Marcela Rodríguez de Freitas

Hipomielinização: caracterização clínica, eletrofisiológica e de neuroimagem

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Neurologia
Orientador: Prof. Dr. Fernando
Kok

São Paulo
2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Freitas, Marcela Rodríguez de
Hipomielinização : caracterização clínica, eletrofisiológica e de neuroimagem /
Marcela Rodríguez de Freitas. -- São Paulo, 2013.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.
Orientador: Fernando Kok.

Descritores: 1.Leucoencefalopatias 2.Hipomielinização 3.Ataxia 4.Imagem
por ressonância magnética 5.Doença de Pelizaeus-Merzbacher

USP/FM/DBD-133/13

DEDICATÓRIA

Ao pequeno e amado Henrique, meu recente e grandioso “projeto”, por me acompanhar e motivar desde o início de sua vida nesta trajetória.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Fernando Kok, com grande admiração, pela competência, confiança e oportunidade em compartilhar seus ensinamentos. Com muita simplicidade e objetividade, foi capaz de tornar o árido terreno da neurogenética em um tema fascinante, além de despertar meu enorme interesse nas doenças genéticas, metabólicas e, particularmente, nas doenças da substância branca.

À Dra. Christiana Brenner, neurorradiologista, por tantas tardes ocupadas na difícil, “divertida” e agradável tarefa de interpretar as ressonâncias magnéticas, além de todo o seu empenho na revisão deste material.

À Dra. Simone Consuelo de Amorim, neuropediatra e neurofisiologista, pela disponibilidade, em meio a tantas atribuições, para a realização dos estudos de neurocondução e para a discussão dos resultados.

À Dra. Nádia Nager Mangini, neurologista e neurofisiologista, pela enorme paciência e carinho com os pacientes durante a realização dos potenciais evocados e, comigo, durante os momentos de dúvidas.

Às Dras Eliana Garzon e Joaquina Andrade, neurofisiologistas responsáveis pelo setor de Eletroencefalograma do HC-FMUSP, pela determinação e dedicação com que avaliaram, tão minuciosamente, o traçado eletrográfico dos pacientes.

À Prof.a Dra. Ana Cláudia Latronico e à Dra. Letícia Ferreira Gontijo Silveira, endocrinologistas do ambulatório de Endocrinologia do Desenvolvimento do HC-FMUSP, pela colaboração na avaliação clínica endocrinológica e na investigação genético-molecular dos pacientes.

Ao Dr. Leandro Tavares Lucato, neurorradiologista do Instituto de Radiologia do HC-FMUSP, e à Dra. Clarissa Bueno, neuropediatra do HC-FMUSP, pelas valiosas contribuições na qualificação desta tese.

À Prof.a Dra. Maria Joaquina Marques-Dias, pelas sugestões na qualificação desta tese e, principalmente, pela presença marcante na minha formação neuropediátrica; com saudades dos seus ensinamentos.

À imensa equipe do HC-FMUSP: Mara, do Instituto de Radiologia; Iris, do setor de Eletroencefalograma; Vera, secretária do ambulatório de Neurologia; Sueli,

secretária da Neurologia; e tantos outros funcionários, pelo apoio irrestrito nas questões administrativas.

À Marisa, bibliotecária do Instituto da Criança, por me auxiliar à distância com a obtenção de artigos e, presencialmente, com sua amizade acolhedora.

Aos familiares dos pacientes, por compartilharem comigo suas histórias, angústias e esperanças e pela participação em tantos momentos desta pesquisa. Aos pacientes, por trazerem sentido e valor a todo o trabalho e tempo dispendidos.

À Flor, Luis Gui e Miguelito, minha querida família paulistana, pela maneira tão acolhedora, carinhosa e sem restrições com que me receberam em São Paulo.

Aos meus amigos, pelo tempo de nossa convivência que lhes tomei nos últimos anos, e por me aceitarem sempre tão ocupada.

As minhas paixões: Igor, Théo e Bruna, por tornarem minha vida mais leve e doce, com a certeza de que agora poderei acompanhar mais de perto suas travessuras.

A minha irmã, Andréa, amiga fiel, presente em todos os momentos da minha vida, por compreender e incentivar minhas escolhas e por me ensinar, mesmo sem perceber, que “a maior glória não está em nunca cair, mas em se levantar toda vez que isso acontecer” (Confúcio). Ao meu irmão, Gabriel, pelo exemplo de dedicação, determinação e sucesso.

Aos meus pais, que mais uma vez acreditaram e me acompanharam na finalização de uma etapa. A minha mãe, Maria Emma, a quem ofereço a minha sempre e insuficiente gratidão, pelo amor incondicional, pela amizade e pela incansável busca pela felicidade de seus filhos. Ao meu pai, pelo exemplo de vida e de profissão e pelo apoio constante em todas as minhas decisões. Grande incentivador das minhas escolhas e da aspiração pela vida acadêmica, tornou-se, nos últimos tempos meu coorientador, não de direito, mas de fato.

A Rafael, meu porto seguro, por desde o início acreditar que tudo isto seria possível, por compreender minha ausência e por exercer como ninguém a tarefa de esperar. Por sua paciência e companheirismo em compartilhar não apenas sonhos e projetos, mas também, angústias e dúvidas. Mas, principalmente, pelo seu amor e por me tornar há quinze anos uma pessoa melhor e mais feliz.

A verdadeira viagem do descobrimento não consiste em procurar novas paisagens, mas em ter novos olhos (Marcel Proust).

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3^a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de figuras
Lista de tabelas
Lista de quadros
Lista de abreviaturas
Resumo
Summary

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS.....	4
2.1	Objetivo Principal	4
2.2	Objetivos Secundários	4
3	REVISÃO DA LITERATURA	5
3.1	Leucodistrofias	5
3.1.1	Definição	5
3.1.2	Classificação.....	5
3.1.3	Caracterização	6
3.2	Hipomielinização	10
3.2.1	Importância.....	10
3.2.2	Definição	12
3.2.3	Classificação.....	12
3.2.4	Caracterização clínica.....	14
3.2.5	Caracterização eletrofisiológica	14
3.2.6	Caracterização neurorradiológica.....	15
3.3	Leucodistrofias Hipomielinizantes	20
3.3.1	Doença de Pelizaeus-Merzbacher (HLD1 e HLD3).....	23
3.3.2	Doença de Pelizaeus-Merzbacher símile 1 (HLD2).....	30
3.3.3	Hipomielinização com catarata congênita (HLD5).....	33
3.3.4	Hipomielinização com atrofia dos núcleos da base e do cerebelo (HLD6) ..	37
3.3.5	Leucodistrofia hipomielinizante com ou sem oligodontia e/ou hipogonadismo hipogonadotrófico (HLD7 e HLD8).....	40
3.3.6	Síndrome de Cockayne.....	46
3.3.7	Síndrome 18q-	51
4	METODOLOGIA	56
4.1	Desenho do Estudo	56

4.2 Local	56
4.3 Período	56
4.4 Casuística	56
4.4.1 Critérios de Inclusão.....	57
4.4.2 Critérios de Exclusão.....	57
4.5 Procedimento	57
4.5.1 Avaliação Clínica	57
4.5.2 Avaliação Laboratorial	58
4.5.3 Avaliação Neurofisiológica	58
4.5.3.1 Eletroencefalograma	58
4.5.3.2 Estudo de neurocondução.....	59
4.5.3.3 Potenciais evocados	62
4.5.4 Avaliação por Ressonância Magnética.....	63
4.6 Aspectos Éticos	65
4.7 Análise dos Dados.....	65
5 RESULTADOS.....	66
5.1 Aspectos clínicos.....	66
5.2 Aspectos laboratoriais.....	71
5.3 Aspectos neurofisiológicos	72
5.3.1. Eletroencefalograma.....	72
5.3.2. Estudo de neurocondução.....	78
5.3.3. Potenciais evocados.....	80
6 DISCUSSÃO.....	100
6.1 Doença de Pelizaeus-Merzbacher	101
6.2 Doença de Pelizaeus-Merzbacher símile	103
6.3 Hipomielinização com catarata congênita	105
6.4 Síndrome 4H.....	106
6.5 Síndrome de Cockayne	109
6.6 Síndrome 18q –.....	110
6.7 Leucodistrofias hipomielinizantes não classificadas	111
7 CONCLUSÕES	115
8 ANEXOS	117
9 REFERÊNCIAS	123

APÊNDICES

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Mielinização normal	8
Figura 2 – Algoritmo para diagnóstico diferencial das leucodistrofias	11
Figura 3 – Gradação da hipomielinização.....	16
Figura 4 – Fluxograma: diagnóstico diferencial das leucodistrofias hipomielinizantes	18
Figura 5 – Alterações dentárias: Paciente 12	70
Figura 6 – Alterações dentárias: Paciente 13	71
Figura 7 – Alterações dentárias: Paciente 15	71
Figura 8 – Eletroencefalograma na vigília	73
Figura 9 – Eletroencefalograma no sono	75
Figura 10 – Anormalidades epileptiformes no eletroencefalograma	77
Figura 11 – Potencial evocado visual por FLASH (PEV-FLASH)	81
Figura 12 – Potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE)	83
Figura 13 – Potencial evocado somatossensitivo de nervo mediano (PESS-M)	85
Figura 14 – Mielinização: achados clássicos de hipomielinização	87
Figura 15 – Mielinização: estruturas cerebelares.....	88
Figura 16 – Mielinização: tronco encefálico.....	89
Figura 17 – Mielinização: região perirrolândica e radiações ópticas.....	90
Figura 18 – Mielinização: cápsula interna	91
Figura 19 – Mielinização: corpo caloso	92
Figura 20 – Mielinização: substância branca hemisférica	93
Figura 21 – Mielinização: fibras em U	94
Figura 22 – Mielinização: tratos piramidais.....	94
Figura 23 – Mielinização: substância cinzenta profunda (tálamo e globo pálido)	95
Figura 24 – Outros achados: anomalias ventriculares.....	96
Figura 25 – Outros achados: lesão	97
Figura 26 – Outros achados: focos de mielinização normal	98
Figura 27 – Atrofia.....	99

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Caracterização clínica	118
Tabela 2 – Caracterização neurofisiológica: eletroencefalograma	119
Tabela 3 – Caracterização neurofisiológica: neurocondução.....	120
Tabela 4– Caracterização neurofisiológica: potenciais evocados.....	121
Tabela 5 – Caracterização neurorradiológica: grau de mielinização e atrofia	122
Tabela 6 – Valores normais para neurocondução sensitiva e motora.....	Apêndice 3
Tabela 7 – Valores normais das latências das respostas tardias: onda F e reflexo H.....	Apêndice 3
Tabela 8 – Valores normais para os potenciais evocados.....	Apêndice 3

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Leucodistrofias hipomielinizantes clássicas	21
Quadro 2 – Outras doenças que cursam com hipomielinização	22
Quadro 3 – Resumo dos achados da literatura em HLD7/HLD8.....	Apêndice 1

LISTA DE ABREVIATURAS

4H	Hipomielinização com hipogonadismo hipogonadotrófico e hipodontia
5-MTHF	5-metiltetraidrofolato
18p-	Deleção do braço curto do cromossomo 18
18q-	Deleção do braço longo do cromossomo 18
ADC	Coeficiente de difusão aparente (<i>apparent diffusion coefficient</i>)
ADDH	Ataxia, atraso na dentição e hipomielinização (<i>ataxia, delayed dentition and hypomyelination</i>)
Array-CGH	Hibridização comparativa com genomas em arranjos (<i>array-comparative genomic hybridization</i>)
CAPPesq	Comissão de ética para análise de projetos de pesquisa
CMAP	Potencial de ação composto do músculo (<i>compound motor action potential</i>)
COFS	Síndrome cérebro-oculo-fásio-esquelética (<i>cerebrooculofascioeskeletal syndrome</i>)
CSA	Síndrome de Cockayne tipo A (classificação genética)
CSB	Síndrome de Cockayne tipo B (classificação genética)
CS I	Síndrome de Cockayne tipo I (classificação clínica)
CS II	Síndrome de Cockayne tipo II (classificação clínica)
CS III	Síndrome de Cockayne tipo III (classificação clínica)
Cx	Conexina
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DWI	Imagem pesada em difusão (<i>diffusion-weighted imaging</i>)
EEG	Eletroencefalograma
ENMG	Eletroneuromiografia
ERG	Eletrorretinograma
FA	Anisotropia fracionada (<i>fractional anisotropy</i>)
FAM126A	<i>Family with sequence similarity 126 member A</i>
FISH	Hibridização fluorescente <i>in situ</i> (<i>fluorescent in situ hybridization</i>)
FLAIR	<i>Fluid attenuated inversion recovery</i>
FOV	<i>Field of view</i>
FSPGR	<i>Fast spoiled gradient echo</i>
GJA12	<i>Gap junction protein alpha 12</i>
GJC2	<i>Gap junction protein gamma 2</i>
H-ABC	Hipomielinização com atrofia de núcleos da base e cerebelo (<i>hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum</i>)

HCAHC	Hipomielinização com atrofia cerebelar e hipoplasia de corpo caloso (<i>hypomyelination and cerebellar atrophy and hypoplasia of the corpus callosum</i>)
HCC	Hipomielinização com catarata congênita
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HLD	Leucodistrofia hipomielinizante (<i>hypomyelinating leukodystrophy</i>)
LCR	Líquido cefalorraquiano
LO	Leucoencefalopatia e oligodontia (<i>leukoencephalopathy and oligodontia</i>)
LSBL	Leucodistrofia com acometimento da medula espinhal e elevação de lactato (<i>leukodystrophy with spinal cord involvement and elevated brain lactate</i>)
MAG	Glicoproteína associada à mielina (<i>myelin-associated glycoprotein</i>)
MBP	Proteína básica da mielina (<i>myelin basic protein</i>)
MLPA	Quantitativa amplificação de múltiplas sondas pós-ligação (<i>multiplex ligation-dependent probe amplification</i>)
MTI	Imagem por transferência de magnetização (<i>magnetic transference imaging</i>)
MTR	Razão de transferência de magnetização (<i>magnetic transference ratio</i>)
NAA	N-acetilaspártato
NAAG	N-acetilaspartilglutamato
OMIM	<i>Online mendelian inheritance in man</i>
PCR	Reação em cadeia da polimerase (<i>polymerase chain reaction</i>)
PCWH	<i>Peripheral demyelinating neuropathy, central dysmyelination, Waardenburg syndrome, and Hirschsprung disease</i>
PEATE	Potencial evocado auditivo de tronco encefálico
PESS	Potencial evocado somatossensitivo
PESS-M	Potencial evocado somatossensitivo do nervo mediano
PEV	Potencial evocado visual
PEV-FLASH	Potencial evocado visual por <i>flash</i>
PLP	Proteína proteolípídica 1 (<i>proteolipid protein 1</i>)
<i>PLP1</i>	Gene da proteína proteolípídica 1
PMD	Doença de Pelizaeus-Merzbacher (<i>Pelizaeus-Merzbacher disease</i>)
PMLD	Doença de Pelizaeus-Merzbacher símile (<i>Pelizaeus-Merzbacher-like disease</i>)
PMLD1	Doença de Pelizaeus-Merzbacher símile causada por mutações no <i>GJC2</i>
Pol III	RNA-polimerase III humana
POLR3A	RNA polimerase III subunidade A
POLR3B	RNA polimerase III subunidade B
RM	Ressonância magnética

RNA	Ácido ribonucleico
RNA _m	RNA mensageiro
RNA _r	RNA ribossomal
RNA _{se}	Ribunuclease
RNA _{sn}	<i>small nuclear</i> RNA ou ribozima
RNA _t	RNA transportador
SNAP	Potencial de ação do nervo sensitivo (<i>sensitive nerve action potential</i>)
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso periférico
SPG	Paraplegia espástica familiar (<i>spastic paraplegia</i>)
TE	Tempo de eco
TI	Tempo de inversão
TR	Tempo de repetição
TSE	<i>Turbo spin-echo</i>
TACH	Ataxia e tremor com hipomielinização central (<i>tremor-ataxia with central hypomyelination</i>)
VC	Velocidade de condução nervosa

RESUMO

de Freitas, MR. *Hipomielinização: caracterização clínica, eletrofisiológica e de neuroimagem* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

A hipomielinização ou leucodistrofia hipomielinizante caracteriza-se por diminuição da produção de mielina e consequente redução significativa e permanente de seu depósito na substância branca cerebral. A ressonância magnética (RM) de encéfalo é essencial para o diagnóstico e revela hipersinal leve a moderado na imagem pesada em T2 e sinal variável na imagem pesada em T1, na dependência da quantidade de mielina formada. Para crianças abaixo de 2 anos de idade, mais de um estudo por RM pode ser necessário para confirmar a ausência de mielinização. As leucodistrofias hipomielinizantes clássicas são: a doença de Pelizaeus-Merzbacher (PMD), a doença de Pelizaeus-Merzbacher símile (PMLD), a síndrome de Cockayne, a síndrome 18q-, e mais recentemente descritas, a hipomielinização com catarata congênita (HCC), a hipomielinização com atrofia dos núcleos da base e cerebelo e a hipomielinização com hipodontia e hipogonadismo hipogonadotrófico (síndrome 4H). O objetivo desta tese foi descrever aspectos clínicos, eletrofisiológicos e de neuroimagem em pacientes com hipomielinização. Vinte e cinco pacientes foram incluídos no estudo, apresentando os seguintes diagnósticos: PMD (5), PMLD (5), HCC (1), síndrome de Cockayne (4), síndrome 18q- (1) e leucodistrofias hipomielinizantes não classificadas (4). A avaliação clínica e por RM foi realizada em todos os pacientes e a maioria destes foram submetidos aos estudos eletrofisiológicos com eletroencefalograma (88%), estudo de neurocondução (84%) e potenciais evocados (84%). Vinte e duas famílias foram envolvidas, com consanguinidade reconhecida em quatro delas. A idade variou de 5-21 anos e o sexo masculino representou 56% da amostra. O quadro neurológico teve início até os 3 anos, habitualmente com nistagmo ou ataxia. Manifestações inespecíficas comumente encontradas foram: curso clínico estático ou lentamente progressivo, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, comprometimento antropométrico, deficiência mental, ataxia, sinais de liberação piramidal, nistagmo e alterações da movimentação ocular. Crises epiléticas e manifestações extrapiramidais foram verificadas com menor frequência. Achados discriminatórios foram: o curso clínico progressivo na síndrome de Cockayne, a piora episódica na síndrome 4H, o nistagmo pendular e o tremor cefálico em PMD e PMLD, os dismorfismos nas síndromes de Cockayne e 18q -, a fotossensibilidade na síndrome de Cockayne, as alterações da dentição e o envolvimento endocrinológico na síndrome 4H. O eletroencefalograma exibiu desorganização difusa da atividade elétrica cerebral em 95% dos pacientes, frequentemente associada à assincronia dos elementos fisiológicos do sono, com ou sem paroxismos epileptiformes. O estudo de neurocondução revelou neuropatia periférica desmielinizante, sensitivo-motora ou puramente motora, em 33% da amostra, incluindo pacientes com HCC, síndrome de Cockayne, síndrome 4H e hipomielinização não classificada. Os potenciais evocados evidenciaram disfunção central das vias visuais (29%), auditivas (57%) e somatossensitivas (67%), sem

diferenças entre os grupos. O padrão neurorradiológico de hipomielinização, constante entre os grupos, caracterizou-se por alteração simétrica, difusa, extensa e homogênea da substância branca, com hipersinal em T2 e sinal variável em T1. No entanto, algumas particularidades foram observadas em alguns grupos como: maior mielinização da base em relação ao tegmento da ponte em PMD, em HCC e na síndrome 18q-; maior mielinização do tegmento em relação à base em PMLD; predomínio de mielinização no terço médio ou no esplênio do corpo caloso na síndrome 4H; preservação relativa dos tratos piramidais em PMD e na síndrome 4H; mielinização próxima ao normal no núcleo anterolateral do tálamo em PMD, PMLD e na síndrome 4H; focos de mielinização preservada na síndrome 4H; atrofia moderada a grave no corpo caloso em PMD e PMLD ou em cerebelo e corpo caloso na síndrome 4H; atrofia global acentuada na síndrome de Cockayne e ausência de atrofia na síndrome 18q-. Desta forma, confirmamos a heterogeneidade clínica, eletrofisiológica e de neuroimagem da hipomielinização, com resultados muito similares às descrições originais de cada doença, além de reconhecer padrões clínicos e de neuroimagem específicos para algumas doenças. As principais limitações deste estudo foram o tamanho reduzido da nossa amostra e a ausência de confirmação diagnóstica molecular de alguns pacientes. Com o crescente reconhecimento das leucodistrofias hipomielinizantes, torna-se fundamental a melhor compreensão de sua ampla diversidade etiológica, bem como, de suas diferenças sutis.

Descritores: Leucoencefalopatias, Hipomielinização, Ataxia, Imagem por Ressonância Magnética, Doença de Pelizaeus-Merzbacher.

SUMMARY

de Freitas, MR. *Hypomyelination: clinical, electrophysiological, and neuroimaging characterization* [thesis] São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Hypomyelination or hypomyelinating leukodystrophy is characterized by reduced myelin production, leading to significant and permanent decrease on the amount of myelin on the brain white matter. Brain magnetic resonance imaging (MRI) is essential for its diagnosis and discloses a mild to moderate T2W hypersignal and variable T1W signal, which is dependent on the amount of myelin formed. For children below 2 years of age, more than one MRI study might be necessary in order to confirm lack of myelination. Classical hypomyelinating leukodystrophies are: Pelizaeus-Merzbacher disease (PMD), Pelizaeus-Merzbacher-like disease (PMLD), Cockayne syndrome, 18q- syndrome, and the more recently described, hypomyelination and congenital cataract (HCC), hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum, and hypomyelination with hypodontia and hypogonadotrophic hypogonadism (4H syndrome). The aim of this thesis was to describe clinical, electrophysiological and neuroimaging characteristics of patients with hypomyelination. Twenty-five subjects were included in this study and they presented with the following diagnosis: PMD (5), PMLD (5), HCC (1), Cockayne syndrome (4), 18q- syndrome (1) and unclassified hypomyelinating leukodystrophy (4). Clinical and MRI evaluation were performed in all subjects and most of them were submitted to electrophysiological studies with electroencephalogram (88%), nerve conduction study (84%) and multimodal evoked potentials (84%). Twenty-two families were enrolled and inbreeding was recognized in four of them. The age range was 5 to 21 years and males represented 56% of the sample. The age of onset of neurological symptoms was before 3 years old and was characterized mainly by nystagmus and ataxia. Inespecific manifestations commonly seen were: static or slowly progressive clinical course, neurodevelopmental delay, failure to thrive, mental retardation, ataxia, pyramidal signs, nystagmus and other eye movements abnormalities. Epilepsy and extrapyramidal signs were seldom noticed. Discriminant findings were: progressive clinical decline in Cockayne syndrome, episodic deterioration in 4H syndrome, pendular nystagmus and cephalic tremor in PMD and PMLD, dysmorphisms in Cockayne and 18q- syndromes, photosensitivity in Cockayne syndrome, dentition abnormalities and endocrine involvement in 4H syndrome. Electroencephalogram displayed diffuse disorganization of brain electrical activity in 95% of the patients, frequently associated with asynchrony of sleep physiological elements, with or without epileptiform paroxysms. Nerve conduction study disclosed sensory-motor or purely motor demyelinating peripheral neuropathy in 33% of the sample, including patients with HCC, Cockayne syndrome, 4H syndrome and unclassified hypomyelinating leukodystrophy. Evoked potentials demonstrated central dysfunction of the visual (29%), auditory (57%) and somatosensory (67%) pathways, without discrimination among the groups. Hypomyelination pattern on brain MRI was constant among the groups and was

characterized by symmetrical, diffuse, extensive and homogeneous abnormal white matter, displayed by T2W hypersignal and variable T1W signal. Nevertheless, some particular findings were observed in some groups: increased myelination of basilar portion of pons compared to the tegmental region in PMD, HCC and 18q- syndrome; increased tegmental myelination compared to the basilar portion of pons in PMLD; predominant myelination of corpus callosum truncus and splenium in 4H syndrome; relative sparing of pyramidal tract in PMD and 4H syndrome; close to normal myelination in anterolateral nucleus of the thalamus in PMD, PMLD and 4H syndrome; focal areas of preserved myelination in 4H syndrome; moderate to severe atrophy of corpus callosum in PMD and PMLD, and of cerebellum and corpus callosum in 4H syndrome; global and pronounced brain atrophy in Cockayne syndrome, and no brain atrophy in 18q- syndrome. We were able to confirm the clinical, electrophysiological and neuroimaging heterogeneity in hypomyelination, with findings similar to those of the original descriptions, and to recognize specific clinical and neuroimaging patterns in some conditions. The main limitations of this study were the small size of our sample and the absence of molecular confirmation of diagnosis in some of the patients. As hypomyelinating leukodystrophy is being recognized with increasing frequency, it is imperative to have a better understanding of their broad etiologic diversity and their subtle differences.

Descriptors: Leukoencephalopathy, Hypomyelination, Ataxia, Magnetic Resonance Imaging, Pelizaeus-Merzbacher disease.

1 INTRODUÇÃO

As doenças da substância branca representam um verdadeiro desafio diagnóstico para o neuropediatra, seja pela sua multiplicidade, heterogeneidade ou falta de especificidade clínica e radiológica. Hipomielinização, termo inicialmente de natureza fisiopatológica e mais recentemente neurorradiológica, corresponde à deficiência na produção de mielina do sistema nervoso central (SNC) ou periférico (SNP). Quando o acometimento da mielinização é central, a hipomielinização representa um subtipo de leucodistrofia, reconhecida como leucodistrofia hipomielinizante, caracterizada pela redução permanente e significativa da quantidade de mielina na substância branca cerebral.

Desde a definição da mielina por Virchow¹ em 1854, foi extraordinária a aquisição de conhecimentos acerca de seus componentes, estrutura, produção e manutenção. Com o tempo foram sendo identificadas doenças que se distinguiam pela perda ou destruição da mielina. Após a descrição da “esclerose múltipla” em 1897², diversos relatos de “esclerose difusa” apresentaram doenças cerebrais caracterizadas pela desmielinização difusa, e não em placas, associadas ao endurecimento esclerótico da substância branca. Apenas em 1928 o termo leucodistrofia foi utilizado, por Bielschowski e Henneberg³, para descrever as formas herdadas e degenerativas de “esclerose difusa”. Em 1899 e 1910, Pelizaeus⁴ e Merzbacher⁵ descreveram uma forma familiar crônica progressiva de “esclerose difusa” cuja característica patológica se destacava pela ausência generalizada de mielina no tecido cerebral. Posteriormente, através da verificação do defeito em um gene relacionado à produção de uma proteína específica e essencial da mielina central, foi possível solidificar o conceito de hipomielinização e estabelecer a doença

¹ Virchow R. Ueber das ausgebreitete Vorkommen einer dem Nervenmark analogen Substanz in den tierischen Geweben. *Virchows Arch Pathol Anat.* 1854; 562–572.

² Heubner O. Ueber diffuse Hirnsklerose. *Charité-Ann.* 1897; 22: 298–310

³ Bielschowsky M, Henneberg R. Ueber familiäre diffuse Sklerose (leukodystrophia cerebri progressiva hereditaria). *J Psychol Neurol.* 1928; 36: 131–181.

⁴ Pelizaeus F. Ueber eine eigenartige familiäre Entwicklungshemmung vornehmlich auf motorischem Gebiet. *Arch Psychiatrie Nervenkr.* 1899; 31: 100–104.

⁵ Merzbacher L. Eine eigenartige familiär-hereditäre Erkrankungsform (aplasia axialis extracorticalis congenita). *Z Gesamte Neurol Psychiatrie.* 1910; 3: 1–138.

de Pelizaeus-Merzbacher (PMD) como o protótipo das leucodistrofias hipomielinizantes.

Desde então, a diminuição do depósito de mielina cerebral pôde ser verificada em outras doenças, sendo inicialmente comprovada por meio de estudos histopatológicos, e posteriormente, através de exames de neuroimagem. Desta forma, o padrão de hipomielinização foi observado também em doenças já bem esclarecidas como a síndrome de Cockayne, a doença de Salla, a síndrome de deleção do braço longo do cromossomo 18 (síndrome 18q-), a fucosidose, dentre outras. Com o advento da ressonância magnética e o crescimento de novas técnicas neurorradiológicas, foi possível ampliar o reconhecimento das diversas formas de leucodistrofias e admitir sua classificação através de padrões específicos de imagens. Assim, o modelo neurorradiológico de hipomielinização passou a ser verificado em situações clínicas desconhecidas e constituiu a base para a descrição de novas doenças, tais como: a hipomielinização com atrofia dos núcleos da base e cerebelo (H-ABC), a hipomielinização com catarata congênita (HCC) e a hipomielinização com hipodontia e hipogonadismo hipogonadotrófico (síndrome 4H). No entanto, há ainda uma grande quantidade de pacientes com hipomielinização que permanecem sem diagnóstico definido.

Em nossa área, frequentemente nos deparamos com crianças apresentando quadro clínico neurológico inespecífico, cuja investigação neurorradiológica revela atraso da mielinização ou hipomielinização. Diante desta realidade, compreendemos a necessidade de elucidar o significado deste achado neurorradiológico e interpretá-lo frente à gama de possíveis diagnósticos diferenciais existentes.

Neste trabalho, buscamos revisar o conceito de hipomielinização, destacando sua importância, definição, caracterização clínica, eletrofisiológica e neurorradiológica, além de apresentar as principais leucodistrofias hipomielinizantes reconhecidas atualmente. Com uma casuística formada a partir do atendimento ambulatorial no serviço de neuropediatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), procuramos, nos últimos quatro anos, caracterizar os aspectos clínicos, neurofisiológicos e neurorradiológicos de um grupo etiológicamente heterogêneo de pacientes com hipomielinização.

Apesar das crescentes descobertas no campo das doenças da substância branca ou da mielina, ainda é restrita a informação acerca do grupo de hipomielinização como um todo e, principalmente, no que diz respeito a características singulares de cada síndrome que permitam a individualização das leucodistrofias hipomielinizantes. Pretendemos, através deste estudo, fornecer ferramentas ao neuropediatra para o reconhecimento da hipomielinização e auxílio na árdua tarefa de elucidação diagnóstica destes casos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Principal

Descrever aspectos clínicos, eletrofisiológicos e de neuroimagem por ressonância magnética em pacientes com hipomielinização cerebral.

2.2 Objetivos Secundários

Identificar as características do exame físico geral e neurológico, dos estudos laboratoriais e eletrofisiológicos e das diferentes técnicas de neuroimagem que permitam a definição etiológica específica dentre as doenças classicamente descritas no grupo da hipomielinização.

Quando não for possível a categorização em uma síndrome clássica, buscar o agrupamento dessas características para possível identificação de novas entidades.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Leucodistrofias

3.1.1 Definição

O termo leucodistrofia foi empregado pela primeira vez, em 1928, por Bielschowski e Henneberg como definição patológica e, atualmente, é utilizado para caracterizar as doenças da substância branca geneticamente determinadas e de caráter progressivo, que afetam o desenvolvimento ou a manutenção da mielina do SNC ^(1, 2). O termo leucodistrofia é originário do grego e significa doença degenerativa da substância branca (*leuco* = branco; *distrofia* = degeneração) ⁽³⁾.

Leucoencefalopatia é um termo geral que engloba tanto as doenças adquiridas quanto as herdadas, com acometimento seletivo ou preferencial da substância branca do SNC, independente do mecanismo fisiopatológico subjacente ou de sua base anatomopatológica ⁽⁴⁾. Dessa forma, leucoencefalopatia é um termo mais abrangente, que dispensa a necessidade do caráter genético e progressivo das leucodistrofias, podendo ser considerado um sinônimo de doença da substância branca ^(2, 4-7).

3.1.2 Classificação

Apesar de todo o conhecimento funcional, estrutural e molecular da mielina e das doenças que a afetam, não há consenso a respeito da classificação das leucodistrofias. Elas podem ser classificadas de acordo com suas bases patológicas, etiológicas ou neurorradiológicas.

A classificação patológica mais aceita reconhece cinco grupos principais de doenças: dismielinizantes, hipomielinizantes, desmielinizantes, espongiformes e císticas ^(2, 4, 8).

- (i) As doenças dismielinizantes decorrem da formação de mielina anormal ou irregular. A mielina encontra-se esparsa, frágil e susceptível à quebra, podendo assim, evoluir para desmielinização. Algumas classificações não incluem este

grupo.

- (ii) As doenças hipomielinizantes são secundárias à produção diminuída de mielina, com consequente redução permanente de sua quantidade.
- (iii) As doenças desmielinizantes ocorrem por perda de mielina, previamente normal ou anômala, por envolvimento primário ou seletivo dos oligodendrócitos ou da bainha de mielina. A destruição de mielina previamente mal formada consiste na evolução de dis- para desmielinização.
- (iv) As doenças espongiformes ou mielinopatias vacuolares derivam da fragmentação da mielina, com formação de vacúolos intramielínicos.
- (v) As doenças císticas da mielina são resultado da rarefação progressiva da substância branca e consequente degeneração cística, o que faz com que as características do tecido se aproximem daquela do líquido cefalorraquiano (LCR).

A classificação etiológica, menos utilizada, estratifica as leucodistrofias de acordo com o mecanismo fisiopatológico subjacente. Desta forma, reconhece formas imunologicamente mediadas, decorrentes de defeitos no metabolismo energético, do metabolismo intermediário (aminoácidos e ácidos orgânicos), do metabolismo de organelas (doenças peroxissomais e lisossomais), do controle da tradução proteica, da transcrição do ácido ribonucleico (RNA) e do reparo do ácido desoxirribonucleico (DNA) ^(2, 6, 9).

Finalmente, a classificação neurorradiológica, introduzida mais recentemente, contribui de forma significativa para o reconhecimento de padrões que estão associados a determinados diagnósticos.

3.1.3 Caracterização

As leucodistrofias são um grupo heterogêneo de doenças, algumas com caracterizações fenotípica, genética e molecular bem conhecidas, enquanto outras

permanecem sem etiologia definida. Algumas semelhanças entre elas incluem características clínicas, patológicas e radiológicas.

Clinicamente caracterizam-se pela presença de desenvolvimento neuropsicomotor normal ou levemente atrasado e disfunção neurológica progressiva, com sinais motores deficitários e de liberação piramidal, associados ou não à neuropatia periférica, ataxia cerebelar, atrofia óptica, crises epiléticas nos casos com acometimento mais difuso e disfunção cognitiva, normalmente desproporcional ao envolvimento motor. O tipo de herança genética, a idade de início dos sintomas, o curso clínico e a presença de outras manifestações clínicas neurológicas ou sistêmicas, permitem o diagnóstico diferencial entre algumas formas ⁽⁶⁾.

Os achados anatomopatológicos incluem: diminuição do volume cerebral, perda da substância branca cerebral e cerebelar de forma bilateral e simétrica, atrofia óptica, atrofia de corpo caloso, graus variáveis de ventriculomegalia, diminuição da quantidade de mielina, perda de oligodendrócitos com preservação relativa de axônios, presença de astrócitos reativos na fase precoce e gliose nas fases tardias da doença e, na grande maioria dos casos, macrófagos com restos de mielina e ausência de sinais de inflamação ⁽⁷⁾.

A ressonância magnética (RM) convencional tem papel essencial no reconhecimento das leucodistrofias ⁽¹⁰⁻¹²⁾. A alteração na mielinização da substância branca, por desenvolvimento anormal ou por destruição da mielina, leva ao aumento nos tempos de relaxamento T1 e T2 com consequente hipossinal nas sequências ponderadas em T1 e hipersinal nas sequências ponderadas em T2 ⁽⁸⁾.

O tempo de relaxamento relaciona-se com a composição das estruturas cerebrais: encontra-se aumentado na presença de água livre e encurtado com a ligação das moléculas de água a outras macromoléculas ⁽⁸⁾. A substância branca não mielinizada apresenta tempo de relaxamento longo em T1 e T2, o que se traduz com uma imagem, em relação à substância cinzenta, hipointensa nas sequências ponderadas em T1 e hiperintensa nas sequências ponderadas em T2. Com o processo de mielinização e a presença de macromoléculas como o colesterol e o cerebrosídeo, há encurtamento dos tempos de relaxamento T1 e T2, com consequente hipersinal nas sequências ponderadas em T1 e hipossinal nas sequências ponderadas em T2. Caracteristicamente, durante a mielinização normal (**Figura 1**), as alterações de sinal secundárias ao acúmulo de

mielina são mais precoces nas sequências ponderadas em T1, isto é, o hipersinal em T1 antecede o hipossinal em T2 em cerca de três a 12 meses. A substância branca parcialmente mielinizada pode mostrar hipersinal em T1 concomitante à manutenção do hipersinal em T2 ⁽¹²⁾. Assim, nas doenças da substância branca as alterações em T1 são mais precoces ^(8, 13). Acredita-se que o hipersinal em T1 esteja relacionado à formação e ao depósito de mielina na substância branca enquanto o hipossinal em T2 se deva à maturação da mielina, ocorrendo apenas com a mielinização avançada e completa ⁽¹²⁾. Portanto, a sequência T1 é a ideal para avaliar a mielinização durante os primeiros seis a oito meses de vida, enquanto a sequência T2 deva ser usada dos seis meses até os 18 meses ⁽¹³⁾.

Figura 1 – Mielinização normal

Imagens normais em T2 (A-D) e T1 (E-H), em neonatos a termo (A,E) e nas idades de 5 meses (B,F), 1 ano (C,G) e 5 anos (D,H). O depósito de mielina é representado pelo baixo sinal em T2 e pelo alto sinal em T1. Notar que a mielinização aparece mais avançada em T1 em relação a T2. (Reproduzido de Schiffmann R, van der Knaap MS. Invited article: an MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. *Neurology*. 2009;72(8):750-9) ⁽¹²⁾.

Apesar de ferramenta valiosa no diagnóstico das leucodistrofias, a RM convencional tem papel limitado na diferenciação entre os grupos e na definição etiológica das leucodistrofias ⁽⁸⁾. O exame apresenta alta sensibilidade com baixa especificidade, sendo o achado de hipersinal em T2 e hipossinal em T1 comum a

leucoencefalopatias causadas por diferentes mecanismos fisiopatológicos como: hipomielinização, desmielinização, gliose, edema intersticial, vacuolização intramielínica com edema intramielínico, degeneração cística da substância branca ou mesmo infiltração difusa por células tumorais ^(14, 15).

Algumas características da RM de encéfalo podem sugerir diagnósticos específicos, tais como ^(3, 6, 8, 10, 12, 14, 16-18).

- i. Localização predominante: frontal, parietal, temporal, occipital ou difusa;
- ii. Distribuição: periventricular, subcortical ou global;
- iii. Presença de realce após infusão de meios de contraste (gadolínio);
- iv. Presença de cistos, calcificações, sangramento, malformações do desenvolvimento cortical; acometimento dos núcleos da base, tálamo, tronco encefálico ou medula espinhal.

Contudo, nem sempre a RM convencional sugere um diagnóstico definitivo, uma vez que, além dos padrões de imagem não serem específicos, eles são estágio-dependentes ⁽¹²⁾. Quando uma leucodistrofia não preenche qualquer critério neurorradiológico específico e não há pista fenotípica, ela se enquadra em um grupo de etiologia indefinida, que corresponde a cerca de 30-40% do total das leucodistrofias ^(12, 14, 16, 19).

Na tentativa de estreitar o leque de diagnósticos diferenciais e principalmente de classificar as leucodistrofias dentre os principais grupos fisiopatológicos conhecidos, pode-se recorrer a outros métodos de neuroimagem existentes, como a espectroscopia por RM, a imagem pesada em difusão (*diffusion-weighted imaging* ou DWI), o coeficiente de difusão aparente (*apparent diffusion coefficient* ou ADC), a anisotropia fracionada (*fractional anisotropy* ou FA), a imagem por transferência de magnetização (*magnetic transference imaging* ou MTI), dentre outros. Van der Voorn e colaboradores, em uma análise comparativa entre controles e as diferentes formas de leucodistrofias (desmielinizantes, hipomielinizantes, vacuolizantes e com degeneração cística), evidenciaram que a combinação de RM convencional, espectroscopia por RM, ADC, FA e MTI teve acurácia de 95% para a discriminação entre as diferentes causas de leucodistrofias ⁽¹⁵⁾.

3.2 Hipomielinização

3.2.1 Importância

O grupo das leucodistrofias hipomielinizantes tem ganhado importância crescente na literatura, o que se justifica pelo maior entendimento da fisiologia da mielinização, pelo melhor reconhecimento neurorradiológico, pela definição de padrões específicos de neuroimagem e pela identificação dos defeitos genético-moleculares.

A hipomielinização constitui a maior categoria isolada dentre as leucoencefalopatias de origem indefinida ^(8, 16). Schiffmann e van der Knaap propuseram um algoritmo para o diagnóstico diferencial das leucodistrofias, fundamentado em características da RM convencional, que valoriza o grupo da hipomielinização, na medida em que a primeira divisão entre as leucodistrofias é o padrão de mielinização, permitindo a separação em dois grandes grupos: o grupo de mielinização atrasada ou hipomielinização permanente *versus* o grupo de todas as outras formas de leucodistrofias ⁽¹²⁾.

Figura 2 – Algoritmo para diagnóstico diferencial das leucodistrofias

A primeira chave separa dois grupos pelas características da RM: hipomielinização e todas as outras formas de alterações da substância branca. Posteriormente, o grupo de hipomielinização é subdividido em dois grupos: com e sem envolvimento típico do sistema nervoso periférico. (Reproduzido de Schiffmann R, van der Knaap MS. Invited article: an MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. *Neurology*. 2009;72(8):750-9).

