case of frontotemporal lobar degeneration with prodromal hyposmia and predominant semantic deficits. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 40, n. 4, p. 849-855, 2014.

ADELI, A. et al. The GGGGCC repeat expansion in C9ORF72 in a case with discordant clinical and FDG-PET findings. **Neurocase**, v. 20, p. 110-120, 2013.

ARIGHI, A. et al. Early onset behavioral variant frontotemporal dementia due to the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: psychiatric clinical presentations. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 31, p. 447-452, 2012.

ARMSTRONG, M. J. et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. **Neurology**, v. 80, p. 496-503, 2013.

ASH, S. et al. Non-fluent speech in frontotemporal lobar degeneration. **Journal of Neurolinguistics**, v. 22, p. 370-383, 2009.

BAK, T. H. Overlap syndromes. In: HODGES, J. R. **Frontotemporal Dementia Syndromes**. New York: Cambridge University Press, 2007. p. 80-101.

BECK, J. et al. Large C9ORF72 hexanucleotide repeat expansions are seen in multiple neurodegenerative syndromes and are more frequent than expected in the UK population. **The American Journal of Human Genetics**, v. 92, n. 3, p. 345-353, 2013.

BIENIEK, K. F. et al. Expanded C9ORF72 hexanucleotide repeat in depressive pseudodementia. **JAMA Neurology**, v. 71, n. 6, p. 775-781, 2014.

BOEVE, B. F. et al. Characterization of frontotemporal dementia and/or amyotrophic lateral sclerosis associated with the GGGGCC repeat expansion in C9ORF72. **Brain**, v. 135, p. 765-783, 2012.

BOZEAT, S. et al. Which neuropsychiatric and behavioural features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 69, p. 178-186, 2000.

BROOKS, B. R. et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. **Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders**, v. 1, p. 293-299, 2000.

CAIXETA, L. Demência frontotemporal subdiagnosticada. Correspondência. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 63, p. 186, 2005.

CALVO, A. et al. Amyotrophic lateral sclerosis/frontotemporal dementia with predominant manifestations of obsessive-compulsive disorder associated to GGGGCC expansion of the C9ORF72 gene. **Journal of Neurology**, v. 259, p. 2723-2725, 2012.

CERAMI, C. et al. Frontotemporal lobar degeneration: current knowledge and future challenges. **Journal of Neurology**, v. 259, p. 2278-2286, 2012.

CHIÒ, A. et al. Clinical characteristics of patients with familial amyotrophic lateral sclerosis carrying the pathogenic GGGGCC hexanucleotide repeat expansion of C9ORF72. **Brain**, v. 135, p. 784-793, 2012.

CLAASEN, D. O. et al. Frontotemporal dementia mimicking dementia with Lewy bodies. **Cognitive and Behavioral Neurology**, v. 21, p. 157e63, 2008.

CLEVELAND, D. W.; ROTHSTEIN, J. D. From Charcot to Lou Gherig: deciphering selective motor neuron death in ALS. **Nature Reviews**, v. 2, p. 806-819, 2001.

COOPER-KNOCK, J. et al. Clinico-pathological features in amyotrophic lateral sclerosis with expansions in C9ORF72. **Brain**, v. 135, p. 751-764, 2012.

DAVIES, R. R. et al. Progression in frontotemporal dementia: identifying a benign behavioral variant by magnetic resonance imaging. **Archives of Neurology**, v. 63, p. 1627-1631, 2006.

DEJESUS-HERNANDEZ, M. et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. **Neuron**, v. 72, n. 2, p. 245-256, oct. 2011.

DOLS-ICARDO, O. et al. Characterization of the repeat expansion size in C9ORF72 in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. **Human Molecular Genetics**, v. 23, p. 749-754, 2014.

FERRARI, R. et al. A familial frontotemporal dementia associated with C9ORF72 repeat expansion and dysplastic gangliocytoma. **Neurobiology of Aging**, v. 35, p. 444.e11-444.e14, 2014.

FLORIS, G. et al. Bipolar affective disorder preceding frontotemporal dementia in a patient with C9ORF72 mutation: is there a genetic link between these two disorders? **Journal of Neurology**, v. 260, p. 1155-1157, 2013.

FLORIS, G. et al. Frontotemporal dementia with psychosis, parkinsonism, visuospatial dysfunction, upper motor neuron involvement associated to expansion of C9ORF72: a peculiar phenotype? **Journal of Neurology**, v. 259, n. 8, p. 1749-1751, 2012.