3.2.2 Definição

A hipomielinização corresponde à diminuição da produção de mielina causada pela falência na síntese de uma proteína específica da mielina, suprimento inadequado de precursores ou acúmulo de substâncias tóxicas ao oligodendrócito. Desta forma, a produção diminuída da mielina pode ser resultado da disfunção de oligodendrócitos, astrócitos ou mesmo neuronal. Como consequência, há redução significativa e permanente da quantidade de mielina formada na substância branca cerebral. Na prática o termo é empregado para definição fisiológica, histopatológica ou radiológica de um grupo específico dentre as doenças da substância branca ^(2, 5-7, 12, 20).

Radiologicamente, define-se a hipomielinização como uma mielinização anormal, irregular, interrompida em estágios mais precoces do desenvolvimento. Habitualmente a mielinização corresponde àquela esperada aos 6 a 8 meses em crianças com idade superior a 12 meses. Há diminuição do depósito de mielina, com padrão inalterado entre dois exames com intervalo de 12 meses e idade mínima de 18 meses para o diagnóstico ⁽¹⁵⁾. As definições mais recentes, no entanto, exigem intervalo de apenas seis meses entre os exames e idade mínima de 12 meses para o diagnóstico. Em crianças menores de 2 anos de idade, há necessidade de exames seriados para avaliar a progressão da formação da mielina, possibilitando assim o diagnóstico diferencial entre hipomielinização permanente e atraso de mielinização. No entanto, se a RM mostrar mielinização gravemente deficiente em crianças maiores de 24 meses, o diagnóstico de hipomielinização é muito provável ⁽¹²⁾.

3.2.3 Classificação

Não há consenso sobre a classificação das leucodistrofias hipomielinizantes, em parte pela escassez de estudos, mas principalmente, pela grande diversidade das doenças que cursam com hipomielinização.

Uma classificação genética das leucodistrofias hipomielinizantes foi proposta segundo a base de dados OMIM (*online mendelian inheritance in man*). Por esta classificação, as doenças são numeradas de acordo com a ordem temporal de caracterização fenotípica, independentemente de evidência genética, nem sempre

presente. Até o momento, as leucodistrofias hipomielinizantes (*hypomyelinating leukodystrophies* ou HLD) são divididas em oito grupos (HLD1 a HLD8). Algumas outras doenças cursam com padrão de hipomielinização e comportam-se como leucodistrofias hipomielinizantes, porém não são incluídas entre as HLD clássicas ⁽²²⁾.

Em 2009, através de um algoritmo sugerido para a abordagem do diagnóstico diferencial das leucodistrofias por RM, Schiffmann e van der Knaap sugeriram uma classificação para a hipomielinização com uma divisão em dois grupos, de acordo com a presença ou ausência de acometimento do SNP (**Figura 2**). Entretanto, o envolvimento dos nervos periféricos não tem se confirmado como um bom parâmetro para a classificação das leucodistrofias hipomielinizantes. Mesmo nas doenças tipicamente associadas ao acometimento periférico, como a síndrome 4H e a HCC, a presença de neuropatia periférica é inconstante e a velocidade de condução nervosa pode encontrar-se normal. Ainda, a neuropatia periférica pode ocasionalmente estar presente em doenças não relacionadas ao envolvimento de nervos periféricos, como na PMD ⁽¹²⁾.

Pela heterogeneidade clínica e genética das doenças que compõem o grupo de hipomielinização, ênfase tem sido atribuída aos padrões de neuroimagem tanto para a definição e a caracterização, quanto para a classificação das doenças.

Recentemente foi proposta uma classificação das leucodistrofias hipomielinizantes por meio da análise de padrões específicos da RM convencional. A classificação incluiu 112 pacientes com doenças conhecidas que classicamente cursam com hipomielinização, tais como PMD, doença de Pelizaeus-Merzbacher símile (*Pelizaeus-Merzbacher-like disease* ou PMLD), HCC, síndrome 4H, gangliosidoses GM1 e GM2, doença de Salla e fucosidose. Outras condições clínicas, tais como: a síndrome 18q-, a síndrome de Cockayne, a H-ABC e a síndrome de Waardenburg-Hirschsprung foram excluídas por apresentarem características distintivas. Foram reconhecidos dez grupos, sendo oito relacionados a doenças específicas e dois inespecíficos que englobaram diversas doenças. Esta classificação permite a discriminação de diferentes padrões de imagem e pode guiar o diagnóstico diferencial das leucodistrofias hipomielinizantes. No entanto, a classificação deve ser usada com cautela, uma vez que os padrões neurorradiológicos são idade-dependentes. Em adolescentes e adultos com hipomielinização, por se encontrarem em fase mais avançada da doença, além de pouca ou nenhuma mielina, a atrofia supratentorial e/ou infratentorial pode ser o principal

achado. Desta forma, os achados de neuroimagem são mais informativos em crianças⁽²³⁾.

3.2.4 Caracterização clínica

Clinicamente as leucodistrofias hipomielinizantes constituem um grupo muito heterogêneo. As doenças já identificadas podem ter início desde o período neonatal até a vida adulta. O curso clínico costuma ser estático ou lentamente progressivo, embora alguns casos possam ter evolução mais grave ou caráter flutuante⁽⁴⁾.

Em estudo comparativo com outras formas de leucodistrofias, o grupo das leucodistrofias hipomielinizantes apresentou o menor percentual de pacientes com deterioração neurológica (43%) e a maior proporção de pacientes com quadro estático (57%)⁽¹⁵⁾.

As manifestações clínicas são diversas na dependência da etiologia e compreendem: atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, hipotonia, espasticidade, movimentos involuntários, neuropatia periférica, ataxia, nistagmo, atrofia óptica, retardo mental de grau variável, epilepsia, distúrbios, alterações endocrinológicas, oculares e dentárias⁽⁴⁾.

Como o achado isolado de hipomielinização é inespecífico, a identificação de características clínicas adicionais parece fundamental para a classificação e o diagnóstico das leucodistrofias hipomielinizantes. A presença de alguns sinais e sintomas, tais como: hipodontia, hipogonadismo hipogonadotrófico, catarata e sintomas extrapiramidais contribuem para o diagnóstico diferencial entre as leucodistrofias hipomielinizantes⁽²³⁾.

3.2.5 Caracterização eletrofisiológica

Há escassa referência na literatura quanto ao padrão eletrofisiológico de pacientes com hipomielinização, sendo os poucos dados oriundos de relatos de casos. Não há descrição de padrões eletrofisiológicos específicos para cada doença e inexistem trabalhos comparando os achados eletrofisiológicos das diversas leucodistrofias hipomielinizantes entre si. A variabilidade em uma mesma doença e a escassez de

relatos prejudica uma melhor interpretação dos dados.

O eletroencefalograma (EEG) pode ser normal, apresentar alentecimento da atividade de base ou mostrar paroxismos epileptiformes, inclusive hipsarritmia ^(2, 4).

A neurocondução pode ser normal ou alterada com diminuição da velocidade de condução nervosa sensitiva e motora, aumento da latência da condução sensitiva e motora, e diminuição da amplitude dos potenciais de ação sensitivo e motor, achados compatíveis com neuropatia periférica desmielinizante sensitivo-motora ^(2, 4, 12).

O potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE) costuma exibir aumento da latência das ondas II-V e aumento dos intervalos I-III e III-V, o que traduz envolvimento central das vias auditivas. A latência da onda I tem valores variáveis, estando normal ou aumentada, quando traduz comprometimento global, incluindo a porção periférica da via auditiva. Em poucos casos o PEATE encontra-se normal. O potencial evocado somatossensitivo (PESS) também pode revelar aumento das latências, representando aumento do tempo de condução central ^(2, 4, 24).

O potencial evocado visual (PEV) pode apresentar-se normal ou com atraso na condução. Estudos experimentais evidenciaram grande sensibilidade, deste exame, em alterações mais sutis como deficiências parciais da mielina onde o PEV já demonstra alterações na condução em um momento em que a RM ainda encontra-se normal ^(25, 26).

3.2.6 Caracterização neurorradiológica

Na hipomielinização a RM convencional mostra alterações de sinal na substância branca cerebral, usualmente simétricas, homogêneas, difusas (todos os lobos cerebrais) e extensas (todas as zonas da substância branca: subcortical, profunda e periventricular) ⁽¹⁴⁾.

Caracteristicamente, há hipersinal leve a moderado em T2 enquanto em T1 o sinal é variável, com hipossinal, isossinal ou hipersinal, na dependência da quantidade de mielina formada. Na sequência T1, quando a mielina está ausente ou muito diminuída, o sinal da substância branca é menor (hipossinal) em relação à substância cinzenta. Uma quantidade maior de mielina leva a sinal semelhante (isossinal) ou mesmo maior (hipersinal) do que o sinal da substância cinzenta (**Figura 3**). Desta forma, a sequência T1, em relação à sequência T2, sugere com maior precisão a quantidade de mielina

depositada^(14, 16, 23).

Figura 3 – Gradação da hipomielinização

Todos os pacientes possuem padrão de hipomielinização: paciente 1 (A,E), 7 anos, apresenta leucodistrofia hipomielinizante indefinida; paciente 2 (B,F), 6 anos e paciente 3 (C,G), 10 anos, têm diagnóstico de PMD; paciente 4 (D,H), 4 anos, com diagnóstico de síndrome 18q-. O hipersinal em T2 é constante (A,B,C,D) embora mais pronunciado em A e B em relação a C e D. O sinal da substância branca em T1, em relação ao sinal da substância cinzenta, varia de hipossinal (E), isossinal (F) ou hipersinal (G,H), traduzindo maior quantidade relativa de mielina depositada conforme o aumento de sinal. (Reproduzido de Schiffmann R, van der Knaap MS. Invited article: an MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. *Neurology*. 2009;72(8):750-9)⁽¹²⁾.

O sinal da substância branca na hipomielinização difere daquele encontrado nas leucodistrofias desmielinizantes, sendo o hipersinal em T2 e o hipossinal em T1 mais leves⁽¹⁶⁾. A presença de marcados hipersinal em T2 e hipossinal em T1 define as alterações como lesões, secundárias a outros processos como desmielinização, degeneração cística ou vacuolização. Nas leucodistrofias hipomielinizantes a alteração da mielinização deve ser o achado predominante dentre as alterações encontradas e, comparativamente com as outras formas de leucodistrofias, geralmente com ausência de lesões⁽²³⁾.

De uma forma geral, as alterações encontradas neste grupo são similares às aquelas presentes nas outras formas de leucodistrofias, porém, sempre mais sutis e mais próximas da normalidade⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Alguns autores definem a RM de crianças com

hipomielinização como apresentando um aspecto idêntico à RM de crianças normais com idade cronológica, e consequente idade de mielinização, menor ⁽¹²⁾.

Observa-se o aparecimento de atrofia cerebral de forma lentamente progressiva no decorrer da doença; enquanto nas doenças degenerativas neuronais a atrofia cortical é um achado precoce e intenso ⁽¹²⁾. Parece haver correlação entre a presença de atrofia e o caráter progressivo da doença ⁽¹⁵⁾.

Embora o padrão de imagem acima descrito seja comum a todas as doenças que cursam com hipomielinização, determinadas particularidades caracterizam algumas síndromes e permitem o diagnóstico diferencial entre elas ^(12, 23).

A análise de padrões específicos na RM convencional das leucodistrofias hipomielinizantes permitiu a classificação de dez grupos distintos. A característica comum a todos os grupos foi o leve hipersinal em T2 em toda ou quase toda extensão da substância branca cerebral, com sinal variável em T1. A presença de determinadas alterações apontou para diagnósticos específicos, permitindo a elaboração de um fluxograma para o diagnóstico diferencial entre as doenças hipomielinizantes (**Figura 4**) ⁽²³⁾.

A presença de hipossinal em T2 no globo pálido traduz depósito de ferro ou cálcio e aponta para o diagnóstico de fucosidose. As gangliosidoses GM1 e GM2 devem ser suspeitadas na presença de hipersinal em T2 nos núcleos da base. O achado de hipersinal em T1 com hipersinal em T2 na substância branca subcortical associado a hipossinal em T1 na substância branca profunda representa áreas focais de desmielinização e está tipicamente presente na HCC. Atrofia cerebelar na ausência de atrofia de putâmen e, principalmente, se precoce e acentuada, dirige para o diagnóstico de síndrome 4H. O aspecto de marcante hipersinal em parte ou em toda a extensão da ponte é característico de PMLD, enquanto o achado inespecífico de hipersinal homogêneo em T2 na substância branca, na falta de outras anormalidades, aponta para síndrome de PMD na sua forma clássica. Outras doenças hipomielinizantes não incluídas neste estudo apresentam peculiaridades que permitem diagnósticos específicos: a síndrome de Cockayne cursa com atrofia cortical acentuada e precoce; na síndrome 18q- a anormalidade de sinal costuma ser discreta; e a H-ABC é uma entidade definida por critérios específicos de imagem como atrofia de cerebelo e núcleos da base com desaparecimento progressivo do putâmen ⁽²³⁾.

Figura 4 – Fluxograma: diagnóstico diferencial das leucodistrofias hipomielinizantes

Considera-se que todas as formas apresentam os achados clássicos de alteração de sinal difusa e homogênea na substância branca cerebral, caracterizada por leve hipersinal em T2 com sinal variável em T1, na ausência de lesões. Após análise multivariada, os achados acima se mostraram discriminatórios para o diagnóstico das diversas formas de leucodistrofias hipomielinizantes. (Reproduzido de Steenweg ME, Vanderver A, Blaser S, Bizzi A, de Koning TJ, Mancini GM, et al. Magnetic resonance imaging pattern recognition in hypomyelinating disorders. *Brain*. 2010;133(10):2971-82) ⁽²³⁾.

Como para as leucodistrofias em geral, também para o grupo das leucodistrofias hipomielinizantes, as diversas técnicas de RM quantitativa (RM com espectroscopia, DTI, MTI, FA, difusividade média e mapas de saturação por transferência de magnetização) demonstram alterações significativas no padrão de mielinização, sendo capazes de acessar o grau de mielinização. Desta forma, estas técnicas poderiam auxiliar no diagnóstico diferencial entre as leucodistrofias hipomielinizantes, classificar doenças ainda desconhecidas ou mesmo identificar novas doenças ⁽²⁷⁾.

A RM com espectroscopia mostra alterações variáveis, na dependência da etiologia

específica e do estágio evolutivo da doença. Bizzi e colaboradores evidenciaram padrões metabólicos semelhantes a crianças normais acima de 2 anos, com colina/N-acetilaspártato (NAA) = 0,6, colina/creatina = 1, NAA/creatina > 1,5 ⁽¹⁹⁾. Habitualmente, a RM com espectroscopia revela níveis de NAA normais ou próximos da normalidade, níveis de colina normais ou diminuídos e níveis aumentados de mioinositol e creatina, dados que possivelmente traduzem preservação da densidade axonal e da renovação de membranas com aumento da astrogliose, respectivamente. Lactato, glutamina e glutamato encontram-se inalterados ^(8, 15, 19). Embora a elevação de mioinositol seja comum a outras formas de leucodistrofias, na hipomielinização há diminuição da colina, enquanto na desmielinização a colina encontra-se aumentada.

Como a mielina está diminuída ou ausente, na presença de densidade axonal normal, os estudos de difusão na hipomielinização apresentam parâmetros pouco alterados e mais próximos do normal quando comparados a outros grupos de leucodistrofias. Há semelhança com os padrões de difusão encontrados no período neonatal: a anisotropia (FA) está pouco diminuída e a isotropia (ADC) está pouco aumentada ^(8, 15, 21, 27).

A razão da transferência de magnetização (*magnetic trasference ratio* ou MTR) encontra-se diminuída na hipomielinização, sem diferença estatisticamente significativa em relação a outros grupos de leucodistrofias ⁽¹³⁻¹⁶⁾. O estudo da saturação da transferência de magnetização mostrou-se mais sensível para alterações sutis na mielinização ⁽²⁷⁾.

Finalmente, o padrão neurorradiológico de hipomielinização pode estar presente no início da evolução de doenças metabólicas como aminoacidopatias, organoacidopatias, lisossomopatias e mitocondriopatias; de outras leucodistrofias por alteração de oligodendrócitos, astrócitos e neurônios; e em doenças neuronais degenerativas como síndrome de Alpers, síndrome de Menkes, lipofuscinose ceróide neuronal, doença de Sandhoff e Tay-Sachs. A evolução temporal, a presença de outras alterações radiológicas e o quadro clínico permitem o diagnóstico diferencial entre elas ^(5, 6, 12, 16, 18).

3.3 Leucodistrofias Hipomielinizantes

O protótipo das leucodistrofias hipomielinizantes é PMD, seja pela sua fisiopatologia relacionada diretamente à produção da mielina central ou pela descrição original. Outras doenças que classicamente são incluídas no grupo são: PMLD, síndrome de Cockayne, tricotiodistrofia, síndrome 18q-, doença de Salla e fucosidose. Apesar da maioria destas ter sua descrição anterior à PMD, apenas posteriormente foi reconhecido o padrão de neuroimagem com o acometimento da substância branca cerebral.

Nos últimos dez anos, graças a trabalhos de identificação e caracterização de padrões radiológicos específicos, novas doenças com hipomielinização foram reconhecidas e incluídas neste grupo, como a HCC, a H-ABC e a síndrome 4H.

Atualmente, após a classificação genética proposta pelo OMIM ⁽²²⁾, é possível diferenciar dois grupos principais de doenças: as leucodistrofias hipomielinizantes clássicas representadas pelas HLD e enumeradas de HLD1 a HLD8 (**Quadro 1**), e as doenças que cursam com padrão neurorradiológico de hipomielinização, nas quais a alteração da mielina central é apenas um dos sinais da doença (**Quadro 2**). Diversas doenças, com mecanismos fisiopatológicos diversos, apresentam hipomielinização na RM de encéfalo: em algumas, o achado é constante e em outras, apenas ocasional. Ainda, o padrão de hipomielinização pode ser a única anormalidade ou encontrar-se associado a outras alterações neurorradiológicas.

Apesar de toda investigação radiológica, genética e molecular, um grande número de doenças que cursam com hipomielinização permanece sem diagnóstico específico ⁽¹²⁾. As leucodistrofias hipomielinizantes não classificadas apresentam grande variabilidade clínica, tornando pouco provável a hipótese de que constituam uma única entidade, e ao contrário, devem representar diversos subgrupos de doenças ainda não caracterizadas.

Para este trabalho, foram revisadas as leucodistrofias hipomielinizantes de maior relevância, seja pela sua frequência ou pela importância frente à casuística da pesquisa. Dentre as formas clássicas: PMD, PMLD, HCC, H-ABC e a síndrome 4H, além de doenças que cursam com padrão neurorradiológico de hipomielinização como a síndrome de Cockayne e a síndrome 18q -.

Quadro 1 – Leucodistrofias hipomielinizantes clássicas

Nomenclatura OMIM	Descrição	Sigla	Número OMIM	Locus	Gene
HLD1	<i>Leukodystrophy, hypomyelinating 1</i> Doença de Pelizaeus-Merzbacher	PMD	#312080	Xq22.2	<i>PLP1</i>
HLD2	<i>Leukodystrophy, hypomyelinating 2</i> Doença de Pelizaeus-Merzbacher-símile 1	PMLD 1	#608804 *608803	1q42.13	<i>GJC2</i> (<i>GJA12</i>)
HLD3	<i>Leukodystrophy, hypomyelinating 3</i> Doença de Pelizaeus-Merzbacher conatal autossômica recessiva ou Leucodistrofia perinatal sudanofílica	PMLD 2	#260600 *603605	4q24	<i>AIMP1</i>
HLD4	<i>Leukodystrophy, hypomyelinating 4</i> Mitochondrial HSP60 chaperonopathy	MitCHAP60	#612233 *118190	2q33.1	<i>HSPD1</i>
HLD5	<i>Leukodystrophy, hypomyelinating 5</i> Hipomielinização com catarata congênita	HCC	#610532 *610531	7p15.3	<i>FAM126A</i> (<i>DRCTNNB1A</i>)
HLD6	<i>Leukodystrophy, hypomyelinating 6</i> Hipomielinização com atrofia de núcleos da base e cerebelo	HABC	6124,38	-	-
HLD7	<i>Leukodystrophy, hypomyelinating 7</i> Hipomielinização com ou sem oligodontia e/ou hipogonadismo hipogonadotrófico	ADDH ou 4H ou TACH	#607694 *614258	10q22.3	<i>POLR3A</i>
HLD8	<i>Leukodystrophy, hypomyelinating 8</i> Hipomielinização com ou sem oligodontia e/ou hipogonadismo hipogonadotrófico	4H ou TACH	#614381 *614366	12q23.3	<i>POLR3B</i>

Classificação genética proposta pela base de dados OMIM, com nomenclatura sugerida, descrição, sigla proposta, número OMIM, locus cromossômico e gene envolvido. Legenda: 4H= hipomielinização com hipogonadismo hipogonadotrófico e hipodontia; ADDH= ataxia, atraso na dentição e hipomielinização; *AIMP1*= aminoacyl-tRNA synthetase complex multifunctional protein 1; *DRCTNNB1A*= downregulated by CTNNB1 (catenin beta 1) protein A; *FAM126A*= family with sequence similarity 126 member A; *GJA12*= gap junction protein alpha 12; *GJC2*= gap junction protein gamma 2; H-ABC= hipomielinização com atrofia de núcleos da base e cerebelo; HCC= hipomielinização com catarata congênita, HLD= leucodistrofia hipomielinizante; *HSPD1*= heat shock 60KD protein, MitCHAP60= mitochondrial Hsp60 chaperonopathy; PLP= proteína proteolípica 1; *PLP1*= gene da proteína proteolípica 1; PMD= doença de Pelizaeus-Merzbacher; PMLD= doença de Pelizaeus-Merzbacher símile; *POLR3A*= RNA polimerase III subunidade A; *POLR3B*= RNA polimerase III subunidade B; TACH= ataxia e tremor com hipomielinização central; #= descrição fenotípica, base molecular conhecida, %= descrição fenotípica ou do locus, base molecular desconhecida, *= descrição do gene. (Fonte: Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD), {03/07/2013}. World Wide Web URL: <http://omim.org/>).

Quadro 2 – Outras doenças que cursam com hipomielinização

Doença	Número OMIM	Locus	Gene
Deleção 18q –	#601808	-	-
Síndrome de Cockayne A	#216400	5q11	<i>ERCC8</i>
Tricotiodistrofia (TTDP)	#601675	19q13.2-q13.3 6p25.3 2q21	<i>ERCC2/XPD</i> <i>ERCC3/XPB</i>
<i>Peripheral demyelinating neuropathy, Central demyelination, Waardenburg syndrome and Hirshprung disease (PCWH)</i>	#609136	22q13.1	<i>SOX10</i>
Doença de Salla ou Doença de estoque de ácido siálico	#269920 #604369	6q14-q15	<i>SLC17A5</i>
Fucosidose	#230000	1p34	<i>FUCA1</i>
Deficiência do Receptor de Folato	#136430	-	<i>FOLR1</i>
Síndrome de Allan-Herndon-Dudley ou Deficiência do Transportador 8- monocarboxilato (H-MCT8)	#300523	Xq13.2	<i>SLC16A2</i>
Deficiência de 3-fosfoglicerato desidrogenase	#601815	1p12	<i>PHGDH</i>
Gangliosidose GM1	#230500	3p21.33	<i>GLB1</i>
Deficiência do Transportador 1 de Glicose	#606777	1p35-p31.3	<i>GLUT1</i>
Deficiência de Biotinidase	#253260	3p25	<i>BTBD</i>
Síndrome de Sjögren-Larsson	#270200	17p11.12	<i>ALDH3A2</i>

Legenda: *ALDH3A2*= aldehyde dehydrogenase family 3 subfamily A member 2; *BTBD*= biotinidase; *ERCC*= excision repair cross-complementing group; *FOLR1*= folate receptor 1; *FUCA1*= fucosidase alpha-L 1; *GLB1*= galactosidase beta 1; *GLUT1*= glucose transporter 1; *PHGDH*= phosphoglycerate dehydrogenase; *SLC16A2*= cotransportador de ácido monocarboxílico (*solute carrier family 16 member*); *SLC17A5*= cotransportador de fosfato de sódio (*solute carrier family 17 member 5*); *SOX10*= *SRY-related HMG-BOX gene 10*; *XP*= xeroderma pigmentosum complementation group. (Fonte: Kohlschütter et al. Leukodystrophies and other genetic metabolic leukoencephalopathies in children and adults. *Brain Dev.* 2010; 32(2): 82-9).

3.3.1 Doença de Pelizaeus-Merzbacher (HLD1 e HLD3)

Descrita inicialmente por Pelizaeus, em 1885, e Merzbacher, em 1910, a PMD representa o protótipo das leucodistrofias hipomielinizantes ^(24, 28, 29).

A doença tem herança recessiva ligada ao X e é causada por mutação no gene da proteína proteolipídica (PLP). O gene *PLP1*, localizado em Xq22.2, é responsável pela codificação das proteínas PLP e da sua isoforma DM20; esta última é formada por processamento alternativo do RNA mensageiro, com exclusão do éxon 3, o que gera uma proteína que possui 35 aminoácidos a menos, segmento correspondente ao domínio específico da PLP ^(24, 28, 29). A PLP, juntamente com a DM20, representa 50% do total das proteínas da mielina central e menos de 1% da mielina periférica ^(1, 6). A PLP é uma proteína transmembrana altamente expressa nos oligodendrócitos, responsável pela compactação da mielina e formação das linhas intraperiódicas da bainha de mielina ⁽¹⁾. A DM20, também uma proteína transmembrana, é a isoforma predominante nos precursores de oligodendrócitos, expressa mais precocemente do que a PLP, e envolvida em funções relacionadas ao cérebro em desenvolvimento, tal como a maturação dos oligodendrócitos ^(1, 28, 30). No SNC, há predomínio da PLP sobre a DM20 e ambas estão presentes na mielina compacta. Ao contrário, no SNP, a DM20 é o subtipo predominante e enquanto a PLP está presente na mielina compacta e no citosol perinuclear, a DM20 encontra-se nas áreas de mielina não compacta ⁽³¹⁾.

A doença afeta sobretudo indivíduos do sexo masculino, embora sujeitos do sexo feminino possam ser acometidos quando há acentuado viés de inativação do cromossomo X normal. A grande maioria das mães são portadoras da mutação, embora eventos mutacionais *de novo* já tenham sido relatados ^(24, 32).

Diversos mecanismos mutacionais do gene *PLP1* já foram descritos. As duplicações correspondem à maioria dos casos, responsáveis por até 70% das mutações e geralmente englobam todo o gene *PLP1* ^(24, 33). A extensão das duplicações é variável, desde menores de 100 Kb até maiores de 9 Mb, sem correlação com a gravidade clínica. Podem ocorrer ainda mutações que levem à substituição simples de aminoácidos ou à inclusão de um códon de parada da tradução protéica, pequenas inserções, deleções ou alterações do sítio de processamento (*splicing*) do RNA mensageiro, levando ou não a alteração do quadro de leitura (*frameshift*); além de outras variações do número de

cópias como deleções completas ou parciais ^(24, 29, 32, 34). São também descritas mutações em regiões promotoras do *PLP1* ⁽³⁵⁾, rearranjos complexos, duplicações intersticiais, triplicações ou mesmo quintuplicações ⁽³⁶⁾. As mutações de ponto capazes de eliminar completamente a síntese das proteínas PLP e DM20 são denominadas mutações nulas ⁽³⁷⁾.

A fisiopatologia da doença depende da natureza da mutação. Mutações que levam a substituição simples de aminoácidos e outras alterações que resultam no comprometimento estrutural das proteínas PLP ou DM20, determinam prejuízo no seu processamento e consequente acúmulo das proteínas mutadas no retículo endoplasmático dos oligodendrócitos. Este acúmulo resulta em uma resposta celular (*unfolded protein response*) que culmina na apoptose do oligodendrócito. A morte dos oligodendrócitos é a resposta final chave para o processo de hipomielinização. Nas mutações que afetam apenas a produção da PLP com a DM20 normal, a mielina, embora instável, é produzida em maior quantidade, permitindo um fenótipo mais brando. Nas duplicações do gene PLP há superprodução das proteínas PLP e DM20 com comprometimento do tráfico de colesterol nos oligodendrócitos e consequente desequilíbrio entre a produção e a reciclagem dos componentes da mielina, evoluindo com parada na maturação e morte programada dos oligodendrócitos. Ao contrário, as deleções ou mutações nulas não geram o acúmulo das proteínas mutadas e a morte do oligodendrócito, mas afetam a interação oligodendrócito-neurônio e a manutenção do transporte axonal, resultando em defeitos leves na mielinização, mas grave degeneração axonal ^(28, 32, 37).

As doenças relacionadas ao gene *PLP1*, todas com herança recessiva ligada ao X, são alélicas e formam um espectro clínico de doenças neurodegenerativas que abrange as formas de PMD conatal, transicional, clássica e a síndrome de *PLP1* nula e as formas de paraplegia espástica familiar (SPG) tipo 2, ou SPG2, complicada e simples, com gravidade decrescente entre elas ^(24, 28, 29, 37, 38). Apesar de um subtipo ser geralmente constante em uma família, pode existir variabilidade intrafamiliar dos fenótipos ⁽³⁹⁾.

A forma clássica de PMD, a mais comum, inicia-se no primeiro ano de vida e manifesta-se por: aparecimento precoce, notadamente nos primeiros dois meses, de nistagmo pendular ou rotatório que desaparece com a evolução da doença; tremor, titubeio ou balanço da cabeça; e hipotonia com atraso no desenvolvimento motor com

pouca ou nenhuma aquisição dos marcos do desenvolvimento. Algumas vezes o nistagmo não é percebido até alguns meses de vida e, mais raramente, não aparece. Evolutivamente estão presentes ataxia cerebelar; espasticidade progressiva; acometimento extrapiramidal caracterizado por hipercinesia, distonia ou coreoatetose; e atrofia óptica, com baixa visão. Há atraso no ganho pômdero-estatural e presença de desaceleração do crescimento do perímetro cefálico, podendo ocorrer microcefalia. Em alguns casos pode ser observado estridor, que parece ser secundário à laringomalácia ou à paralisia do nervo abductor laríngeo. As crises epilépticas são infrequentes e, quando presentes, ocorrem no início da doença. As funções cognitivas, embora invariavelmente comprometidas, são relativamente preservadas em relação às funções motoras. O curso é lentamente progressivo ou mesmo estático o que justifica a necessidade de se estabelecer o diagnóstico diferencial com paralisia cerebral. A deambulação, quando possível, se dá com assistência e é perdida na adolescência ou na vida adulta, por piora da espasticidade. O óbito ocorre entre a terceira e a sétima década de vida ^(24, 28, 29, 40).

A forma conatal, correspondente a HLD3 pela classificação do OMIM, é uma apresentação mais rara e grave. Geralmente, os sintomas se assemelham aos da forma clássica, porém com aparecimento mais precoce e progressão mais rápida. Inicia-se no período neonatal ou infantil precoce e caracteriza-se por nistagmo desde o nascimento, ausência dos reflexos primitivos, hipotonia, dificuldades alimentares com baixo ganho pômdero-estatural e fraqueza faríngea. Estridor e crises epilépticas são mais frequentes nesta forma da doença. Há grave atraso de saída com involução precoce do desenvolvimento neuropsicomotor. A doença evolui com intensa espasticidade, ataxia cerebelar, atrofia óptica e envolvimento cognitivo com ausência de fala, mas possível preservação da comunicação não verbal e da compreensão. Os pacientes não adquirem a marcha e o óbito ocorre ainda na infância ou até a terceira década, comumente por aspiração ^(24, 28, 29, 40).

O tipo transicional é uma forma intermediária entre as formas clássica e conatal ^(24, 29).

A forma *PLP1* nula é causada por mutações que levam a ausência completa completa de PLP e DM20, tendo seu início nos primeiros cinco anos de vida, com quadro clínico mais brando que a forma clássica de PMD. Caracteriza-se por ausência de nistagmo; atraso leve a moderado do desenvolvimento neuropsicomotor;

quadriparesia espástica leve, com predomínio em membros inferiores, que permite deambulação; ataxia cerebelar; neuropatia periférica desmielinizante multifocal; e leve comprometimento cognitivo, com presença de fala. A expectativa de vida é de 40 a 70 anos ^(24, 29, 37).

A forma simples da SPG2 cursa com paraparesia espástica hiper-reflexa isolada, sem nenhuma outra manifestação neurológica central ou periférica, a exceção de tremor intencional leve e disfunção autonômica. Os primeiros sintomas aparecem habitualmente nos primeiros cinco anos de vida, embora possam surgir apenas na terceira ou quarta décadas de vida. A progressão é lenta com função intelectual e expectativa de vida normais. Na forma complicada de SPG2, além da paraparesia espástica, há sintomas comuns à PMD como nistagmo, ataxia cerebelar, atrofia óptica além de distúrbios sensitivos e autonômicos. Deficiência intelectual geralmente está presente ^(24, 28, 29, 37, 38, 40).

Mulheres heterozigotas também podem apresentar sintomatologia leve à moderada com espasticidade, disfunção esfinteriana, alterações de personalidade, demência e polineuropatia ⁽²⁸⁾. A presença de sintomas neurológicos nas mulheres portadoras parece inversamente relacionada à gravidade dos sintomas no familiar de primeiro grau masculino afetado. Nos casos com mutações graves, os oligodendrócitos produzidos pelo cromossomo X mutante sofrem seleção negativa, se tornam apoptóticos e são substituídos por oligodendrócitos normais, que tem ativo o cromossomo X sem a mutação em *PLP1*, com consequente produção normal de mielina. Nos casos com mutações que determinam fenótipos leves, os oligodendrócitos que tem ativo o cromossomo X com o gene *PLP1* mutado não sofrem apoptose e coexistem com os oligodendrócitos normais ^(24, 35, 37). Ainda, o risco da ocorrência de manifestação neurológica nas mulheres portadoras depende do defeito genético subjacente, sendo alto na presença de mutações nulas e mutações com inclusão de códon de parada prematuro da tradução proteica, moderado nas mutações com substituição simples de aminoácido e baixo nos casos de duplicações ^(24, 35).

Nem sempre é possível a categorização de uma síndrome nos diferentes fenótipos do espectro clínico. O parâmetro para discriminação entre eles não é bem definido e parece melhor relacionado à velocidade de progressão da doença, capacidade de deambulação, fala e expectativa de vida ⁽²⁸⁾.

Apesar de outras síndromes se enquadrarem no fenótipo de PMD, a nomenclatura deve ser restrita aos casos com fenótipos previamente descritos, associados à mutação do gene *PLP1* e à herança recessiva ligada ao X⁽³⁴⁾.

É descrita certa correlação entre o genótipo e o fenótipo. A intensidade de superexpressão da cópia adicional do gene *PLP1* é diretamente proporcional à gravidade da doença: enquanto as duplicações estão comumente relacionadas à forma clássica, a presença de três ou mais cópias do gene resulta na forma conatal. O tamanho da região duplicada não tem ligação com o fenótipo⁽³⁶⁾. A natureza das mutações, e consequentemente as interações e a estabilidade das proteínas mutantes, também é um fator importante para a variabilidade fenotípica. Os casos leves estão associados a deleções, mutações nulas, mutações no códon de parada com produção de proteína truncada, ou mutações com a troca de um códon, no éxon 5, resultando na substituição de aminoácidos parcialmente conservados ou não conservados. As formas graves são secundárias a mutações que levam a substituição de um códon, nos éxons 2 e 4, com mudança de aminoácidos altamente conservados ou mutações com alteração no quadro de leitura^(28, 39, 41). As paraplegias espásticas são causadas por mutações no sítio de processamento ou mutações que afetam apenas o domínio específico da PLP (contido no éxon 3 do *PLP1*) e não a isoforma DM20⁽³⁹⁾. O acometimento periférico está associado à ocorrência de mutações nulas (com troca do quadro de leitura na região codificante ou no códon de iniciação da PLP e deleções completas) ou mutações no domínio específico da PLP. Pacientes com duplicações ou com o domínio específico da PLP preservado possuem função normal do nervo periférico⁽³¹⁾.

Cerca de 50-60% das duplicações e deleções podem ser identificadas pela técnica de hibridização fluorescente in situ (*fluorescent in situ hybridization* ou FISH), reação em cadeia da polimerase (*polymerase chain reaction* ou PCR), quantitativa amplificação de múltiplas sondas pós-ligação (*multiplex ligation-dependent probe amplification* ou MLPA) ou hibridização comparativa com genomas em arranjos (*array-comparative genomic hybridization* ou array-CGH), que permitem determinar o número de cópias do gene *PLP1*. Quando a triagem inicial com a pesquisa de duplicações ou grandes deleções for negativa, deve-se proceder ao sequenciamento do gene *PLP1*, capaz de detectar pequenas inserções/deleções intragênicas ou mutações de ponto em 15-25% dos casos^(24, 29).

Aproximadamente 20-40% dos pacientes do sexo masculino com quadro clínico típico de uma das formas clínicas relacionadas ao gene *PLP1* não apresentam nenhuma mutação identificada no gene *PLP1*, sugerindo que as mutações ocorram em regiões não codificantes do gene, normalmente não analisadas durante os testes clínicos, ou que se trate de outros *loci*, ligados ao X ou autossômicos, envolvidos com a doença ^(24, 28).

Achados patológicos incluem atrofia cerebral hemisférica difusa, particularmente de tronco encefálico e cerebelo, com redução do volume da substância branca e ausência parcial ou completa de mielina. Há preservação do depósito de mielina na medula espinhal, tronco encefálico, porção central do cerebelo e diencefalo. A característica histopatológica clássica é a presença de um padrão “tigroide” da substância branca, com áreas de ausência de mielina entremeadas por ilhas onde ela se encontra preservada, normalmente localizadas ao redor de pequenos vasos sanguíneos e compostas por poucas lamelas de mielina ou mielina fina. Há diminuição ou ausência dos oligodendrócitos com gliose variável e sem infiltração inflamatória. Os neurônios e os axônios estão relativamente poupados, embora acometimento axonal ocorra nas deleções ou mutações nulas. Na grande maioria dos casos, a mielinização é normal nas raízes nervosas, nos nervos periféricos e nos nervos cranianos, a exceção do nervo óptico. As alterações são comuns a todas as formas de PMD, com gravidade variável entre elas ^(2, 28).

Estudos de PEV, PEATE e PESS mostram grave atraso nas latências centrais ou ausência das respostas ^(2, 24, 28, 42). A ENMG costuma ser normal, à exceção das formas causadas por mutações nulas do *PLP1*, mutações no sítio de processamento ou mutações no domínio específico do *PLP1*, localizado no éxon 3. Quando a ENMG é alterada, o comprometimento periférico é desproporcional ao central. As alterações incluem diminuição leve a moderada das velocidades de condução e alterações neurogênicas ^(2, 28, 34, 43).

Todos os casos de PMD apresentam leucoencefalopatia caracterizada por hipomielinização. A RM convencional revela hipersinal difuso em T2 com discreto hipossinal ou isossinal em T1 na substância branca cerebral, cerebelar e tronco encefálico. Algumas estruturas podem encontrar-se mais mielinizadas, com hipossinal em T2, incluindo o trato piramidal, o corpo caloso, a porção anterolateral do tálamo e o braço posterior da cápsula interna. Por vezes, a alteração de sinal é salpicada e

heterogênea com áreas focais de hipossinal em T2 e hipersinal em T1, que correspondem histologicamente às ilhas de preservação da mielina, constituindo o aspecto “tigroide”^(23, 28, 44, 45). Os achados de neuroimagem na SPG2 são mais variáveis e incluem leucoencefalopatia difusa, padrão heterogêneo ou mesmo alterações focais^(28, 41).

Existe correlação entre a quantidade de mielina depositada e a gravidade da doença. Na forma conatal há ausência completa de mielina com hipersinal em T2 e hipossinal em T1. Na forma clássica há certa quantidade de mielina em parte do tronco encefálico, da substância branca cerebelar e do braço posterior da cápsula interna, no trato piramidal, no tálamo, no globo pálido, na substância branca subcortical, no corpo caloso, nos giros pré e pós-central e nas radiações ópticas^(28, 46).

Há escassez de substância branca supratentorial com alargamento do sistema ventricular, aumento do espaço subaracnóideo e afilamento do corpo caloso. A atrofia infratentorial, de cerebelo e tronco encefálico, varia entre ausente até moderada a grave⁽²³⁾.

O padrão da espectroscopia se associa ao defeito genético subjacente. Nos casos de duplicação do gene *PLP1*, pode haver aumento dos valores do NAA e da creatina além do mioinositol e da glutamina, traduzindo elevação relativa da densidade axonal e astrogliose, respectivamente⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾. Os achados diferem da PMD por mutações de ponto do *PLP1*, onde os níveis de NAA encontram-se reduzidos^(46, 49). Há diminuição da colina na maior parte dos pacientes, com mutações de ponto ou duplicações, refletindo redução dos lipídeos e proteínas da membrana plasmática secundária à perda dos oligodendrócitos, embora ocasionalmente, na presença de desmielinização ativa, a colina se apresente elevada^(46, 47). Valores normais de NAA e colina já foram descritos em casos isolados causados por mutações de ponto ou duplicações^(45, 48). Nos pacientes com SPG2 e acometimento da substância branca pode haver redução dos níveis de NAA, demonstrando perda ou lesão axonal⁽²⁸⁾. As discrepâncias entre os resultados da espectroscopia podem representar diferenças entre as idades dos pacientes estudados, o estadiamento da doença, além dos aspectos técnicos envolvidos⁽⁴⁷⁾.

Quando a RM é realizada precocemente, nos primeiros meses de vida, as alterações são menos evidentes e constituem apenas atraso de mielinização com leve atrofia. No entanto, frente a um lactente jovem do sexo masculino, com quadro clínico

caracterizado por nistagmo pendular, atraso motor e hipotonia, o diagnóstico de PMD pode ser sugerido na ausência de mielinização do tronco encefálico e cerebelo ao nascimento ou do braço posterior da casula interna, esplênio do corpo caloso e radiações ópticas aos três meses ⁽²⁸⁾.

3.3.2 Doença de Pelizaeus-Merzbacher símile 1 (HLD2)

A doença de Pelizaeus-Merzbacher símile (PMLD) é uma entidade caracterizada clinicamente por fenótipo similar ao encontrado na PMD e cuja forma de herança não é ligada ao X ^(29, 50). Desde 1965 foram descritos casos em meninas que não podiam ser explicados pela hipótese de inativação do cromossomo X ^(51, 52). Ainda, descrições de casos esporádicos e/ou associados à consanguinidade reforçam a ideia da existência de outras formas de herança para o mesmo fenótipo ^(50, 51, 53, 54). Acredita-se que 20-40% dos pacientes com fenótipo de PMD não apresentem mutações no gene *PLP1*, devendo o defeito genético encontrar-se em outro gene ^(50, 55, 56).

Em 8% dos casos de PMLD, a herança é autossômica recessiva, decorrente de mutação em homozigose ou heterozigose composta no gene *GJC2* (*gap junction protein, gamma 2*) anteriormente denominado *GJA12* (*gap junction protein α -12*), que se localiza na região cromossômica 1q42.13 ^(50, 57). Quando a PMLD é causada por mutação no gene *GJC2* é então denominada doença de Pelizaeus-Merzbacher símile 1 (PMLD1) ou leucodistrofia hipomielinizante tipo 2 (HLD2) ⁽²⁹⁾.

O gene *GJC2* codifica uma proteína *gap-junction* de 439 aminoácidos conhecida como conexina 46.6 (Cx46.6) ou conexina 47 (Cx47.7). As proteínas *gap-junction* são membros da superfamília das conexinas e têm papel na montagem de canais intercelulares envolvidos na troca de pequenas moléculas de sinalização, tais como íons e segundos mensageiros ⁽⁵⁸⁾. A conexina 47 é uma proteína transmembrana, com dois domínios extracelulares e três domínios intracelulares, com alta expressão em oligodendrócitos e menor expressão em nervos periféricos ^(50, 52, 56). Está envolvida na comunicação intercelular, permitindo o acoplamento entre astrócitos e oligodendrócitos (Cx43/Cx47), de grande importância no processo de mielinização normal ⁽⁵⁹⁾.

Já foram identificadas 25 mutações diferentes no gene *GJC2*, incluindo mutações que resultam em substituição de um aminoácido, introdução de um códon de parada da

tradução proteica ou mudança do quadro de leitura, além de microinserções e mutações na região promotora do gene *GJC2* ^(50, 52-54, 60, 61). Não há qualquer região em que as mutações ocorram com maior frequência (*hotspot*) ⁽⁵⁷⁾. Em alguns pacientes identifica-se mutação em apenas um alelo do gene *GJC2*, sugerindo a existência de mutações fora da região codificante, intrônicas ou em região promotora; rearranjos cromossômicos; ou mesmo uma herança digenética, com mutações em heterozigose relacionadas ao gene *GJC2* e a genes responsáveis pela codificação de outras conexinas ⁽⁵⁷⁾.

O mecanismo pelo qual as mutações no gene *GJC2* ocasionam o fenótipo da PMLD1 é ainda incerto, sendo sugeridos: perda da função da proteína impedindo o acoplamento entre astrócitos e oligodendrócitos (Cx43/Cx47), disfunção do hemicanal, toxicidade da proteína mutante para os oligodendrócitos, inibição de outras conexinas ou mesmo interferência na síntese e metabolismo da PLP ^(50, 52-54, 59, 62).

Na presença de consanguinidade a probabilidade da PMLD ser causada pela mutação no gene *GJC2* aumenta de 8% para 30%. Desta forma, em meninos com suspeita de PMD, na ausência de alterações nos exames iniciais, como a pesquisa de duplicações/deleções e o sequenciamento do gene *PLP1*, deve ser considerada a pesquisa de mutações no gene *GJC2*, principalmente na presença de consanguinidade. No caso de meninas com fenótipo PMD/PMLD a chance de positividade para mutações no gene *GJC2* aumenta de 8% para 16%. Assim, as meninas devem ser inicialmente investigadas com a pesquisa de mutações no gene *GJC2*, e posteriormente, com o sequenciamento do gene *PLP1* ⁽⁵⁷⁾.

A doença de Pelizaeus-Merzbacher símile compreende um grupo geneticamente heterogêneo de leucodistrofias hipomielinizantes, sendo a etiologia dos casos não secundários a mutações do gene *GJC2* ainda muito pouco elucidada ^(50, 57). Recentemente foram descritos casos esporádicos de PMLD com mutações nos genes: *MCT8* (*monocarboxylate transporter 8 gene*), *AIMP1* (*aminoacyl-tRNA synthetase complex multifunctional protein 1*) e *HSPD1* (*heat shock 60 KD protein*) ^(63, 64).

O espectro clínico das doenças causadas por mutações no gene *GJC2* inclui, além da PMLD1, a paraplegia espástica tipo 44 (SPG44) ^(65, 66) e o linfedema hereditário autossômico dominante ⁽⁶⁷⁾.

A PMLD1 tem curso clínico lentamente progressivo com manifestações neurológicas semelhantes às encontradas na PMD, já descritas previamente. Algumas

diferenças clínicas entre a PMD e a PMLD1 incluem a maior frequência de ocorrência na PMLD1 de epilepsia e neuropatia periférica leve ⁽⁵⁰⁾ ou grave ⁽⁵⁴⁾ com sinais mais precoces de degeneração axonal. Observa-se ainda ausência de sinais extrapiramidais ^(53, 54), maior preservação da função cognitiva e curso clínico mais brando e homogêneo ^(29, 50, 53, 54, 57). A ocorrência da neuropatia periférica é explicada pela expressão do gene *GJC2* tanto no SNC como no SNP, enquanto a epilepsia é consequência do envolvimento das conexinas na epiletogênese ^(29, 50). Apesar de mais frequentes na PMLD1 quando comparados à PMD, a epilepsia e a neuropatia periférica afetam menos de 20% dos pacientes ⁽⁵⁷⁾.

A SPG44 representa uma forma complicada de paraplegia espástica com presença de espasticidade dos membros inferiores lentamente progressiva, ataxia cerebelar, disartria, epilepsia e neuropatia periférica, associados à hipomielinização cerebral revelada pela neuroimagem. Acredita-se que haja uma perda parcial da função da conexina 47, com fenótipo mais leve quando comparado àquele encontrado na PMLD1: ausência de nistagmo, início mais tardio e progressão mais lenta com preservação da marcha até a idade adulta. As paraplegias espásticas podem representar formas alélicas de outras leucodistrofias hipomielinizantes, como visto nas mutações do gene *PLP1* (PMD e SPG2) e do gene *HSPD1* (HLD3 e SPG13) ⁽⁶⁵⁾.

Recentemente foi descrita uma síndrome de hipomielinização com agenesia Mülleriana causada por mutações em homozigose no gene *GJC2*, que pode tratar-se de uma forma alélica da PMLD1 ao invés de uma associação aleatória. A síndrome distingue-se pela presença de amenorreia primária associada a agenesia de útero, vagina superior, rim direito e ovários policísticos, com função hormonal normal, e quadro neurológico caracterizado por nistagmo, ataxia cerebelar, espasticidade progressiva e RM evidenciando hipomielinização com atrofia de cerebelo ⁽⁶⁸⁾.

A avaliação eletrofisiológica é semelhante à encontrada na PMD e pode evidenciar: ENMG normal ^(52, 57) ou com diminuição das velocidades de condução nervosa motora e/ou sensitiva ^(50, 54, 57); EEG com ondas lentas intermitentes temporais ⁽⁵²⁾; eletrorretinograma (ERG) normal ⁽⁵²⁾; PEV com respostas prolongadas ^(42, 52, 53, 57, 61, 66); PESS com atraso na condução central ^(42, 53, 57, 66); e PEATE normal ^(42, 53), alterado com atraso na condução central demonstrado pelo aumento das latências das ondas II a IV ^(42, 52, 53, 57, 61, 66) ou mais raramente ausência de ondas ⁽⁵³⁾. Estudo neurofisiológico

específico comparando a PMD e a PMLD1 mostrou comprometimento mais grave no PEATE em PMD, sugerindo o uso deste exame como ferramenta para o diagnóstico diferencial entre as duas leucodistrofias hipomielinizantes ⁽⁴²⁾.

A RM revela hipomielinização difusa demonstrada por hipersinal homogêneo em T2 na substância branca predominantemente subcortical, na cápsula interna, nos pedúnculos cerebelares e no tronco encefálico, particularmente na ponte. A substância branca cerebelar encontra-se geralmente mielinizada em contraste com o núcleo denteado não mielinizado. Foi descrito acometimento variável dos tratos piramidais, do braço posterior da cápsula interna, do núcleo anterolateral do tálamo e do corpo caloso ^(23, 50, 52-54, 61). No estudo de padronização da neuroimagem para as leucodistrofias hipomielinizantes, o acometimento parcial ou completo da ponte, com hipersinal em T2 e hipossinal em T1 parece ter sido discriminatório para o diagnóstico de PMLD ⁽²³⁾. Pode haver sinais de desmielinização progressiva ⁽⁵⁴⁾ ou mesmo edema intramielínico de algumas estruturas ⁽⁶¹⁾. Não houve correlação entre o grau de hipomielinização e a gravidade clínica ⁽⁴⁶⁾.

Na evolução da doença podem surgir atrofia cerebral e, de forma menos intensa, atrofia cerebelar ⁽⁵⁴⁾.

A espectroscopia revelou níveis normais ou quase normais de colina, NAA e creatina, diferenciando-se da forma clássica ⁽⁵³⁾. Recentemente foi descrita elevação de N-acetilaspargilglutamato (NAAG), com valores normais de NAA, no LCR, à semelhança dos achados de PMD. Este aumento é de interpretação ainda incerta, provavelmente secundário à dificuldade no catabolismo do NAAG, que é feito por dipeptidases presentes na membrana dos astrócitos ⁽⁶⁹⁾. Não há estudos de espectroscopia por RM analisando os níveis de NAAG em pacientes com PMLD.

3.3.3 Hipomielinização com catarata congênita (HLD5)

Descrita em 2006 em 10 pacientes ⁽⁷⁰⁾, oito meninos e duas meninas, membros de cinco famílias não relacionadas, sendo três consanguíneas, a HCC é uma síndrome rara com 33 casos relatados na literatura até o momento ⁽⁷⁰⁻⁷³⁾. Distingue-se pela presença de catarata congênita e disfunção neurológica progressiva associada à hipomielinização central e periférica ⁽⁷⁰⁾.

É uma doença com herança autossômica recessiva, de penetrância completa, causada por mutações no gene *FAM126A* (*family with sequence similarity 126, member A*) ⁽⁷²⁾, anteriormente identificado como *DRCTNNB1A* ^(70, 71, 74, 75), localizado no cromossomo 7p21.3-p15.3. O gene *FAM126A* é responsável pela codificação da hicina, uma proteína de membrana composta por 521 aminoácidos. Sua função exata ainda não está completamente esclarecida. Recentemente foi investigada a presença de hicina no sistema nervoso de ratos em diferentes fases do desenvolvimento. A expressão no SNC ocorre em uma população específica de neurônios do córtex cerebral, principalmente nas fases iniciais do desenvolvimento pós-natal, coincidente com o início da mielinogênese. A proteína esteve presente em menor quantidade no SNP e ausente nas células gliais como astrócitos e oligodendrócitos. Desta forma, acredita-se que a hicina seja uma proteína de expressão neuronal, importante na sinalização que regula a interação neurônio-glia para o início e manutenção da mielinização ⁽⁷⁶⁾.

Diversas mutações em homozigose ou heterozigose composta do gene *FAM126A* já foram descritas, como mutações com troca de um códon e consequente substituição simples de aminoácido, com inclusão de um códon de parada da tradução proteica resultando em proteína truncada, com alteração do sítio de processamento do RNAm, além de grandes deleções intragênicas ^(70, 73).

Clinicamente, a HCC distingue-se por catarata congênita e disfunção neurológica lentamente progressiva. A catarata congênita, o primeiro sinal da doença, costuma ser bilateral e estar presente ao nascimento ou até 2 meses de vida ⁽⁷⁴⁾, embora já tenha sido descrito o aparecimento tardio ou unilateral ^(71, 72). O desenvolvimento neuropsicomotor é normal até o fim do primeiro ano de vida seguindo-se de atraso do desenvolvimento e involução neurológica. O quadro neurológico caracteriza-se por sinais piramidais como hipotonia axial, espasticidade, hiper-reflexia e cutaneoplantar em extensão; sinais cerebelares como nistagmo, disartria, ataxia, tremor intencional e titubeio de tronco; e sinais periféricos como fraqueza, hiporreflexia e atrofia dos membros inferiores. Invariavelmente há regressão motora com perda da deambulação e restrição à cadeira de rodas associada à escoliose lentamente progressiva ^(71, 72, 74). A maioria dos casos possui como aquisição máxima a marcha com apoio ^(70, 71), mas o quadro motor pode ser muito variável. Apenas a minoria dos pacientes apresenta crises epiléticas ⁽⁷¹⁻⁷⁴⁾. O comprometimento cognitivo é constante, porém variável com retardo mental de leve a

moderado ^(71, 72, 74).

Com o relato de novos casos foi possível a ampliação do espectro clínico descrito inicialmente: variantes mais graves com início anterior, hipotonia e dificuldade alimentar no período neonatal, atraso do desenvolvimento no primeiro ano de vida, dependência prematura de cadeira de rodas e ocorrência de crises epiléticas precoces e de difícil tratamento; e também casos mais leves onde há aquisição de marcha independente com desenvolvimento normal até o segundo ano de vida e involução súbita ^(72, 73). Ocasionalmente foram descritos dismorfismos como dolicocefalia, micrognatia, persistência primária de vítreo hiperplásico e *pectus excavatum* ⁽⁷³⁾.

Existe certa correlação entre o genótipo e o fenótipo. Mutações que resultam em ausência completa da expressão da proteína se correlacionam ao fenótipo clássico enquanto mutações que mantêm atividade funcional residual da proteína estão associadas a formas mais leves, sem polineuropatia periférica e manutenção da marcha ^(70, 72, 74). Deleções intragênicas parecem evoluir com catarata mais tardia ou mesmo unilateral ^(71, 72). Mutações que levam a alterações na estrutura proteica (por exclusão de éxons/inclusão de íntrons ou proteína truncada) estiveram relacionadas a fenótipo mais grave com atraso no primeiro ano de vida, presença de crises epiléticas de difícil controle e velocidade de condução nervosa muito reduzida ⁽⁷³⁾.

A confirmação anatomopatológica de hipomielinização periférica foi possível por meio da biópsia de nervo sural que evidenciou diminuição da densidade de fibras mielinizadas, axônios com bainha de mielina ausente ou fina, aumento do conteúdo hídrico, alteração na compactação da bainha de mielina (compactação irregular e fibras com bainha redundante) com perda axonal leve sem degeneração axonal ativa. Ocasionalmente houve sinais de remielinização com formação de bulbos de cebola ^(71, 72). A biópsia muscular revelou sinais de atrofia neurogênica com aumento da variabilidade do tipo de fibras, agrupamento de fibras e fibras anguladas ⁽⁷⁴⁾.

O envolvimento periférico é marcado por polineuropatia desmielinizante sensitivo-motora com degeneração axonal secundária, demonstrada através de estudo eletrofisiológico por diminuição da velocidade de condução nervosa motora, aumento da latência distal da condução nervosa sensitiva, diminuição da amplitude dos potenciais de ação sensitivo e motor, além de sinais de denervação, na ausência de atividade espontânea, ⁽⁷¹⁻⁷⁴⁾ e onda F prolongada ⁽⁷¹⁾. O EEG mostra irregularidade da

atividade de base e pode evidenciar paroxismos epileptiformes multifocais, mesmo em pacientes sem crises epiléticas ⁽⁷⁴⁾. Nos poucos pacientes estudados, PESS e PEATE revelaram aumento do tempo de condução central enquanto o PEV e o ERG não mostraram alterações ⁽⁷⁴⁾.

A RM mostra hipomielinização simétrica e difusa que acomete principalmente a substância branca supratentorial periventricular e profunda, com preservação relativa da substância branca subcortical. O hipersinal em T2 é intermediário entre o sinal da substância branca mielinizada e do LCR, e o sinal em T1 varia de isossinal a leve hipossinal. Além da hipomielinização, estão presentes áreas de extensão variável com aumento de conteúdo hídrico, evidenciadas por hipersinal mais pronunciado em T2, hipossinal em T1, com sinal semelhante ao LCR, e possível repercussão com hipossinal na sequência FLAIR (*fluid acquisition inversion recovery*). As lesões predominam na substância branca periventricular com preservação da região peritrigonal. Embora inicialmente tenha sido descrito gradiente anteroposterior das lesões, com predileção pelos lobos frontais, relatos recentes mostram predominância posterior ⁽⁷³⁾. Estas lesões correspondem a áreas de desmielinização, evoluem com atrofia e não se associam à gravidade da doença ^(23, 72, 75). Alguns autores postulam que a presença concomitante de hipomielinização e focos de lesões desmielinizantes periventriculares seja capaz de distinguir radiologicamente a HCC das demais leucodistrofias hipomielinizantes ⁽⁷⁶⁾.

Há, também, acometimento da substância branca cerebelar no centro medular, poupando a substância branca medular subcortical e lâmina medular, acarretando aspecto de apagamento da interface entre as substâncias cinzenta e branca cerebelares ^(23, 75). O envolvimento do tronco encefálico ocorre no trato piramidal, nas fibras transversas da ponte e na substância negra ⁽⁷⁵⁾. O córtex e a substância cinzenta profunda encontram-se poupados ^(72, 75) e há relativa preservação da mielinização na porção anterolateral do tálamo, traduzida pelo baixo sinal em T2 ⁽²³⁾.

A atrofia do corpo caloso e a hipoplasia da ponte são achados comuns ⁽⁷⁵⁾. A atrofia do cerebelo costuma estar ausente ^(23, 75) e quando presente é leve ^(72, 73). Na evolução da doença há atrofia cortical e subcortical com aumento dos ventrículos laterais e dos espaços subaracnoides ^(71-73, 75). Não há realce pelo gadolínio.

Estudos de DWI podem estar normais ⁽⁷³⁾ ou revelar aumento variável da difusão na substância branca afetada com diminuição do ADC, sem áreas de restrição à difusão ⁽⁷⁵⁾.

A espectroscopia mostra resultados variáveis de acordo com o estágio da doença. Precocemente há aumento das razões miosinotol/creatina e colina/creatina com NAA normal, possivelmente devido à quebra da mielina e desmielinização ativa. Nas fases mais avançadas ocorre aumento de mioinositol e de creatina com diminuição de NAA e de colina, refletindo lesão neuroaxonal e gliose⁽⁷⁰⁾. O aparecimento precoce de picos de lipídios foi descrito em um paciente⁽⁷⁵⁾.

3.3.4 Hipomielinização com atrofia dos núcleos da base e do cerebelo (HLD6)

Em 2002, van der Knaap e colaboradores publicaram um grupo de sete pacientes, identificados previamente em estudo retrospectivo de leucoencefalopatias de origem indefinida⁽¹⁶⁾, com uma síndrome caracterizada por hipomielinização, atrofia seletiva de neoestriato e cerebelo. Esta nova síndrome recebeu o acrônimo de H-ABC para *hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum*⁽⁷⁷⁾. Desde então, mais 15 casos foram descritos, dentre eles um lactente brasileiro⁽⁷⁸⁻⁸²⁾.

Os casos descritos foram esporádicos, não relacionados, de ambos os sexos e com consanguinidade presente em apenas um paciente⁽⁸⁰⁾. Trata-se provavelmente de uma doença geneticamente determinada, de herança autossômica recessiva ou dominante, causada por mutações *de novo*. O defeito genético ainda permanece desconhecido. Especula-se a existência de um fator responsável pela vulnerabilidade seletiva da mielina central, do neoestriato e do cerebelo⁽⁷⁷⁾.

A deficiência de folato cerebral, identificada pela deficiência de 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF) no LCR, foi descrita em um caso de H-ABC⁽⁷⁸⁾. Apesar da dosagem de 5-MTHF no plasma e a atividade da 5-MTHF redutase em leucócitos terem sido normais, a resposta à reposição de ácido folínico sugeriu uma correlação entre as duas doenças ou que alterações no metabolismo do folato estivessem implicadas na fisiopatologia da H-ABC^(83, 84). Mais recentemente, um relato isolado de associação da H-ABC com síndrome de Down levantou a hipótese de que a etiologia da doença pudesse estar relacionada a variações submicroscópicas do número de cópias de genes, principalmente do cromossomo 21. No entanto, esta possibilidade foi descartada por meio do array-CGH, que afastou variações no número de cópias, à exceção da trissomia do cromossomo 21⁽⁸²⁾. Apenas com um maior número de casos será possível

o estudo destas associações e a definição do mecanismo fisiopatológico subjacente.

O quadro clínico é heterogêneo e com gravidade variável. O início dos sintomas ocorre entre 2 meses e 3 anos, com casos mais tardios de início até os 7 anos de idade⁽⁸⁰⁾. O curso clínico é lentamente progressivo. Achados neurológicos comuns constituem atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, espasticidade, ataxia cerebelar e sinais extrapiramidais como rigidez, distonia ou coreoatetose. Hemidistonia com liberação piramidal dimidiada foram descritas apesar do envolvimento bilateral dos núcleos da base⁽⁸¹⁾. As manifestações extrapiramidais podem incluir discinesias periorais⁽⁷⁹⁾ e reações distônicas agudas como crises oculógiras e opistótono^(78, 82), por vezes em resposta a estímulos posturais, auditivos ou visuais⁽⁷⁸⁾. Também são descritos atrofia óptica⁽⁷⁷⁾, deficiência auditiva⁽⁸⁰⁾, crises epiléticas⁽⁷⁷⁾ além de alterações do seguimento ocular e nistagmo⁽⁸²⁾. Nos casos mais graves, microcefalia e baixa estatura são comuns^(77, 79, 80). O envolvimento cognitivo evidencia-se por distúrbios de linguagem e aprendizagem ou retardo mental de leve a grave. Apesar de constante, o comprometimento das funções cognitivas é desproporcional à disfunção motora⁽⁷⁷⁾.

A análise histopatológica, possível em apenas um caso, evidenciou, à macroscopia, diminuição do volume cerebral com atrofia de putâmen, núcleo caudado, ponte, pirâmides bulbares, verme cerebelar e camada granular do córtex cerebelar. A medula espinhal, o tálamo e o globo pálido encontraram-se normais. A microscopia revelou astrogliose, redução da densidade dos oligodendrócitos, preservação axonal, leve degeneração de mielina com poucos macrófagos perivasculares⁽⁸⁰⁾.

Os estudos eletrofisiológicos demonstram EEG normal^(79, 81) ou com alentecimento da atividade de base^(77, 78); PEV, PEATE e PESS normais ou alterados com atraso na condução^(77-79, 81); e ERG normal⁽⁷⁷⁾. Não há evidência clínica, eletrofisiológica ou histopatológica de envolvimento periférico⁽⁷⁷⁾. A ENMG mostrou sinais de neuropatia aguda e crônica em apenas um paciente, porém com velocidade de condução normal⁽⁷⁸⁾.

Até o presente momento o diagnóstico da H-ABC é feito com base na presença dos achados neurorradiológicos clássicos. O acometimento significativo do sistema extrapiramidal em pacientes com padrão neurorradiológico de hipomielinização não é habitual e deve levantar a suspeita de H-ABC⁽⁷⁷⁾.

A RM de encéfalo mostra padrão relativamente homogêneo com hipersinal difuso em T2 afetando a substância branca predominantemente profunda dos hemisférios

cerebrais, o corpo caloso, o braço posterior da cápsula interna e os tratos piramidais no tronco encefálico. O sinal na substância branca cerebelar pode estar aumentado ou normal. O sinal em T1 apresenta-se hipointenso, isointenso ou hiperintenso em relação à substância cinzenta, variando de acordo com o grau de mielinização ⁽⁷⁷⁻⁸²⁾.

Os achados clássicos e peculiares à síndrome H-ABC incluem atrofia variável de núcleo caudado, atrofia pronunciada ou mesmo ausência do putâmen e atrofia do cerebelo com predomínio do verme cerebelar. A atrofia tem caráter progressivo resultando em desaparecimento do putâmen e mais raramente do núcleo caudado ⁽⁷⁷⁻⁸²⁾. O desaparecimento do tecido encefálico sem evidência de tecido residual ou cicatricial sugere mecanismo de apoptose ao invés de necrose ⁽⁷⁷⁾. Parece haver correlação entre o grau de atrofia e a gravidade da doença ⁽⁸⁵⁾.

Atrofia subcortical de leve a moderada, com alargamento dos ventrículos laterais ocorre frequentemente ^(77-80, 82). Há descrição de hipoplasia do corpo caloso ^(78, 79) e da ponte ⁽⁸²⁾. Os tálamos e os globos pálidos apresentam-se com sinal e volume normais ^(77-81, 85). A espectroscopia mostra elevação dos níveis de mioinositol ^(77, 78) e creatina total ⁽⁷⁷⁾ com níveis de NAA normais ⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾ ou pouco diminuídos ^(77, 81), corroborando a hipótese de gliose com mínima perda neuronal ou axonal. Os níveis de colina variam de normais ⁽⁷⁸⁾ a diminuídos ⁽⁷⁹⁾. Quando as regiões atróficas são estudadas, há diminuição de todos os metabólitos ⁽⁷⁷⁾. Nesta situação, os valores relativos dos metabólitos devem ser analisados, revelando a razão NAA/creatina diminuída e a de mioinositol/creatina aumentada ⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾.

A associação de atrofia do putâmen com hipomielinização deve considerar como diagnóstico não apenas H-ABC, mas também PMD, doença de Salla e doenças de reparo de DNA. No entanto, a ausência do putâmen com hipomielinização não é encontrada em nenhuma outra entidade e sugere fortemente H-ABC ⁽⁸⁵⁾.

Acredita-se que o mecanismo fisiopatológico da H-ABC compreenda não apenas a produção deficiente da mielina, mas também, algum grau de degeneração com perda secundária. Esta hipótese foi demonstrada pelo desaparecimento do hipersinal em T1 e confirmada por achados histopatológicos na microscopia eletrônica de degeneração da mielina ⁽⁷⁸⁾.

O tratamento da doença é apenas sintomático e resposta parcial foi obtida com algumas medicações. O dantrolene foi capaz de reduzir o opistótono e a hipertonia axial,

mas não a hipotonia axial ⁽⁸²⁾; a associação de levodopa e carbidopa em altas doses permitiu melhora parcial da distonia ⁽⁸¹⁾; e a reposição de ácido fólico, na presença de deficiência de folato cerebral, reduziu a distonia, o opistótono, a irritabilidade e as crises oculógiras ^(78, 83, 84).

3.3.5 Leucodistrofia hipomielinizante com ou sem oligodontia e/ou hipogonadismo hipogonadotrófico (HLD7 e HLD8)

Em 2005, Wolf e colaboradores descreveram quatro meninas com ataxia lentamente progressiva de início no segundo ano de vida, com atraso da dentição, baixa estatura e achados na neuroimagem de hipomielinização leve a moderada com atrofia cerebelar ⁽⁸⁶⁾. Os mesmos autores, em 2007, publicaram quadro clínico semelhante, em outras quatro crianças, de ambos os sexos, permitindo a melhor caracterização fenotípica e a descrição da síndrome ADDH para ataxia, atraso da dentição e hipomielinização (*ataxia, delayed dentition and hypomyelination*) ⁽⁸⁷⁾.

Em 2006, Timons e colaboradores relataram quatro adultos com fenótipo similar, porém, com início mais tardio e evidência de hipogonadismo hipogonadotrófico. Para a associação de hipomielinização, hipogonadismo hipogonadotrófico e hipodontia foi utilizado o acrônimo de síndrome 4H ⁽⁸⁸⁾. Acredita-se que a ausência do envolvimento endocrinológico nos casos apresentados por Wolf e colaboradores deva-se à idade pré-puberal dos pacientes e à falta de investigação da baixa estatura. Desde a descrição inicial, diversos autores publicaram casos isolados que preenchem os critérios propostos para a síndrome 4H ⁽⁸⁹⁻⁹³⁾.

Em 2010, Bernard e colaboradores, propõem a existência de uma nova leucodistrofia hipomielinizante associada a sinais cerebelares como tremor e ataxia, a qual denominou tremor-ataxia com hipomielinização central ou TACH (*tremor-ataxia with central hypomyelination*) com o objetivo de valorizar os achados comuns aos sete pacientes descritos e peculiares em relação às outras leucodistrofias ⁽⁹⁴⁾. A ausência do fenótipo completo com hipodontia e hipogonadismo hipogonadotrófico sugeriu uma sobreposição clínica entre as síndromes ADDH, 4H e TACH.

Anteriormente à apresentação inicial de Wolf e colaboradores, em 2003, Atrouni e colaboradores já haviam relatado uma família síria consanguínea com quatro membros

afetados por quadro de oligodontia e doença neurológica progressiva com ataxia e síndrome piramidal, associados à desmielinização da substância branca central, definido como leucodistrofia com oligodontia (LO) ⁽⁹⁵⁾. Durante muitos anos esta variante não foi relacionada à síndrome 4H pelas diferenças no quadro clínico (mais tardia e mais branda) e na neuroimagem (desmielinização e não hipomielinização). Após revisão das RM com caracterização de hipomielinização na neuroimagem e, principalmente, após a identificação do mesmo defeito genético, a LO descrita por Atrouni e colaboradores foi considerada o primeiro relato desta forma de leucodistrofia hipomielinizante.

Em 2009 foram publicados casos de uma nova leucodistrofia que cursava com hipomielinização central difusa associada à atrofia cerebelar e à hipoplasia do corpo caloso, denominada HCAHC (*hypomyelination and cerebellar atrophy and hypoplasia of the corpus callosum*) ⁽⁹⁶⁾. Clinicamente apresentava-se com quadro lentamente progressivo de ataxia cerebelar de início precoce, sinais de liberação piramidal e deficiência cognitiva. A ausência de hipodontia e de hipogonadismo hipogonadotrófico afastava esta leucodistrofia das formas anteriormente descritas e, portanto, permaneceu como uma síndrome clínica isolada.

Com a recente identificação do defeito genético-molecular foi possível estabelecer uma correlação entre as diversas síndromes: LO, 4H, TACH ⁽⁹⁷⁾ e HCAHC ⁽⁹⁸⁾ são alélicas e causadas por mutações no mesmo gene. Os casos de ADDH de Wolf e colaboradores ainda não tiveram o mecanismo genético-molecular identificado, entretanto, provavelmente fazem parte do mesmo espectro clínico.

Em 2010 foi localizado o *locus* cromossômico 10q22.3-23.31 ^(94, 99) e em 2011 os genes *POLR3A* e *POLR3B* foram identificados como responsáveis pela síndrome ^(97, 98). O gene *POLR3A*, situado no cromossomo 10q22.3, possui 31 éxons e codifica a *POLR3A*, subunidade A da RNA-polimerase III humana (Pol III) ou proteína RPC1, a maior subunidade catalítica da Pol III, composta por 1390 aminoácidos. O gene *POLR3B*, localizado no cromossomo 12q23.3, é composto por 28 éxons, e codifica a *POLR3B*, subunidade B da Pol III ou proteína RPC2, a segunda maior subunidade com 1133 aminoácidos. Juntas, a RCP1 e a RCP2, formam o centro ativo da Pol III ⁽¹⁰⁰⁻¹⁰²⁾.

As polimerases, proteínas responsáveis pela transcrição do RNA, são subdivididas em I, II e III, sendo cada subtipo relacionado a diferentes alvos do DNA. A Pol III é uma proteína composta por 17 subunidades, envolvida na transcrição de pequenos

RNAs que não codificam proteínas, mas são essenciais para a regulação da execução dos programas de expressão gênica, como RNAt, RNAr 5S, RNAsn U6, RNA 7SK, RNA 7SL, RNA Y, RNA H1, RNase P, RNase MPR, SINES (*short interspersed elements*), alguns microRNAs e partículas de ribonucleoproteínas em forma de abóbada^(97, 101-103). O sistema da Pol III parece importante nos processos de crescimento, diferenciação e apoptose celular e sua transcrição é regulada pelas fases do ciclo celular. Ainda, acredita-se que a Pol III atue como um sensor do DNA citosólico envolvido nas respostas imunes inatas. As mutações nos genes *POLR3A* e *POLR3B* interferem diretamente no DNA, modificam o sítio catalítico, alteram a interação da RCP1 com a RCP2 ou a interação destas com outras subunidades⁽¹⁰²⁾. Há desregulação da Pol III e consequente diminuição da quantidade de RNAt no SNC. A regulação da expressão do RNAt é essencial para o desenvolvimento e manutenção da mielina central e periférica.

Outras leucodistrofias causadas por mutações em genes envolvidos com a síntese proteica, como a leucodistrofia com envolvimento da medula espinhal e elevação de lactato ou LSBL (*leucodystrophy with spinal cord involvement and lactate elevation*) e HLD3, além da doença de Charcot-Marie-Tooth, corroboram a hipótese de vulnerabilidade do SNC e SNP à expressão adequada de certos RNAt durante as fases de desenvolvimento⁽⁹⁷⁾.

A denominação de “Leucodistrofias Relacionadas à Pol III” foi sugerida para descrever as doenças associadas a mutações nos genes *POLR3A* e *POLR3B*, que correspondem, na classificação genética proposta pelo OMIM, a HLD7 e HLD8, respectivamente⁽¹⁰⁴⁾. As leucodistrofias relacionadas à Pol III têm herança autossômica recessiva, sendo causadas por mutações no gene *POLR3A* em 81% dos casos e no gene *POLR3B* em apenas 19%. Foram descritas 18 diferentes mutações no gene *POLR3A*, em homozigose ou heterozigose composta, incluindo mutações que levam a substituição simples de aminoácido, inserção de códon de parada prematuro ou alteração do sítio de processamento, mutações de ponto, deleções ou inserção de bases^(97, 98, 105, 106). No gene *POLR3B* já foram identificadas oito mutações, em heterozigose composta, compreendendo mutações que resultam em substituição simples de aminoácido, inclusão de códon de parada da tradução proteica, alteração no sítio de processamento ou alteração no quadro de leitura^(98, 102, 104).

Trata-se de um grupo geneticamente e clinicamente heterogêneo. As leucodistrofias relacionadas ao gene *POLR3A* (HLD7) formam um espectro clínico com variabilidade interfamiliar e intrafamiliar, com quatro fenótipos possíveis: 4H, LO, TACH e HCAHC^(97, 98, 105, 106), enquanto as mutações no gene *POLR3B* (HLD8) se associam aos fenótipos 4H e HCAHC. O quadro clínico parece ser mais grave quando causado por mutações no gene *POLR3A*. Os casos secundários a mutações no gene *POLR3B* apresentam curso clínico estático ou muito lentamente progressivo.^(98, 104) No entanto, ainda não está bem definida a correlação entre o genótipo e o fenótipo, existindo variabilidade fenotípica para uma mesma mutação.

As diversas variantes das leucodistrofias relacionadas à Pol III (LO, ADDH, 4H, TACH, HCAHC) apresentam algumas características em comum, como disfunção piramidal progressiva, envolvimento cerebelar e regressão cognitiva além da hipomielinização central, preferencialmente acometendo a substância branca profunda. No entanto, há distinções quanto à idade de início, curso clínico, manifestações neurológicas e não neurológicas específicas.

As características epidemiológicas, clínicas, eletrofisiológicas, neurorradiológicas e genético-moleculares dos casos até o momento relatados estão dispostas no **Quadro 3**, no **Apêndice 1** deste trabalho.

As formas de TACH têm início mais precoce, progressão mais rápida e habitualmente cursam com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e atrofia óptica. As alterações da motricidade ocular extrínseca são mais frequentes na síndrome 4H e em TACH. Hipodontia é um achado constante na síndrome 4H e em LO, mas não em TACH. Hipogonadismo hipogonadotrófico é comum na síndrome 4H, possível em TACH, porém não descrito em LO, ADDH e HCAHC, possivelmente por avaliação em idades precoces. O envolvimento de nervos periféricos esteve presente apenas na síndrome 4H⁽¹⁰²⁾.

A doença tem incidência incerta, parece ser universal e afeta igualmente ambos os sexos. Apesar da herança autossômica recessiva, a consanguinidade não foi um achado frequente dentre os casos descritos^(89, 94, 95, 99). A idade de início dos sintomas mostrou padrão bimodal, variando de 10 a 24 meses e 7 a 13 anos. A síndrome 4H apresenta idade de início mais ampla, variando da lactância até a adolescência. O desenvolvimento neuropsicomotor habitualmente se apresenta normal ou atrasado,

apesar de involução ser descrita ^(89, 90, 105). O curso clínico costuma ser estático ou lentamente progressivo, e mais raramente pode ser rapidamente progressivo ⁽⁹⁰⁾.

A ataxia cerebelar é comum às diversas formas de leucodistrofias relacionadas à Pol III e está presente em todos os casos descritos. Inicia-se após o segundo ano de vida, com curso lentamente progressivo. Um achado comum, mas nem sempre presente, é a piora episódica da ataxia, com períodos de exacerbação associados a infecções ou fadiga ^(86, 87, 89, 90, 93, 94). Bekiesinska-Figatowska e colaboradores exibiram um caso isolado com ataxia rapidamente progressiva e incapacitante ⁽⁹⁰⁾. A ataxia costuma ser global podendo se apresentar com marcha atáxica, disartria, dismetria e tremor intencional. Nas formas de LO é descrita a agregação de componente sensitivo à ataxia, com a presença de sinal de Romberg e outras alterações da sensibilidade profunda ⁽⁹⁵⁾.

O acometimento piramidal é comum, com associação variável de espasticidade, hiper-reflexia, quase sempre de predomínio crural, e sinal de Babinski. Os reflexos profundos também podem apresentar-se normais ou diminuídos, provavelmente por sobreposição de sinais periféricos. O envolvimento periférico, quando presente, é caracterizado por hipotonia, hiporreflexia ou mesmo normorreflexia juntamente a outros sinais de liberação piramidal como espasticidade ou sinal de Babinski. A sensibilidade superficial mostra-se normal ⁽⁸⁸⁻⁹⁰⁾.

A deficiência cognitiva é constante, sendo geralmente leve.

Há envolvimento variável da motricidade ocular extrínseca com alterações no seguimento (ausente, lentificado ou sacádico) ^(86, 88, 98, 105, 106); sacadas hipométricas ⁽⁸⁶⁾ ou intrusões sacádicas ⁽⁸⁶⁾; presença de nistagmo horizontal ^(93, 98), multidirecional ⁽⁹¹⁾ ou para cima (*upbeat*) ⁽⁸⁸⁾; apraxia oculomotora ⁽⁹³⁾ e limitação no olhar conjugado vertical ^(88, 91, 98, 106) ou horizontal ⁽⁸⁸⁾. As alterações oftalmológicas abrangem enoftalmia ^(95, 99), miopia ^(91-93, 98), ambliopia ⁽⁹¹⁾, catarata ⁽⁹²⁾ e atrofia óptica ^(91, 94).

Manifestações extrapiramidais foram descritas com a progressão da doença, com gravidade variável, na forma de distonia focal ou generalizada, em pacientes com 4H, TACH e HACHC ^(96, 102). Disfagia e hipersalivação podem ocorrer e foram relacionadas a casos de 4H e ADDH ⁽¹⁰²⁾. Crises epilépticas são menos comuns e foram relatadas em 4H, ADDH, HCAHC e TACH ^(86, 89, 90, 94, 96, 106). Outras manifestações ocasionais incluem surdez neurosensorial ⁽⁹⁸⁾, incontinência urinária ⁽⁹⁴⁾, dismorfismos faciais ⁽⁸⁷⁾ e alterações cutâneas como máculas hiperocrômicas ⁽⁸⁷⁾ ou hipocrômicas ^(86, 87).

Achados distintivos desta forma de leucodistrofia hipomielinizante são as alterações dentárias que podem estar presentes, apesar de não serem obrigatórias. Pode haver atraso na dentição decídua ou permanente ^(87-93, 95, 104-106); alteração na ordem da dentição ^(86, 87, 89, 92, 93, 104); ausência de dentes decíduos ou permanentes ^(87-95, 99, 104-106); dentes permanentes pequenos ou desmineralizados, presença de dentição natal ou neonatal ^(87, 90, 93, 104) ou mal posicionamento dentário ⁽¹⁰⁴⁾. Em alguns casos, alterações diversas coexistem em um mesmo paciente. Variações dentárias são por vezes sutis e consequentemente subdiagnosticadas. Desta forma, frente a suspeita diagnóstica desta síndrome, deve-se proceder à avaliação com exames de imagem como radiografias panorâmicas ⁽⁹¹⁾.

As alterações endocrinológicas, apesar de muito características à síndrome, nem sempre estão presentes. O achado clássico é o hipogonadismo hipogonadotrófico ^(88-94, 98, 104-106), com baixa estatura isolada ou associada a atraso puberal ^(86, 87, 89-91, 93, 95, 98). Como muitos casos são avaliados na fase pré-puberal, é possível que o hipogonadismo hipogonadotrófico seja subdiagnosticado, devendo ser acompanhado. A ocorrência de deficiência do hormônio de crescimento de início tardio, sem baixa estatura associada, foi relatada em um caso isolado ⁽¹⁰⁶⁾.