FOGEL, B. L. et al. C9ORF72 expansion is not a significant cause of sporadic spinocerebellar ataxia. **Movement Disorders**, v. 27, n. 14, p. 1835-1836, 2012.

FORMAN, M. S. et al. Frontotemporal dementia: clinicopathological correlations. **Annals of Neurology**, v. 59, p. 952-962, 2006.

FRATTA, P. et al. Screening a UK amyotrophic lateral sclerosis cohort provides evidence of multiple origins of the C9ORF72 expansion. **Neurobiology of Aging**, v. 36, n. 1, p. 546.e1-546.e7, 2015.

GALIMBERTI, D. et al. Autosomal dominant frontotemporal lobar degeneration due to the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: late-onset psychotic clinical presentation. **Biological Psychiatry**, v. 74, n. 5, p. 384-391, 2013.

GALIMBERTI, D. et al. The C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion is a rare cause of schizophrenia. **Neurobiology of Aging**, v. 35, p. 1214.e7-1214.e10, 2014a.

GALIMBERTI, D. et al. C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion as a rare cause of bipolar disorder. **Bipolar Disorders**, v. 16, p. 448-449, 2014b.

GASCA-SALAS, C. et al. Characterization of movement disorder phenomenology in genetically proven, familial frontotemporal lobar degeneration: a systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE** 11(4): e0153852. doi:10.1371/journal.pone.0153852.

GEEVASINGA, M. et al. C9ORF72 familial motor neuron disease-frontotemporal dementia associated with lung adenocarcinoma and anti-Ma2/Ta antibodies: a chance association? **European Journal of Neurology**, v. 21, p. e31-e33, 2014.

GOLDMAN, J. S. et al. Multiple system atrophy and amyotrophic lateral sclerosis in a family with hexanucleotide repeat expansions in C9ORF72. **JAMA Neurology**, v. 71, p. 771-774, 2014.

GÓMES-TORTOSA, E. et al. Familial benign frontotemporal deterioration with C9ORF72 hexanucleotide expansion. **Alzheimer's and Dementia**, v. 10, p. S284-S289, 2014.

GORNO-TEMPINI, M. et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. **Annals of Neurology**, v. 55, p. 335-346, 2004.

GORNO-TEMPINI, M. L. et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. **Neurology**, v. 76, p. 1006-1014, 2011.

GOSSINK, F. T. et al. Psychiatric diagnoses underlying the phenocopy syndrome of behavioural variant frontotemporal dementia. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 87, p. 64-68, 2016.

GRAMAGLIA, C. et al. Early onset frontotemporal dementia with psychiatric presentation due to the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: a case report. **BMC Neurology**, v. 14, p. 228-232, 2014.

HARMS, M. et al. and the NIA-LOAD/NCRAD Family Study Consortium. C9ORF72 hexanucleotide repeat expansions in clinical Alzheimer disease. **JAMA Neurology**, v. 70, p. 736-741, 2013.

HEATHER, S. et al. Clinical and pathological features of amyotrophic lateral sclerosis caused by mutation in the C9ORF72 gene on chromosome 9p. **Acta Neuropathologica**, v. 123, p. 409-417. 2012.

HOBSON, E. V.; McDERMOTT, C. J. Supportive and symptomatic management of amyotrophic lateral sclerosis. **Nature Reviews Neurology**, v. 12, p. 526-538, 2016.

HODGES, J. R.; PATTERSON, K. Semantic Dementia: a unique clinicopathological syndrome. **Lancet Neurology**, v. 6, p. 1004-1014, 2007.

HORNBERGER, M. et al. Can progressive and non-progressive behavioral variant frontotemporal dementia be distinguished at presentation. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 80, p. 591-593, 2009.

HOSLER, B. A. et al. Linkage of familial amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia to chromosome 9q21-q22. **JAMA**, v. 284, p. 1664-1669, 2000.

HSIUNG, G. Y.R. et al. Clinical and pathological features of familial frontotemporal dementia caused by C9ORF72 mutation on chromosome 9p. **Brain**, v. 135, p. 709–722, 2012.

HÜBERS, A. et al. Polymerase chain reaction and Southern blot-based analysis of the C9ORF72 hexanucleotide repeat in different motor neuron diseases. **Neurobiology of Aging**, v. 35, p. 1214.e1-1214.e6, 2014.