A ENMG foi normal nos casos estudados ^(86-96, 98, 105, 106) e o EEG mostrou-se normal ^(93, 95) ou com atividade de base lentificada ^(88, 106), sem paroxismos epileptiformes. Os potenciais evocados podem apresentar-se dentro dos limites da normalidade ^(88, 92, 93, 95, 96, 98, 105) ou revelar aumento do tempo de condução central ^(88, 89, 98, 105).

A biópsia de nervo periférico em um grupo de pacientes com 4H mostrou-se compatível com hipomielinização, além de anormalidade, por análise imuno-histoquímica, nas proteínas P0 e proteína associada à mielina (MAG) ⁽⁸⁸⁾, embora este achado não tenha sido validado posteriormente ^(92, 94).

Os dados de neuroimagem confirmam o padrão de hipomielinização, com hipersinal em T2 e hipossinal ou isossinal em T1. A alteração de sinal é difusa, bilateral e simétrica, acometendo principalmente a substância branca supratentorial profunda e periventricular, e de forma menos intensa a substância branca infratentorial ^(23, 89, 91-93, 96, 104). A substância branca cerebelar apresenta leve hipersinal em T2, contrastando com o hipossinal do núcleo denteado, que se encontra mielinizado ^(23, 93, 104). A mielinização

está relativamente preservada, com baixo sinal em T2, na porção anterolateral do tálamo^(23, 93, 104), nas radiações ópticas^(23, 86, 87, 93, 94, 104), no braço posterior da cápsula interna⁽²³⁾, no trato piramidal^(91, 95) e no tronco encefálico^(86, 87, 91, 96), e com menor frequência no esplênio do corpo caloso⁽⁹³⁾. Proeminente hipersinal em T2 no pedúnculo cerebelar médio foi descrito em um paciente⁽¹⁰⁵⁾.

A atrofia cerebelar é marcante, usualmente presente antes dos 10 anos e por vezes com predomínio no verme^(86, 87, 93, 104, 106). O corpo caloso encontra-se habitualmente afilado^(88-92, 94, 96, 98, 104, 105) e atrofia menos acentuada pode estar presente no tronco encefálico^(89, 91), na medula espinhal e nos tratos corticopontinos e cerebelares⁽⁹¹⁾. Elementos menos comuns incluem: presença de cisto de aracnoide⁽⁹⁰⁾, espessamento da díploe óssea com hiperostose frontal^(90, 105), alterações hipofisárias^(90, 93, 106), aumento dos espaços liquóricos na fossa posterior⁽⁹⁴⁾ e alteração na substância cinzenta dos núcleos da base⁽⁹⁸⁾.

Uma característica desta forma de leucodistrofia hipomielinizante é a atrofia cerebelar acentuada e precoce na ausência de atrofia de núcleos da base⁽²³⁾.

A difusão encontra-se normal ou levemente aumentada^(89, 92) com valores de FA levemente diminuídos nos casos estudados^(92, 93, 105). A tratografia mostrou diminuição do número e do tamanho das fibras do corpo caloso e dos tratos piramidais⁽⁹¹⁾. A espectroscopia pode ser normal^(90, 96, 98) ou revelar aumento do mioinositol^(86, 89, 91, 93), e da creatinina^(89, 93) e diminuição dos níveis de colina^(86, 88, 91, 106) e de NAA^(86, 88, 91).

3.3.6 Síndrome de Cockayne

A síndrome de Cockayne é uma doença rara que faz parte do espectro das doenças de reparo deficiente do DNA por defeito na excisão de nucleotídeos⁽¹⁰⁷⁾. Caracteriza-se por progressiva degeneração multissistêmica com hipersensibilidade à radiação ultravioleta, retardo do crescimento com nanismo caquético, retinite pigmentar, surdez, envelhecimento precoce e encefalopatia crônica progressiva⁽¹⁰⁸⁾. É comum o acometimento dos sistemas: nervoso (central e periférico), sensorial (visual e auditivo), musculoesquelético, endócrino, renal e cardiorrespiratório além da presença de alterações dentárias e gastrointestinais⁽¹⁰⁹⁾.

A doença tem herança autossômica recessiva e é causada por mutações em genes envolvidos no reparo do DNA: *ERCC8* e *ERCC6* (*excision repair cross-complementing group*). O gene *ERCC8* (*CKN1* ou *CSA*), localizado no cromossomo 5q12, é responsável pela codificação da proteína *WD-repeat protein CSA*. Mutações neste gene correspondem a 20% dos casos e classificam a doença como síndrome de Cockayne-A (CSA). O gene *ERCC6* (*CKN2* ou *CSB*), encontrado no cromossomo 10q11, está envolvido com a produção de uma proteína de reparo da excisão. Mutações neste gene ocorrem em 80% dos casos e resultam na síndrome de Cockayne-B (CSB). As principais mutações envolvidas correspondem a mutações de ponto, pequenas deleções ou inserções, e produzem uma proteína truncada e disfuncional. Mais raramente, pacientes com síndrome de Cockayne podem apresentar mutações nos genes responsáveis pelo Xeroderma Pigmentoso (*XPB*, *XPD* ou *XPG*). Não há correlação entre a classificação genética (CSA e CSB) e a classificação clínica descrita a seguir ⁽¹⁰⁸⁾.

Clinicamente, a síndrome pode ser dividida em tipo I (CS I) ou forma clássica, tipo II (CS II) ou forma congênita e tipo III (CS III) ou forma atípica, na dependência da idade de início dos sintomas, da gravidade clínica e da expectativa de vida ^(87, 108, 110-112). A CS I tem início nos primeiros dois anos de vida e evolução lentamente progressiva. O peso, a estatura e o perímetro cefálico são normais ao nascimento e o desenvolvimento neuropsicomotor é inicialmente adequado com posterior regressão. A CS II tem início mais precoce, ao nascimento ou no período neonatal, e evolução mais agressiva. Manifestações associadas ao tipo II incluem o início pré-natal do atraso de crescimento, o desenvolvimento pobre ou ausente e o aparecimento precoce de dismorfismos, alterações oculares e contraturas articulares ⁽¹⁰⁹⁾. O tipo III representa um fenótipo mais leve ou atípico, os pacientes apresentam inteligência e crescimento normais, com capacidade reprodutiva ^(112, 113). Outras variantes recentemente incluídas no espectro da síndrome de Cockayne são: a síndrome cérebro-óculo-facial (COFS), com quadro clínico muito semelhante ao CS II, e a forma Xeroderma Pigmentoso/Síndrome de Cockayne (XP-CS) ^(108, 110). A COFS, causada por mutações no gene *CSB*, cursa com crescimento intrauterino restrito, microcefalia, enoftalmia, catarata congênita, nanismo, deficiência mental e evolução rapidamente progressiva com óbito precoce ^(111, 112). Outro fenótipo relacionado a mutações nestes genes é a síndrome de hipersensibilidade ultravioleta, sem nenhuma manifestação neurológica ^(112, 113).

O diagnóstico celular é realizado por meio de cultura de fibroblastos revelando hipersensibilidade celular à radiação ultravioleta com recuperação defeituosa da síntese de RNA e DNA ^(107, 111, 112, 114). A confirmação diagnóstica é obtida por meio de teste genético molecular por sequenciamento dos principais genes envolvidos (*ERCC6* e *ERCC8*) ⁽¹⁰⁸⁾.

No entanto, na prática o diagnóstico pode ser estabelecido por meio de critérios clínicos definidos ⁽¹¹⁰⁾. Para o diagnóstico da CS I, são necessários dois critérios maiores e três critérios menores para crianças escolares, embora para lactentes e pré-escolares seja suficiente a presença de dois critérios maiores. Os dois critérios maiores incluem o baixo ganho pômbero-estatural pós-natal e a disfunção neurológica progressiva caracterizada por atraso precoce do desenvolvimento neuropsicomotor, deterioração intelectual e comportamental e microcefalia adquirida. Os sete critérios menores compreendem fotossensibilidade cutânea, neuropatia periférica desmielinizante, retinite pigmentar e/ou catarata, surdez neurosensorial, anomalias dentárias, aparência física de nanismo caquético (maior comprometimento de peso em relação à estatura) e/ou envelhecimento precoce e anormalidades esqueléticas com achados radiográficos característicos como espessamento da calota craniana, epífises escleróticas, anormalidades pélvicas e vertebrais. Para a CS II a suspeita é feita na presença, em lactentes, de: falência de crescimento ao nascimento com pouco aumento pós-natal do peso, da estatura e do perímetro cefálico; desenvolvimento neurológico pobre ou ausente; ou presença de defeitos oculares estruturais como catarata congênita, micro-oftalmia, microcórnea ou hipoplasia de íris ^(108, 110, 111).

Os dismorfismos são comuns e compreendem: órbitas fundas, nariz e lábios finos, boca e queixo estreitos, extremidades desproporcionalmente longas com tronco curto e aspecto senil, secundário à desnutrição, à perda da gordura subcutânea além da pele seca e dos cabelos esparsos, finos e secos ^(107, 109). As manifestações oculares abrangem degeneração pigmentar da retina do tipo sal e pimenta, catarata, atrofia óptica, hipoplasia de íris, hipoplasia de nervos ópticos, micro-oftalmia, enoftalmia e estrabismo ⁽¹⁰⁹⁾. A fotossensibilidade caracteriza-se pela fotofobia e pelo maior risco de distúrbios de pigmentação e cicatrização, sem predisposição aumentada para neoplasias cutâneas ^(109, 115). Outras manifestações não incluídas nos critérios diagnósticos incluem: retrações articulares, cifose, criptorquidia nos meninos, diminuição mamária com irregularidade

do ciclo menstrual nas meninas e disfunção renal com hipertensão arterial sistêmica ou insuficiência renal ^(107, 114, 115). O óbito ocorre por hipertensão arterial ou infecções oportunistas na primeira ou segunda década de vida na CS I e até os 7 anos na CS II ⁽¹¹²⁾.

As manifestações neurológicas incluem atraso associado à involução do desenvolvimento neuropsicomotor; irritabilidade; alteração de linguagem global, expressiva maior que receptiva; deficiência mental constante com gravidade variável e relativa preservação do comportamento; sinais piramidais como espasticidade e hiperreflexia profunda com predomínio de membros inferiores; sinais cerebelares como ataxia, tremor, incoordenação, disartria e nistagmo; hidrocefalia; disfagia e sialorreia ^(107, 108, 112, 115, 116). O quadro extrapiramidal é infrequente, sendo mais comum nos adultos, na forma de coreoatetose, mioclonia ou parkinsonismo ⁽¹¹³⁾. Crises epiléticas são incomuns ⁽¹¹³⁾. Nas fases mais avançadas da doença há envolvimento do SNP com hiporreflexia ou mesmo arreflexia, fraqueza e atrofia muscular, habitualmente associados ao sinal de Babinski ⁽¹¹⁵⁾. É frequente a ocorrência de disautonomia local ou sistêmica que se manifesta como diminuição da sudorese, diminuição do lacrimejamento, miose com redução da resposta a midriáticos, acrocianose e incontinência urinária ou fecal ^(109, 115).

O quadro neurológico é geralmente explicado por três processos fisiopatológicos básicos: o comprometimento do crescimento e desenvolvimento (microcefalia), o envelhecimento precoce e patológico (citopatias neuronais senis) e a degeneração (morte neuronal e acomentimento glial com atrofia, leucodistrofia e neuropatia desmielinizante) ^(112, 115).

Uma característica constante da síndrome é o comprometimento da mielina central com anormalidades da substância branca cerebral. Inicialmente justificada por processo de desmielinização, atualmente sabe-se que a leucoencefalopatia é decorrente de hipomielinização primária com mielinização atrasada ou interrompida ^(108, 109, 111, 114, 117).

Ainda não está bem elucidada a fisiopatologia da leucoencefalopatia, mas algumas hipóteses têm sido propostas. As proteínas CSA e CSB auxiliam a RNA polimerase III no processamento do DNA lesado e no recrutamento de proteínas nucleares de excisão para remover a lesão. Quando as proteínas estão deficientes há alteração do processo de reparo do DNA, com acúmulo de resíduos defeituosos de material genético nuclear e

mitocondrial e consequente ativação da apoptose ⁽¹¹³⁾. Este acúmulo de material genético lesado, não reparado, nos oligodendrócitos levaria a defeitos na mielinização ^(107, 118). Outras hipóteses seriam: a desintegração da substância branca por apoptose ⁽¹¹⁹⁾; a ocorrência de estresse inflamatório crônico com peroxidação dos lipídeos da membrana da mielina, cujos produtos bloqueariam a transcrição de proteínas envolvidas com a mielinização ⁽¹¹⁹⁾; e a desregulação da transcrição em resposta aos hormônios tireoidianos, necessária à multiplicação e à maturação dos oligodendrócitos ⁽¹¹¹⁾. Vem sendo aventada a possibilidade de uma etiologia vascular, com arterioesclerose subcortical difusa, mas não há dados que comprovem esta teoria ⁽¹¹⁶⁾.

A patologia macroscópica revela atrofia cerebral e cerebelar; extensa perda de mielina cerebral, cerebelar, do tronco encefálico e da medula espinhal; e calcificações densas e simétricas em núcleo caudado, putâmen, globo pálido, tálamo, núcleo denteado além de córtex, glândula pineal, lobo occipital e regiões perivasculares ^(108, 109, 113). Há padrão “tigroide” da substância branca subcortical secundário à preservação de mielina perivascular ⁽¹¹³⁾. Microscopicamente as áreas com perda de mielina apresentam infiltração astrocítica e microglial com redução dos oligodendrócitos, sem infiltrado inflamatório ^(107, 112). No cerebelo há diminuição das células de Purkinge e células granulares ⁽¹⁰⁷⁾. As áreas de calcificação apresentam depósitos basofílicos com sais de cálcio ⁽¹¹⁷⁾. A fibrose leptomeníngea e a ependimite granular provocam obstrução liquórica com hidrocefalia obstrutiva ^(112, 113). Sinais de envelhecimento precoce incluem emaranhados neurofibrilares nos núcleos da base, na substância negra, no *locus ceruleus* e no córtex cerebral ^(108, 113). A biópsia de nervo periférico revela desmielinização segmentar ativa com sinais de remielinização e formação de bulbos de cebola ⁽¹¹⁵⁾. Secundariamente pode ocorrer degeneração axonal com atrofia muscular neurogênica ⁽¹¹²⁾.

A RM evidencia hypersinal difuso em T2 na substância branca cerebral periventricular e subcortical até as fibras em U, na cápsula interna, no tálamo e na ponte, com relativa preservação das radiações ópticas ^(114, 117). O corpo caloso, a substância branca infratentorial e a medula espinhal encontram-se poupados ^(111, 117, 119). A substância branca tem aspecto granular, finamente irregular sugerindo o aspecto “tigroide” de depósito de mielina. Ocasionalmente aparecem pequenas áreas focais, em meio às lesões difusas, na substância branca subcortical, com marcado hipossinal em T1

e FLAIR e marcado hipersinal em T2 e na difusão, traduzindo degeneração cística, vacuolização espongiiforme ou desmielinização aguda ^(111, 115, 119). Não houve correlação entre a alteração de sinal na substância branca e a gravidade do quadro neurológico ⁽¹¹⁶⁾.

A atrofia é um dos sinais neurorradiológicos mais precoces e embora constante apresenta intensidade variável ⁽¹¹¹⁾. Destaca-se atrofia moderada a grave dos hemisférios cerebrais, principalmente nas regiões parieto-occipitais ⁽¹¹¹⁾, do cerebelo, dos pedúnculos cerebelares e do tronco encefálico ⁽¹¹⁹⁾. O corpo caloso, a cápsula interna, a comissura anterior e o fórnix são afilados ⁽¹¹³⁾. Na evolução há atrofia dos núcleos da base e do córtex cerebral ^(109, 111). A atrofia subcortical, secundária a perda da substância branca, ocasiona alargamento ventricular enquanto a atrofia cortical pode evoluir com espessamento do crânio ⁽¹⁰⁹⁾. Nos subtipos mais graves a atrofia cerebelar é mais precoce e intensa ⁽¹¹¹⁾.

Um achado característico, nem sempre presente nas fases iniciais, são as calcificações intracranianas que afetam o núcleo lentiforme (preferencialmente o putâmen), o globo pálido, o núcleo denteado, o tálamo, e com menor frequência, o córtex, a substância branca cerebral e cerebelar e os vasos leptomeníngeos ^(111, 114). As calcificações corticais, quando presentes, ocorrem na porção mais profunda dos sulcos e acometem os lobos frontal, parietal e occipital ⁽¹¹¹⁾. As calcificações podem ser percebidas na tomografia a partir do primeiro ano de vida ⁽¹¹¹⁾ e sempre estão presentes a partir do terceiro ano ⁽¹¹⁴⁾. Apesar de melhor visualizadas ao estudo tomográfico, as calcificações aparecem na RM como hipersinal em T1 e hipossinal em T2 ⁽¹¹⁹⁾. Costumam ser bilaterais e simétricas, com extensão variável ⁽¹¹¹⁾. Não há correlação entre a extensão das calcificações e a idade do paciente, a gravidade do quadro neurológico ou o grau de atrofia ⁽¹¹¹⁾.

A espectroscopia revela redução do NAA e da colina, creatina normal e elevação do lactato ⁽¹¹¹⁾.

3.3.7 Síndrome 18q-

A síndrome 18q- é decorrente de ausência, parcial ou completa, do braço longo do cromossomo 18, levando a perda de genes contíguos ⁽¹²⁰⁾. Inicialmente descrita em

1964, por De Grouchy, e clinicamente caracterizada em 1966, por Lejeune, é um exemplo de monossomia compatível com a vida ^(120, 121).

As síndromes de deleção que envolvem o cromossomo 18 (18q-, 18p- e cromossomo 18 em anel) correspondem a uma das anomalias autossômicas mais frequentes, com prevalência de até 1:40.000 nascidos vivos, sendo a síndrome 18q- a forma mais comum ^(122, 123).

É descrita transmissão predominantemente materna com relativa predileção pelo sexo feminino. A maioria dos casos é causada por deleções *de novo*, mas também é descrita deleção herdada, decorrente de translocação equilibrada em um dos genitores ⁽¹²⁴⁾. As deleções variam em tamanho e em localização, podendo ser proximais, intersticiais ou terminais. Comumente a deleção é terminal, em região próxima ao telômero, com os principais pontos de quebra proximais encontrados entre 18q21.2 e 18q22.3 embora não haja um *hotspot* para a ruptura ^(122, 125).

De uma forma geral, a síndrome 18q- caracteriza-se por deficiência mental, dismorfismos, falência no crescimento e anormalidades na substância branca cerebral ⁽¹²⁶⁾.

O fenótipo é altamente variável, porém algumas manifestações clínicas são relativamente constantes ⁽¹²¹⁾. Distingue-se por baixa estatura, microcefalia, dismorfismos craniofaciais leves, anormalidades em extremidades além de alterações genitourinárias, cardíacas, endócrinas, imunológicas, oftalmológicas, musculoesqueléticas e neurológicas ⁽¹²³⁾. As manifestações neurológicas incluem retardo mental leve, moderado ou grave; atraso do desenvolvimento neuropsicomotor ou atraso da linguagem; hipoatividade; perda auditiva neurossensorial ou de condução; deficiência visual; alterações do tônus muscular; ataxia, dismetria, tremor intencional, disdiadococinesia e nistagmo; coreoatetose; estrabismo e outras alterações da motricidade ocular; crises epiléticas; e alterações comportamentais como autismo, transtorno bipolar e esquizofrenia ^(120, 124).

O fenótipo varia de acordo com a região deletada e não com o tamanho da deleção ^(125, 127). Ainda, mutações *de novo* parecem relacionadas a fenótipo mais grave ⁽¹²⁴⁾. Estudos de mapeamento genético permitiram uma melhor correlação entre o genótipo e o fenótipo com a delineação de subregiões críticas que definem algumas manifestações clínicas como a microcefalia, a baixa-estatura, a atresia aural, a fenda labial/palatina, as

deformidades em extremidades, a deficiência mental além das alterações da substância branca e o atraso na mielinização ⁽¹²²⁾.

O diagnóstico é realizado por análise citogenética por meio do cariótipo, do FISH ou array-CGH para delimitação mais precisa da região deletada ⁽¹²²⁾.

Em 95% dos casos há leucoencefalopatia caracterizada por mielinização incompleta ou hipomielinização. A região crítica em todos os pacientes com 18q- e mielinização anormal encontra-se em 18q22.3-q23, entre os marcadores D18S469 e D18S1141, onde estão presentes sete genes conhecidos, dentre eles o gene da proteína básica da mielina (MBP) ^(125, 128). Esta é um dos principais constituintes da bainha de mielina, correspondendo a 30-40% do total de suas proteínas, com papel fundamental na formação, compactação e manutenção da mielina. A MBP é produzida em grandes quantidades pelos oligodendrócitos durante a mielinogênese e parece desempenhar papel na adesão das superfícies citosólicas das camadas da bainha de mielina ⁽¹⁾.

A mielinização cerebral incompleta na síndrome 18q- está associada à haploinsuficiência do gene da MBP e presença de apenas uma cópia deste gene. Haploinsuficiência corresponde à diminuição da dosagem ou expressão gênica com consequente redução da atividade de uma proteína. É um mecanismo comum às deleções cromossômicas ⁽¹²⁶⁾. Na maioria dos pacientes com deleções intersticiais, o gene da MBP permanece inalterado, sem alterações da mielinização ⁽¹²⁰⁾. O que determina a mielinização anormal é a especificidade da região crítica deletada e não o tamanho da deleção ^(124, 126).

Como consequência da haploinsuficiência da MBP, há atraso no início do desenvolvimento e progressão mais lenta da mielinização além de menor quantidade de mielina depositada. No entanto, a estrutura e a aparência da mielina encontram-se normais ⁽¹²⁸⁾. A alteração da mielina é um achado global em todas as regiões do cérebro, com menos de 50% de sua quantidade habitual ^(120, 128). O grau de comprometimento da deposição de mielina na substância branca cerebral é variável, porém menos grave quando comparado às outras formas de hipomielinização ⁽¹²⁵⁾.

Alguns autores sugerem que a alteração da mielinização da substância branca cerebral seja secundária à mielinização interrompida e não a atraso, o que pôde ser demonstrado em exames seriados e análise de familiares adultos ⁽¹²⁴⁾. No entanto, parece haver progresso na maturação da mielina com o tempo, com diminuição dos tempos de

relaxamento, redução da intensidade do sinal em T2 e melhor diferenciação entre substância branca e cinzenta, porém sem normalização da mielinização. Acredita-se que certa mielinização ainda ocorra pela expressão da outra cópia do gene da MBP ou de outros genes ainda desconhecidos ^(123, 126, 128, 129).

Apesar de presente também na mielina do SNP, a ausência da MBP não parece ter expressão clínica ou eletrofisiológica periférica, provavelmente pela presença de algum componente que a substitua ⁽¹²⁴⁾.

Estudos anatomopatológicos corroboram com a fisiopatologia, evidenciando diminuição do volume da substância branca cerebral e atraso na mielinização ⁽¹³⁰⁾. A descrição isolada, em um paciente com 18q-, de astrogliose e heterotopia de substância cinzenta com preservação das fibras mielinizadas na presença de haploinsuficiência de MBP questiona a fisiopatologia da leucoencefalopatia relacionada à MBP e especula o papel de outros genes próximos ⁽¹³¹⁾.

Estudos de neurocondução periférica encontram-se normais ^(124, 129), o PESS apresenta-se normal ⁽¹²⁹⁾ ou com tempo de condução central aumentado e o PEV normal ⁽¹²⁴⁾. O EEG pode ser normal ou alterado com anormalidades na atividade de base ou presença de elementos epileptiformes ⁽¹²⁵⁾.

A RM cerebral evidencia acometimento difuso, bilateral e simétrico da substância branca cerebral subcortical, periventricular ou profunda, incluindo o centro semioval, a coroa radiada, a cápsula externa e o braço posterior da cápsula interna. Há envolvimento variável do braço anterior da cápsula interna, da substância branca cerebelar, dos tratos piramidais, do tronco encefálico e das radiações ópticas. O corpo caloso encontra-se habitualmente preservado. Não há realce pelo contraste. Na evolução é detectada atrofia subcortical com alargamento dos ventrículos laterais ^(121, 124). Há descrição de hipossinal na substância cinzenta profunda, o que pode representar depósito de ferro ⁽¹²¹⁾.

O padrão de imagem característico corresponde à diferenciação pobre entre a substância branca e a substância cinzenta cerebral, devido ao aumento de sinal em T2 na substância branca. Parece haver acometimento preferencial da porção superior do lobo frontal, lobos parietal e occipital e menos pronunciado na porção inferior do lobo frontal e no lobo temporal ^(128, 132).

A espectroscopia pode revelar NAA normal ou aumentado, elevação do glutamato, do mioinositol e da colina, sendo a elevação deste último metabólito decorrente de

desmielinização ativa ou aumento da reciclagem de mielina⁽¹³³⁾. No entanto, os achados de espectroscopia são muito escassos e de difícil interpretação.

Outras alterações estruturais do SNC são: os distúrbios de migração, como heterotopias da substância cinzenta e da substância branca, a hipoplasia do cerebelo e mais raramente lesões focais com efeito de massa, cisto porencefálico, malformação de Chiari e sela turca vazia^(125, 126, 132).

A leucoencefalopatia também é descrita nas outras síndromes de deleção do cromossomo 18. Alguns pacientes com deleção do braço curto do cromossomo 18 (18p-) apresentam alterações da substância branca periventricular, inespecíficas e não progressivas ou ainda leucoencefalopatia difusa associada à distonia progressiva⁽¹³⁴⁾. Cromossomo 18 em anel é uma síndrome rara que se caracteriza pela perda dos segmentos distais dos braços curto e longo do cromossomo 18. Como há combinação das duas síndromes, 18p- e 18q-, o fenótipo costuma ser mais grave. As anormalidades relatadas incluem leucoencefalopatia com pobre diferenciação entre substâncias branca e cinzenta associada a alterações císticas nas adjacências dos cornos dos ventrículos laterais⁽¹²³⁾.

Outras síndromes cromossômicas cursam com envolvimento da substância branca como as alterações cromossômicas estruturais (deleções, adições) ou numéricas (dissomias, trissomias e tetrassomias ou presença de marcador cromossômico extranumerário) envolvendo os cromossomos 6, 11, 14, 20, 22 e os cromossomos sexuais. Estes achados sugerem a presença de outros fatores, ainda desconhecidos, não relacionados à haploinsuficiência da MBP, mas envolvidos na regulação do processo de mielinização^(123, 129, 135).

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo clínico descritivo de natureza prospectiva e parcialmente retrospectiva. Os dados retrospectivos originaram-se de pacientes já diagnosticados com hipomielinização, que se encontravam em seguimento na Clínica Neurológica do HC-FMUSP. O caráter prospectivo do estudo caracterizou-se pela avaliação de pacientes recém-diagnosticados além daqueles já em seguimento que, entretanto, não haviam completado a investigação proposta pelo estudo.

4.2 Local

A pesquisa foi realizada no Serviço de Neurologia Infantil da Clínica Neurológica do HC-FMUSP. Os pacientes foram avaliados no Instituto Central, no Instituto de Radiologia e no Instituto da Criança do HC-FMUSP; e no Centro de Estudos do Genoma Humano do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo.

4.3 Período

Este trabalho teve início em setembro de 2009, após aprovação da pesquisa pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq).

4.4 Casuística

Durante a elaboração do projeto de pesquisa programou-se uma amostra mínima de dez pacientes, com número restrito justificado pela raridade da condição estudada. Foram selecionados 26 pacientes, dos quais 25 ingressaram na pesquisa.

Os pacientes procederam do serviço de Neurologia Infantil da Clínica Neurológica do HC-FMUSP, das Unidades de Genética e de Neurologia Infantil do

Instituto da Criança e também do Centro de Estudos do Genoma Humano.

4.4.1 Critérios de Inclusão

- Pacientes que apresentassem padrão neurorradiológico de hipomielinização na RM de encéfalo;
- Pacientes com suspeita diagnóstica de quadros clínicos reconhecidos como leucodistrofias hipomielinizantes (por exemplo: PMD, PMLD, HCC, síndrome 4H, H-ABC, doença de Salla, síndrome 18 q- e síndrome de Cockayne).

4.4.2 Critérios de Exclusão

- Pacientes com diagnóstico estabelecido de outras doenças metabólicas (por exemplo: gangliosidoses GM1 e GM2) ou outras condições neurológicas, que não as citadas nos critérios de inclusão;
- Pacientes com contraindicação absoluta à realização da RM de encéfalo;
- Pacientes ou responsáveis que se negassem à realização da RM de encéfalo ou que não desejassem participar do estudo.

4.5 Procedimento

4.5.1 Avaliação Clínica

A avaliação clínica constou de anamnese minuciosa, exame físico geral e exame neurológico completo. Avaliação odontológica e/ou endocrinológica, quando necessária, foi realizada por especialista da área.

Na anamnese foram contemplados os seguintes dados: sexo, idade atual do paciente, idade de início da doença, sintomas apresentados, curso clínico da doença, presença de história familiar positiva e consanguinidade parental. Em relação ao exame físico geral, valorizou-se a presença de alterações nos sistemas cardiovascular, respiratório, digestivo, osteoarticular e dermatológico, dismorfismos e alterações dentárias. Dados antropométricos como peso, estatura e perímetro

cefálico foram aferidos e colocados em curvas apropriadas para a idade para obtenção de percentis.

O exame neurológico completo incluiu: função cognitiva, equilíbrio (estático e dinâmico), coordenação (axial e apendicular), trofismo, tônus, força muscular, reflexos superficiais e profundos, presença de movimentação involuntária, sensibilidade (superficial e profunda) e exame dos nervos cranianos. As alterações foram organizadas em síndromes como: síndrome dismórfica ou malformativa, cognitiva, hipotônica, piramidal, extrapiramidal, cerebelar, de unidade motora, de nervos cranianos, pseudobulbar e epilética.

4.5.2 Avaliação Laboratorial

Os exames laboratoriais realizados foram definidos a partir da avaliação clínica e de neuroimagem, levando-se em conta as necessidades de cada paciente e a suspeita diagnóstica, não existindo um roteiro predeterminado de exames solicitados.

O estudo genético-molecular foi realizado conforme a suspeita clínica. A coleta de sangue e extração de DNA foi executada pelo Centro de Estudos de Genoma Humano. A pesquisa de mutações incluiu os genes *PLP1*, *GJC2*, *FAM126A*, *POLR3A* e *POLR3B*.

4.5.3 Avaliação Neurofisiológica

A avaliação neurofisiológica consistiu na realização de EEG, estudo de neurocondução, PEV, PEATE e PESS.

4.5.3.1 Eletroencefalograma

O EEG foi realizado em equipamento digital Nihon Kohden, modelo 1200, de 32 canais. Os eletrodos foram colocados de acordo com o Sistema Internacional 10-20⁽¹³⁶⁾ com os seguintes parâmetros de aquisição: filtro de alta frequência de 70 Hz; constante de tempo de 0,3 segundos; tempo de registro de no mínimo uma hora incluindo, quando possível, registro de vigília e sono; provas de ativações como

fotoestimulação intermitente, estímulos sonoros e táteis e, naqueles pacientes que colaboraram, abrir e fechar os olhos, abrir e fechar as mãos e hiperpneia. O sono foi espontâneo ou induzido por hidrato de cloral na dose de 30 a 70mg/Kg.

Os exames foram acompanhados pelo médico pesquisador e o registro foi acoplado ao vídeo digital para análise de eventuais alterações comportamentais e crises epiléticas.

Os traçados foram analisados, de forma cega e independente, por dois eletronecefalografistas experientes. Na presença de discordância entre eles, realizou-se, em conjunto, a reavaliação dos achados com um consenso sobre os resultados. Para a análise do registro utilizou-se os parâmetros e as definições apresentadas no **Apêndice 2**. Os registros foram classificados como normais ou anormais.

Para a atividade de base, foram considerados: as condições para o exame, a frequência das ondas que constituem o ritmo posterior, as condições do ritmo posterior, a quantidade de ondas lentas que modulam o traçado, a quantidade e modulação do traçado pelo ritmo beta, além dos elementos fisiológicos do sono como as ondas do vértex e os fusos de sono. Os elementos do sono foram analisados quanto a sua presença e sincronia.

As anormalidades foram classificadas em anormalidades não epileptiformes (presenças de surtos de ondas lentas) e epileptiformes (presença de paroxismos), sendo caracterizadas quanto à natureza e localização (focais, hemisféricas, generalizadas ou multifocais).

Quando possível foram efetuadas as provas de ativação como hiperpneia, fotoestimulação intermitente e abrir/fechar os olhos. A hiperpneia e a fotoestimulação foram avaliadas quanto a sua realização e a ativação de anormalidades. Para a manobra de abrir/fechar os olhos analisou-se a ocorrência de bloqueio do ritmo dominante posterior.

4.5.3.2 Estudo de neurocondução

O eletroneuromiógrafo do presente estudo foi um aparelho da marca VIASYS – Nicolet, Madison, Wisconsin, EUA, modelo Viking Quest, versão 7.5, com amplificador de dois canais, portátil. A captação foi realizada com eletrodos de

superfície do tipo barra para a neurocondução sensitiva garantindo, assim, uma distância fixa de 3cm entre o eletrodo ativo e o eletrodo referência. Para a neurocondução motora foram utilizados eletrodos de superfície adesivos da marca Kendall ®. O eletrodo ativo era colocado no ventre muscular e o eletrodo referência distalmente no tendão. O membro analisado foi aterrado entre os pontos de estimulação e captação.

A temperatura cutânea foi aferida com termômetro infravermelho e mantida acima de 32°C. Quando abaixo desta temperatura o membro era aquecido até atingir a temperatura ideal, e para tal finalidade foram utilizados alguns dispositivos térmicos, como secador de cabelo, bolsas de água quente e aquecedores.

Não foi realizada sedação em nenhum dos pacientes. A posição em decúbito dorsal foi adotada para todos os examinados e o tempo de duração do exame foi em torno de 40 a 50 minutos.

O protocolo compreendeu o estudo da metade direita do corpo e os parâmetros avaliados foram: latências, velocidades de condução motoras e sensitivas e amplitudes dos potenciais de ação motores e sensitivos e as respostas tardias como: estudo do reflexo H no nervo tibial bilateral e onda F nos nervos ulnar e tibial posterior direito.

Os estudos de condução nervosa motora e sensitiva foram padronizados, conforme descrito por Preston e Shapiro ⁽¹³⁷⁾, e realizados nos seguintes nervos:

- Axilar - condução motora: captação no músculo deltoide e estímulo na fossa supraclavicular.
- Mediano - condução motora: captação na região tenar e estímulo distal 8 cm acima do eletrodo de captação e proximal na fossa cubital. Condução sensitiva: técnica antidrômica, com captação no II dígito e estímulo no punho a uma distância fixa de 14 cm.
- Ulnar - condução motora: captação no músculo abdutor do V dígito e estímulo distal 8 cm acima do eletrodo de captação e proximal acima do cotovelo. Condução sensitiva: técnica antidrômica, com captação no V dígito e estímulo no punho a uma distância fixa de 10 cm.
- Radial - condução sensitiva: técnica antidrômica, com captação no dorso da

mão (entre I e II metacarpos) e estímulo na face lateral do antebraço a uma distância de fixa de 10 cm.

- Femoral - condução nervosa: captação no músculo vasto medial e estímulo lateral a artéria femoral, acima do ligamento inguinal.
- Tibial - condução motora: captação no músculo abdutor do hálux e estímulo distal posterior ao maléolo medial e proximal na fossa poplíteia.
- Sural - condução sensitiva: técnica antidrômica com captação na face lateral do pé, a 1/3 da distância entre o maléolo lateral e o calcâneo e estímulo no 1/3 distal posterior da perna a uma distância fixa de 14 cm.
- Fibular - condução motora: captação no músculo extensor curto dos dedos e estímulo distal no tornozelo e proximal abaixo da cabeça da fíbula.
- Fibular superficial - condução sensitiva: técnica antidrômica, captação na face ventral do tornozelo e estimulação na face lateral da perna a uma distância fixa de 14 cm.

A onda F foi obtida nos nervos tibial (captação no músculo abdutor do hálux e estímulo supramáximo distal, em um total de oito estímulos, posterior ao maléolo medial direito) e ulnar (captação no músculo abdutor do V dígito e estímulo supramáximo distal, 8 cm acima do eletrodo de captação direito, em um total de oito estímulos).

O reflexo H foi incitado pela captação no músculo gastrocnêmio medial e estímulo submáximo na fossa poplíteia bilateral.

As latências sensitivas e motoras foram medidas no início do potencial de ação, tanto distal quanto proximal, para permitir o cálculo das velocidades de condução nervosa. As amplitudes dos potenciais foram medidas no pico negativo de todos os nervos estudados ⁽¹³⁷⁾.

Os valores de normalidade para a neurocondução sensitiva e motora em adultos foram padronizados de acordo com os dados apresentados por Preston e Shapiro ⁽¹³⁷⁾ e estão dispostos na **Tabela 6, Apêndice 3**.

Os valores normais das latências das respostas tardias da onda F e do reflexo H são proporcionais à altura do paciente e para o cálculo das latências foram utilizadas as fórmulas padronizadas por Oh ⁽¹³⁸⁾, dispostas na **Tabela 7, Apêndice 3**, sendo

considerados anormais valores acima da média corrigida para altura mais dois desvios padrões.

4.5.3.3 Potenciais evocados

Os potenciais evocados foram realizados em aparelho da marca Nihon Kohden - modelo Neuropack 2, MEB-7102K, de dois canais. Foram obtidos PEATE, PEV por *flash* (PEV-FLASH) e PESS de nervos medianos (PESS-M). A obtenção dos potenciais evocados foi feita com o paciente em vigília ou em sono espontâneo.

O PEATE foi obtido através de eletrodos fixados com gel condutor nas regiões central e frontal medianas e nas mastoides, de acordo com o Sistema Internacional 10-20 de colocação de eletrodos ⁽¹³⁶⁾. O estímulo sonoro monoaural de cliques foi aplicado através de fone de ouvido nas orelhas direita e esquerda. Os potenciais obtidos foram registrados na tela do aparelho. Identificaram-se as ondas I, II, III, IV e V, cujas latências absolutas foram medidas, assim como, os intervalos interpicos que correspondem ao tempo de condução na via auditiva central. A onda I tem como estrutura geradora o nervo auditivo; a onda II, a junção pontomedular; a onda III, a porção caudal da ponte; a onda IV, a porção caudal do mesencéfalo e a onda V, o mesencéfalo. O intervalo interpicos I-III corresponde ao tempo de condução no trecho extratronco cerebral da via auditiva central e o intervalo III-V à porção intratronco cerebral da referida via. O tempo de condução total foi avaliado pela latência relativa interpicos I-V.

O PEV-FLASH foi obtido através de eletrodos colocados nas regiões occipital, central e frontal medianas, fixados com gel condutor. O estímulo luminoso foi emitido em forma de *flash*, por óculos especiais – *LED GOGGLES*, aplicados sobre os olhos direito e esquerdo independentemente. As respostas evocadas obtidas N2-P2-N3 foram registradas na tela do aparelho e analisadas quanto à latência, amplitude e simetria, considerando que o PEV-FLASH tem maior valor qualitativo que quantitativo.

O PESS-M foi realizado através da colocação de eletrodos de superfície nas regiões centroparietais direita e esquerda, central mediana, frontal mediana e nas fossas supraclaviculares direita e esquerda. O estímulo elétrico, sempre suportável

para o paciente, foi aplicado distalmente nos membros superiores direito e esquerdo. As curvas obtidas e registradas no aparelho foram analisadas e determinadas as latências absolutas dos potenciais evocados registrados: 1- N9, nos pontos de Erb (nas fossas supraclaviculares) ipsilaterais que correspondem a respostas geradas nos plexos braquiais; 2- N20, nas regiões centroparietais, potenciais gerados, provavelmente, no córtex somestésico contralateral. Através da diferença das latências absolutas obtidas N20-N9 foram calculados os tempos de condução central nas vias somatossensitivas.

Os valores normais das latências absolutas para o PEV e das latências absolutas e interpicos para o PEATE e o PESS estão expostos na **Tabela 8**, no **Apêndice 3**.

4.5.4 Avaliação por Ressonância Magnética

Todos os pacientes selecionados, após consentimento dos responsáveis legais, realizaram a RM de encéfalo. A duração média do exame foi de uma hora. Quando necessário o paciente foi submetido à sedação por anestesista experiente.

Os exames de RM de crânio foram realizados no Instituto de Radiologia do HC-FMUSP, em aparelho de 1,5 Tesla (GE, versão HDxt), com a realização das seguintes sequências:

- Imagens volumétricas FLAIR VISTA no plano sagital com FOV (*field of view*) = 25cm, *slice* = 0,6mm, com *gap* = 0,0mm, com matriz de 208x208, e com tempo de eco (TE)/ tempo de recuperação (TR) = mínimo/6000ms e tempo de inversão (TI) = 1975ms.
- Imagem volumétrica FSPGR (*fast spoiled gradient echo*) ponderada em T1, com FOV = 26cm, *slice* = 1,6mm, e matriz de 320 x 192, com TE/TR = mínimo/450-650ms e TI = 40ms.
- Imagem axial TSE (*turbo spin-echo*) ponderada em T1 com pulso de transferência de magnetização (TM), com FOV = 23cm, *slice* = 4,5mm, com *gap* = 0,5mm, com matriz de 256x122, e com TE/TR = 10/800ms.
- Imagens axial e coronal TSE ponderada em T2 com saturação de gordura SPAIR (*spectral adiabatic inversion recovery*), com FOV = 20cm, *slice* =

4,5mm, com *gap* = 0,5mm, com matriz de 400x321, e com TE/TR = 80/321ms.

- Tensor de difusão: imagens axiais ponderadas em difusão com fator $b = 800 \text{ s/mm}^2$, com 15 direções de gradiente, com FOV = 22,4 cm, *slice* = 2,0mm, com *gap* = 0,0mm, com matriz de 112x112, e com TE/TR = 65/6106ms.
- Espectroscopia de prótons multivoxel com a técnica PRESS (*point resolved spectroscopy technique*) com TE = 30 e TE = 135 ms, espessura de corte de 10mm.

As imagens foram analisadas por um neurorradiologista que não tinha informações a respeito da história clínica, dos achados neurológicos e do diagnóstico presuntivo dos pacientes. Para os pacientes que já possuíam uma RM prévia, apenas as imagens recentes, obtidas na pesquisa, foram analisadas e serão apresentadas neste trabalho.

Os critérios de avaliação das imagens foram previamente estabelecidos entre o pesquisador e o neurorradiologista. A análise das imagens obtidas incluiu a avaliação do sinal da substância branca para quantificação do depósito de mielina, a gradação da atrofia e a pesquisa por lesões de desmielinização ou outros achados.

Para a análise do sinal foram utilizadas as sequências de imagens TSE ponderadas em T2 e TSE/FSPGR ponderadas em T1. O sinal foi classificado quanto à quantidade de mielina e graduado de 0 a 2. A substância branca foi considerada não mielinizada quando apresentasse hipersinal em T2 associada a hipossinal ou isossinal em T1 e graduada com 0. Mielinização intermediária foi interpretada como hipersinal em T2 e T1 e graduada com 1. Quando o sinal estivesse normal, isto é, hipersinal em T1 e hipossinal em T2, a substância branca era classificada como mielinizada e graduada com 2. Lesão de desmielinização foi definida como marcado hipossinal em T1 associado a marcado hipersinal em T2, com ou sem repercussão no FLAIR. As estruturas cerebrais avaliadas compreenderam: cerebelo (substância branca cerebelar central, pedúnculo cerebelar médio e núcleo denteado), ponte (tegmento e base), mesencéfalo, cápsula interna (braço posterior e anterior), radiações ópticas, região perirrolândica (giros pré- e pós-central), corpo caloso (esplênio, corpo e joelho), tratos piramidais, tálamo, globo pálido e substância branca hemisférica (frontal, parietal, temporal e occipital).

A atrofia cerebral foi definida pela presença de perda volumétrica indicada pelo alargamento dos ventrículos e/ou aumento do espaço subaracnoide. O grau de atrofia foi classificado qualitativamente em ausente, leve, moderado, grave ou muito grave e graduado de 0 a 4, respectivamente. As estruturas analisadas, quanto ao grau de atrofia, foram: cerebelo, núcleos da base, corpo caloso, substância branca e córtex.

As anormalidades que não as alterações de sinal ou volume foram descritas separadamente como “outros achados”.

4.6 Aspectos Éticos

A pesquisa foi aprovada pela CAPPesq da Diretoria Clínica do HC-FMUSP (Protocolo de Pesquisa nº 0550/09) em 19/08/2009 (**Apêndice 4**).

Todos os pacientes e/ou seus responsáveis legais receberam informações sobre o estudo, incluindo os objetivos, a metodologia aplicada, os riscos e os benefícios. Após informações, todos os pacientes e/ou responsáveis assinaram o termo de consentimento livre esclarecido (**Apêndice 6**).

4.7 Análise dos Dados

O estudo teve foco em categorizações de variáveis para descrever aspectos clínicos, eletrofisiológicos e de neuroimagem, as quais foram descritas estatisticamente através de frequências absolutas, relativas ou percentuais.

As expressões percentuais tiveram como base o total de pacientes da amostra ou o total de pacientes em um dado grupo (etiológico ou de outra natureza, conforme especificado no texto dos resultados).

A base de dados foi construída a partir do uso do aplicativo Excel 2007 da Microsoft e a organização dos dados foi realizada por meio de tabelas estatísticas.

5 RESULTADOS

5.1 Aspectos clínicos

A seleção inicial incluiu 26 pacientes, dos quais 25 ingressaram no estudo após preenchimento dos critérios de inclusão e aceitação do termo de consentimento livre esclarecido da pesquisa. O paciente excluído havia apresentado encefalopatia hipóxico-isquêmica grave, de tal forma que a ocorrência de hipomielinização poderia ser decorrente de lesão anóxica dos oligodendrócitos.

Para facilitar a descrição e interpretação dos resultados, os dados clínicos foram organizados em uma tabela e os pacientes foram divididos por grupos de doenças (**Tabela 1, Anexo**), com diagnóstico provável ou definido de: PMD (pacientes 1 a 5), PMLD (pacientes 6 a 10), HCC (paciente 11), 4H (pacientes 12 a 16), síndrome de Cockayne (pacientes 17 a 20), síndrome 18q- (paciente 21) e leucodistrofias hipomielinizantes não classificadas, ainda a esclarecer (pacientes 22 a 25).

Dos 25 pacientes, provenientes de 22 famílias, com idades variando entre 5 e 21 anos, 11 (44%) eram do sexo feminino e 14 (56%) do sexo masculino, com acometimento de ambos os sexos em todas as doenças com pelo menos dois casos. Nos grupos de HCC e síndrome 18q-, os casos foram isolados e do sexo feminino. Nos grupos de PMD e síndrome 4H houve predomínio do sexo masculino sobre o feminino, com proporção de 4:1; enquanto nas demais doenças não houve predileção por sexo.

A idade de início dos sintomas neurológicos variou do nascimento até os 3 anos de idade. Todos os pacientes com PMD e PMLD apresentaram sintomas até os seis primeiros meses de vida.

Consanguinidade esteve presente em 4/22 famílias (18%), incluindo 7/25 pacientes, sendo 4/5 com PMLD e 3/4 com síndrome de Cockayne. Consanguinidade provável foi definida pelo risco geográfico, procedência de cidade com população menor do que 10.000 habitantes, e foi observada no paciente com diagnóstico de HCC. Verificou-se histórico familiar positivo para o mesmo quadro clínico em 8/25 pacientes, sendo 2/5 com PMD, 3/5 com PMLD e 3/4 com síndrome de Cockayne.

Dos cinco pacientes com PMLD, três são irmãos e filhos de casal consanguíneo, e dos quatro pacientes com síndrome de Cockayne, dois são irmãos e filhos de pais consanguíneos.

O curso clínico foi caracterizado como estático (7/25 – 28%), lentamente progressivo (14/25 – 56%) ou progressivo (4/25 – 16%), de acordo com dados de anamnese, registros de prontuários ou seguimento durante o período da pesquisa. Apenas um paciente (4%), com síndrome 4H, apresentou piora episódica com períodos de exacerbação dos sintomas. Todos os pacientes com síndrome de Cockayne exibiram curso clínico progressivo. Nos grupos de PMD, PMLD, síndrome 4H e leucodistrofias não classificadas o curso clínico variou de estático a lentamente progressivo. A evolução da HCC foi lentamente progressiva enquanto na síndrome 18q- foi praticamente estática ou não progressiva.

Os sinais e sintomas iniciais mais frequentes foram nistagmo (10/25 – 40%) e ataxia (7/25 – 28%), e com menor frequência, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (3/25 – 12%), hipotonia (2/25 – 8%), fotossensibilidade (1/25 – 4%), epilepsia (1/25 – 4%) e espasticidade (1/25 – 4%). Em todos os pacientes com PMD e PMLD, nistagmo foi o primeiro sintoma, com início até os 6 meses de vida e encontrado já ao nascimento em todos os casos de PMD. Em 4/5 pacientes com síndrome 4H, 1/1 com HCC e 2/4 com leucodistrofia hipomielinizante não classificada, a ataxia foi a primeira manifestação clínica e neurológica. Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor foi comum na síndrome de Cockayne (3/4).

O desenvolvimento neuropsicomotor encontrou-se frequentemente atrasado, normal em apenas 2/25 pacientes (8%). O envolvimento antropométrico foi comum, porém variável dentro de um mesmo grupo de doenças. Identificou-se microcefalia (perímetro cefálico menor que o percentil 2) em 15/25 pacientes (60%), baixo peso (peso menor que o percentil 3) em 18/25 (72%) e baixa estatura (estatura menor que o percentil 3) em 22/25 (88%).

Apesar de desproporcional ao quadro motor, a disfunção cognitiva foi um achado usual, com deficiência mental variável em 23/25 pacientes (92%).

Em relação ao equilíbrio dinâmico, 19/25 pacientes (76%) não deambulavam e encontravam-se restritos a cadeira de rodas. Destes, três pacientes deambulavam sem apoio com posterior regressão. Os demais 16/19 pacientes nunca adquiriram marcha

independente. Os pacientes com PMD, o paciente com HCC, 1/5 com síndrome 4H e 2/4 com leucodistrofia hipomielinizante não classificada não adquiriram nem mesmo marcha com apoio enquanto os pacientes com PMLD e síndrome de Cockayne foram capazes de trocar passos com apoio. Quando presente, a marcha foi normal em apenas um paciente (1/6 – 17%), com síndrome 18q-, e no restante apresentou-se atáxica (3/6 – 50%) ou mista com ataxia e paraparesia (2/6 – 33%).

A liberação piramidal foi caracterizada pela presença de espasticidade, hiper-reflexia profunda e/ou sinal de Babinski. Pelo menos um destes sinais foi encontrado na maioria dos pacientes (22/25 – 88%), estando ausentes em apenas um paciente com síndrome 4H, um com síndrome 18q- e um com quadro não classificado. Sinais de neuropatia periférica, como diminuição ou abolição dos reflexos profundos, fraqueza, atrofia muscular, hipotonia, alterações sensitivas ou autonômicas, encontraram-se associados aos sinais piramidais em 8/25 pacientes (32%), incluindo todos os pacientes com síndrome de Cockayne e com HCC, 1/5 com síndrome 4H e 2/4 com leucodistrofia hipomielinizante não classificada. A neuropatia periférica isolada, sem envolvimento piramidal, ocorreu em um paciente sem etiologia definida. A exceção desse paciente com síndrome 4H, o comprometimento periférico dos demais pacientes foi confirmado por estudo de neurocondução.

Em 17/25 casos (68%) foram identificados sinais cerebelares, axiais ou apendiculares, como ataxia, disartria, tremor cefálico, dismetria ou tremor intencional. A avaliação da síndrome cerebelar mostrou-se prejudicada em 7/25 pacientes (28%) devido à presença de espasticidade, hipotonia ou fraqueza acentuadas. Os diversos sinais cerebelares não foram específicos de nenhum grupo, à exceção do tremor cefálico cuja presença parece fortemente relacionada às síndromes PMD e PMLD, embora também encontrado no caso de síndrome 18q- e em 2/4 casos com leucodistrofia hipomielinizante não classificada.

O envolvimento extrapiramidal foi ocasional (5/25 – 20%) e, quando presente, não foi um achado marcante, apresentando-se como rigidez na HCC, na síndrome 4H e na síndrome de Cockayne, como distonia na HCC e em 2/5 casos de síndrome 4H e como coreoatetose em PMD. Estes sinais encontraram-se isolados ou em combinação.

Epilepsia e crises epilépticas sintomáticas agudas incidiram em 11/25 pacientes (44%), de forma variável, nas síndromes PMD, PMLD, HCC, 4H e nas leucodistrofias hipomielinizantes não classificadas. Crises tônicas generalizadas, mioclônicas, parciais simples motoras, parciais complexas e mesmo crises febris foram relatadas. Nenhum paciente com diagnóstico de síndrome de Cockayne ou síndrome 18q- apresentou crises epilépticas. Em um paciente com diagnóstico ainda indefinido a epilepsia foi um achado proeminente, caracterizando quadro de encefalopatia epiléptica grave.

Das possíveis anormalidades oftalmológicas, destacam-se a catarata congênita e a miopia. A catarata congênita foi um sinal presente em HCC e em 2/4 pacientes com síndrome de Cockayne. A miopia foi identificada em 3/5 casos de síndrome 4H e em um paciente com PMD, PMLD e leucodistrofia hipomielinizante não classificada, porém a maioria dos casos não foi devidamente avaliada para erros refrativos.

A ocorrência de nistagmo mostrou-se frequente (16/25 – 64%) em diversas doenças, mas sua semiologia diferiu entre os grupos. Nistagmo pendular ou rotatório foi um sinal típico em PMD e PMLD, mas também foi demonstrado na síndrome 18q- e em 1/4 pacientes com leucodistrofia hipomielinizante não classificada. No único paciente com PMD não acometido, o nistagmo esteve presente em uma fase mais precoce da doença com posterior desaparecimento. Em todos os outros pacientes com PMD ou PMLD o nistagmo pendular regrediu parcialmente. Nistagmo multidirecional ou horizontal foi encontrado em todos os casos de síndrome 4H, associado ou não a outras anormalidades da motricidade ocular extrínseca como apraxia oculomotora, seguimento microssacádico, limitação do olhar horizontal ou vertical (para cima ou para baixo) e estrabismo. A presença de seguimento microssacádico também incidiu em 2/4 pacientes com formas não classificadas de leucodistrofia hipomielinizante. O estrabismo foi a única anormalidade da motricidade ocular extrínseca nos 3/5 pacientes com síndrome de Cockayne e no paciente com 18q- afetados.

O envolvimento endocrinológico foi pesquisado, por profissional da área, particularmente nos pacientes com síndrome 4H e em alguns pacientes com leucodistrofia hipomielinizante não classificada. Hipogonadismo hipogonadotrófico foi confirmado em 1/5 pacientes com síndrome 4H enquanto atraso puberal esteve

presente em 2/5 pacientes. A interpretação do exame clínico e dos exames laboratoriais dos demais pacientes investigados ficou prejudicada e o hipogonadismo não pode ser afastado, uma vez que os pacientes se encontravam em estadiamento pré-púbere.

Anomalias dentárias ocorreram em todos os pacientes com síndrome 4H. As alterações foram muito variadas, tais como: presença de dentição natal, atraso na erupção dentária, hipodontia ou oligodontia e, com menor frequência, alteração na ordem de erupção, erro de posicionamento, hipoplasia dentária, retenção radicular prolongada ou má formação radicular.

Figura 5 – Alterações dentárias: Paciente 12

Fotografias em visão anterior, lateral, inferior além de radiografia panorâmica do paciente 12, com síndrome 4H, revelando: 1) ausência de oito dentes permanentes, incluindo os segundos pré-molares superior e inferior, incisivos laterais superiores e incisivos centrais inferiores (elementos 12, 15, 22, 25, 31, 35, 41 e 45); 2) retenção prolongada de dentes decíduos (elementos 55, 65, 71, 73, 75, 81, 83 e 85), secundária a agenesia dos dentes permanentes; 3) hipoplasia discreta de seis dentes permanentes (elementos 13, 23, 33, 34, 43 e 44); 4) dentes incisivos centrais decíduos (elementos 71 e 81) com amelogenese imperfeita (alteração na maturação e mineralização do esmalte resultando em coroas dentárias com áreas hipocalcificadas); e 5) má formação radicular com redução do tamanho das raízes dentárias.

Figura 6 – Alterações dentárias: Paciente 13

Radiografia panorâmica do paciente 13, com síndrome 4H, aos 10 anos, revelando: 1) atraso na erupção dentária (incisivos inferiores aos 2 anos e demais decíduos da arcada inferior aos 6-7 anos); 2) ausência dos elementos 32 e 42; e 3) retenção do elemento 51. Na história houve alteração na ordem de erupção dentária.

Figura 7 – Alterações dentárias: Paciente 15

Fotografia e radiografia panorâmica do paciente 15, com síndrome 4H, mostrando: 1) ausência de 16 dentes permanentes (elementos 15, 14, 12, 11, 22, 24, 25, 35, 34, 32, 31, 41, 42, 43, 44 e 45); 2) má formação radicular; e 3) presença de dentes em erupção (elementos 21, 16, 26, 36 e 46), germes dentários dos elementos 13, 23, 33, 37 e 47, e os decíduos 55, 54, 53, 64, 65, 75, 74, 83, 84 e 85. Este paciente apresentou dentição natal (dentição cuja erupção ocorre até 30 dias após o nascimento da criança).

5.2 Aspectos laboratoriais

Os exames laboratoriais de rotina, triagem metabólica e exame de LCR não mostraram alterações nos pacientes submetidos à investigação.

Confirmação genético-molecular foi possível em 3/5 pacientes (60%) com PMD, 3/5 (60%) com PMLD, 1/1 (100%) com HCC, 4/5 (80%) com síndrome 4H, 1/1 (100%) com síndrome 18q-, 4/4 (100%) com síndrome de Cockayne. Dos pacientes com leucodistrofias hipomielinizantes não classificadas, 1/4 (25%) foram confirmados com síndrome 4H. Os demais pacientes com PMD, PMLD, síndrome 4H e leucodistrofias hipomielinizantes não classificadas aguardam investigação.

Dos pacientes com PMD confirmados, um era do sexo feminino e exibiu uma translocação equilibrada entre os braços longos dos cromossomos X e 22 ou t(X,22). Por técnica de array-CGH dirigido ao cromossomo X, foi encontrada duplicação de um segmento de 550Kb, onde estão mapeados 13 genes, dentre os quais o gene *PLP-1* (Apêndice).

5.3 Aspectos neurofisiológicos

5.3.1. Eletroencefalograma

Durante a pesquisa 22/25 pacientes (88%) foram submetidos ao EEG, de acordo com o protocolo estabelecido previamente. Os dados obtidos foram codificados e os aspectos relevantes estão dispostos em uma tabela (**Tabela 2, Anexo**). Os elementos avaliados foram: atividade de base, presença de anormalidades e provas de ativação. A ordem dos pacientes é a mesma já exposta para a caracterização clínica, por diagnósticos prováveis ou definidos.

O sono foi obtido em 21/22 pacientes (95%), porém em apenas 6/21 foi espontâneo, sendo o restante induzido por hidrato de cloral, na dose preconizada. A vigília foi em sua maioria a primeira do registro antes da indução do sono e obtida após a sedação em apenas 4/21 pacientes.

Na vigília, a frequência das ondas que constituem o ritmo posterior foi normal em 9/22 pacientes (41%) e apresentou-se mais lenta do que o esperado para a idade em 9/22 (41%), com uma diferença em até 1,5Hz (6/9) ou além de 1,5Hz (3/9). Em 4/22 pacientes (18%) as ondas posteriores estavam ausentes bilateralmente. O ritmo dominante posterior mostrou-se bem constituído e mantido em 4/22 pacientes (18%), e nos demais houve a presença de ondas na frequência alfa ou outra frequência, mas sem constituir um ritmo dominante posterior.

Figura 8 – Eletroencefalograma na vigília

a)

b)

a) Vigília normal em paciente com PMLD; b) Vigília desorganizada com maior quantidade de ondas lentas modulando o ritmo posterior em paciente com PMD; c) Paciente com leucodistrofia hipomielinizante não classificada apresentando vigília desorganizada com frequência lenta e ondas de menor amplitude no hemisfério esquerdo, sem ritmo dominante posterior; d) Vigília desorganizada com frequência delta, sem ritmo dominante posterior, em paciente com síndrome de Cockayne.

Em 21/22 pacientes (95%) a quantidade de ondas lentas modulando o traçado foi maior do que seria esperada para a idade, com ondas teta em 10/21 pacientes, ondas delta em 3/21 e ondas teta associadas a ondas delta em 8/21 pacientes, bilateralmente na maioria (90%).

Em relação aos elementos fisiológicos do sono, foi verificada ausência de ondas do vértex em 4/21 pacientes (19%) enquanto a ausência dos fusos de sono ocorreu em 13/21 (62%). A presença de onda do vértex na incidência normal, pelo menos uma a cada 10 segundos, foi encontrada em 4/21 pacientes (19%) e em 13/21 (62%) estas apresentaram incidência reduzida, hemisférica ou bilateral. A incidência dos fusos de sono esteve normal, pelo menos um fuso a cada 8-10 segundos, em 2/21 pacientes (9%) e em 6/21 (29%) os fusos estavam presentes, porém com incidência reduzida. Encontrou-se assincronia dos elementos fisiológicos do sono, em 76% (13/17) para as ondas do vértex e em 75% (6/8) para os fusos de sono. Em um paciente com síndrome de Cockayne os fusos de sono exibiram uma projeção não habitual, até as regiões posteriores.

Figura 9 – Eletroencefalograma no sono

a) Assincronia das ondas do vértex em paciente com síndrome 4H; b) Assincronia dos fusos de sono em paciente com síndrome 4H.

A quantidade de ritmo beta revelou-se normal em 18/22 pacientes (82%). O aumento do ritmo beta, definido pela sua presença em mais de 50% do traçado e/ou com amplitude maior que 25 microvolts, ocorreu em 4/22 pacientes (18%).

As anormalidades não epileptiformes foram detectadas em 3/22 pacientes (14%) e caracterizaram-se por surtos de ondas lentas na frequência delta, localizadas, no hemisfério direito ou esquerdo, ou generalizadas. Foram encontradas anormalidades epileptiformes em 6/22 pacientes (27%), definidas como espículas ou ondas agudas, de localização multifocal (1/6), nas regiões anteriores (1/6), nas regiões posteriores (2/6) ou nas regiões parietal e temporoparietal esquerdas (1/6). Um paciente apresentou crises eletrográficas com correlação clínica evidenciada pela análise do vídeo concomitante ao registro eletrográfico. A crise clínica foi caracterizada por abalos cefálicos e da musculatura periorbicular, tipo mioclonias, associados à versão ocular para a direita e para baixo. Eletrograficamente a atividade ictal foi definida por ritmo ictal, regular e ritmado, a 14Hz, nas regiões temporo-ocipital (temporal média e posterior) e parietal esquerdas; bloqueada com o fechamento ocular.

Figura 10 – Anormalidades epileptiformes no eletroencefalograma

a) Paroxismo focal caracterizado pela presença de ondas agudas em região parietotemporal posterior bilateral, em paciente com leucodistrofia hipomielinizante não classificada; b) Paroxismo multifocal em paciente com leucodistrofia hipomielinizante não classificada; c) Atividade ictal na frequência beta (15Hz) nas regiões temporal posterior e parietal esquerda, em paciente com PMLD.

A hiperpneia foi realizada em 9/22 pacientes (41%) e a fotoestimulação em todos os pacientes, ambas sem ativação das anormalidades. A realização da manobra olhos abertos/olhos fechados foi possível em 10/22 pacientes (45%), com bloqueio do ritmo dominante posterior em nove destes (90%).

Dessa forma, o EEG revelou-se completamente normal em um paciente e nos demais (21/22 – 95%) demonstrou desorganização difusa da atividade elétrica cerebral, com ou sem paroxismos. Quanto à desorganização, além das alterações da atividade de base, destaca-se a assincronia dos elementos de sono na maioria dos pacientes, 76% para ondas do vértex e 75% para os fusos de sono.

5.3.2. Estudo de neurocondução

O estudo de condução nervosa foi realizado em 21/25 pacientes (84%). Os valores obtidos para a neurocondução sensitiva e motora, para membro superior e inferior direito, estão dispostos na **Tabela 3 (Anexo)** respeitando-se a ordem dos pacientes seguida nas tabelas anteriores.

Em 14/21 pacientes examinados (67%) os valores eletrofisiológicos encontraram-se normais incluindo 2/2 pacientes com PMD, 5/5 com PMLD, 5/5 com síndrome 4H e 2/4 com hipomielinização não classificada. A neuropatia periférica desmielinizante foi diagnosticada em 7/21 pacientes (33%), sendo classificada como sensitivo-motora em 1/1 com HCC, 4/4 com síndrome de Cockayne e 1/4 com leucodistrofia hipomielinizante não classificada; ou como puramente motora em 1/4 com hipomielinização não classificada.

No paciente com diagnóstico de HCC, observamos que os potenciais de ação do nervo sensitivo ou SNAP (*sensitive nerve action potential*) dos nervos mediano e ulnar apresentaram velocidades de condução (VC) reduzidas, enquanto os SNAP dos nervos fibular e sural foram indetermináveis. Os potenciais de ação do músculo composto ou CMAP (*compound muscle action potential*) dos nervos mediano e ulnar exibiram VC reduzidas, enquanto os CMAP dos nervos fibular e tibial revelaram-se indetermináveis. As latências distais dos nervos axilar e femoral estavam aumentadas. As latências das ondas F dos nervos ulnar e tibial e o reflexo H foram indetermináveis. Não foram observados bloqueio de condução ou dispersão temporal. Os dados permitiram concluir a presença de neuropatia periférica desmielinizante sensitivo-motora.

Nos pacientes com síndrome de Cockayne verificamos que os SNAP dos nervos mediano e ulnar exibiram VC reduzida em 4/4 pacientes enquanto a amplitude mostrou-se diminuída em 4/4 para o nervo mediano e em 3/4 para o nervo ulnar. Os SNAP dos nervos fibular e sural foram indetermináveis. O CMAP do nervo mediano revelou VC reduzida em 4/4 pacientes; no nervo ulnar a amplitude apresentou-se reduzida em 1/4 e a VC reduzida em 4/4; no nervo fibular a amplitude e a VC estavam reduzidas em 3/4, enquanto o CMAP foi indeterminável em 1/4; no nervo tibial o CMAP exibiu amplitude reduzida em 3/4. Encontramos as latências da onda F aumentadas em 4/4 pacientes no nervo tibial, enquanto no nervo ulnar as latências se apresentaram aumentadas em 3/4 e indetermináveis em 1/4. O reflexo H foi indeterminável em 3/4 pacientes. As latências distais revelaram-se aumentadas no nervo mediano em 2/4 pacientes; no nervo ulnar em 3/4; no nervo tibial em 1/4; e indetermináveis em 1/4 no nervo fibular. Não foram evidenciados bloqueio de

condução ou dispersão temporal. Dessa forma, os achados possibilitaram o diagnóstico de neuropatia periférica desmielinizante sensitivo-motora.

No grupo das leucodistrofias hipomielinizantes não classificadas, dois pacientes exibiram alterações compatíveis com neuropatia periférica desmielinizante, de natureza sensitivo-motora no paciente 24 ou puramente motora no paciente 22. No paciente 24, o SNAP do nervo mediano apresentou-se com VC reduzida; no nervo ulnar houve redução da amplitude e da VC; e nos nervos fibular e sural o SNAP foi indeterminável. O CMAP do nervo mediano apresentou amplitude e VC diminuídas; o nervo ulnar exibiu VC diminuída; no nervo fibular o CMAP foi indeterminável; enquanto no nervo tibial houve redução da amplitude e da VC. As latências das ondas F revelaram-se aumentadas e o reflexo H foi indeterminável. O paciente 22 apresentou todos os parâmetros sensitivos normais. O CMAP do nervo mediano exibiu latências distais aumentadas e a VC diminuída; os nervos ulnar, fibular e tibial exibiram VC reduzida. As latências das ondas F revelaram-se aumentadas e o reflexo H foi indeterminável.

5.3.3. Potenciais evocados

Potenciais evocados foram obtidos em 21/25 pacientes (84%), incluindo todos os grupos de doenças: PMD (3/5), PMLD (5/5), HCC (1/1), síndrome 4H (5/5), síndrome de Cockayne (2/4), síndrome 18q- (1/1) e casos não classificados (4/4). Os resultados estão organizados em uma tabela (**Tabela 4, Anexo**), contendo as diversas modalidades sensoriais e sensitivas (PEV, PEATE e PESS) e respeitando-se a ordem dos pacientes apresentada nas tabelas anteriores.

Para o PEV-FLASH, o tempo de condução central foi mensurado pelas latências absolutas das ondas N2, P2 e N3. O aumento das latências absolutas representou prolongamento do tempo de condução central por disfunção das vias visuais centrais. O PEV-FLASH mostrou-se normal em 15/21 pacientes estudados (71%). Dos 6/21 pacientes (29%) com resultados alterados, quatro pacientes; sendo 1/4 com PMD, 1/4 com PMLD, 1/5 com síndrome 4H e 1/4 com leucodistrofia hipomielinizante não classificada; exibiram aumento bilateral das latências, enquanto em 2/4 pacientes; com síndrome de Cockayne; houve ausência bilateral de respostas.

Figura 11 – Potencial evocado visual por FLASH (PEV-FLASH)

a)

b)

a) PEV-FLASH normal em paciente com síndrome 4H; b) Aumento bilateral das latências absolutas de N2, P2 e N3 em paciente com PMLD; c) Ausência de respostas bilateralmente em paciente com síndrome de Cockayne.

O PEATE foi analisado quanto às latências absolutas (ondas I, II, III, IV e V) e latências interpicos (intervalos I-III, III-V e I-V). O aumento das latências interpicos caracterizou alargamento do tempo de condução central e consequente disfunção das vias auditivas centrais; extratronco (intervalo I-III), intratronco (intervalo III-V) ou completa (intervalo I-V). Nove pacientes (43%) obtiveram resultados normais bilateralmente. Disfunção auditiva unilateral, à direita, esteve presente em 1/21 pacientes (5%). Onze pacientes (52%), abrangendo todos os grupos, exibiram disfunção auditiva bilateral das vias centrais nos segmentos intratronco (4/10), extratronco cerebral (1/10) ou completa (5/10), por aumento das latências (10/11) ou ausência de respostas (1/11).

Figura 12 – Potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE)

c)

- a) PEATE normal em paciente com leucodistrofia hipomielinizante não classificada; b) Aumento bilateral da latência absoluta da onda V e das latências interpicos III-V e I-V em paciente com PMLD; c) Ausência de respostas bilateralmente em paciente com síndrome de Cockayne.

Avaliou-se o PESS-M de membros superiores, nos nervos medianos, por suas latências absolutas (onda N9 e N20) e latência interpicos (N9-N20). O atraso das latências interpicos determinou aumento do tempo de condução central e disfunção das vias somatossensitivas centrais. O PESS-M revelou-se normal em 7/21 pacientes (33%). Houve aumento do tempo de condução central bilateralmente em 13/21 pacientes (62%) e à direita em 1/21 (5%).

Figura 13 – Potencial evocado somatossensitivo de nervo mediano (PESS-M)

a) PESS-M normal em paciente com síndrome 4H. b) Aumento bilateral da latência absoluta de N20 e interpicos N9-N20 em paciente com síndrome 4H.

5.4 Aspectos neurorradiológicos

Todos os pacientes foram submetidos à RM de encéfalo, seguindo-se o protocolo estabelecido na metodologia deste trabalho.

Apesar de 21/25 pacientes (84%) possuírem RM de encéfalo prévia, apenas os exames procedidos durante a pesquisa foram considerados para a análise. A indicação para realização da RM e para inclusão no estudo dos demais 4/25 pacientes (16%), não envolveu a constatação de hipomielinização, mas sim, a suspeita clínica de alguma leucodistrofia hipomielinizante.

Os dados de neuroimagem foram organizados em uma tabela (**Tabela 5, Anexo**) que exibe informações sobre o grau de mielinização, o grau de atrofia e os outros achados. A disposição dos pacientes segue a mesma divisão estabelecida para a caracterização clínica e eletrofisiológica, por grupos de doenças prováveis ou definidas. Para a mielinização as estruturas cerebrais estão ordenadas de acordo com a cronologia normal do processo de mielinização do SNC.

De uma forma geral, todos os pacientes exibiram alteração simétrica, difusa, extensa e homogênea do sinal da substância branca cerebral, caracterizada por hipersinal em T2 e sinal variável em T1, desde hipo, iso até hipersinal. Foram identificadas particularidades quanto ao grau de hipomielinização e a localização predominante das alterações nos diferentes grupos de doenças ou mesmo nos pacientes com um mesmo diagnóstico. A seguir serão descritas essas diferenças, respeitando-se a ordem da Tabela 5.

Figura 14 – Mielinização: achados clássicos de hipomielinização

Alteração de sinal bilateral, simétrica, difusa e extensa da substância branca cerebral, caracterizada por hipersinal em imagem axial T2 (a) e isossinal em imagem axial T1 (b), em paciente com PMLD.

O sinal da substância branca cerebelar central revelou ausência de mielina em 9/10 casos (90%) de Pelizaeus-Merzbacher, formas clássica ou símile, destacando-se o depósito parcial de mielina nas amígdalas e na porção posterior do verme cerebelar em 3/10 pacientes (30%). O núcleo dentado também demonstrou ausência de mielina na maioria destes pacientes (7/10 – 70%) enquanto o pedúnculo cerebelar médio apresentou mielinização parcial em 8/10 (80%). Apenas 1/10 destes pacientes (10%) apresentou mielinização completa da substância branca cerebelar e pedúnculo. Na HCC nenhuma estrutura cerebelar mostrou-se mielinizada. Dentre os pacientes com síndrome 4H, houve um padrão inconstante de mielinização das estruturas cerebelares e apenas o núcleo dentado manifestou sinais de mielinização, parcial ou completa, em todos eles. Na síndrome 18q- e nas leucodistrofias não classificadas, o cerebelo também evidenciou mielinização deficiente, porém variável.

Figura 15 – Mielinização: estruturas cerebelares

(a) Imagem axial T2 de paciente com PMD revelando preservação relativa da mielinização, caracterizada por hipossinal, em amígdalas cerebelares e porção inferior do verme cerebelar. (b) Imagem coronal T2 de paciente com síndrome 4H apresentando maior mielinização no núcleo denteado em relação à substância branca cerebelar, revelada por hipossinal desta estrutura. Preservação relativa da mielinização no pedúnculo cerebelar médio, expressa por hipossinal na imagem axial T2 (c) ou hipersinal na imagem axial T1 FSPGR (d).

Para o tronco encefálico, houve discrepância de mielinização das suas regiões entre as formas clássica e símile de Pelizaeus Merzbacher. Na maioria dos pacientes (4/5 – 80%) com PMD, o mesencéfalo e a base da ponte exibiram maior conteúdo de mielina em relação ao tegmento da ponte. Em contrapartida, em 3/5 pacientes (60%) com PMLD, o mesencéfalo e o tegmento da ponte apresentaram mielinização intermediária, em contraste com a base da ponte não mielinizada. Dos pacientes com síndrome 4H, 3/5 (60%) expressaram mielinização completa e 1/5 (20%) mielinização parcial do tronco encefálico. Em 2/5 destes pacientes (40%) houve uma maior quantidade de mielina na substância negra, núcleo rubro e *braquium conjunctivum*. Os casos isolados de HCC e síndrome 18q- demonstraram mielinização

intermediária do mesencéfalo e da base da ponte, enquanto o tegmento da ponte encontrou-se não mielinizado. Os pacientes com síndrome de Cockayne apresentaram todas as estruturas da fossa posterior mielinizadas, parcial ou completamente.

Figura 16 – Mielinização: tronco encefálico

Mielinização heterogênea da ponte em paciente com PMD, com maior depósito de mielina na base em relação ao tegmento, demonstrados pela presença na base de: hipossinal na imagem axial T2 (a),

hipersinal na imagem axial T1 FSPGR (b) e hipersinal na imagem sagital T1 (c). No paciente com PMLD, a mielinização heterogênea da ponte caracteriza-se pela maior quantidade de mielina no tegmento em relação à base, visualizados pela presença no tegmento de: hipossinal na imagem axial T2 (d) e hipersinal na imagem axial T1 (e). (f) Imagem axial T2 com hipossinal da ponte, demonstrando mielinização próxima ao normal, na síndrome de Cockayne.

A preservação relativa da mielinização da região perirrolândica (giros pré- e pós-central) pôde ser encontrada em todos os pacientes com síndromes 4H e 18q-, 3/5 (60%) com PMD, 4/5 (80%) com PMLD e 1/4 (25%) com leucodistrofia hipomielinizante não classificada. Apenas um paciente, ainda sem diagnóstico, apresentou a região perirrolândica completamente mielinizada. A mielinização parcial ou completa das radiações ópticas esteve presente em todos os pacientes com síndromes 4H, de Cockayne e 18q- e igualmente em alguns pacientes dos outros grupos, como em 3/5 (60%) com PMD, 1/5 (20%) com PMLD e 1/4 (25%) com hipomielinização não classificada.

Figura 17 – Mielinização: região perirrolândica e radiações ópticas

Preservação da região perirrolândica (a,b) e das radiações ópticas (c,d), caracterizada por hipossinal em T2 (a,c) ou hipersinal em T1 FSPGR (b,d), em pacientes com síndrome 4H.

A cápsula interna exibiu ausência ou deficiência de mielinização na maioria dos pacientes, estando parcialmente mielinizada em 2/5 pacientes (40%) com PMD, 1/5 (20%) com síndrome 4H, 1/4 (25%) com síndrome de Cockayne. Sinal normal pôde ser evidenciado no braço posterior de 2/4 pacientes (50%) com síndrome de Cockayne e 1/4 (25%) dos casos não classificados. O braço anterior mostrou-se mais mielinizado que o posterior em 1/5 (20%) com PMD, 1/5 (20%) com síndrome 4H e no caso de síndrome 18q-.

Figura 18 – Mielinização: cápsula interna

(a) Imagem axial T2 com hipersinal nos braços anterior e posterior da cápsula interna, traduzindo ausência de mielina, em paciente com PMLD. (b) Imagem axial T2 com isossinal nos braços anterior e posterior da cápsula interna, evidenciando mielinização intermediária, em paciente com PMD. (c) Imagem axial T2 com mielinização completa da cápsula interna, expressa por hipossinal, em paciente com leucodistrofia hipomielinizante não classificada. (d) Imagem axial T1 FSPGR com mielinização maior no braço anterior da cápsula interna (hipersinal) em relação ao braço posterior (hipossinal), em paciente com 4H.

Identificou-se o corpo caloso com sinal preservado em 3/4 pacientes (75%) com síndrome de Cockayne, em 2/5 (40%) com PMD, no paciente com 18q- e em 2/4

(50%) daqueles não classificados. Todos os pacientes com síndrome 4H apresentaram mielinização parcial do esplênio do corpo caloso e em 2/5 destes pacientes (40%) detectou-se certa preservação da mielinização no terço médio do corpo desta estrutura, correspondendo à projeção da região perirrolândica. Em 4/10 pacientes (40%) com PMD e PMLD, foi constatada mielinização parcial do corpo caloso. Na HCC, em contraste às demais estruturas frequentemente sem mielina, o corpo caloso mostrou-se parcialmente mielinizado.

Figura 19 – Mielinização: corpo caloso

(a) Imagem sagital T1 demonstrando mielinização completa do corpo caloso, com hipersinal, em paciente com síndrome 18q-. Paciente com síndrome 4H apresentando preservação seletiva do esplênio do corpo caloso, visualizada como hipersinal em imagem sagital T1 (b) e imagem axial T1 FSPGR (c). Imagem sagital T1 FSPGR mostrando mielinização preservada, com maior sinal, no terço médio do corpo caloso, na projeção da região perirrolândica, em paciente com síndrome 4H (d).

A substância branca cerebral hemisférica revelou alteração extensa, difusa e homogênea do sinal. Ausência de mielina foi assinalada na grande maioria dos pacientes (23/25 - 92%) e somente 1/5 (20%) com PMLD e 1/1 (100%) com

síndrome 18q- manifestaram mielinização intermediária. Houve preservação relativa da porção mesial dos lobos cerebrais, particularmente dos lobos occipitais, de forma inespecífica, presente em 4/5 pacientes (80%) com PMD, 3/5 (60%) com síndrome 4H, 1/1 (100%) com síndrome 18q- e 2/4 (50%) daqueles não classificados. Todos os pacientes com síndrome de Cockayne e 1/4 (25%) das leucodistrofias hipomielinizantes não classificadas exibiram focos de mielinização na substância branca frontal.

Figura 20 – Mielinização: substância branca hemisférica

Imagens axiais T2 mostrando (a) ausência completa de mielina cerebral, com hipersinal difuso, em paciente com PMLD ou (b) mielinização intermediária, com isossinal ou hipossinal, em paciente com síndrome 18q-. Imagens coronais T2 revelando relativa preservação da mielinização, com hipossinal, na porção mesial do lobo occipital em paciente com PMD (c) ou na porção mesial do lobo frontal em paciente com síndrome de Cockayne (d).

Na quase totalidade dos casos (24/25 – 96%), à exceção do paciente com síndrome 18q-, não foi identificada mielinização nas fibras em U.

Figura 21 – Mielinização: fibras em U

Paciente com PMLD exibindo acometimento difuso e extenso da substância branca cerebral até as fibras em U, caracterizado por hipersinal na imagem axial T2 (a) e hipossinal na imagem axial T1 FSPGR (b).

Os tratos piramidais ou tratos corticoespinhais mostraram-se completamente mielinizados em 4/5 pacientes (80%) com PMD, 3/5 (60%) com síndrome 4H e 1/4 (25%) com leucodistrofias hipomielinizantes não classificadas, e não mielinizados nos demais pacientes destes grupos além de todos com PMLD, HCC e síndrome 18q-. Nos pacientes com síndrome de Cockayne, devido à acentuada atrofia, não foi possível a avaliação destes tratos.

Figura 22 – Mielinização: tratos piramidais

(a) Paciente com PMD exibindo mielinização completa do trato piramidal com hipersinal na imagem coronal T1 FSPGR. Ausência de mielina no trato piramidal evidenciada por (b) hipossinal na imagem coronal T1 FSPGR em paciente com PMLD ou por (c) hipersinal na imagem coronal T2 em paciente com síndrome 4H.

O tálamo exibiu mielinização parcial em 24/25 casos (96%) e normal em 1/25 (4%). A preservação do núcleo anterolateral do tálamo foi um achado comum a determinados grupos, verificada em 3/5 (60%) de PMD, 3/5 (60%) de PMLD, 5/5 (100%) de síndrome 4H e 1/4 (25%) das leucodistrofias hipomielinizantes não classificadas.