JONHSON, J. K. et al. Frontotemporal lobar degeneration: demographic characteristics of 353 patient. **Archives of Neurology**, v. 62, p. 925-930, 2005.

JOSEPHS, K. A. et al. Clinicopathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech. **Brain**, v. 129, p. 1385-1398, 2006.

KARAGEORGIU, E.; MILLER, B. Frontotemporal lobar degeneration: a clinical approach. **Seminars in Neurology**, v. 34, p. 189-201, 2014.

KERTESZ, A. et al. Psychosis and hallucinations in FTD with C9ORF72 mutation: a detailed clinical cohort. **Cognitive and Behavioral Neurology**, v. 26, n. 3, p. 146-154, 2013.

KIERNAN, M. C. et al. Amyotrophic lateral sclerosis. **The Lancet**, v. 377, p. 942-955, 2011.

KHAN, B. K. et al. Atypical, slowly progressive behavioural variant frontotemporal dementia associated with C9ORF72 hexanucleotide expansion. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 83, n. 4, p. 358–364, 2012.

KIPPS, C. M.; HODJES, J. R.; HORNBERGER, M. Nonprogressive behavioural frontotemporal dementia: recent developments and clinical implications of the 'bvFTD phenocopy syndrome'. **Current Opinion in Neurology**, v. 23, p. 628-632, 2010.

KIPPS, C. M., KNIBB, J.A.; HODGES, J. R. Clinical presentations of frontotemporal dementia. In: HODGES, J. R. **Frontotemporal Dementia Syndromes**. New York: Cambridge University Press, 2007. p. 38-79.

KNOPMAN, D.S.; ROBERTS, R. O. Estimating the number of persons with frontotemporal lobar degeneration in the US population. **Journal of Molecular Neuroscience**, v. 445, p. 330-335, 2011.

KOHLI, M. A. et al. Repeat expansions in the C9ORF72 gene contribute to Alzheimer disease in Caucasians. **Neurobiology of aging**, v. 34, n. 5, p. 1519.e5-1519.e12, 2013.

KOSTIC, V. S. et al. C9ORF72 expansion as a possible genetic cause of Huntington disease phenocopy syndrome. **Journal of neurology**, v. 261, p. 1917-1921, 2014.

KOUTSIS, G. et al. C9ORF72 hexanucleotide repeat expansions are a frequent cause of Huntington disease phenocopies in the Greek population. **Neurobiology of Aging**, v. 36, n. 1, p. 547.e13-547.e16.

LASHLEY, T. et al. A pathogenic progranulin mutation and C9ORF72 repeat expansion in a family with frontotemporal dementia. **Neuropathology and Applied Neurobiology**, v. 40, n. 4, p. 502-513, 2014.

LATTANTE, S. et al. Contribution of major amyotrophic lateral sclerosis genes to the etiology of sporadic disease. **Neurology**, v. 79, p. 66-72, 2012.

LESAGE, S. et al. C9ORF72 repeat expansions are a rare genetic cause of parkinsonism. **Brain**, v. 136, p. 385–391, 2013.

LINDQUIST, S. G. et al. Corticobasal and ataxia syndromes widen the spectrum of C9ORF72 hexanucleotide expansion disease. **Clinical Genetics**, v. 83, n. 3, p. 279-283, 2013.

LIU, Y. et al. C9ORF72 Mutations in neurodegenerative diseases. **Molecular Neurobiology**, v. 49, p. 386-398, 2014.

LIU, Y. et al. The clinical and pathological phenotypes of frontotemporal dementia with C9ORF72 mutations. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 335, p. 26-35, 2013.

LOY, C. T. et al. Genetics of dementia. **The Lancet**, v. 383, p. 828-840, 2014.

MAHONEY, C. J. et al. Frontotemporal dementia with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: clinical, neuroanatomical and neuropathological features. **Brain**, v. 135, p. 736–750, 2012.

MAJOUNIE, E. et al. Frequency of the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a cross-sectional study. **Lancet Neurology**, v. 11, p. 323-30, 2012.

MEISLER, M. H. et al. C9ORF72 expansion in a family with bipolar disorder. **Bipolar Disorders**, v. 15, p. 326-332, 2013.

MIZIELINSKA, S; ISAACS, A. M. C9ORF72 amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: gain or loss of function? **Current Opinion in Neurology**, v. 27, p. 515-523, 2014.

MOSS, D. J. H. et al. C9ORF72 expansions are the most common genetic cause of Huntington. **Neurology**, v. 82, p. 292-299, 2014.

MURRAY, M. E. et al. Clinical and neuropathologic heterogeneity of c9FTD/ALS associated with hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72. **Acta Neuropathologica**, v. 122, n. 6, p. 673-690, 2011.

MURRAY, M. E. et al. Progressive amnesic dementia, hippocampal sclerosis, and mutation in C9ORF72. **Acta Neuropathologica**, v. 126, n. 4, p. 545-554, 2013.

NEARY, D. et al. Dementia of frontal lobe type. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 51, p. 353-61, 1988.

NIELSEN, T. T. et al. Hereditary spastic paraplegia is not associated with C9ORF72 repeat expansions in a Danish cohort, **Spinal Cord**, v. 52, p. 77-79, 2014.

OGAKI, K. et al. Analysis of C9ORF72 repeat expansion in 563 Japanese patients with amyotrophic lateral sclerosis. **Neurobiology of Aging**, v. 33, p. 2527.e11-2527.e16, 2012.

OLIVEIRA, A. S. B.; PEREIRA, R. D. B. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS): Three letters that change the people's life. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 67, p. 750-782, 2009.

PALERMO, S.; LIMA, J. M. B.; ALVARENGA, R. P. Epidemiologia da Esclerose Lateral Amiotrófica - Europa/América do Norte/América do Sul/Ásia. Discrepâncias e similaridades. Revisão sistemática da literatura. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 45, p. 5-10, 2009.

PEELLE, J. E. et al. Sentence comprehension and voxel-based morphometry in progressive nonfluent aphasia, semantic dementia, and nonaphasic frontotemporal dementia. **Journal of Neurolinguistics**, v. 21, p. 418-432, 2008.

PEREIRA, R. D. B. Epidemiologia: ELA no mundo. **Revista Neurociências**, v. 14, p. 9-13, 2006.

PIJNEBURG, Y. A. et al. Initial complaints in frontotemporal lobar degeneration. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, v. 17, p. 302-306, 2004.

PRADO, L. G. R. et al. C9ORF72 and the FTD-ALS spectrum: a systematic review of neuroimaging studies. **Dementia and Neuropsychologia**, v. 9, p. 413-421, 2015.

RASCOVSKY, K. et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. **Brain**, v. 134, p. 2456-77, 2011.

RENTON, A. E. et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. **Neuron**, v. 72, n. 2, p. 257-268, oct. 2011.

RESPONDEK, G. et al. Accuracy of the National Institute for Neurological Disorders and Stroke/Society for Progressive Supranuclear Palsy and neuroprotection and natural history in Parkinson plus syndromes criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy. **Movement Disorders**, v. 28, p. 504-509, 2013.

RODRIGUES, G. G. R. et al. Huntington's Disease-Like 2 in Brazil - Report of 4 patients. **Movement Disorders**, v. 23, n. 15, p. 2244-2247, 2008.

ROLLINSON, S. et al. Analysis of the hexanucleotide repeat in C9ORF72 in Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, v. 33, p. 1846e5-1846e6, 2012.

ROHRER, J. D. et al. C9ORF72 expansions in frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. **Lancet Neurology**, v. 14, p. 291-301, 2015.

ROSEN, H. J. et al. Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. **Neurology**, v. 58, p. 198–208, 2002.

SAINT-AUBERT, L. et al. A case of logopenic primary progressive aphasia with C9ORF72 expansion and cortical florbetapir binding. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 42, p. 413-420, 2014.

SAVICA, R. et al. Characterization of a family with c9FTD/ALS associated with the GGGGCC repeat expansion in C9ORF72. **Archives of Neurology**, v. 69, p. 1164-1169, 2012.

SCHOTTLAENDER, L. V. et al. The analysis of C9ORF72 repeat expansions in a large series of clinically and pathologically diagnosed cases with atypical parkinsonism. **Neurobiology of Aging**, v. 36, n. 2, p. 1221.e1-1221.e6, 2015.

SHINAGAWA, S. et al. Clinicopathological study of patients with C9ORF72-associated frontotemporal dementia presenting with delusions. **Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology**, v. 28, n. 2, p. 99-107, 2015.