A mielinização do globo pálido se mostrou relativamente preservada na maioria, com mielinização normal encontrada em todos os pacientes com síndrome 4H, 4/5 (80%) com PMLD, no único paciente com síndrome 18q-, 1/4 (25%) com síndrome de Cockayne e 2/4 (50%) com leucodistrofia hipomielinizante não classificada.

Figura 23 – Mielinização: substância cinzenta profunda (tálamo e globo pálido)

Paciente com síndrome 4H exibindo preservação do núcleo anterolateral do tálamo e do globo pálido com hipossinal na imagem axial T2 (a) e hipersinal na imagem axial T1 FSPGR (b) destas estruturas.

Anomalias ventriculares estiveram presentes em 5/25 pacientes (20%), como persistência do *cavum* do septo pelúcido e *vergae* em dois casos de síndrome de Cockayne, ou persistência do *cavum* do *velum interpositum* em dois pacientes com PMD e um com síndrome 4H.

Figura 24 – Outros achados: anomalias ventriculares

Imagens axiais T1 demonstrando (a) persistência do *cavum* do septo pelúcido em paciente com síndrome de Cockayne; (b) persistência do *cavum* de *vergae* em paciente com síndrome de Cockayne; (c) persistência do *cavum* do *velum interpositum* em paciente com PMD.

O conceito de lesão da substância branca foi definido como alteração mais acentuada do sinal, com marcados hipersinal em T2 e hipossinal em T1. Focos de lesão foram encontrados associados ao padrão de hipomielinização em 8/25 pacientes (32%), incluindo todos os grupos, exceto a síndrome 18q-, afetando o núcleo denteado, a região adjacente aos cornos frontais dos ventrículos laterais, as regiões frontais, parietais, peritrigonais e periventricular ou o esplênio do corpo caloso. Em alguns casos houve também repercussão no FLAIR com hipossinal.

Figura 25 – Outros achados: lesão

Paciente com HCC e achados característicos de lesão da substância branca, caracterizada por marcada alteração de sinal que se aproxima ao sinal do LCR, localizada nas adjacências dos cornos frontais dos ventrículos laterais, visualizada nas imagens axiais T2 (a), T1 (b) e FLAIR (c).

A alteração de sinal pareceu mais heterogênea, com presença de alguns focos de mielinização preservada, na substância branca subcortical em 4/5 pacientes (80%) com síndrome 4H e no centro semioval em 1/4 (25%) com leucodistrofia hipomielinizante não classificada.

Figura 26 – Outros achados: focos de mielinização normal

Imagens axiais de paciente com síndrome 4H revelando focos de hipossinal em T2 (a) e hipersinal em T1 FSPGR (b), traduzindo ilhas de mielinização normal em meio a áreas de hipomielinização.

A atrofia de todas as estruturas estudadas foi um achado relevante na síndrome de Cockayne, sendo classificada em grave a muito grave. Na síndrome 4H a perda volumétrica foi predominante, de grau moderado a grave, em corpo caloso e cerebelo. Atrofia não esteve presente na síndrome 18q-. A atrofia dos núcleos da base foi raramente vista, estando presente de forma grave nos pacientes com síndrome de Cockayne e moderada em um paciente com síndrome 4H. O predomínio da atrofia no verme cerebelar foi um achado incomum.

Nos pacientes com PMD e PMLD, a atrofia do corpo caloso, moderada a grave, incidiu em 8/10 pacientes (80%), enquanto a atrofia cortical leve ocorreu em 8/10 (80%). Menos frequentes foram a atrofia subcortical, de cerebelo e tronco encefálico, presentes em 5/10 (50%), 5/10 (50%) e 4/10 pacientes (40%), respectivamente. Em 3/5 pacientes (60%) com PMLD houve acometimento mais acentuado da porção posterior do corpo caloso.

O paciente com HCC apresentou atrofia moderada do corpo caloso, córtex e substância branca, e leve do tronco e cerebelo. No grupo de hipomielinização não classificada, o padrão de atrofia foi muito diverso, variando de ausente a acentuada.

Atrofia das vias ópticas foi raramente encontrada (3/25 – 12%), e quando presente, em 2/5 casos (40%) com síndrome 4H e 1/4 (25%) com leucodistrofia hipomielinizante não classificada, foi de leve intensidade.

Figura 27 – Atrofia

Paciente com síndrome de Cockayne apresentando atrofia global revelada por (a) imagem axial T1 com dilatação ventricular e acentuação dos sulcos corticais; (b) imagem axial T1 com aumento do quarto ventrículo e da cisterna pré-pontina além da acentuação das folias cerebelares; sinais de atrofia supratentorial e infratentorial em imagem coronal T2 (c) e imagem sagital T1 (d). Paciente com síndrome 4H e achado característico de atrofia predominante em cerebelo e corpo caloso, em imagem sagital T1 (e) ou imagem axial T1 (f).

6 DISCUSSÃO

As leucodistrofias hipomielinizantes correspondem a uma subdivisão fisiopatológica das leucodistrofias, onde a doença da substância branca é causada não por destruição da mielina, mas por falência na síntese e consequente redução significativa e permanente da quantidade de mielina cerebral ⁽⁴⁾. Constituem um grupo clinicamente e geneticamente heterogêneo ⁽²²⁾. Apesar das particularidades encontradas nas diversas etiologias, os padrões neurorradiológicos são mais homogêneos e, de uma forma geral, caracterizam-se por comprometimento simétrico, difuso e extenso da substância branca, com alteração de sinal revelando hiperintensidade em T2 e intensidade variável em T1, na dependência da quantidade de mielina formada ^(12, 14, 16, 23).

Há escassa informação na literatura acerca do grupo das leucodistrofias hipomielinizantes. A maioria dos dados existentes provém de relatos de casos de doenças específicas. O único estudo comparativo, publicado recentemente, considera apenas os aspectos neurorradiológicos de algumas doenças que cursam com hipomielinização ⁽²³⁾.

Este é o primeiro estudo que agrega a caracterização clínica, eletrofisiológica e de neuroimagem das leucodistrofias hipomielinizantes. Em nosso meio, Matta e colaboradores já haviam relatado um caso de H-ABC, mas não há publicações sobre as outras formas de hipomielinização ⁽⁷⁹⁾.

Para este trabalho foram selecionados pacientes que apresentassem o padrão neurorradiológico de hipomielinização. Dos 26 pacientes selecionados, um apresentava, associado a quadro precoce de deterioração neurológica, a ocorrência de um episódio de parada cardiorrespiratória anterior a nossa avaliação. A possível interferência de um evento hipóxico-isquêmico no padrão de mielinização normal nos fez excluí-lo da amostra.

Dos 25 pacientes incluídos na nossa casuística, todos foram submetidos à avaliação clínica e neurorradiológica. Os exames eletrofisiológicos complementares foram executados na maioria, sendo a taxa de realização para o eletroencefalograma, os estudos de neurocondução e os potenciais evocados de 88%, 84% e 84%,

respectivamente. As razões que justificaram a não realização destes exames em alguns pacientes, incluíram o medo e a insegurança de alguns responsáveis sobre o possível caráter doloroso dos exames, apesar da completa orientação e preenchimento do termo de consentimento livre e esclarecido; a dificuldade de acesso à instituição, principalmente pela distância da residência ou mesmo pela dificuldade de locomoção de pacientes fisicamente debilitados; e mais raramente, a simples falta de interesse em realizá-los.

A separação dos pacientes por grupos etiológicos visou facilitar a classificação e a exposição dos resultados. Para este fim, utilizamos tabelas padronizadas em relação à disposição, ordenação e divisão dos pacientes para todos os resultados (clínicos, eletrofisiológicos ou neurorradiológicos). Nossa amostra incluiu pacientes com diagnósticos confirmados por estudo genético-molecular e pacientes com diagnóstico fundamentado em elementos clínicos e exames complementares, sem confirmação molecular até o momento.

Desta forma nossa casuística foi constituída de cinco pacientes com PMD, cinco com PMLD, um com HCC, cinco com síndrome 4H, quatro com síndrome de Cockayne, um com síndrome 18q- e quatro com leucodistrofias hipomielinizantes não classificadas, cujas manifestações clínicas e achados radiológicos não permitiram, pelo menos inicialmente, a categorização em nenhum dos grupos conhecidos de leucodistrofias hipomielinizantes. É esperado que apesar de toda investigação radiológica, genética e molecular, um número significativo de doenças que cursam com hipomielinização permaneça sem diagnóstico específico ⁽¹²⁾. Ainda, vale lembrar que a hipomielinização constitui a maior categoria isolada dentre as leucoencefalopatias de origem indefinida ⁽⁸⁾.

Para a discussão do trabalho, optamos por separar as informações por grupo etiológico, com o objetivo de propiciar a compreensão sobre a apresentação de cada doença na nossa amostra e comparação com os dados existentes na literatura.

6.1 Doença de Pelizaeus-Merzbacher

O grupo de PMD englobou quatro meninos e uma menina, com idades variando entre 5-14 anos. Três casos foram confirmados com alterações no gene *PLP1*, sendo

dois com duplicações e um com uma mutação de ponto. Dentre eles, destaca-se uma menina que apresentava uma translocação não balanceada, equilibrada entre o cromossomo X e o cromossomo 22, que continha uma duplicação completa do gene *PLP1*. Como consequência, nossa paciente apresentava três cópias do gene, sendo duas funcionantes, uma no cromossomo X e outra no cromossomo 22, e a outra cópia presente no X inativo. A ocorrência da doença no sexo feminino está habitualmente associada à inativação do cromossomo X normal em mulheres heterozigotas ^(24, 32). No entanto, este foi o primeiro relato de PMD causado por uma translocação recíproca entre o cromossomo X e cromossomos autossômicos ⁽¹³⁹⁾.

Apesar de a doença ter herança ligada ao X ⁽²⁴⁾, o histórico familiar de meninos afetados incidiu em apenas 40% dos nossos casos, embora os parentes acometidos não tenham sido por nós avaliados. Em consonância com a literatura ⁽⁴⁰⁾, foi consistente o quadro clínico com curso lentamente progressivo ou estático, nistagmo pendular ao nascimento, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, baixo ganho pôndero-estatural, hipotonia com evolução para espasticidade grave, sem aquisição de marcha, e deficiência cognitiva desproporcional ao quadro motor. Como esperado para a doença ^(28, 29), a ataxia global com tremor ou titubeio cefálico, quando foi possível a avaliação, foram manifestações constantes, enquanto as crises epiléticas, incomuns, sucederam de forma precoce e foram de fácil controle medicamentoso. Como já bem documentado ^(24, 40), o nistagmo é pior ao nascimento com tendência a involução, o que ocorreu em todos os pacientes, estando ausente em um deles no momento da nossa avaliação. Apesar de o envolvimento extrapiramidal ser uma característica importante da síndrome ⁽⁴⁰⁾, apenas 20% da nossa amostra apresentou coreoatetose. Embora nem sempre seja possível a separação entre os subtipos da doença, os casos do estudo parecem se enquadrar na forma clássica de PMD ^(24, 29).

O EEG mostrou, além da desorganização difusa da atividade elétrica cerebral, paroxismos focais em dois pacientes, embora apenas um deles apresentasse crises clínicas com padrão generalizado, enquanto o outro nunca tivesse exibido manifestações epiléticas. Como apenas 60% dos pacientes foram submetidos aos potenciais evocados e 40% ao estudo de neurocondução, a análise de poucos casos prejudicou a interpretação dos achados. Como previsto ⁽⁴²⁾, o tempo de condução central nas vias visuais, auditivas e somatossensitivas revelou-se aumentado, embora

normal em alguns pacientes. A neurocondução foi normal nos dois casos estudados. Como apenas 1% da PLP é expressa no nervo periférico, a neuropatia periférica é uma manifestação rara e parece estar relacionada a defeitos genéticos específicos, como mutações nulas ou no sítio específico da PLP ^(1, 30, 31).

Os achados da RM coincidiram com as descrições de imagem da literatura ^(28, 44, 45) revelando hipomielinização difusa da substância branca hemisférica até as fibras em U e cápsula interna, com preservação relativa do corpo caloso e da substância cinzenta profunda e, na maioria dos pacientes, mielinização normal nos tratos piramidais. Na fossa posterior a substância branca cerebelar e o núcleo denteado encontraram-se não mielinizados. Características não descritas previamente para PMD foram a preservação relativa da região perirrolândica e das radiações ópticas, normalmente associadas a outras etiologias ⁽²³⁾, e a mielinização heterogênea do tronco encefálico, com depósito parcial de mielina no pedúnculo cerebelar médio e no tegmento da ponte e mielinização normal no mesencéfalo e na base da ponte. Houve leve atrofia corticossubcortical, de tronco e cerebelo, porém moderada a grave em corpo caloso. A presença de lesões na substância branca ocorreu em 40% dos pacientes, porém sem repercussão no FLAIR. O clássico aspecto “tigroide” ^(28, 44, 45) não foi evidenciado em nenhum dos nossos pacientes.

6.2 Doença de Pelizaeus-Merzbacher símile

O grupo de PMLD constituiu-se de cinco pacientes, três meninas e dois meninos, entre 6-17 anos, dentre eles uma família consanguínea com três irmãos afetados (duas meninas e um menino). A mutação do gene *GJC2* foi confirmada nos três irmãos enquanto os outros dois pacientes aguardam investigação genética. Nos casos ainda sem confirmação, a suspeita diagnóstica de PMLD1 se justificou pela presença do fenótipo de PMD associado à consanguinidade em um paciente e ao sexo feminino no outro. Apesar da baixa especificidade das mutações no gene *GJC2* nos casos de PMLD, a chance da doença ser causada por um defeito genético neste gene aumenta na presença de consanguinidade e de meninas, de 8% para 30% e 16%, respectivamente, justificando a investigação deste gene ⁽⁵⁷⁾.

Em correspondência com a literatura o quadro clínico foi similar ao da forma clássica da doença ⁽⁵⁰⁾, com curso clínico lentamente progressivo ou estático, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, nistagmo pendular, tremor cefálico, ataxia e sinais de liberação piramidal. Algumas características distintas entre as duas síndromes, presentes em nossa casuística e compatíveis com PMLD ^(29, 50, 53, 54), incluem: a maior frequência de crises epiléticas, sua ocorrência nem sempre precoce na evolução da doença e possibilidade de refratariedade ao tratamento; o curso clínico mais brando com aquisição da marcha, apesar da sua posterior regressão; e a ausência de manifestações extrapiramidais. Não há referência sobre o início mais tardio dos sinais ou sintomas em PMLD, no entanto, todos os nossos pacientes apresentaram nistagmo entre 2-6 meses de vida, enquanto em PMD este sinal esteve presente desde o nascimento.

O EEG mostrou inespecífica desorganização difusa da atividade elétrica cerebral. Curiosamente, todos os pacientes que manifestavam crises epiléticas não apresentaram paroxismos, enquanto o EEG do paciente sem qualquer história de eventos paroxísticos revelou a presença de crises eletrográficas. Disfunção das vias auditivas centrais e disfunção somatossensitiva foram frequentes, porém a disfunção visual foi incomum, presente em apenas um paciente. Henneke e colaboradores evidenciaram comprometimento mais grave do PEATE em PMD quando comparado a PMLD ⁽⁴²⁾, o que não foi confirmado na nossa amostra. Apesar de a neuropatia periférica ser mais frequente em PMLD, decorrente da expressão periférica da conexina 47, esta parece ocorrer em apenas 20% dos casos e não foi evidenciada em nenhum dos nossos pacientes ^(29, 50, 57).

Características neurorradiológicas esperadas e comuns a PMD e PMLD ^(23, 52, 69) incluíram a hipomielinização difusa da substância branca cerebral e cerebelar e da cápsula interna com preservação relativa da região perirrolândica e do tálamo, particularmente de seu núcleo anterolateral, e mielinização normal do globo pálido. A hipomielinização da ponte, parcial ou completa, já havia sido descrita para a doença ^(23, 54), mas não o predomínio da mielinização no tegmento em comparação à sua base. Achados divergentes da forma clássica, em consonância com os relatos de PMLD ^(52, 69), foram o acometimento do trato piramidal e das radiações ópticas e a menor mielinização do corpo caloso em PMLD. O contraste referido entre a

substância branca cerebelar e o núcleo denteado não foi evidenciado em nenhum paciente ⁽²³⁾. A mielinização do pedúnculo cerebelar médio, prevista como ausente ^(52, 54), encontrou-se relativamente poupada na nossa amostra. A maioria dos pacientes exibiu atrofia leve do córtex e moderada do corpo caloso. Um paciente com quadro clínico mais grave apresentou atrofia leve a moderada globalmente. Plecko e colaboradores afastaram qualquer correlação entre o nível de hipomielinização e a gravidade clínica da doença ⁽⁴⁶⁾. No entanto, a associação entre o grau de atrofia e a gravidade dos sintomas não foi relatada, sabendo-se apenas que a atrofia pode ocorrer na evolução da doença ⁽⁵⁴⁾. Apenas 20% da amostra apresentou lesão associada à hipomielinização, cuja fisiopatologia pode envolver desmielinização progressiva ou edema intramielínico ^(54, 61).

6.3 Hipomielinização com catarata congênita

Nosso caso de HCC, uma menina de 17 anos, é proveniente de uma família oriunda do Nordeste do país, de uma cidade com população inferior a 10.000 habitantes, sendo, por esta razão, considerado o risco geográfico para a consanguinidade.

As manifestações clínicas corresponderam à descrição original ^(72, 74), com catarata congênita bilateral presente ao nascimento associada a atraso do desenvolvimento neuropsicomotor após o primeiro ano de vida. Como previsto, o quadro neurológico evoluiu de forma lentamente progressiva caracterizado por deterioração motora com ataxia global, espasticidade e neuropatia periférica, ocasionando perda da deambulação e confinamento à cadeira de rodas. Apesar do envolvimento extrapiramidal não ter sido relatado anteriormente, nossa paciente apresentava distonia focal em membros superiores.

O EEG revelou somente desorganização difusa da atividade elétrica cerebral, sem paroxismos. Confirmamos o aumento do tempo de condução auditiva central ⁽⁷⁴⁾ com PEV e PESS normais. O estudo de neurocondução comprovou a neuropatia periférica desmielinizante sensitivo-motora ⁽⁷²⁻⁷⁴⁾.

As alterações de neuroimagem encontradas, compatíveis com HCC ^(23, 72, 75), foram a ausência de mielinização na substância branca hemisférica, cerebelar e do

tronco encefálico em associação a lesões de desmielinização, com repercussão no FLAIR, nas adjacências dos cornos anteriores dos ventrículos laterais. A coexistência de hipomielinização e lesões desmielinizantes periventriculares foi postulada como típica de HCC, capaz de diferenciá-la de outras leucodistrofias hipomielinizantes ⁽⁷⁶⁾. Encontramos a preservação relativa do tálamo, do globo pálido e do corpo caloso, embora esta última não tivesse sido relatada previamente. A paciente exibiu, de forma esperada, moderada atrofia de córtex, substância branca e corpo caloso com atrofia leve de cerebelo ^(72, 73, 75).

6.4 Síndrome 4H

O grupo inicialmente sugerido da síndrome 4H foi composto de cinco pacientes que apresentavam hipomielinização associada a uma combinação variável de ataxia precoce, hipodontia e/ou hipogonadismo hipogonadotrófico. Durante a realização deste estudo foram publicados diversos trabalhos sobre outras doenças que se sobrepunham a síndrome 4H, como as síndromes TACH e HCACH ^(94, 96). Com a descrição, segundo a base de dados OMIM, da HLD7 e HLD8, foi possível ampliar o espectro clínico da síndrome 4H, uma vez que tornou não obrigatórios os sintomas de hipodontia e hipogonadismo hipogonadotrófico ⁽²²⁾. Após a definição genético-molecular e compreensão do espectro clínico das leucodistrofias relacionadas à Pol III, optamos por reavaliar nosso grupo de doenças não classificadas e encontramos dois pacientes que poderiam se enquadrar ao novo fenótipo proposto ^(97, 98, 104).

Desta forma, além dos cinco pacientes (pacientes 12 a 16), consideramos aqui também os pacientes 22 e 23, visto que foram investigados da mesma forma, com avaliação dentária, endocrinológica e pesquisa de mutação nos genes *POLR3A* e *POLR3B*. Para nossa surpresa, quatro dos cinco pacientes iniciais e um dos dois pacientes do grupo de leucodistrofia hipomielinizante não classificada exibiram mutações em um ou dois dos genes da doença. Os outros dois pacientes, apesar de não possuírem nenhuma mutação nos genes examinados, apresentaram quadro clínico similar e provavelmente dispõem de mutações em outros genes que controlariam as mesmas funções dos genes *POLR3A* e *POLR3B*.

Para a discussão, constituímos assim um novo grupo de sete pacientes, entre 10 e 22 anos, com predomínio do sexo masculino. Nestes, a doença teve início até os 3 anos de idade, com curso clínico estático ou lentamente progressivo. A piora episódica, com exacerbação dos sintomas em períodos infecciosos, embora descrita como clássica e comum ^(86, 87, 89, 90, 93), esteve presente em apenas um paciente. As manifestações neurológicas encontradas foram compatíveis com o espectro clínico proposto para as leucodistrofias relacionadas à Pol III ⁽¹⁰²⁾, com desenvolvimento neuropsicomotor habitualmente atrasado, deficiência cognitiva leve a moderada, ataxia cerebelar precoce em associação frequente com sintomas piramidais de predomínio crural. No início do estudo, seis pacientes deambulavam com marcha atáxica ou mista (atáxica e paraparética), porém com a progressão da doença dois destes perderam esta capacidade e se encontram confinados a cadeira de rodas. Manifestações menos comuns, embora descritas ^(86, 88-90, 94, 96, 106), foram distonia focal, crises epiléticas e neuropatia periférica. Alterações da movimentação ocular como nistagmo multidirecional, seguimento microssacádico, apraxia oculomotora e limitação do olhar horizontal ou vertical já haviam sido relatadas ^(88, 91, 93, 98, 106) e foram consistentemente encontradas em nossa amostra. Miopia foi um achado comum e de alto grau nos pacientes afetados.

Na nossa casuística, três pacientes se encontram em estadiamento pré-puberal, prejudicando a avaliação e interpretação de achados do exame clínico e dos exames laboratoriais. O hipogonadismo hipogonadotrófico, classicamente relacionado à síndrome ^(88, 102), foi confirmado em apenas um paciente enquanto atraso puberal com baixa estatura esteve presente em outras duas crianças. Dos pacientes pré-puberes, dois apresentavam baixa estatura isolada. Possivelmente, nossos dados refletem àqueles da literatura, onde o subdiagnóstico das alterações endocrinológicas se deve à falta de investigação ou mesmo à idade pré-puberal dos pacientes ⁽⁸⁸⁾. Ademais, já foi comprovado que o comprometimento endocrinológico não é obrigatório ⁽¹⁰²⁾. Baixa estatura pode ser uma manifestação inespecífica frente a doenças neurológicas crônicas onde habitualmente há comprometimento pândero-estatural. No entanto, em pacientes com hipomielinização, a combinação de baixa estatura com atraso puberal deve alertar o clínico para a investigação de hipogonadismo hipogonadotrófico.

O envolvimento dentário foi constante entre os pacientes inicialmente classificados no grupo de síndrome 4H (pacientes 12 a 16), porém ausente naqueles posteriormente incluídos para a discussão (pacientes 22 e 23). As alterações encontradas foram semelhantes às descritas: dentição natal, atraso na dentição, alteração da ordem de erupção dentária, hipodontia, mal posicionamento dentário e hipoplasia dentária⁽¹⁴⁰⁾. Também foram evidenciados, sem descrição prévia, retenção e má formação radicular.

Ao contrário dos relatos existentes^(88, 93, 95, 106), o EEG foi capaz de mostrar, além da desorganização difusa da atividade elétrica cerebral, a presença de anormalidades não epileptiformes, como surtos localizados de ondas delta, além de paroxismos caracterizados por ondas agudas nas regiões posteriores, unilaterais ou bilaterais. Novamente não foi observada correlação clínico-eletrográfica na nossa amostra, uma vez que os paroxismos ocorreram em pacientes sem manifestações epiléticas enquanto os pacientes com evidências de crises epiléticas focais ou generalizadas apresentaram EEG sem anormalidades epileptiformes.

Dos dois pacientes com sinais de envolvimento periférico, apenas um foi confirmado com neuropatia periférica motora desmielinizante, pelo estudo de neurocondução. Apesar da referência do comprometimento do SNP nas descrições originais da doença⁽⁸⁸⁻⁹⁰⁾ e na classificação clínico-radiológica das hipomielinizações⁽¹²⁾, nenhum estudo anterior havia mostrado alterações nos estudos de neurocondução, mas apenas hipomielinização na biópsia de nervo⁽⁸⁸⁾. Como previsto, as diversas modalidades dos potenciais evocados evidenciaram resultados variáveis, com os tempos de condução central (visual, auditivo e somatossensitivo) normais ou aumentados, configurando disfunção nestas vias.

Nossa casuística confirmou a hipomielinização da substância branca hemisférica, predominantemente periventricular e profunda, com áreas de preservação da mielina na substância branca subcortical e no centro semioval, poupando o núcleo anterolateral do tálamo, e de forma menos intensa, hipomielinização da substância branca cerebelar, contrastando com o núcleo denteado melhor mielinizado^(23, 93, 104). Em três pacientes foi evidenciada mielinização heterogênea do corpo caloso com maior quantidade de mielina no esplênio, no seu terço posterior ou médio, referente à projeção da região

perirrolândica. Em contraste com a literatura, a mielinização nas radiações ópticas, nos tratos piramidais e no tronco encefálico foi variável. Tampouco encontramos a preservação de mielina no braço posterior da cápsula interna. Sem descrição prévia, observamos maior quantidade de mielina na área perirrolândica e a presença de lesões nas regiões peritrigonais. A esperada atrofia acentuada de cerebelo^(23, 87, 89, 91, 93, 104), foi classificada, na maior parte dos casos, como muito grave, apesar da ocorrência de atrofia leve a moderada em dois pacientes. O corpo caloso encontrou-se gravemente atrofiado na maioria dos pacientes.

6.5 Síndrome de Cockayne

A nossa amostra de síndrome de Cockayne compreendeu quatro pacientes, duas meninas e dois meninos, com idades entre 9-19 anos. Consanguinidade foi confirmada em três pacientes, sendo dois deles irmãos. O outro paciente tinha histórico familiar positivo com uma irmã falecida com a mesma doença, tornando a consanguinidade muito provável.

Todos os pacientes preencheram os critérios diagnósticos para a forma clássica (CS I) da doença⁽¹¹⁰⁾. Os sinais maiores envolveram o baixo ganho pômdero-estatural associado à disfunção neurológica progressiva, caracterizada por atraso precoce do desenvolvimento neuropsicomotor, microcefalia adquirida, deficiência cognitiva e espasticidade com perda da deambulação em todos os pacientes, além da presença ocasional de ataxia cerebelar e rigidez. A ocorrência de manifestações extrapiramidais é incomum e mais frequente em adultos⁽¹¹³⁾, o que pôde ser confirmado em nossa casuística onde o único paciente acometido apresentava 19 anos. Os sinais menores encontrados consistentemente foram fotossensibilidade cutânea, neuropatia periférica desmielinizante, nanismo caquético, dismorfismos e senilidade, com alguns pacientes apresentando catarata e surdez neurosensorial. A taxa de sobrevivida parece compatível com o esperado para a forma clássica, onde o óbito costuma ocorrer na primeira ou segunda décadas de vida⁽¹¹²⁾.

A neuropatia periférica desmielinizante sensitivo-motora foi confirmada através do estudo de neurocondução. Os dois pacientes submetidos ao restante da investigação neurofisiológica apresentaram, de forma constante, desorganização

difusa da atividade elétrica cerebral com ou sem surtos de ondas lentas no EEG além de disfunção das vias auditivas e visuais centrais nos potenciais evocados.

A típica leucoencefalopatia ^(108, 111, 114, 115, 117, 119) foi demonstrada pela presença de hipomielinização cerebral hemisférica, menos proeminente no lobo frontal, com extensão até as fibras em U. Mielinização intermediária ou completa foi observada no corpo caloso, nas radiações ópticas, no braço posterior da cápsula interna, na substância cinzenta profunda e nas estruturas da fossa posterior. Uma característica marcante da síndrome, que a distingue das outras formas de leucodistrofias hipomielinizantes, é a atrofia acentuada de todas as estruturas supratentoriais e infratentoriais ⁽¹¹¹⁾, verificada na totalidade dos nossos casos. A presença de anomalias ventriculares como persistência do *cavum* do septo pelúcido e do *cavum* de *vergae* parece explicada pela gravidade da atrofia cerebral, particularmente da atrofia subcortical e consequente alargamento de todo o sistema ventricular. Alterações de sinal compatíveis com lesões, com repercussão em FLAIR, foram encontradas nas regiões periventriculares na maioria dos pacientes e são comumente atribuídas a degeneração cística, vacuolização espongiiforme ou desmielinização aguda ^(111, 115, 119). Como o foco do trabalho era a caracterização da neuroimagem por RM, não foi realizado estudo tomográfico destes pacientes e por isso não nos detivemos à análise das calcificações intracranianas.

6.6 Síndrome 18q –

A paciente com síndrome 18q- teve seu diagnóstico confirmado por cariótipo e apresentou uma deleção terminal do braço longo do cromossomo 18, a partir do *locus* 21. O fenótipo, compatível com a doença ^(120, 124, 125), se caracterizou pela presença de dismorfismos craniofaciais leves, malformações de extremidades, baixa estatura, estrabismo e disfunção neurológica com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, microcefalia, deficiência cognitiva leve e ataxia global leve com dismetria, tremor intencional, disartria, tremor cefálico e nistagmo. O envolvimento neurológico foi brando com curso clínico não progressivo, conforme esperado para a síndrome ⁽¹²⁴⁾.

Os estudos eletrofisiológicos revelaram desorganização difusa da atividade elétrica cerebral sem paroxismos e sem disfunção das vias auditivas e somatossensitivas centrais.

A determinação da posição e não da extensão da região deletada é responsável pela caracterização fenotípica e particularmente pela presença de leucoencefalopatia (122, 125, 127). O gene da MBP, encontrado entre 18q22.3-q23, foi deletado nesta paciente, e é justamente sua haploinsuficiência que justifica o comprometimento da formação de mielina cerebral acarretando mielinização incompleta ou hipomielinização (126, 128). Sua RM confirma esta hipótese demonstrando hipomielinização difusa supratentorial e infratentorial, com preservação do corpo caloso e globo pálido, sem atrofia. A alteração de sinal parece mais sutil quando comparada às outras leucodistrofias hipomielinizantes e o padrão neurorradiológico típico é o de “borramento” ou apagamento ocasionado pela pobre diferenciação entre a substância branca e a substância cinzenta cerebral (125, 132).

6.7 Leucodistrofias hipomielinizantes não classificadas

Inicialmente quatro pacientes foram enquadrados no grupo das leucodistrofias hipomielinizantes não classificadas. No entanto após a suspeita de leucodistrofia relacionada à Pol III nos pacientes 22 e 23, e principalmente após a identificação genético-molecular da mutação em um deles, apenas dois pacientes (pacientes 24 e 25) permaneceram sem diagnóstico presuntivo.

O paciente 24 apresentou comprometimento neurológico muito grave, embora estático, caracterizado por quadro precoce de hipotonia e fraqueza generalizadas, evoluindo com baixo ganho pômdero-estatural, microcefalia, falta de aquisição dos marcos do desenvolvimento e epilepsia. O exame neurológico revelou tetraparesia flácida arreflexa associada a sinal de Babinski. As alterações neurofisiológicas incluíram desorganização difusa da atividade elétrica cerebral, disfunção das vias somatossensitivas centrais e sinais de neuropatia periférica desmielinizante sensitivo-motora grave. A biópsia de nervo periférico revelou neuropatia periférica mista crônica e inespecífica com perda de fibras, degeneração axonal e sinais de remielinização. A neuroimagem demonstrou completa ausência de mielina cerebral e

cerebelar com mielinização intermediária da substância cinzenta profunda e do tronco cerebral além de atrofia cerebral e cerebelar de moderada a muito grave. A associação de hipomielinização central e periférica é rara e descrita para a síndrome PCWH, de herança austossômica dominante, causada por mutações no gene *SOX10* (*SRY-related HMG-BOX gene 10*). Esta síndrome engloba características da doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 1B (neuropatia periférica desmielinizante sensitivo-motora), síndrome de Waardenburg-Sha (surdez neurosensorial, heterocromia de íris, alacrimia, anosmia, dismorfismos faciais, máculas hipomelanocíticas), síndrome de Hirshprung (megacolon agangliônico congênito) e leucodistrofia dismielinizante/hipomielinizante⁽¹⁴¹⁾. A ausência de histórico familiar em parente de primeiro grau, de dismorfismos faciais, de alterações oftalmológicas e, principalmente, a ausência de manifestações gastrointestinais, afastam esta hipótese.

A paciente 25 exibiu encefalopatia epiléptica precoce refratária, microcefalia, ausência de aquisição dos marcos do desenvolvimento neuropsicomotor associados à deficiência cognitiva grave e tetraparesia espástica hiper-reflexa. As crises epiléticas foram tônicas generalizadas ou tônicas assimétricas com estudo eletroencefalográfico confirmando os paroxismos multifocais além da desorganização difusa da atividade elétrica cerebral. Houve hipomielinização difusa da substância branca hemisférica com mielinização intermediária ou completa de tronco encefálico, cerebelo, cápsula interna, corpo caloso, tálamo, globo pálido, tratos piramidais, região perirrolândica e radiações ópticas. Foi verificada atrofia corticossubcortical leve, porém moderada de corpo caloso. Acreditamos que a epileptogênese tão precoce poderia ter algum impacto no processo de mielinização normal, embora esta hipótese não tenha nenhum respaldo na literatura. A associação de encefalopatia epiléptica e hipomielinização central foi descrita para a deficiência de adenilosuccinase, um defeito na biossíntese das purinas, causada por mutações no gene *ADSL* (*adenylosuccinate lyase*), situação onde os autores sugerem que a hipomielinização decorra de lesão em oligodendrócitos e axônios, porém secundária à lesão neuronal⁽¹⁴²⁾. Ainda, foram relatados casos de encefalopatia epiléptica infantil precoce intratável, atraso grave do desenvolvimento neuropsicomotor, hipomielinização difusa e atrofia cerebral, causados por mutações no gene *SPTAN1* (*spectrin alpha nonerythrocytic 1*), responsável pela codificação da alfa-II espectrina,

envolvida na mielinização de alguns animais invertebrados^(143, 144). Apesar de relatos isolados e pouca caracterização fenotípica, a pesquisa de mutações nos genes *ADSL* e *SPTAN1* pode ser uma ferramenta futura para a definição etiológica nesta paciente.

Com o exposto acima, pudemos confirmar a intensa heterogeneidade clínica, eletrofisiológica, genética e de neuroimagem das doenças que cursam com hipomielinização. Em relação ao quadro clínico, há manifestações inespecíficas e comuns a todos os grupos, embora algumas características sejam mais frequentes, específicas ou mesmo discriminatórias para determinada etiologia.

Os achados neurofisiológicos corroboram o comprometimento mielínico central e por vezes periférico, mas sem caráter distintivo entre os grupos.

Em relação ao estudo eletroencefalográfico, vale ressaltar um aspecto importante e frequentemente encontrado na nossa casuística: a assincronia dos elementos fisiológicos do sono, presente em 76% para as ondas do vértex e em 75% para os fusos do sono. Acredita-se que a geração e o sincronismo dos elementos fisiológicos do sono ocorram a nível subcortical e desta forma encontrem-se alterados com a difusa leucoencefalopatia. Outro dado interessante foi a ausência de correlação clínico-eletrográfica, que poderia ser parcialmente interpretada pela ocorrência de eventos paroxísticos não epileptiformes subcorticais.

Os potenciais evocados ratificam o envolvimento da substância branca cerebral através da frequente, porém variável, disfunção de vias sensoriais ascendentes como visão, audição e sensibilidade. A deficiência da mielina cerebral fundamenta o aumento do tempo de condução central destas vias.

A ocorrência de neuropatia periférica desmielinizante reitera a diversidade de fisiopatologias entre as doenças que cursam com hipomielinização. A mielina periférica encontra-se comprometida em situações onde a proteína envolvida é expressa tanto no SNC quanto no SNP, como parece o caso da HCC, da síndrome 4H e da síndrome de Cockayne. O envolvimento de proteínas cuja expressão predomina na mielina central, como a PLP e a MBP, geralmente não se associa a acometimento do nervo periférico.

A hipomielinização cerebral definida como alteração simétrica, difusa e homogênea da substância branca com hipersinal em T2 e sinal variável em T1, considerada como critério de inclusão para este estudo, foi constante entre os pacientes, porém inespecífica para determinado grupo. No entanto, algumas peculiaridades encontradas parecem auxiliar no diagnóstico etiológico específico como: a localização predominante das alterações, a preservação parcial ou completa da mielinização de determinadas estruturas, a presença de lesões e a gravidade e especificidade da atrofia de certas regiões.

Como limitações do presente estudo, podemos enumerar o tamanho da amostra e a ausência de confirmação de alguns diagnósticos. Apesar de uma casuística de 25 pacientes com leucodistrofias hipomielinizantes parecer razoável e não ter sido anteriormente descrita, o número de pacientes em cada grupo de doenças foi pequeno, com alguns grupos contendo apenas um paciente (HCC e 18q-). A amostra reduzida prejudica a interpretação e a generalização dos resultados. Infelizmente, nem todos os pacientes tiveram seus diagnósticos confirmados e, desta forma, permanecemos com diagnósticos presuntivos em seis casos, sendo dois de PMD, dois de PMLD e dois de síndrome 4H, além de dois pacientes qualificados genericamente como leucodistrofia hipomielinizante não classificada. Apesar de todos os esforços para a realização de exames genético-moleculares, lamentavelmente, em nosso meio, com frequência tropeçamos em obstáculos como o custo e a inacessibilidade.

Como perspectivas futuras, pretendemos ampliar a nossa casuística com aquelas doenças mais recentemente descritas e ainda pouco elucidadas, como H-ABC, HCC e síndrome 4H, e principalmente com doenças sem diagnóstico presuntivo. Ainda, esperamos que mais estudos sejam feitos acerca da caracterização clínica, eletrofisiológica, genético-molecular e de neuroimagem, com o intuito de auxiliar o clínico; pediatra, neurologista ou neuropediatra; frente a um caso de hipomielinização, ampliando a gama de possíveis diagnósticos diferenciais. Por fim, o conhecimento molecular e bioquímico possivelmente trará avanços na prevenção e tratamento destas afecções.

7 CONCLUSÕES

O presente trabalho de caracterização clínica, eletrofisiológica e de neuroimagem de um grupo de 25 pacientes com hipomielinização, incluindo os diagnósticos de PMD, PMLD, HCC, síndrome 4H, síndrome de Cockayne, síndrome 18q- e leucodistrofias hipomielinizantes não classificadas, permitiu concluir que:

1. O quadro clínico das doenças que cursam com hipomielinização é muito heterogêneo e depende da etiologia subjacente. O fenótipo encontrado dentro de determinado grupo parece mais homogêneo. Manifestações inespecíficas incluem: curso clínico estático ou lentamente progressivo, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, baixo ganho pôndero-estatural, microcefalia, deficiência cognitiva, ataxia, espasticidade, nistagmo, alterações da movimentação ocular, movimentos involuntários e crises epiléticas. Como exemplos de achados distintivos e mesmo discriminatórios citamos: o curso clínico progressivo na síndrome de Cockayne; a piora episódica na síndrome 4H; o nistamo pendular, precoce e como sintoma inicial, em PMD e PMLD; o tremor/titubeio cefálico em PMD e PMLD; os sinais de envolvimento do SNP em HCC, na síndrome 4H e na síndrome de Cockayne; os dismorfismos nas síndromes de Cockayne e 18q-; a fotossensibilidade na síndrome de Cockayne; as alterações da dentição e o atraso puberal, associado à baixa estatura ou como hipogonadismo hipogonadotrófico, na síndrome 4H.
2. O estudo eletroencefalográfico não apresentou diferenças significativas entre os grupos etiológicos. A desorganização difusa da atividade elétrica cerebral incidiu na quase totalidade da nossa casuística, com ou sem paroxismos. Não foi possível estabelecer uma correlação clínico-eletrográfica. Um aspecto relevante a ser destacado incluiu a alta prevalência da assincronia dos elementos fisiológicos do sono.
3. A neurocondução foi capaz de confirmar, em 88% dos casos, os achados do exame neurológico compatíveis com o envolvimento do SNP. A neuropatia periférica, do tipo desmielinizante, foi verificada nas doenças já esperadas como

HCC, síndrome 4H e síndrome de Cockayne, mas também em uma doença indefinida que cursa com hipomielinização central e periférica.

4. Os potenciais evocados revelaram disfunção de vias visuais, auditivas e somatossensitivas centrais em 29%, 57% e 67%, respectivamente. Nenhum padrão específico foi demonstrado para nenhum grupo etiológico e, dessa forma, os potenciais evocados visuais, auditivos e somatossensitivos não foram capazes de auxiliar no diagnóstico diferencial entre os grupos.
5. O padrão neurorradiológico de hipomielinização foi constante entre os grupos e caracterizado por alteração simétrica, difusa, extensa e relativamente homogênea da substância branca, com hipersinal em T2 e sinal variável em T1. No entanto, observamos algumas particularidades mais frequentes em determinados grupos como: a maior mielinização da base em relação ao tegmento da ponte em PMD, em HCC e na síndrome 18q-; a maior mielinização do tegmento em relação à base em PMLD; o predomínio de mielinização no esplênio do corpo caloso ou no terço médio de seu corpo, na projeção da região perirrolândica, na síndrome 4H; a preservação dos tratos piramidais em PMD e na síndrome 4H; a preservação do núcleo anterolateral do tálamo em PMD, PMLD e na síndrome 4H; a alteração de sinal mais heterogênea com focos de mielinização normal na síndrome 4H; a atrofia moderada a grave, no corpo caloso em PMD e PMLD, com predomínio no terço posterior em PMLD; a atrofia moderada a grave no cerebelo e no corpo caloso na síndrome 4H; a atrofia global grave a muito grave na síndrome de Cockayne e a ausência de atrofia na síndrome 18q-. Alterações inespecíficas, sem capacidade discriminatória entre os grupos incluem: o acometimento das fibras em U; a preservação da mielinização na cápsula interna, na região perirrolândica, nas radiações ópticas, na porção mesial dos lobos cerebrais e no globo pálido; a presença de lesões associadas à hipomielinização; e a ocorrência de anomalias ventriculares.

8 ANEXOS

Tabela 1 – Caracterização clínica

Paciente	Sexo	Idade atual	Idade de início	Consanguinidade	História familiar	Curso clínico	Piora episódica	1º. Sinal/Sintoma	Atraso DNPM	Microcefalia	Baixo peso	Baixa estatura	Deficiência cognitiva	Marcha	Espasticidade	Hiperreflexia	Sinal de Babinski	Ataxia	Dismetria	Disartria	Tremor intencional	Tremor cefálico	Manifestação extrapiramidal	Neuropatia periférica	Crises epiléticas	Catarata congênita	Miopia	Nistagmo	Alteração MOE	Alterações dismórficas	Alterações dentárias	Atraso puberal	
1	M	8	0m		●	LP		N	●		●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●						●				#	
2	M	11	0m		●	LP		N	●		●	●	●		●	●	●	*	*	*	*											#	
3	M	14	0m			LP		N	●	●	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●					●	●	●			#	
4	M	5	0m			E		N	●	●	●		●		●	●	●	●	●	●	●	●	●		●		#	●				#	
5	F	10	0m			LP		N	●	●	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●			●		#	●				#	
6	F	11	2m	●	●	LP		N	●		●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●			●		#	●				#	
7	M	9	3m	●	●	LP		N	●		●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●			●		#	●				#	
8	F	6	2m	●	●	LP		N	●	●	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	●			●		#	●				#	
9	F	6	6m			E		N	●					A		●	●	●	●	●	●	●						●	●			#	
10	M	17	4m	●		LP		N	●	●	●	●	●		●	●	●	*	*	*	*				●			●				#	
11	F	17	1a	♣		LP		At	●			●	●		●		●	●	●	●	●		●	●	●	●						#	
12	F	22	3a			LP	●	At			●	●	●		●		●	●	●	●	●		●	●	●				●	●		●	
13	M	10	4m			E		At	●	●		●	●	A				●	●	●	●						●	●			●	**	
14	M	16	2a			LP		At	●		●	●	●	A/PP	●	●	●	●	●	●	●		●				●	●	●		●	●	
15	M	13	7m			LP		H	●		●	●	●		●	●	●	*	*	*	*				●		#	●	●			●	●
16	M	13	2,5a			E		At	●					A/PP	●	●		●	●		●						●	●	●		●	**	
17	M	19	11m	●	●	P		AD	●	●	●	●	●		●		●						●	●		#		●	●		●	#	
18	F	17	4m	●	●	P		F	●	●	●	●	●		●		●		●		●			●			#		●	●		●	
19	M	9	1m	●		P		AD	●	●	●	●	●		●			*	*	*	*			●		●			●	●		●	#
20	F	14	1a		●	P		AD	●	●	●	●	●		●		●	*	*	*	*			●		●				●		●	#
21	F	14	0m			E		D	●	●		●	●	nl				●	●	●	●	●				#	●	●	●	●		●	#
22	M	12	1a			LP		At	●	●	●	●	●	A				●	●	●	●	●		●			#		●			**	
23	F	14	2a			LP		At/Es		●		●	●		●	●	●	●	●	●	●	●					●	●	●				
24	M	16	0m			E		H	●	●	●	●	●				●	*	*	*	*			●	●		#						#
25	F	6	0m			E		Epi	●	●		●	●		●	●	●	*	*	*	*			●		#							#

Pacientes 1-5: Doença de Pelizaeus-Merzbacher, 6-10: Doença de Pelizaeus-Merzbacher símile, 11: Hipomielinização com catarata congênita, 12-16: Síndrome 4H (Hipomielinização com hipogonadismo hipogonadotrófico e hipodontia), 17-20: Síndrome de Cockayne, 21: Síndrome de deleção do braço longo do cromossomo 18, 22-25: leucodistrofias hipomielinizantes não classificadas. Legenda: Sexo: M = masculino, F = feminino; curso: LP = lentamente progressivo, E = estático, P = progressivo; primeiro sinal/sintoma: N = nistagmo, At = ataxia, H = hipotonia, AD = atraso do DNPM, F = fotossensibilidade, D = dismorfismos, Es = espasticidade, Epi = epilepsia; marcha: A = atáxica, PP = paraparética, nl = normal; símbolos: ♣ = Risco geográfico, ● = presente, * = avaliação prejudicada pela gravidade do quadro motor, ** = avaliação prejudicada pela idade pré-puberal, # = não avaliado.

Tabela 2 – Caracterização neurofisiológica: eletroencefalograma

Paciente	Condições do exame	Frequência das ondas que constituem o ritmo posterior	ATIVIDADE DE BASE							ANORMALIDADES		PROVAS DE ATIVAÇÃO				Conclusão
			Ritmo posterior	Ondas lentas	Incidência	Assincronia	Incidência	Assincronia	Ritmo Beta	Anormalidades não epileptiformes (Surtos)	Anormalidades epileptiformes	Hiperpédia	Fotostimulação	Olhos abertos - olhos fechados		
1	V + SI	mais lento > 1,5Hz	-	> qtd de θ + δ bi	N	+	-	-	N	-	-	✓	✓	com bloqueio	Desorganização difusa da AEC	
2	S + V após HC	mais lento >1,5Hz	-	> qtd de θ bi	↓	+	-	-	N	-	OA RP bi	✗	✓	✗	Desorganização difusa da AEC + Paroxismos RP bi	
3	V + SI	mais lento > 1,5Hz	-	> qtd de θ + δ bi	↓	+	-	-	N	-	-	✗	✓	✗	Desorganização difusa da AEC	
4															*	
5	V + SI	mais lento em 1-1,5Hz	-	> qtd de θ bi	↓	+	↓	-	↑	-	Es P e TP E	✗	✓	com bloqueio	Desorganização > em Hf E + Paroxismos P e TP E	
6	V + SI	mais lento em 1-1,5Hz	-	> qtd de θ + δ bi	↓	-	-	-	↑	δ generalizado	-	✗	✓	✗	Desorganização difusa da AEC + Surtos δ generalizados	
7	V + SI	mais lento em 1-1,5Hz	-	> qtd de θ + δ bi	↓	+	↓	+	N	-	-	✗	✓	✗	Desorganização difusa da AEC	
8	V + SI	N	-	> qtd de θ + δ bi	↓	+	-	-	N	-	-	✗	✓	✗	Desorganização difusa da AEC	
9	V + SE	N	N	> qtd de θ Hf D	↓ E	+	-	-	N	-	Crises eletrográficas	✓	✓	com bloqueio	Desorganização > Hf E + Crises electroclínicas	
10	V + SI	mais lento em 1-1,5Hz	-	> qtd de θ + δ bi	-	-	-	-	↑	-	-	✗	✓	✗	Desorganização difusa da AEC	
11	V + SI	N	-	> qtd de θ bi	↓	+	-	-	N	-	-	✓	✓	com bloqueio	Desorganização difusa da AEC	
12	V + SI	N	-	> qtd de θ bi	↓ D / - E	+	↓	+	N	δ Hf E	-	✗	✓	com bloqueio	Desorganização difusa da AEC + Surtos δ Hf D	
13	V + SE	N	-	> qtd de θ bi	N	+	-	-	N	-	-	✓	✓	com bloqueio	Desorganização difusa da AEC	
14	V + SE	N	N	> qtd de θ bi	N	+	-	-	N	-	-	✓	✓	sem bloqueio	Desorganização difusa da AEC	
15	V + SE	-		> qtd de δ bi	-	-	-	-	N	-	-	✗	✓	✗	Desorganização difusa da AEC	
16	V + SE	N	N	> qtd de θ + δ Hf D **	↓ E	+	↓	+	N	-	OA RA E	✓	✓	com bloqueio	Desorganização difusa da AEC + OA na RA E	
17															*	
18															*	
19	S + V após HC	-		> qtd de θ + δ bi	↓	+	↓	+	N	δ Hf D	-	✗	✓	✗	Desorganização difusa da AEC + Surtos δ Hf D	
20	S + V após HC	N	-	> qtd de θ bi	↓	-	N	-	N	-	-	✗	✓	✗	Desorganização difusa da AEC	
21	V	mais lento em 1-1,5Hz	-	> qtd de θ bi					N	-	-	✓	✓	✗	Desorganização difusa da AEC	
22	V + SI	mais lento em 1-1,5Hz	-	> qtd de θ bi	↓	+	↓	+	↑	-	OA RP bi	✓	✓	com bloqueio	Desorganização difusa da AEC + Paroxismos RP bi	
23	V + SE	N	N	N	N	-	N	+	N	-	-	✓	✓	com bloqueio	N	
24	V + SI	-		> qtd de δ Hf D	-	-	-	-	N	-	-	✗	✓	✗	Desorganização > em Hf E	
25	S + V após HC	-		> qtd de δ bi	-	-	-	-	N	-	Es / OA multifocais generalizadas	✗	✓	✗	Desorganização difusa da AEC + Paroxismos multifocais	

Pacientes 1-5: Doença de Pelizaeus-Merzbacher, 6-10: Doença de Pelizaeus-Merzbacher simik, 11-16: Síndrome 4H (Hipomielinização com catatonia congênita, 12-16: Síndrome 4H (Hipomielinização com hipogonadismo hipogonadotrófico e hipodonia), 17-20: Síndrome de Cockayne, 21: Síndrome de deleção do braço longo do cromossomo 18, 22-25: Leucodistrofias hipomielinizantes não classificadas. Legenda: * = paciente não submetido ao exame; V = vigília; S = sono; SI = sono induzido; SE = sono espontâneo; HC = Hidrato de Cloral; N = normal; qtd = quantidade; θ = onda teta; δ = onda delta; Hf = hemisfério; D = direito; E = esquerdo; bi = bilateral; ** = menor quantidade de ritmos e menor amplitude no Hf E; OA = ondas agudas; Es = espícula; RP = regiões posteriores; RA = regiões anteriores; P = parietal; T = temporal; TP = temporo-parietal; AEC = atividade elétrica cerebral; – = ausente; ↓ = diminuído; ↑ = aumentado; + = presente; ✗ = não realizado; ✓ = realizado e sem ativação de anormalidades.

Tabela 3 – Caracterização neurofisiológica: neurocondução

Paciente	SENSITIVO															MOTOR															Neurocondução Conclusão				
	Membro superior									Membro inferior						Membro superior							Membro inferior												
	N.Mediano			N.Ulnar			N.Radial			N. Fibular superficial			N.Sural			N. Axilar		N. Mediano			N. Ulnar		Onda F	N. Femoral		N. Fibular			N. Tibial			Reflexo H	Onda F		
	L	A	VC	L	A	VC	L	A	VC	L	A	VC	L	A	VC	L	A	L	A	VC	L	A	VC	L	A	L	A	VC	L	A		VC	L D/E	L	
1	1,9	55	56	1,6	44	56	1,3	26	77	1,4	35	57	1,9	17	53	2,6	7,9	2,7	8,7	53	2,1	6,8	64	19,3	2,2	10,1	3	2,7	49	2,5	17	45	20,2/20,7	29,3	Normal
2																																		*	
3																																		*	
4	3,1			3,1									3,5					3,5		40,2	2,8		38,2				4,9		33,7	4,4		34,3		Normal	
5																																		*	
6	1,9	120	63	1,7	120	57	1,3	34	77	2,6	19	54	2,1	24	66	2,4	15,2	2,6	6,9	56	2	10,7	60	20,5	2,1	11,5	2,6	2,9	44	2,6	11,9	49	20,4/21,2	32,1	Normal
7	1,6	97	58	1,3	97	62	1,3	39	50	2,1	29	38	2,7	31	37			2,7	14,8	56	2,2	9,2	48	20,3			5,9	2,7	40	4	13,2	50	0/0	32,6	Normal
8	1,6	107	55	1,4	92	57	1	63	58	1,5	35	43	1,6	6	51			2,5	16,9	56	1,7	10,2	49	19,9			4,1	3,5	48	3	15,4	54	22,9/21,2	29,6	Normal
9	2	21	55	1,6	59	58	1,3	36	63	1,8	19	60	1,7	40	60	2,4	10,8	2,4	8,7	65	1,8	10,2	59	18,4	2,2	3,7	2,2	6,4	56	2,9	19,7	57	0/0	25,9	Normal
10	1,6	111	70	1,5	65	71	1,1	40	73	1,5	23	59	2	14	50	2	6	2,4	10,3	60	2	7,6	52	22,2	2,1	14	1,9	4,4	46	2,8	12,4	49	21,5/23,4	32,8	Normal
11	3,3	31	40	3	22	35	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	8,5	4	7	20	2,9	7,5	26	0	7	1,5		0	0	0	0	0	0	0	PN D SM
12	2,5	100	57	1,8	78	56	2,1	31	53	2,7	16	48	2,3	28	50	2,5	8,8	2,3	9,7	53	2,2	9,5	63	26,9	3,2	11,2	5,7	2,9	45	2,7	16,3	48	0/0	43,2	Normal
13	1,8	42	65	1,4	28	57	1,7	12	54	1,6	7	57	2,2	11	54	2,5	9,4	2,7	8,4	64	1,6	11,1	67	20,7	1,7	12,1	2,4	4,9	62	2,3	11,4	55	24,9/25,1	32,2	Normal
14	2,1	50	61	1,5	48	68	1,5	21	67	2,8	9	50	2,8	12	50	2,6	9,2	2,4	9,6	55	1,8	8,4	60	21,2	2,2	11,5	2,9	9,7	51	3,6	12,2	50	23,3/24,4	35,1	Normal
15	2,2	117	54	1,6	103	63	1,5	29	64	1,9	26	52	2,1	32	50	3,4	7,2	3,1	10	54	2,2	8,1	53	24,4	1,9	9	1,7	4,1	50	3	18,6	42	0	38	Normal
16	2,6	34	54	2,1	26	52	1,6	15	63	3	8	47	3,3	9	42	2,8	6,8	3,2	12,6	55	2,6	13,3	59	27,9	2,1	10	3,7	6,9	43	3,9	10,9	43	29,6/29,5	48,5	Normal
17	3,9	11	27	3,9	9	26				0	0	0	0	0	0	4	18,1	5	11,2	31	4	13,1	29	36,2	3,2	11,9	0	0	0	3,4	1,6	20	0	51,1	PN D SM
18	3,5	4,7	36	3	13	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3,9	11,6	5,1	10,3	39	3,1	8,8	35	30,4	4,1	8,3	6,3	2	31	3,6	0,7	21	0	51,6	PN D SM
19	3,9	20	25	4,6	36	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3,9	5,9	4,3	6,7	20	4	1,5	20	0	5,1	5,1	5,5	1,5	13	8,7	2,4	15	0	77	PN D SM
20	2,7	13	30	2,7	3,7	22				0	0	0	0	0	0	3,1	5,1	4	6,8	30	3,7	7,1	27	28,6	3,7	9,6	5,7	1,4	23	5,6	5,4	18	21	52,2	PN D SM
21																																		*	
22	2,4	41	51	1,9	61	53				1,5	20	53	2,1	13	48			3,3	8,9	26	2,4	7,4	25	0			4,2	3,4	26	4,2	10,8	23	0/0	74,2	PN D M
23	2,3	25	61	2	37	50	1,7	16	59	2,4	15	57	2,8	6	49			3,2	9,6	54	2,7	8,1	59	26,2	2,3	6,7	2,9	2,9	45	3,1	6,1	46	24,6/24,8	39	Normal
24	3,5	25	31	3	9	31				0	0	0	0	0	0			4,5	3,7	24	3,7	6,4	25	48			0	0	0	8,3	1	18	0	78,8	PN D SM
25	1,6	53	59	1,5	83	51	1,4	26	71	1,2	45	66	1,5	18	60	3,7	8,5	2,4	10,7	56	2	12,6	57	16			2,1	7,3	56	2,2	12,8	48	16,7/17,3	25,9	Normal

Pacientes 1-5: Doença de Pelizaeus-Merzbacher, 6-10: Doença de Pelizaeus-Merzbacher similar, 11: Hipomielinização com catarata congênita, 12-16: Síndrome 4H (Hipomielinização com hipogonadismo hipogonadotrófico e hipodontia), 17-20: Síndrome de Cockayne, 21: Síndrome de deleção do braço longo do cromossomo 18, 22-25: leucodistrofias hipomielinizantes não classificadas. Legenda: N = nervo; L = latência em milissegundos (ms); A = amplitude em milivolts (mV) para a condução motora e em microvolts (µV) para a condução sensitiva; VC = velocidade de condução em metros por segundos (m/s); PN = polineuropatia; D = desmielinizante; SM = sensitivo-motora; M = motora; * = paciente não submetido ao exame.

Tabela 4– Caracterização neurofisiológica: potenciais evocados

Paciente	PEV-FLASH	PEATE	PESS-M
1	N	N	↑ bi LIP N9-N20
2	↑ bi LA N2, P2 e N3	↑ bi LA ondas II, III, IV e V e LIP I-III, III-V e I-V	↑ bi LIP N9-N20
3	*	*	*
4	N	N	N
5	*	*	*
6	N	E = ↑ LA ondas III e V D = ↑ LA onda III e V e LIP III-V e I-V	↑ bi LA N20 e LIP N9-N20
7	N	↑ bi LA da onda V e LIP III-V	↑ bi LA de N20 e LIP N9-N20
8	N	↑ bi LIP I-III	N
9	↑ bi LA N2, P2 e N3	↑ bi LA da onda V e LIP III-V e I-V	↑ bi LIP N9-N20
10	N	N	↑ bi LIP N9-N20
11	N	↑ bi LA onda V e LIP III-V	N
12	N	N	↑ bi LA N20 e LIP N9-N20
13	N	↑ bi LA onda V e LIP III-V	↑ bi LA de N20 e LIP N9-N20
14	N	N	N
15	↑ bi LA N2, P2 e N3	↑ bi LA ondas III e V e LIP I-III, III-V e I-V.	↑ bi LIP N9-N20
16	N	N	N
17	*	*	*
18	*	*	*
19	–	D = N E = ↑ LIP III-V	N
20	–	–	↑ LIP N9-N20 à direita
21	N	D = ↑ LA onda V e LIP III-V, e I-V E = ↑ LA ondas III e V e LIP I-III, III-V e I-V	↑ bi LA de N9 e N20 e LIP N9-N20
22	↑ bi LA N2, P2 e N3	N	↑ bi LIP N9-N20
23	N	↑ bi LA ondas III, IV e V e LIP I-III, III-V e I-V.	N
24	N	N	↑ bi LIP N9-N20
25	N	N	↑ bi das LIP N9-N20

Pacientes 1-5: Doença de Pelizaeus-Merzbacher, 6-10: Doença de Pelizaeus-Merzbacher símil, 11: Hipomielinização com catarata congênita, 12-16: Síndrome 4H (Hipomielinização com hipogonadismo hipogonadotrófico e hipodontia), 17-20: Síndrome de Cockayne, 21: Síndrome de deleção do braço longo do cromossomo 18, 22-25: leucodistrofias hipomielinizantes não classificadas. Legenda: PEV-FLASH = potencial evocado visual por flash; PEATE = potencial evocado auditivo de tronco encefálico; PESS-M = potencial evocado somatossensitivo de nervo mediano; * = paciente não submetido ao exame; N = normal; ↑ = aumentado; bi = bilateral; LA = latência absoluta; LIP = latência interpicos; D = direita; E = esquerda.

Tabela 5 – Caracterização neurorradiológica: grau de mielinização e atrofia

Paciente	MIELINIZAÇÃO																					ATROFIA							OUTROS ACHADOS			
	SB cerebelar central	Pedúnculo cerebelar médio	Núcleo denteado	Ponte - Tegmento	Ponte - Base	Mesencéfalo	Braço posterior ci	Giro rolândico	Radiações ópticas	Esplênio cc	Corpo cc	Joelho cc	Braço anterior ci	SB occipital	SB frontal	SB parietal	SB temporal	Fibras em U	Tratos Piramidais	Tálamo	GP	Corpo Caloso	Córtex	SB	Gânglios da base	Cerebelo	Tronco	Vias Ópticas	Anomalias Ventriculares	Lesão/Repercussão no FLAIR	Focos de mielinização preservada	
1	2	2	0	0	2b	2	0	1	1	2	2	2	0	0h	0	0	0	0	2	1	1	3	1	1	0	1	1	0	● m	● / -		
2	0	0	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	1	1	0	1	1	0	● m		
3	0a	1	0	1	2	2	0	1	2	0	0f	0	0	0h	0	0	0	0	2	1j	1	3	1	1	0	1	0	0		● / -		
4	0	1	0	0	2b	1	0	0	0	1	1	1	1	0h	0	0	0	0	2	1j	1	1	0	0	0	0	0	0				
5	0a	1	0	1	2	2	1	1	1	2	2	2	1	0h	0	0	0	0	2	1j	1	2	1	1	0	2	1	0				
6	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1j	2	2k	1	0	0	0	0	0				
7	0	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1j	2	2k	1	0	0	0	0	0				
8	0	1	0	1	0	1c	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1j	2	2k	1	0	0	0	0	0				
9	0	0	0	0	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0				
10	0a	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	2	1	0	2	2	0		● / +		
11	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0h	0	0	0	0	0	0	1	1	2	2	2	0	1	1	0	● / +		
12	0	0	2	2	2	2	0	1	1	1	0g	0	0	0	0	0	0	0	0	1j	2	3	1	1	0	2	1	0			● o	
13	1	2	2	2	2	2	0	1	2	1	0f	0	0	0h	0	0	0	0	2	1j	2	3	1	1	0	3	1	1			● o	
14	0	0	1	1	1	1	0	1	2	1	0f	0	0	0	0	0	0	0	2	1j	2	3	1	1	0	3	1	1		● / -	● o	
15	0	0	1	0	1	0d	0	1	1	1	1	1	0	0h	0	0	0	0	0	1j	2	2	2	2	2	3	1	0			● o	
16	1	1	2	2	2	2d	0	1	2	1	1	0	1	0h	0	0	0	0	2	1j	2	2	0	0	0	2	1	0	● m			
17	2	2	2	2	2	2	2	0	2	1	1	1	1	0	1i	0	0	0	*	1	1	3	4	4	3	4	4	0	● n	● / +		
18	2	2	2	2	2	2	2	0	2	2	2	2	0	0	1i	0	0	0	*	1	1	4	4	4	3	4	4	0	● n	● / +		
19	1	1	1	1	1	1	0	0	1	2	2	2	0	0	1i	0	0	0	*	1	1	3	3	3	3	4	4	0				
20	2	2	2	2	2	2	1	0	1	2	2	2	1	0	1i	0	0	0	*	2	2	3	3	3	3	4	4	0		● / +		
21	0	1	0	0	1	1	0	1	1	2	2	2	1	1h	1h	1h	1h	1	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0				
22	1	0	1	1	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0h	0	0	0	0	0	1j	2	1	0	0	0	1	0	0		● / -	● p	
23	0	1	0	0	2	1	0	0	0	2	2	2	0	0	1	0	0	0	0	1	2	2	2	2	0	2	1	0				
24	0a	0	0	1	1	1e	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	4	3	2	0	4	2	1				
25	1	2	0	1	2	1e	2	2	2	2	2	2	1	0h	0h	0h	0h	0	2	1	1	2	1	1	0	0	0	0				

Pacientes 1-5: Doença de Pelizaeus-Merzbacher, 6-10: Doença de Pelizaeus-Merzbacher símile, 11: Hipomielinização com catarata congênita, 12-16: Síndrome 4H (Hipomielinização com hipogonadismo hipogonadotrófico e hipodontia), 17-20: Síndrome de Cockayne, 21: Síndrome de deleção do braço longo do cromossomo 18, 22-25: leucodistrofias hipomielinizantes não classificadas. Legenda: (i) para mielinização: 0 = SB não mielinizada; 1 = mielinização intermediária e 2 = SB mielinizada; SB = substância branca; cc = corpo caloso; ci = cápsula interna; GP = globo pálido; a = 0 porém 1 em amígdalas e porção posterior do vermis cerebelar; b = porém 1 em fibras transversas da ponte; c = mielinização maior em núcleo rubro; d = mielinização maior em substância negra, núcleo rubro e *brachium conjunctivum*; e = mielinização maior na substância negra; f = mielinização maior no terço médio do corpo caloso, na projeção do giro rolândico; g = mielinização maior no terço posterior do corpo caloso; h = mielinização maior na porção mesial; i = focos de mielinização; j = mielinização preservada no núcleo anterolateral do tálamo; * = não é possível avaliar pelo grau de atrofia. (ii) para atrofia: 0 = ausente; 1 = leve; 2 = moderada; 3 = grave; 4 = muito grave; k = atrofia mais acentuada na porção posterior; l = atrofia mais acentuada em vermis cerebelar. (iii) para outros achados: • = presente; m = persistência do *cavum* do *velum interpositum*; n = persistência do *cavum* do septo pelúcido e *vergae*; o = subcortical; p = centro semioval; + = presente, - = ausente (para repercussão no FLAIR).

9 REFERÊNCIAS

1. van der Knaap MS, Valk J. *Magnetic Resonance of Myelin, Myelination and Myelin Disorders*. Berlin: Springer; 2005. Cap 1, p. 1-19: Myelin and White Matter.
2. Vanderver A, Wolf NI. Genetic and Metabolic Disorders of the White Matter. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF. *Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 1020-51.
3. Costello DJ, Eichler AF, Eichler FS. Leukodystrophies: classification, diagnosis, and treatment. *Neurologist*. 2009;15(6):319-28.
4. van der Knaap MS, Valk J. *Magnetic Resonance of Myelin, Myelination and Myelin Disorders*. Berlin: Springer; 2005. Cap 2, p. 20-4: Classification of Myelin Disorders.
5. Barkovich AJ, Patay Z. Metabolic, Toxic and Inflammatory Brain Disorders. In: Barkovich AJ, Raybaud C. *Diagnostic Imaging: Pediatric Neuroradiology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 81-239.
6. Lyon G, Fattal-Valevski A, Kolodny EH. Leukodystrophies: clinical and genetic aspects. *Top Magn Reson Imaging*. 2006;17(4):219-42.
7. Maria BL, Deidrick KM, Moser H, Naidu S. Leukodystrophies: pathogenesis, diagnosis, strategies, therapies, and future research directions. *J Child Neurol*. 2003;18(9):578-90.
8. van der Knaap MS. Magnetic resonance in childhood white-matter disorders. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43(10):705-12.
9. Cheon JE, Kim IO, Hwang YS, Kim KJ, Wang KC, Cho BK, et al. Leukodystrophy in children: a pictorial review of MR imaging features. *Radiographics*. 2002;22(3):461-76.
10. Vanderver A. Tools for diagnosis of leukodystrophies and other disorders presenting with white matter disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2005;5(2):110-8.
11. Schiffmann R, van der Knaap MS. The latest on leukodystrophies. *Curr Opin Neurol*. 2004;17(2):187-92.

12. Schiffmann R, van der Knaap MS. Invited article: an MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. *Neurology*. 2009;72(8):750-9.
13. Barkovich AJ. Magnetic resonance techniques in the assessment of myelin and myelination. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(3):311-43.
14. van der Knaap MS, Valk J, de Neeling N, Nauta JJ. Pattern recognition in magnetic resonance imaging of white matter disorders in children and young adults. *Neuroradiology*. 1991;33(6):478-93.
15. van der Voorn JP, Pouwels PJ, Hart AA, Serrarens J, Willemsen MA, Kremer HP, et al. Childhood white matter disorders: quantitative MR imaging and spectroscopy. *Radiology*. 2006;241(2):510-7.
16. van der Knaap MS, Breiter SN, Naidu S, Hart AA, Valk J. Defining and categorizing leukoencephalopathies of unknown origin: MR imaging approach. *Radiology*. 1999;213(1):121-33.
17. Phelan JA, Lowe LH, Glasier CM. Pediatric neurodegenerative white matter processes: leukodystrophies and beyond. *Pediatr Radiol*. 2008;38(7):729-49.
18. Kohlschütter A, Eichler F. Childhood leukodystrophies: a clinical perspective. *Expert Rev Neurother*. 2011;11(10):1485-96.
19. Bizzi A, Castelli G, Bugiani M, Barker PB, Herskovits EH, Danesi U, et al. Classification of childhood white matter disorders using proton MR spectroscopic imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(7):1270-5.
20. van der Knaap MS, Valk J. *Magnetic Resonance of Myelin, Myelination and Myelin Disorders*. Berlin: Springer; 2005. Cap 4, p. 37-65: Myelination and Retarded Myelination.
21. Patay Z. Diffusion-weighted MR imaging in leukodystrophies. *Eur Radiol*. 2005;15(11):2284-303.
22. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD), {03/07/2013}. World Wide Web URL: <http://omim.org/>.
23. Steenweg ME, Vanderver A, Blaser S, Bizzi A, de Koning TJ, Mancini GM, et al. Magnetic resonance imaging pattern recognition in hypomyelinating disorders. *Brain*. 2010;133(10):2971-82.

24. Hobson GM, Kamholz J (Updated [02/28/2013]). *PLP1*-Related Disorders. In: Gene Reviews at Gene Tests: Medical Genetics Information Resource (database online). Copyright, University of Washington, Seattle. 1997-2009. Available at: <http://genetests.org>. Accessed [03/07/2013].
25. Martin M, Hiltner TD, Wood JC, Fraser SE, Jacobs RE, Readhead C. Myelin deficiencies visualized in vivo: visually evoked potentials and T2-weighted magnetic resonance images of shiverer mutant and wild-type mice. *J Neurosci Res*. 2006;84(8):1716-26.
26. Martin M, Reyes SD, Hiltner TD, Givogri MI, Tyszka JM, Fisher R, et al. T(2)-weighted microMRI and evoked potential of the visual system measurements during the development of hypomyelinated transgenic mice. *Neurochem Res*. 2007;32(2):159-65.
27. Dreha-Kulaczewski SF, Brockmann K, Henneke M, Dechent P, Wilken B, Gärtner J, et al. Assessment of myelination in hypomyelinating disorders by quantitative MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2012;36(6):1329-38.
28. van der Knaap MS, Valk J. *Magnetic Resonance of Myelin, Myelination and Myelin Disorders*. Berlin: Springer; 2005. Cap 34, p. 272-80: Pelizaeus-Merzbacher Disease and X-linked Spastic Paraplegia Type-2.
29. Hobson GM, Garbern JY. Pelizaeus-Merzbacher disease, Pelizaeus-Merzbacher-like disease 1, and related hypomyelinating disorders. *Semin Neurol*. 2012;32(1):62-7.
30. Garbern JY, Cambi F, Lewis R, Shy M, Sima A, Kraft G, et al. Peripheral neuropathy caused by proteolipid protein gene mutations. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;883:351-65.
31. Shy ME, Hobson G, Jain M, Boespflug-Tanguy O, Garbern J, Sperle K, et al. Schwann cell expression of PLP1 but not DM20 is necessary to prevent neuropathy. *Ann Neurol*. 2003;53(3):354-65.
32. Garbern JY. Pelizaeus-Merzbacher disease: Genetic and cellular pathogenesis. *Cell Mol Life Sci*. 2007;64(1):50-65.
33. Ellis D, Malcolm S. Proteolipid protein gene dosage effect in Pelizaeus-Merzbacher disease. *Nat Genet*. 1994;6(4):333-4.
34. Raskind WH, Williams CA, Hudson LD, Bird TD. Complete deletion of the proteolipid protein gene (PLP) in a family with X-linked Pelizaeus-Merzbacher disease. *Am J Hum Genet*. 1991;49(6):1355-60.

35. Hurst S, Garbern J, Trepanier A, Gow A. Quantifying the carrier female phenotype in Pelizaeus-Merzbacher disease. *Genet Med*. 2006;8(6):371-8.
36. Wolf NI, Sistermans EA, Cundall M, Hobson GM, Davis-Williams AP, Palmer R, et al. Three or more copies of the proteolipid protein gene PLP1 cause severe Pelizaeus-Merzbacher disease. *Brain*. 2005;128(Pt 4):743-51.
37. Hudson LD. Pelizaeus-Merzbacher disease and spastic paraplegia type 2: two faces of myelin loss from mutations in the same gene. *J Child Neurol*. 2003;18(9):616-24.
38. Saugier-Verber P, Munnich A, Bonneau D, Rozet JM, Le Merrer M, Gil R, et al. X-linked spastic paraplegia and Pelizaeus-Merzbacher disease are allelic disorders at the proteolipid protein locus. *Nat Genet*. 1994;6(3):257-62.
39. Cailloux F, Gauthier-Barichard F, Mimault C, Isabelle V, Courtois V, Giraud G, et al. Genotype-phenotype correlation in inherited brain myelination defects due to proteolipid protein gene mutations. Clinical European Network on Brain Dysmyelinating Disease. *Eur J Hum Genet*. 2000;8(11):837-45.
40. Bouloche J, Aicardi J. Pelizaeus-Merzbacher disease: clinical and nosological study. *J Child Neurol*. 1986;1(3):233-9.
41. Hodes ME, Zimmerman AW, Aydanian A, Naidu S, Miller NR, Garcia Oller JL, et al. Different mutations in the same codon of the proteolipid protein gene, PLP, may help in correlating genotype with phenotype in Pelizaeus-Merzbacher disease/X-linked spastic paraplegia (PMD/SPG2). *Am J Med Genet*. 1999;82(2):132-9.
42. Henneke M, Gegner S, Hahn A, Plecko-Startinig B, Weschke B, Gärtner J, et al. Clinical neurophysiology in GJA12-related hypomyelination vs Pelizaeus-Merzbacher disease. *Neurology*. 2010;74(22):1785-9.
43. Wang PJ, Young C, Liu HM, Chang YC, Shen YZ. Neurophysiologic studies and MRI in Pelizaeus-Merzbacher disease: comparison of classic and congenital forms. *Pediatr Neurol*. 1995;12(1):47-53.
44. Jounel H, Roussey M, Gandon Y, Allaire C, Carsin M, le Marec B. Magnetic resonance imaging in Pelizaeus-Merzbacher disease. *Neuroradiology*. 1987;29(4):403-5.
45. Nezu A, Kimura S, Takeshita S, Osaka H, Kimura K, Inoue K. An MRI and MRS study of Pelizaeus-Merzbacher disease. *Pediatr Neurol*. 1998;18(4):334-7.

46. Plecko B, Stöckler-Ipsiroglu S, Gruber S, Mlynarik V, Moser E, Simbrunner J, et al. Degree of hypomyelination and magnetic resonance spectroscopy findings in patients with Pelizaeus Merzbacher phenotype. *Neuropediatrics*. 2003;34(3):127-36.
47. Hanefeld FA, Brockmann K, Pouwels PJ, Wilken B, Frahm J, Dechent P. Quantitative proton MRS of Pelizaeus-Merzbacher disease: evidence of dys- and hypomyelination. *Neurology*. 2005;65(5):701-6.
48. Takanashi J, Inoue K, Tomita M, Kurihara A, Morita F, Ikehira H, et al. Brain N-acetylaspartate is elevated in Pelizaeus-Merzbacher disease with PLP1 duplication. *Neurology*. 2002;58(2):237-41.
49. Bonavita S, Schiffmann R, Moore DF, Frei K, Choi B, Patronas MD N, et al. Evidence for neuroaxonal injury in patients with proteolipid protein gene mutations. *Neurology*. 2001;56(6):785-8.
50. Uhlenberg B, Schuelke M, Rüschemdorf F, Ruf N, Kaindl AM, Henneke M, et al. Mutations in the gene encoding gap junction protein alpha 12 (connexin 46.6) cause Pelizaeus-Merzbacher-like disease. *Am J Hum Genet*. 2004;75(2):251-60.
51. Nezu A, Kimura S, Uehara S, Osaka H, Kobayashi T, Haraguchi M, et al. Pelizaeus-Merzbacher-like disease: female case report. *Brain Dev*. 1996;18(2):114-8.
52. Salviati L, Trevisson E, Baldoin MC, Toldo I, Sartori S, Calderone M, et al. A novel deletion in the GJA12 gene causes Pelizaeus-Merzbacher-like disease. *Neurogenetics*. 2007;8(1):57-60.
53. Bugiani M, Al Shahwan S, Lamantea E, Bizzi A, Bakhsh E, Moroni I, et al. GJA12 mutations in children with recessive hypomyelinating leukoencephalopathy. *Neurology*. 2006;67(2):273-9.
54. Wolf NI, Cundall M, Rutland P, Rosser E, Surtees R, Benton S, et al. Frameshift mutation in GJA12 leading to nystagmus, spastic ataxia and CNS dys-/demyelination. *Neurogenetics*. 2007;8(1):39-44.
55. Lazzarini A, Schwarz KO, Jiang S, Stenroos ES, Lehner T, Johnson WG. Pelizaeus-Merzbacher-like disease: exclusion of the proteolipid protein locus and documentation of a new locus on Xq. *Neurology*. 1997;49(3):824-32.
56. Henneke M, Wehner LE, Hennies HC, Preuss N, Gärtner J. Mutation analysis of the M6b gene in patients with Pelizaeus-Merzbacher-like syndrome. *Am J Med Genet A*. 2004;128A(2):156-8.

57. Henneke M, Combes P, Diekmann S, Bertini E, Brockmann K, Burlina AP, et al. GJA12 mutations are a rare cause of Pelizaeus-Merzbacher-like disease. *Neurology*. 2008;70(10):748-54.
58. Abrams CK, Scherer SS. Gap junctions in inherited human disorders of the central nervous system. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1818(8):2030-47.
59. Orthmann-Murphy JL, Enriquez AD, Abrams CK, Scherer SS. Loss-of-function GJA12/Connexin47 mutations cause Pelizaeus-Merzbacher-like disease. *Mol Cell Neurosci*. 2007;34(4):629-41.
60. Osaka H, Hamanoue H, Yamamoto R, Nezu A, Sasaki M, Saitsu H, et al. Disrupted SOX10 regulation of GJC2 transcription causes Pelizaeus-Merzbacher-like disease. *Ann Neurol*. 2010;68(2):250-4.
61. Biancheri R, Rosano C, Denegri L, Lamantea E, Pinto F, Lanza F, et al. Expanded spectrum of Pelizaeus-Merzbacher-like disease: literature revision and description of a novel GJC2 mutation in an unusually severe form. *Eur J Hum Genet*. 2013;21(1):34-9.
62. Diekmann S, Henneke M, Burckhardt BC, Gärtner J. Pelizaeus-Merzbacher-like disease is caused not only by a loss of connexin47 function but also by a hemichannel dysfunction. *Eur J Hum Genet*. 2010;18(9):985-92.
63. Vaurs-Barrière C, Deville M, Sarret C, Giraud G, Des Portes V, Prats-Viñas JM, et al. Pelizaeus-Merzbacher-Like disease presentation of MCT8 mutated male subjects. *Ann Neurol*. 2009;65(1):114-8.
64. Feinstein M, Markus B, Noyman I, Shalev H, Flusser H, Shelef I, et al. Pelizaeus-Merzbacher-like disease caused by AIMP1/p43 homozygous mutation. *Am J Hum Genet*. 2010;87(6):820-8.
65. Orthmann-Murphy JL, Salsano E, Abrams CK, Bizzi A, Uziel G, Freidin MM, et al. Hereditary spastic paraplegia is a novel phenotype for GJA12/GJC2 mutations. *Brain*. 2009;132(Pt 2):426-38.
66. Zittel S, Nickel M, Wolf NI, Uyanik G, Gläser D, Ganos C, et al. "Pelizaeus-Merzbacher-like disease" presenting as complicated hereditary spastic paraplegia. *J Neurol*. 2012;259(11):2498-500.
67. Ferrell RE, Baty CJ, Kimak MA, Karlsson JM, Lawrence EC, Franke-Snyder M, et al. GJC2 missense mutations cause human lymphedema. *Am J Hum Genet*. 2010;86(6):943-8.