SIMÓN-SÁNCHEZ, J. et al. The clinical and pathological phenotype of C9ORF72 hexanucleotide repeat expansions. **Brain**, v. 135, n. 3, p. 723-735, 2012.

SNOWDEN, J. S. et al. Distinct behavioural profiles in frontotemporal dementia and semantic dementia. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 70, p. 323-332, 2001.

SNOWDEN, J. S.; NEARY, D.; MANN D. M. A. Frontotemporal dementia. **The British Journal of Psychiatry**, v. 180, p. 140-143, 2002.

SNOWDEN, J. S. et al. Distinct clinical and pathological characteristics of frontotemporal with C9ORF72 mutations. **Brain**, v. 135, p. 693–708, 2012a.

SNOWDEN, J. S. et al. Psychosis, C9ORF72 and dementia with Lewy bodies. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 83, n. 10, p. 1031-1032, 2012b.

SNOWDEN, J. S. et al. Frontotemporal dementia with amyotrophic lateral sclerosis: a clinical comparison of patients with and without repeat expansions in C9ORF72. **Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration**, v. 14, p. 172-176, 2013.

SOLJE, E. et al. The phenotype of the C9ORF72 expansion carriers according to revised criteria for bvFTD. **PLoS ONE** 10(7): e0131817. doi: 10.1371/journal.pone.0131817, 2015.

SOLJE, E. et al. The C9ORF72 expansion sizes in patients with psychosis: a population-based study on the Northern Finland Birth Cohort 1966. **Psychiatric Genetics**, v. 26, p. 92-94, 2016.

SOMMERLAND, A. et al. Neurodegenerative disorder masquerading as psychosis in a forensic psychiatry setting. **BMJ Case Reports**, Jun. 2014. Disponível em: <<http://casereports.bmj.com/content/2014/bcr-2013-203458.abstract>>. Acesso em: 22 mai 2016.

SOUZA, P. V. S.; PINTO, W. B. V. R.; OLIVEIRA, A. S. B. C9ORF72-related disorders: expanding the clinical and genetic spectrum of neurodegenerative diseases. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 73, p. 246-256, 2015.

SREEDHARAN, J; BROWN Jr; R. H. Amyotrophic lateral sclerosis: problems and prospects. **Annals of neurology**, v. 74, p. 309-316, 2013.

SUÁREZ-CALVET, M. et al. Early cerebellar hypometabolism in patients with frontotemporal dementia carrying the C9ORF72 expansion. **Alzheimer Disease and Associated Disorders**, v. 29, n. 4, p. 353-356, 2015.

TAKADA, L. T. et al. Frontotemporal Dementia in a Brazilian Kindred With the C9ORF72 Mutation. **Archives of Neurology**, v. 69, n. 9, p. 1149-1153, 2012.

THOMPSON, S. A.; PATTERSON, K.; HODGES, J. R. Left/right asymmetry of atrophy in semantic dementia: behavioral-cognitive implications. **Neurology**, v. 61, p. 1196-1203, 2003.

VAN BLITTERSWIJK, M. et al. C9ORF72 repeat expansions in cases with previously identified pathogenic mutations. **Neurology**, v. 81, p. 1332-1341, 2013.

VAN DER ZEE, J.; SLEEGERS, K.; VAN BROECKHOVEN, C. Invited article: the Alzheimer disease frontotemporal lobar degeneration spectrum. **Neurology**, v. 71, p. 1191-1197, 2008.

VAN RHEENEN, W. et al. Hexanucleotide repeat expansions in C9ORF72 in the spectrum of motor neuron diseases. **Neurology**, v. 79, p. 878-882, 2012.

WALDÖ, M. L. et al. Frontotemporal dementia with a C9ORF72 expansion in a Swedish family: clinical and neuropathological characteristics. **American Journal of Neurodegenerative Disease**, v. 2, n. 4, p. 276-286, 2013.

WALLON, D. et al. Definite behavioral variant of frontotemporal dementia with C9ORF72 expansions despite positive Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers. **Journal of Alzheimer disease**, v. 32, p. 19-22, 2012.

WOJTAS, A. et al. C9ORF72 repeat expansions and other FTD gene mutations in a clinical AD patient series from Mayo Clinic. **American Journal of Neurodegenerative Disease**, v. 1, n. 1, p. 107-118, 2012.

Xi, Z. et al. Investigation of C9ORF72 in 4 neurodegenerative disorders. **Archives of Neurology**, v. 69, p. 1583–1590, 2012.

LIU, Y. et al. C9ORF72 Mutations in Neurodegenerative Diseases. **Molecular Neurobiology**, v. 49, p. 386-398, 2014.

YOSHIDA, S. et al. Follow-up study on amyotrophic lateral sclerosis in Rochester, Minn., 1925 through 1984. **Neuroepidemiology**, v. 5, p. 61-70, 1986.

ANEXOS

ANEXO A - Critérios diagnósticos de Esclerose Lateral Amiotrófica segundo os critérios El Escorial revisados (BROOKS et al., 2000).

O diagnóstico de ELA requer:

A - A presença de :

- A.1. Evidência de degeneração do neurônio motor inferior (NMI) por exame clínico, eletrofisiológico ou neuropatológico,
- A.2. Evidência de degeneração do neurônio motor superior (NMS) por exame clínico, e
- A.3. Disseminação progressiva dos sinais ou sintomas numa mesma região ou de uma região para outras regiões, como determinado pela história ou exame clínico.

Associado a:

B - A ausência de:

- B.1. Evidência eletrofisiológica ou patológica de outra doença que possa explicar os sinais de degeneração de NMI e/ou NMS, e
- B.2. Evidência de neuroimagem de outra doença que possa explicar os sinais clínicos e eletrofisiológicos observados.

ELA clinicamente definida: evidência de comprometimento de NMS e NMI na região bulbar e em pelo menos 2 regiões espinhais (cervical, torácica ou lombossacra) ou evidência de comprometimento de NMS e NMI em três regiões espinhais.

ELA clinicamente provável: evidência clínica de comprometimento de NMS e NMI em pelo menos duas regiões com sinais de comprometimento de NMS necessariamente rostral (acima), dos sinais de NMI.

ANEXO B - Critérios diagnósticos da Demência Frontotemporal segundo os critérios revisados para a variante comportamental (RASCOVSKY et al., 2011).

I - Doença Neurodegenerativa:

O seguinte sintoma deve estar presente para cumprir os critérios para DFTvc:

Deterioração progressiva do comportamento e/ou cognição a partir da observação ou da história (fornecida por um informante experiente).

II - DFTvc possível:

Três dos seguintes sintomas comportamentais/cognitivos (A-F) devem estar presentes para preencher os critérios. A apuração requer que os sintomas sejam persistentes ou recorrentes, ao invés de eventos únicos ou raros.

A. Desinibição comportamental precoce - nos primeiros 3 anos (um dos seguintes sintomas [A.1-A.3] deve estar presente):

A.1. Comportamento social inapropriado;

A.2. Perda das maneiras ou decoro;

A.3. Ações impulsivas, precipitadas ou descuidadas.

B. Apatia ou inércia precoce (um dos seguintes sintomas [B.1-B.2] deve estar presente):

B.1. Apatia;

B.2. Inércia.

C. Perda precoce da simpatia ou empatia (um dos seguintes sintomas [C.1-C.2] deve estar presente):

C.1. Resposta diminuída às necessidades e sentimentos de outras pessoas;

C.2. Interesse social, inter-relação ou cordialidade pessoal diminuídos;

D. Comportamento perseverante, estereotipado ou compulsivo / ritualístico (um dos seguintes sintomas [D.1-D.3] deve estar presente):

D.1. Movimentos repetitivos simples;

D.2. Comportamentos complexos, compulsivos ou ritualísticos;

D.3. Estereotipia da fala.

E. Hiperoralidade e alterações dietéticas (um dos seguintes sintomas [E.1-E.3] deve estar presente):

E.1. Preferências alimentares alteradas;

E.2. Compulsão alimentar, aumento do consumo de álcool ou cigarros;

E.3. Exploração oral ou consumo de objetos não comestíveis.

F. Perfil neuropsicológico: disfunção executiva com relativa preservação da memória e das funções visuoespaciais (todos os sintomas [F.1-F.3] devem estar presentes):

F.1. Disfunção executiva;

F.2. Relativa preservação da memória episódica;

F.3. Relativa preservação das habilidades visuoespaciais.

III - DFTvc provável:

Todos os seguintes sintomas (A-C) devem estar presentes para preencher os critérios.

A. Preencher os critérios para DFTvc possível;

B. Exibir declínio funcional significativo (por relato do cuidador ou pelo CDR ou por questionário de atividades funcionais);

C. Imagem consistente com DFTvc (um dos seguintes [C.1-C.2] deve estar presentes)

C.1. Atrofia temporal anterior e/ou frontal (RNM ou TC)

C.2. Hipoperfusão (SPECT) ou hipometabolismo (PET) temporal anterior e/ou frontal.

IV. DFTvc com patologia DLFT definida:

Critérios A e B ou C devem estar presentes para fechar o critério.

Fechar os critérios para DFTvc possível ou provável;

Evidência histopatológica de DLFT na biópsia ou necrópsia;

Presença de mutação patogênica conhecida.

V. Critérios de exclusão de DFTvc:

Critérios A e B devem ser respondidos negativamente para qualquer diagnóstico DFTvc. Critério C pode ser positivo para DFTvc possível, mas deve ser negativo para DFTvc provável.

Padrão de déficits é melhor explicado por outra doença não-degenerativa do sistema nervoso;

Distúrbio comportamental é melhor explicado por um diagnóstico psiquiátrico;

Biomarcadores sugerem fortemente Doença de Alzheimer ou outra doença neurodegenerativa.

ANEXO C - Critérios de inclusão e exclusão para o diagnóstico de Afasia Progressiva Primária (APP) (GORNO-TEMPINI et al., 2011).

INCLUSÃO: CRITÉRIOS 1 - 3 DEVEM ESTAR PRESENTES.

1. Característica clínica mais importante é a dificuldade com a linguagem;
2. O déficit de linguagem é a principal causa de comprometimento das atividades da vida diária;
3. Afasia deve ser o déficit mais proeminente nas fases iniciais da doença.

EXCLUSÃO: CRITÉRIOS 1 - 4 DEVEM ESTAR AUSENTES PARA O DIAGNÓSTICO DE AFASIA PROGRESSIVA PRIMÁRIA.

1. Padrão de déficits é melhor explicado por outra doença;
2. O distúrbio cognitivo é melhor explicado por um diagnóstico psiquiátrico;
3. Comprometimento inicial importante da memória episódica, memória visual e visuopercepção;
4. Alterações de comportamento inicial importante.

ANEXO D - Critérios diagnósticos para APP variante não fluente/agramática (GORNO-TEMPINI et al., 2011).

I. DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE APP VARIANTE NÃO FLUENTE/AGRAMÁTICA.

Pelo menos uma das características principais devem estar presentes:

1. Agramatismo na produção da linguagem;
2. Discurso pausado e esforçado, com sons inconsistentes, erros e distorções (apraxia da fala).

Pelo menos 2 das 3 características seguintes devem estar presentes:

1. Comprometimento da compreensão de sentenças sintaticamente complexas;
2. Compreensão de palavras isoladas preservada;
3. Reconhecimento de objetos é preservado.

II. SUPORTE DE IMAGEM PARA O DIAGNÓSTICO DE APP VARIANTE NÃO FLUENTE/AGRAMÁTICA.

Ambos os critérios seguintes devem estar presentes:

1. Diagnóstico clínico de APP variante não fluente/agramática;
2. Imagem deve mostrar um ou mais dos seguintes resultados:
 - a) Atrofia predominante fronto-insular posterior à esquerda na ressonância magnética ou
 - b) Hipoperfusão no SPECT ou hipometabolismo no PET predominante fronto-insular posterior à esquerda.

III. APP VARIANTE NÃO FLUENTE/AGRAMÁTICA COM PATOLOGIA DEFINIDA.

Diagnóstico clínico (critério 1 abaixo) e o critério 2 ou 3 devem estar presente:

1. Diagnóstico clínico de APP variante não fluente/agramática;
2. Evidência histopatológica de patologia neurodegenerativa específica (p. ex. DLFT-tau, DLFT-TDP, DA, outra);
3. Presença de mutação patogênica conhecida.

ANEXO E - Critérios diagnósticos para APP variante semântica (GORNO-TEMPINI et al., 2011).

I. DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE APP VARIANTE SEMÂNTICA.

Ambas as características principais devem estar presentes:

1. Nomeação prejudicada;
2. Compreensão de palavras isoladas é comprometida.

Pelo menos 3 das seguintes características devem estar presentes:

1. Comprometimento no reconhecimento de objetos, particularmente os de menos frequência e os de menor familiaridade;
2. Dislexia de superfície ou disgrafia;
3. Repetição preservada;
4. Produção da fala preservada.

II. SUPORTE DE IMAGEM PARA O DIAGNÓSTICO DE APP VARIANTE SEMÂNTICA.

Ambos os critérios devem estar presentes:

1. Diagnóstico clínico de APP variante semântica;
2. Imagem deve mostrar um ou mais dos seguintes resultados:
 - a) Atrofia predominante na região anterior do lobo temporal;
 - b) Hipoperfusão no SPECT ou hipometabolismo no PET predominante na região anterior do lobo temporal.

III. APP VARIANTE SEMÂNTICA COM PATOLOGIA DEFINIDA:

1. Diagnóstico clínico de APP variante semântica;
2. Evidência histopatológica de patologia neurodegenerativa específica (p. ex. DLFT-tau, DLFT-TDP, DA, outra);
3. Presença de mutação patogênica conhecida.

ANEXO F - Critérios diagnósticos de Paralisia Supranuclear Progressiva segundo os critérios de NINDS-SPSP (RESPONDEK et al. 2013).

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

Todos os seguintes:

- . Idade de início > que 40 anos
- . Síndrome acinético-rígida

PSP provável:

- A) Paralisia supranuclear vertical E
- B) Instabilidade postural com quedas no primeiro ano de doença

PSP possível:

- A) Paralisia supranuclear vertical OU
- B) 1. Alentecimento das sacadas verticais E
- 2. Instabilidade postural com queda no primeiro ano de doença

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Qualquer um dos seguintes:

- . História recente de encefalite;
- . Síndrome da mão alienígena;
- . Déficit cortical sensorial;
- . Atrofia focal frontal ou temporoparietal;
- . Alucinações ou delírios não relacionados com terapia dopaminérgica;
- . Demência cortical do tipo Alzheimer;
- . Sintomas cerebelares precoces proeminentes;
- . Disautonomia inexplicada.

ANEXO G - Critérios diagnósticos de Degeneração Ganglionar Córtico-Basal (ARMSTRONG et al., 2013).

Síndromes clínicas propostas associadas com a patologia da DGCB:

Síndrome	Características
Síndrome Córtico Basal (SCB) provável	Apresentação assimétrica de 2 dos seguintes: a) rigidez ou acinesia do membro, b) distonia do membro, c) mioclonia do membro + 2 dos seguintes: d) apraxia do membro ou orobucal, e) déficit sensorial cortical, f) membro alienígena (mais que uma simples levitação)
SCB possível	Apresentação pode ser simétrica: 1 dos seguintes: a) rigidez ou acinesia do membro, b) distonia do membro, c) mioclonia do membro + 1 dos seguintes: d) apraxia do membro ou orobucal, e) déficit sensorial cortical, f) membro alienígena (mais que uma simples levitação)
Síndrome Frontal Comportamental Espacial (SFCE)	2 dos seguintes: a) disfunção executiva, b) alteração de personalidade ou do comportamento, c) déficit visuoespacial
Afasia Primária Progressiva variante não fluente / agramatical (APP VNF)	Fala agramática, com muito esforço + pelo menos 1 dos seguintes: a) comprometimento da compreensão da sentença com preservação da compreensão da palavra ou b) produção distorcida da fala (apraxia da fala)
Síndrome de Paralisia Supranuclear Progressiva (SPSP)	3 dos seguintes: a) rigidez simétrica dos membros ou axial ou acinesia, b) instabilidade postural ou quedas, c) incontinência urinária, d) alterações comportamentais, e) diminuição da velocidade das sacadas verticais.

	DGCB provável	DGCB possível
Apresentação:	início insidioso e progressão gradual	início insidioso e progressão gradual
Duração mínima dos sintomas:	1 ano	1 ano
Idade de início:	50 anos ou mais	Qualquer idade
História familiar (2 ou mais):	Exclusão	Permitido
Fenótipos permitidos:	1) SCB Provável ou 2) SFCE ou VNF + pelo menos uma característica da SCB (a-f)	1) SCB possível ou 2) SFCE ou VNF ou 3) SPSP + pelo menos uma característica da SCB (b-f)
Mutação da proteína TAU	Exclusão	Permitido