68. Yalcinkaya C, Erturk O, Tuysuz B, Yesil G, Verbeke JJ, Keyser B, et al. A novel GJC2 mutation associated with hypomyelination and Müllerian agenesis syndrome: coincidence or a new entity? *Neuropediatrics*. 2012;43(3):159-61.
69. Sartori S, Burlina AB, Salviati L, Trevisson E, Toldo I, Laverda AM, et al. Increased level of N-acetylaspartylglutamate (NAAG) in the CSF of a patient with Pelizaeus-Merzbacher-like disease due to mutation in the GJA12 gene. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008;12(4):348-50.
70. Zara F, Biancheri R, Bruno C, Bordo L, Assereto S, Gazzero E, et al. Deficiency of hyccin, a newly identified membrane protein, causes hypomyelination and congenital cataract. *Nat Genet*. 2006;38(10):1111-3.
71. Ugur SA, Tolun A. A deletion in DRCTNNB1A associated with hypomyelination and juvenile onset cataract. *Eur J Hum Genet*. 2008;16(2):261-4.
72. Biancheri R, Zara F, Rossi A, Mathot M, Nassogne MC, Yalcinkaya C, et al. Hypomyelination and congenital cataract: broadening the clinical phenotype. *Arch Neurol*. 2011;68(9):1191-4.
73. Traverso M, Yuregir OO, Mimouni-Bloch A, Rossi A, Aslan H, Gazzero E, et al. Hypomyelination and congenital cataract: Identification of novel mutations in two unrelated families. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012; 17(1) 108-111.
74. Biancheri R, Zara F, Bruno C, Rossi A, Bordo L, Gazzero E, et al. Phenotypic characterization of hypomyelination and congenital cataract. *Ann Neurol*. 2007;62(2):121-7.
75. Rossi A, Biancheri R, Zara F, Bruno C, Uziel G, van der Knaap MS, et al. Hypomyelination and congenital cataract: neuroimaging features of a novel inherited white matter disorder. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(2):301-5.
76. Gazzero E, Baldassari S, Giacomini C, Musante V, Fruscione F, La Padula V, et al. Hyccin, the molecule mutated in the leukodystrophy hypomyelination and congenital cataract (HCC), is a neuronal protein. *PLoS One*. 2012;7(3):e32180.
77. van der Knaap MS, Naidu S, Pouwels PJ, Bonavita S, van Coster R, Lagae L, et al. New syndrome characterized by hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23(9):1466-74.
78. Mercimek-Mahmutoglu S, van der Knaap MS, Baric I, Prayer D, Stoeckler-Ipsiroglu S. Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum (H-ABC). Report of a new case. *Neuropediatrics*. 2005;36(3):223-6.

79. Matta AP, Ribas MC. Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum: case report. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65(1):161-3.
80. van der Knaap MS, Linnankivi T, Paetau A, Feigenbaum A, Wakusawa K, Haginoya K, et al. Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum: follow-up and pathology. *Neurology*. 2007;69(2):166-71.
81. Wakusawa K, Haginoya K, Kitamura T, Togashi N, Ishitobi M, Yokoyama H, et al. Effective treatment with levodopa and carbidopa for hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum. *Tohoku J Exp Med*. 2006;209(2):163-7.
82. Narumi Y, Shiihara T, Yoshihashi H, Sakazume S, van der Knaap MS, Nishimura-Tadaki A, et al. Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum in an infant with Down syndrome. *Clin Dysmorphol*. 2011;20(3):166-7.
83. Mercimek-Mahmutoglu S, Stockler-Ipsiroglu S. Cerebral folate deficiency and folinic acid treatment in hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum (H-ABC) syndrome. *Tohoku J Exp Med*. 2007;211(1):95-6; author reply 97.
84. Wakusawa K, Uematsu M, Tsuchiya S, Haginoya K, Blau N. The cerebrospinal fluid level of 5-methyltetrahydrofolate in a Japanese boy with hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum. *Tohoku J Exp Med*. 2007;213(4):373.
85. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: {612438}:{04/25/2011}.
86. Wolf NI, Harting I, Boltshauser E, Wiegand G, Koch MJ, Schmitt-Mechelke T, et al. Leukoencephalopathy with ataxia, hypodontia, and hypomyelination. *Neurology*. 2005;64(8):1461-4.
87. Wolf NI, Harting I, Innes AM, Patzer S, Zeitler P, Schneider A, et al. Ataxia, delayed dentition and hypomyelination: a novel leukoencephalopathy. *Neuropediatrics*. 2007;38(2):64-70.
88. Timmons M, Tsokos M, Asab MA, Seminara SB, Zirzow GC, Kaneski CR, et al. Peripheral and central hypomyelination with hypogonadotropic hypogonadism and hypodontia. *Neurology*. 2006;67(11):2066-9.
89. Vázquez-López M, Ruiz-Martín Y, de Castro-Castro P, Garzo-Fernández C, Martín-del Valle F, Márquez-de la Plata L. [Central hypomyelination, hypogonadotrophic hypogonadism and hypodontia: a new leukodystrophy]. *Rev Neurol*. 2008;47(4):204-8.

90. Bekiesinska-Figatowska M, Mierzevska H, Kuczynska-Zardzewialy A, Szczepanik E, Obersztyn E. Hypomyelination, hypogonadotropic hypogonadism, hypodontia - First Polish patient. *Brain Dev.* 2010;32(7):574-8.
91. Outteryck O, Devos D, Jissendi P, Boespflug-Tanguy O, Hopes L, Renard D, et al. 4H syndrome: a rare cause of leukodystrophy. *J Neurol.* 2010;257(10):1759-61.
92. Sato I, Onuma A, Goto N, Sakai F, Fujiwara I, Uematsu M, et al. A case with central and peripheral hypomyelination with hypogonadotropic hypogonadism and hypodontia (4H syndrome) plus cataract. *J Neurol Sci.* 2011;300(1-2):179-81.
93. Orcesi S, Tonduti D, Uggetti C, Larizza D, Fazzi E, Balottin U. New case of 4H syndrome and a review of the literature. *Pediatr Neurol.* 2010;42(5):359-64.
94. Bernard G, Thiffault I, Tetreault M, Putorti ML, Bouchard I, Sylvain M, et al. Tremor-ataxia with central hypomyelination (TACH) leukodystrophy maps to chromosome 10q22.3-10q23.31. *Neurogenetics.* 2010;11(4):457-64.
95. Atrouni S, Darazé A, Tamraz J, Cassia A, Caillaud C, Mégarbané A. Leukodystrophy associated with oligodontia in a large inbred family: fortuitous association or new entity? *Am J Med Genet A.* 2003;118A(1):76-81.
96. Sasaki M, Takanashi J, Tada H, Sakuma H, Furushima W, Sato N. Diffuse cerebral hypomyelination with cerebellar atrophy and hypoplasia of the corpus callosum. *Brain Dev.* 2009;31(8):582-7.
97. Bernard G, Chouery E, Putorti ML, Tetreault M, Takanohashi A, Carosso G, et al. Mutations of POLR3A encoding a catalytic subunit of RNA polymerase Pol III cause a recessive hypomyelinating leukodystrophy. *Am J Hum Genet.* 2011;89(3):415-23.
98. Saitsu H, Osaka H, Sasaki M, Takanashi J, Hamada K, Yamashita A, et al. Mutations in POLR3A and POLR3B encoding RNA Polymerase III subunits cause an autosomal-recessive hypomyelinating leukoencephalopathy. *Am J Hum Genet.* 2011;89(5):644-51.
99. Chouery E, Delague V, Jalkh N, Salem N, Kfoury J, Rodriguez D, et al. A whole-genome scan in a large family with leukodystrophy and oligodontia reveals linkage to 10q22. *Neurogenetics.* 2011;12(1):73-8.
100. Cramer P, Armache KJ, Baumli S, Benkert S, Brueckner F, Buchen C, et al. Structure of eukaryotic RNA polymerases. *Annu Rev Biophys.* 2008;37:337-52.
101. Werner M, Thuriaux P, Soutourina J. Structure-function analysis of RNA polymerases I and III. *Curr Opin Struct Biol.* 2009;19(6):740-5.

102. Bernard G, Vanderver A. (Updated [08/02/2012]). Pol III-Related Leukodystrophies. In: Gene Reviews at Gene Tests: Medical Genetics Information Resource (database online). Copyright, University of Washington, Seattle. 1997-2009. Available at: <http://genetests.org>. Accessed [03/07/2013].
103. Cramer P, Arnold E. Proteins: how RNA polymerases work. *Curr Opin Struct Biol*. 2009;19(6):680-2.
104. Tétreault M, Choquet K, Orcesi S, Tonduti D, Balottin U, Teichmann M, et al. Recessive mutations in POLR3B, encoding the second largest subunit of Pol III, cause a rare hypomyelinating leukodystrophy. *Am J Hum Genet*. 2011;89(5):652-5.
105. Terao Y, Saitsu H, Segawa M, Kondo Y, Sakamoto K, Matsumoto N, et al. Diffuse central hypomyelination presenting as 4H syndrome caused by compound heterozygous mutations in POLR3A encoding the catalytic subunit of polymerase III. *J Neurol Sci*. 2012;320(1-2):102-5.
106. Potic A, Brais B, Choquet K, Schiffmann R, Bernard G. 4H syndrome with late-onset growth hormone deficiency caused by POLR3A mutations. *Arch Neurol*. 2012;69(7):920-3.
107. Nishio H, Kodama S, Matsuo T, Ichihashi M, Ito H, Fujiwara Y. Cockayne syndrome: magnetic resonance images of the brain in a severe form with early onset. *J Inherit Metab Dis*. 1988;11(1):88-102.
108. van der Knaap MS, Valk J. *Magnetic Resonance of Myelin, Myelination and Myelin Disorders*. Berlin: Springer; 2005. Cap 32, p. 272-80: Cockayne Syndrome.
109. Olaciregui O, Yoldi ME, Gurtubay IG, García-Bragado F, Carrera B, Gila L, et al. [Clinical and neuropathological study of two brothers with Cockayne syndrome]. *Rev Neurol*. 2001;33(7):628-31.
110. Nance MA, Berry SA. Cockayne syndrome: review of 140 cases. *Am J Med Genet*. 1992;42(1):68-84.
111. Koob M, Laugel V, Durand M, Fothergill H, Dalloz C, Sauvanaud F, et al. Neuroimaging in Cockayne syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31(9):1623-30.
112. Weidenheim KM, Dickson DW, Rapin I. Neuropathology of Cockayne syndrome: Evidence for impaired development, premature aging, and neurodegeneration. *Mech Ageing Dev*. 2009;130(9):619-36.

113. Rapin I, Weidenheim K, Lindenbaum Y, Rosenbaum P, Merchant SN, Krishna S, et al. Cockayne syndrome in adults: review with clinical and pathologic study of a new case. *J Child Neurol*. 2006;21(11):991-1006.
114. Boltshauser E, Yalcinkaya C, Wichmann W, Reutter F, Prader A, Valavanis A. MRI in Cockayne syndrome type I. *Neuroradiology*. 1989;31(3):276-7.
115. Dabbagh O, Swaiman KF. Cockayne syndrome: MRI correlates of hypomyelination. *Pediatr Neurol*. 1988;4(2):113-6.
116. Sugita K, Takanashi J, Ishii M, Niimi H. Comparison of MRI white matter changes with neuropsychologic impairment in Cockayne syndrome. *Pediatr Neurol*. 1992;8(4):295-8.
117. Demaerel P, Kendall BE, Kingsley D. Cranial CT and MRI in diseases with DNA repair defects. *Neuroradiology*. 1992;34(2):117-21.
118. Brooks PJ, Cheng TF, Cooper L. Do all of the neurologic diseases in patients with DNA repair gene mutations result from the accumulation of DNA damage? *DNA Repair (Amst)*. 2008;7(6):834-48.
119. Adachi M, Kawanami T, Ohshima F, Hosoya T. MR findings of cerebral white matter in Cockayne syndrome. *Magn Reson Med Sci*. 2006;5(1):41-5.
120. van der Knaap MS, Valk J. *Magnetic Resonance of Myelin, Myelination and Myelin Disorders*. Berlin: Springer; 2005. Cap 35, p. 281-3: 18q- Syndrome.
121. Loevner LA, Shapiro RM, Grossman RI, Overhauser J, Kamholz J. White matter changes associated with deletions of the long arm of chromosome 18 (18q-syndrome): a dysmyelinating disorder? *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996;17(10):1843-8.
122. Feenstra I, Vissers LE, Orsel M, van Kessel AG, Brunner HG, Veltman JA, et al. Genotype-phenotype mapping of chromosome 18q deletions by high-resolution array CGH: an update of the phenotypic map. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(16):1858-67.
123. Benini R, Saint-Martin C, Shevell MI, Bernard G. Abnormal myelination in ring chromosome 18 syndrome. *J Child Neurol*. 2012;27(8):1042-7.
124. Miller G, Mowrey PN, Hopper KD, Frankel CA, Ladda RL. Neurologic manifestations in 18q- syndrome. *Am J Med Genet*. 1990;37(1):128-32.

125. Linnankivi T, Tienari P, Somer M, Kähkönen M, Lönnqvist T, Valanne L, et al. 18q deletions: clinical, molecular, and brain MRI findings of 14 individuals. *Am J Med Genet A*. 2006;140(4):331-9.
126. Gay CT, Hardies LJ, Rauch RA, Lancaster JL, Plaetke R, DuPont BR, et al. Magnetic resonance imaging demonstrates incomplete myelination in 18q-syndrome: evidence for myelin basic protein haploinsufficiency. *Am J Med Genet*. 1997;74(4):422-31.
127. Netzer C, Helmstaedter C, Ehrbrecht A, Engels H, Schwanitz G, Urbach H, et al. Global brain dysmyelination with above-average verbal skills in 18q- syndrome with a 17 Mb terminal deletion. *Acta Neurol Scand*. 2006;114(2):133-8.
128. Lancaster JL, Cody JD, Andrews T, Hardies LJ, Hale DE, Fox PT. Myelination in children with partial deletions of chromosome 18q. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(3):447-54.
129. Ono J, Harada K, Yamamoto T, Onoe S, Okada S. Delayed myelination in a patient with 18q- syndrome. *Pediatr Neurol*. 1994;11(1):64-7.
130. Felding I, Kristoffersson U, Sjöström H, Norén O. Contribution to the 18q-syndrome. A patient with del(18) (q22.3qter). *Clin Genet*. 1987;31(4):206-10.
131. Tanaka R, Iwasaki N, Hayashi M, Nakayama J, Ohto T, Takahashi M, et al. Abnormal brain MRI signal in 18q-syndrome not due to dysmyelination. *Brain Dev*. 2012;34(3):234-7.
132. Linnankivi TT, Autti TH, Pihko SH, Somer MS, Tienari PJ, Wirtavuori KO, et al. 18q-syndrome: brain MRI shows poor differentiation of gray and white matter on T2-weighted images. *J Magn Reson Imaging*. 2003;18(4):414-9.
133. Häusler M, Anhuf D, Schüller H, Ramaekers VT, Thron A, Zerres K, et al. White-matter disease in 18q deletion (18q-) syndrome: magnetic resonance spectroscopy indicates demyelination or increased myelin turnover rather than dysmyelination. *Neuroradiology*. 2005;47(1):83-6.
134. Kaciński M, Jaworek M, Skowronek-Bała B. Caudal regression syndrome associated with the white matter lesions and chromosome 18p11.2 deletion. *Brain Dev*. 2007;29(3):164-6.
135. García-Cazorla A, Sans A, Baquero M, García-Bargo MD, Arellano M, Poo P, et al. White matter alterations associated with chromosomal disorders. *Dev Med Child Neurol*. 2004;46(3):148-53.

136. HH J. Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography. *Electroenceph Clin Neurophysiol*. 1958(10):370-5.
137. DC Preston, BE Shapiro. Electromyography and neuromuscular disorders: clinical-electrophysiologic correlations. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.
138. SJ Oh. Clinical electromyography: nerve conduction studies. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
139. Fonseca A, Bonaldi A, Costa S, Freitas M, Kok F, Vianna-Morgante A. PLP1 duplication at the breakpoint regions of an apparently balanced t(X;22) translocation causes Pelizaeus-Merzbacher disease in a girl. *Clin Genet*. 2013;83(2):169-74.
140. Wolff A, Koch MJ, Benzinger S, van Waes H, Wolf NI, Boltshauser E, et al. Rare dental peculiarities associated with the hypomyelinating leukoencephalopathy 4H syndrome/ADDH. *Pediatr Dent*. 2010;32(5):386-92.
141. Inoue K, Shilo K, Boerkoel CF, Crowe C, Sawady J, Lupski JR, et al. Congenital hypomyelinating neuropathy, central dysmyelination, and Waardenburg-Hirschsprung disease: phenotypes linked by SOX10 mutation. *Ann Neurol*. 2002;52(6):836-42.
142. Mierzevska H, Schmidt-Sidor B, Jurkiewicz E, Bogdańska A, Kuśmierska K, Stepień T. Severe encephalopathy with brain atrophy and hypomyelination due to adenylosuccinate lyase deficiency--MRI, clinical, biochemical and neuropathological findings of Polish patients. *Folia Neuropathol*. 2009;47(4):314-20.
143. Saitsu H, Tohyama J, Kumada T, Egawa K, Hamada K, Okada I, et al. Dominant-negative mutations in alpha-II spectrin cause West syndrome with severe cerebral hypomyelination, spastic quadriplegia, and developmental delay. *Am J Hum Genet*. 2010;86(6):881-91.
144. Writzl K, Primec ZR, Stražičar BG, Osredkar D, Pečarič-Meglič N, Kranjc BS, et al. Early onset West syndrome with severe hypomyelination and coloboma-like optic discs in a girl with SPTAN1 mutation. *Epilepsia*. 2012;53(6):e106-10.

Apêndice 1: Quadro 3 – Resumo dos achados da literatura em HLD7 e HLD8

	Antrouni 2003	Timons 2006	Wolf 2005 2007	Vazquez- Lopes 2008	Bekiesinska- Figatowska 2009	Orcesi 2010	Outteryck 2010	Sato 2011	Bernard 2010	Sasaki 2008	Saitsu 2011	Tétreault 2011 (Orcesi 2010)	Terao 2012	Potic 2012
Nomenclatura	LO	4H	ADDH	4H	4H	4H	4H	4H	TACH	HCAHC	HCAHC	4H	4H	4H
Nacionalidade	Síria	*	Alemanha Suíça	Espanha	Polônia	Itália	França	Japão	Franco- Canadense	Japão	Japão	*	Japão	*
Sexo	F/M	F/M	F/M	F	F	M	F	M	F/M	F/M	F/M		M	M
Casuística	4	4	8	1	1	1	1	1	7	3	4	3	1	1
Consanguinidade	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Início dos sintomas	11-13 a	7-12 a	12-24 m	15 m	12-24 m	2 a	10 m	20 m	1-5 a	2-20a	2-4 a		4-5 a	3 a
Idade na avaliação	11-22 a	23-30 a	4-13 a	14 a	25 a	13 a	24 a	21 a	6-28 a	11-33 a	16-30 a		33 a	20 a
Atraso DNPM	-	- ¹	+5/8 ²	- ³	- ³	+	+	+	4/7	1/3	-	3/3	-	-
Ataxia axial	3/4	4/4	8/8	+	+	+	+	+	7/7	3/3	4/4	3/3	+	+
Ataxia periférica ⁴	3/4	4/4	+ 6/8, *2/8	+	*	+	*	+	7/7	3/3	3/4		+	*
Curso	LP	P	LP	LP	RP	E ⁵	LP	E/LP	P	LP	P/E		LP	LP
Disartria	2/4	4/4	+ 6/8, * 2/8	*	+	+	*	-	7/7	3/3	4/4		+	+
Alteração MOE	-	4/4	5/8	-	*	+	+	-	7/7	-	3/4		+	+
Sinais piramidais	4/4	4/4	4/8	-	+	-	+	-	7/7	+	1/4		+	+
Espasticidade	2/4 pior MMII	3/4	*	- (hipotonia)	- (hipotonia)	- (hipotonia)	+	*	7/7	+	1/4	2/3	+ MMII	+
ROT	↑ 4/4	↑ 1/4	↑ 3/8 pp// MMII	↓	↑	N	*	N	↑ 7/7	+	↑ 4/4		↑	+
Babinski	3/4	3/4	3/8	*	-	*	*	*	6/7	*	-		- (Chaddock)	+

	Antrouni 2003	Timons 2006	Wolf 2005 2007	Vazquez- Lopes 2008	Bekiesinska- Figatowska 2009	Orcesi 2010	Outteryck 2010	Sato 2011	Bernard 2010	Sasaki 2008	Saitsu 2011	Tétreault 2011 (Orcesi 2010)	Terao 2012	Potic 2012
Sinais periféricos	-	4/4	-	+	+	-	*	*	*	-	-		-	-
Deficiência mental	+ ⁶	3/4	+ 7/8, * 1/8	*	+	+	+	+	6/7	+	4/4		+	+
Piora episódica	*	*	+	+	+	+	*	*	3/7	-	*	*	*	*
Hipodontia	4/4	4/4	8/8	+	+	+	+	+	2/7	-	-	+	+	+
Dentes neonatais	-	-	2/8	-	+	+	-	-	-	-	*	+	-	-
Atraso na dentição	4/4	4/4	8/8	+	+	+	+	+	*	-	*	+	+	+
Hipogonadismo hipogonadotrófico	*	4/4	*	+	+	+	+	+	1/7	-	2/4	2/3	+	+
Baixa estatura	< p10 (2/4) p10 (2/4)	*	< p3 (3/8) = p3 (2/8) N (3/8)	+	+	+	+	-	*	-	*		+	-
Crises epiléticas	-	-	2/8	+	+	-	-	-	2/7	1/3	-		-	+
ENMG	N (4/4)	N (4/4)	N (3/3)	N	N	N	N	N	N (7/7)	N (3/3)	N (1/1)		N	N
EEG	N	4/4 AB lenta	*	*	*	N	*	*					*	*
PEV	N	*	*	D-Ausente E- morfologia alterada	*	N	*	*	*	*	*		*	*
PEATE	N	N (4/4)	*	↑ TC central	*	N	*	N	*	N (3/3)	N (1/2) – a E (1/2)		N	*
PESS	N	Respostas –	*	*	*	*	*	N	*	*	*		↑ TC central	*
RM Hipomielinização	SB prof. ⁷ TCE	SB difusa	SB difusa	SB difusa, CI, TCE. Cerebelo menos intenso	SB ST, IT e CI	SB ST	SB difusa	SB ST difusa	SB PV e prof.	Hipo SB ST difusa	SB difusa	SB ST difusa	SB ST difusa, até fibras em U	SB difusa

	Antrouni 2003	Timons 2006	Wolf 2005 2007	Vazquez- Lopes 2008	Bekiesinska- Figatowska 2009	Orcesi 2010	Outteryck 2010	Sato 2011	Bernard 2010	Sasaki 2008	Saitsu 2011	Tétreault 2011 (Orcesi 2010)	Terao 2012	Potic 2012
Estruturas mielinizadas	TCE (parcial)	-	TE, RO	-	-	RO e esplênio do CC	TCE, CI, TE, cerebelo prof.	-	RO e fibras arqueadas	CC, TE e cerebelo (parcial)	*	RO, NALT, ND, SB cerebelo	*	-
Atrofia	Cx	Cerebelo e CC afilado	Cerebelo (verme)	Cerebelo (+++), TE, CC	Cerebelo CC afilado Cx na evolução	Cerebelo global (+++)	Cerebelo e CC (+++) ME e ponte (++)	Cerebelo CC afilado SB na evolução	Cerebelo e CC afilado	Cerebelo, ponte (+) e CC afilado	Cerebelo CC	Cerebelo (verme) CC afilado	Cerebelo e CC	Vermis (+), Cx (++) CC afilado
Espectroscopia	*	↓Co (1/4)	↑mI, ↓Co e NAA (4/8)	↑mI e Cr	N	↑mI e Cr	↑mI, ↓Co e NAA	*	*	N (3/3)	N (1/1)		*	↓Co/Cr
Difusão	*	*	*	Difusão ↑	*	FA ↓	Tratografia: ↓ n°/volume de fibras	Difusão ↑, ↑ leve no ADC, ↓ FA	*	*	-		↓ leve FA	*
Bx NP	-	3/3 alt. mielina perif.	-	-	-	-	-	N	N (2/2)	-	-		-	-
Estudo molecular	POLR3A	POLR3A	*	*	*	POLR3B	*	*	POLR3A	1/3 POLR3B	POLR3A POLR3B	POLR3B	POLR3A	POLR3A

Legenda:

LO = *leucodystrophy and oligodontia*, ADDH = *ataxia, delayed dentition and hypomyelination*, 4H = *hypomyelination, hypodontia and hypogonadotrophic hypogonadism*, TACH = *tremor-ataxia with central hypomyelination*, HCAHC = *hypomyelination with cerebellar atrophy and hypoplasia of corpus callosum*; DNPM = desenvolvimento neuropsicomotor, ROT = reflexos osteo-tendíneos, MOE = motricidade ocular extrínseca, Bx = biópsia, NP = nervo periférico, F = feminino, M = masculino, m = meses, a = anos, + = presente, - = ausente, ↑ = aumento, ↓ = diminuição, LP = Lentamente progressivo, P = progressivo, RP = rapidamente progressivo, E = estático, * não descrito, MMII = membros inferiores, p = percentil, N = normal, AB = atividade de base, D = direita, E = esquerda, TC = tempo de condução, SB = substância branca, TCE = trato corticoespinhal, CI = cápsula interna, ST = supratentorial, IT = infratentorial, PV = periventricular, prof = profunda, TE = tronco encefálico, ME = medula espinhal, RO = radiações ópticas, CC = corpo caloso, NALT = núcleo anterolateral do tálamo, ND = núcleo denteado, Cx = córtex, mI = mioinositol, Cr = creatina, Co = colina, NAA = N-acetilaspártato, FA = anisotropia fracionada, ADC = coeficiente de difusão aparente, alt = alteração, perif = periférica.

NOTAS

1 - nenhum paciente na descrição original de Timons (2006), porém descritos 1/4 por Orcesi (2010) e 1/4 por Bernard (2011); 2 - Posteriormente Orcesi (2010) descreveu 8/8; 3 - Houve involução mas não atraso do desenvolvimento; 4 - Caracterizada por dismetria, tremor intencional ou disidiadococinesia; 5 - Embora o autor no texto refira piora cognitiva; 6 - Não descrito inicialmente por Antrouni (2003) mas posteriormente referida regressão cognitiva por Bernard (2011); 9 - No trabalho original de Antrouni (2003) foi descrita “degeneração da substância branca”, caracterizada por hipersinal em T2 e FLAIR e hiposinal em T1. Bernard (2011) descreveu hipomielinização.

Apêndice 2: Parâmetros e definições para análise do registro do eletroencefalográfico

A. Condições do exame

1. Vigília
2. Vigília e sono espontâneo
3. Vigília espontânea e sono induzido
4. Sono espontâneo
5. Sono induzido
6. Vigília e sonolência
7. Vigília após hidrato de cloral
8. Vigília e sonolência após hidrato de cloral
9. Sonolência e sono após hidrato de cloral
10. Sono e vigília após hidrato de cloral

B. Frequência das ondas que constituem o ritmo posterior

1. Normal para a idade
2. Mais lentas em 1- 1,5 Hz
3. Mais lentas do que 1,5 Hz
4. Ausente bilateralmente
5. Ausente no hemisfério esquerdo
6. Ausente no hemisfério direito

C. Condições do ritmo posterior

1. Ritmo posterior é bem constituído e mantido
2. Apenas ondas de frequência alfa ou outra frequência, mas sem constituir um ritmo posterior

D. Quantidade de ondas lentas modulando o traçado

1. Normal para a idade bilateralmente
2. Maior quantidade de teta bilateral
3. Maior quantidade de teta no hemisfério esquerdo
4. Maior quantidade de teta no hemisfério direito
5. Maior quantidade de teta mesclado com delta bilateral
6. Maior quantidade de teta mesclado com delta no hemisfério esquerdo
7. Maior quantidade de teta mesclado com delta no hemisfério direito
8. Maior quantidade de delta ($> 1,5$ HZ) bilateral
9. Maior quantidade de delta ($> 1,5$ HZ) no hemisfério esquerdo
10. Maior quantidade de delta ($> 1,5$ HZ) no hemisfério direito
11. Maior quantidade de delta ($\leq 1,5$ HZ) bilateral
12. Maior quantidade de delta ($\leq 1,5$ HZ) no hemisfério esquerdo
13. Maior quantidade de delta ($\leq 1,5$ HZ) no hemisfério direito.

E. Elementos de Sono - Ondas do Vértex

Incidência normal = mínimo 1 a cada 10 segundos

1. Presentes bilateralmente em incidência normal, incluindo sincronia
2. Presentes bilateralmente em incidência normal com assincronia
3. Presentes em incidência reduzida com sincronia
4. Presentes em incidência reduzida com assincronia
5. Presentes e de menor incidência apenas no hemisfério esquerdo
6. Presentes e de menor incidência apenas no hemisfério direito
7. Presentes e de menor incidência nos dois hemisférios e menos frequente no hemisfério esquerdo
8. Presentes e de menor incidência nos dois hemisférios e menos frequente no hemisfério direito
9. Presentes no hemisfério direito e ausentes no hemisfério esquerdo
10. Presentes no hemisfério esquerdo e ausentes no hemisfério direito
11. Presentes em menor incidência no hemisfério direito e ausentes no hemisfério esquerdo
12. Presentes em menor incidência no hemisfério esquerdo e ausentes no hemisfério direito
13. Ausentes bilateralmente

F. Elementos de Sono – Fusos de Sono

Incidência normal = 1 a cada 8-10 segundos

1. Presentes bilateralmente em incidência normal com sincronia
2. Presentes bilateralmente em incidência normal com assincronia
3. Presentes em incidência reduzida com sincronia
4. Presentes em incidência reduzida com assincronia
5. Presentes e de menor incidência apenas no hemisfério esquerdo
6. Presentes e de menor incidência apenas no hemisfério direito
7. Presentes e de menor incidência nos dois hemisférios e menos frequente no hemisfério esquerdo
8. Presentes e de menor incidência nos dois hemisférios e menos frequente no hemisfério direito
9. Presentes no hemisfério direito e ausentes no hemisfério esquerdo
10. Presentes no hemisfério esquerdo e ausentes no hemisfério direito
11. Presentes e de menor incidência no hemisfério direito e ausentes no hemisfério esquerdo
12. Presentes e de menor incidência no hemisfério esquerdo e ausentes no hemisfério direito
13. Ausentes bilateralmente
14. Padrão alternante cíclico

G. Quantidade de ritmo beta

1. Normal
2. Aumentado – mais do que 50% e maior do que 25 μ V
3. Diminuído

H. Anormalidades não epileptiformes (usar siglas para localização)

1. Surto teta generalizado
2. Surto teta no hemisfério esquerdo
3. Surto teta no hemisfério direito
4. Surto teta localizado no hemisfério esquerdo
5. Surto teta localizado no hemisfério direito
6. Surto teta localizado linha mediana
7. Surto delta generalizado
8. Surto delta no hemisfério esquerdo
9. Surto delta no hemisfério direito
10. Surto delta localizado no hemisfério esquerdo
11. Surto delta localizado no hemisfério direito
12. Surto delta localizado na linha mediana
13. Ausência de anormalidades não epileptiformes

I. Anormalidades epileptiformes (usar siglas para localização)

1. Espícula
2. Ondas agudas
3. Onda aguda e onda lenta
4. Complexo de espícula-onda a 3/s
5. Complexo de espícula onda irregular
6. Complexo de onda aguda onda lenta < 3s
7. Complexo de multiespículas
8. Complexa de multiespícula-onda
9. Paroxismos de ritmo rápido (> 13 Hz)
10. Paroxismos de ondas agudas regulares a 8-12 Hz
11. Ausência de paroxismos

Siglas para localização

FP (frontopolar), **F** (frontal), **C** (central) **T** (temporal se envolver temporais anterior, médio e posterior), **TA** (temporal anterior se envolver temporal anterior predominantemente) **TM** (temporal média se envolver temporal média predominantemente), **TP** (temporal posterior se envolver temporal posterior predominantemente), **P** (parietal), **O** (occipital), **FC** (frontocentral), **FT** (frontotemporal), **PO** (parieto-occipital), **TO** (temporo-occipital), **OT** (occipitotemporal), **FZ** (frontal mediana), **CZ** (central mediana), **PZ** (parietal mediana) **RA** (região anterior, se envolver igualmente frontopolar, frontal e temporal anterior), **RP** (região posterior se envolver igualmente parietal, temporal posterior e occipital), **Hf E** (hemisfério esquerdo), **Hf D** (hemisfério direito), **Lat Hf E** (lateralizado em hemisfério esquerdo), **Lat Hf D** (lateralizado em hemisfério direito), **bi** (bilateral), **Gen** (generalizado), **MF** (multifocal).

J. Provas de ativação

- **Hiperpneia**
 1. Não realizada
 2. Realizada e sem ativação de anormalidades
 3. Ativação de anormalidades
- **Fotoestimulação Intermitente**
 1. Não realizada

2. Realizada e sem ativação de anormalidades
3. Resposta fotoparoxística
4. Ocorrência de crise

- **Olhos Abertos – Olhos Fechados**

1. Não realizada
2. Realizada com bloqueio
3. Realizada sem bloqueio

Apêndice 3: Valores de Normalidade para Estudos Eletrofisiológicos (neurocondução e potenciais evocados).

Tabela 6: Valores normais para neurocondução motora e sensitiva

Nervo	Motor			Sensitivo	
	L (ms)	A (mV)	VC (m/s)	A (μ V)	VC (m/s)
Axilar	$\leq 4,9$				
Mediano	$\leq 4,4$	≥ 4	≥ 49	≥ 20	≥ 50
Ulnar	$\leq 3,3$	≥ 6	≥ 49	≥ 17	≥ 50
Radial				≥ 15	≥ 50
Femoral	≤ 6				
Tibial	$\leq 6,3$	≥ 4	≥ 41		
Fibular	$\leq 6,3$	≥ 2	≥ 44	≥ 6	≥ 40
Sural				≥ 6	≥ 40

Legenda: L = latência, A = amplitude, VC = velocidade de condução, ms = milissegundo, mV = milivolts, m/s = metro por segundo, μ V = microvolts.

Tabela 7: Valores normais das latências das respostas tardias: ondas F e reflexo H.

Latência (ms)	Fórmula para Altura (cm)
Latência onda F do nervo ulnar	$0,202 \times \text{altura} - 8,51$
Latência onda F do nervo tibial	$0,436 \times \text{altura} - 27,01$
Latência do reflexo H	$3,013 + (0,146 \times \text{altura})$

Tabela 8: Valores normais para os potenciais evocados.

PEV	
Latência Absoluta	
N2	≤ 97 ms
P2	≤ 141 ms
N3	≤ 193 ms
PEATE	
Latências absolutas	
Onda I	≤ 2,16 ms
Onda II	≤ 3,18 ms
Onda III	≤ 4,18 ms
Onda IV	≤ 5,60 ms
Onda V	≤ 6,34 ms
Latências interpícos	
I-III	≤ 2,50 mseg
III-V	≤ 2,40 mseg
I-V	≤ 4,90 mseg
PESS	
MMSS	
Latências absolutas	
N 9.	≤ 11,68 ms
N20	≤ 22,24 ms
Latência interpico	
N9 - N20	≤ 11,35 ms
MMII	
Latência absoluta	
Altura ≤ (cm)	P40 (ms)
160	≤ 45,10
170	≤ 47,88
180	≤ 49,21
190	≤ 52,90

Legenda: PEV = potencial evocado visual, PEATE = potencial evocado auditivo de tronco encefálico, PESS = potencial evocado somatossensitivo, MMSS = membros superiores, MMII = membros inferiores.

Apêndice 4: Aprovação pela CAPPesq

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 19/08/2009, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0550/09**, intitulado: **"HIPOMIELINIZAÇÃO: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, GENÉTICA E DE NEUROIMAGEM"** apresentado pelo Departamento de **NEUROLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Prof.Dr. Fernando Kok**

Pesquisador (a) Executante: **Marcela Rodriguez de Freitas**

CAPPesq, 19 de Agosto de 2009

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo – SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br

hf

Apêndice 5: Alteração de título

Carta datada de 19/10/2009/2009

Ao

Departamento de Neurologia

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 18/11/2009, tomou conhecimento da alteração de título do Protocolo de Pesquisa nº **0550/09 "HIPOMIELINIZAÇÃO: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, GENÉTICA E DE NEUROIMAGEM"** para **"HIPOMIELINIZAÇÃO: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, ELETROFISIOLÓGICOS E DE NEUROIMAGEM"**.

Pesquisador (a) Responsável: **Prof. Dr. Fernando Kok**

Pesquisador (a) Executante: **Marcela Rodriguez de Freitas**

CAPPesq, 18 de novembro de 2009.

PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente da Comissão Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Apêndice 6: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Autorização para fotografias / filmagem

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº: APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº: APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II. DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

“HIPOMIELINIZAÇÃO: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, ELETROFISIOLÓGICA E DE NEUROIMAGEM”

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: **Prof. Dr. Fernando Kok**

CARGO/FUNÇÃO: Médico Supervisor INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 32.255

PESQUISADOR EXECUTANTE: **Marcela Rodríguez de Freitas**

CARGO/FUNÇÃO: Médica Neuropediatra INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 118.242 (SP) / Nº 52.77208-9 (RJ)

UNIDADE DO HCFMUSP: Neurologia Infantil – Divisão de Clínica Neurológica

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

3. DURAÇÃO DA PESQUISA : **3 anos**

III. REGISTRO DAS INFORMAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA

Estamos fornecendo estas informações com o intuito de solicitar que seu filho ou dependente participe voluntariamente de um estudo descritivo que visa melhorar o entendimento de um grupo de doenças raras que se caracterizam pela presença de diminuição da mielinização (hipomielinização). A mielina é uma substância que contribui para o funcionamento dos nervos e atua como o revestimento de um fio elétrico. O objetivo do estudo é investigar as manifestações clínicas desse grupo de doenças e de como os exames complementares podem contribuir para o seu diagnóstico.

Para estudar as manifestações clínicas o médico coletará informações a respeito da história da doença e fará perguntas além de examinar cuidadosamente seu filho / dependente, como é feito habitualmente em consultas médicas, mas com especial atenção à parte neurológica.

Serão realizados alguns exames de sangue, urina e líquido cefalorraquiano; procedimentos que avaliam o funcionamento elétrico dos nervos (eletroencefalografia) e do cérebro (eletroencefalograma e potenciais evocados) e exames para estudar a imagem do cérebro (ressonância magnética).

As amostras de sangue serão obtidas por meio de coleta de sangue de veia periférica. A urina será obtida por meio de coleta em frasco estéril ou por meio de saco coletor no caso de crianças que usem fraldas. O líquido cefalorraquiano será obtido por punção lombar, que será realizada por profissional médico.

Para estudar o funcionamento do cérebro e dos nervos, poderão ser realizados eletroencefalograma, eletroencefalografia, potencial evocado visual e potencial evocado auditivo. A escolha dos exames que serão realizados depende dos sintomas que seu filho ou dependente apresenta e da hipótese diagnóstica que foi aventada. Esses exames precisam de uma colaboração mínima de seu filho e por isso serão realizados sem sedação.

O eletroencefalograma é um exame que estuda as correntes elétricas geradas pelo cérebro através de um registro gráfico. Consiste em fixar pequenos fios no couro cabeludo para detectar a atividade elétrica do cérebro. O exame deve ser realizado durante o sono e com a pessoa acordada com duração aproximada de 1 hora.

A eletroencefalografia é um exame que avalia a função dos nervos e dos músculos. É dividida em duas partes: o estudo de condução nervosa e a eletromiografia de agulha. Para esta pesquisa será realizado apenas o estudo de condução nervosa que estuda a função dos nervos. Consiste na aplicação de impulsos ou choques elétricos de baixa intensidade nos nervos periféricos com o objetivo de estimulá-los e produzir uma resposta. Apesar de o exame ser composto por choques elétricos a maioria dos pacientes tolera o procedimento muito bem.

Os potenciais evocados são exames que medem as respostas elétricas do cérebro a estímulos sensoriais externos como visão (potencial evocado visual), audição (potencial evocado auditivo) e sensibilidade (potencial evocado somatosensitivo). Os potenciais evocados visuais são testados colocando-se pequenos fios na parte posterior da cabeça, estimulando a visão de cada olho separadamente por meio de uma tela quadriculada que passa em uma tela de computador. Cada olho é estimulado por duas vezes, sendo que a duração total do procedimento pode ser de 45 a 60 minutos. Os potenciais evocados auditivos são testados colocando-se fios na região lateral do couro cabeludo, estimulando-se a audição de cada ouvido separadamente através de um fone que emite um click sonoro. Cada ouvido é estimulado por duas vezes e o procedimento pode demorar de 30 a 45 minutos.

A ressonância magnética é um exame que fornece uma imagem detalhada do cérebro. Para sua realização, seu filho deverá entrar no aparelho da ressonância que tem formato de túnel. O exame tem duração de 20 a 30 minutos e durante sua realização, ele (a) deverá ficar imóvel e escutará um barulho alto para o qual usará um protetor de ouvido. Por esse motivo algumas crianças não conseguem cooperar e precisam ser sedadas. Caso a sedação seja necessária, será feita por anestesista com experiência em crianças.

Todos os exames serão realizados no Hospital das Clínicas, com horário previamente marcado. Você poderá acompanhar seu filho em todos os procedimentos.

IV. ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO

- 1- Não haverá inicialmente nenhum benefício direto para o seu filho. Como vantagem, ele (a) terá acesso a exames de maior complexidade e a uma revisão de todos os exames. A possibilidade de definir um diagnóstico poderá ter implicações futuras, uma vez que as doenças estudadas nesta investigação têm origem genética e desta forma apresentam risco de se repetir na família. Além disto, o diagnóstico poderá contribuir para o planejamento do tratamento e da reabilitação.
- 2- Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas:

Prof.Dr. Fernando Kok

Dra. Marcela Rodríguez de Freitas

Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 5º. Andar, Divisão de Clínica Neurológica - Cerqueira César – 05403-000, Telefone(s) (21) 9313-1693, (11) 2661-6401.
- 3- Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – Telefones: (11) 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: (11) 2661-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br
- 4- É garantida a liberdade, a qualquer momento, da retirada deste consentimento e da saída do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade do tratamento na Instituição;
- 5- As informações obtidas serão analisadas em conjunto com as informações de outros pacientes do estudo e não será divulgada a identificação de nenhum paciente;
- 6- Pais e responsáveis terão acesso aos resultados do estudo que sejam do conhecimento dos pesquisadores;
- 7- Não haverá despesas pessoais para os participantes em qualquer fase do estudo, incluindo consultas e exames. Também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação.
- 8- Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (com relação causal comprovada), seu filho / dependente terá direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.
- 9- Os pesquisadores têm o compromisso de utilizar o material coletado somente para esta pesquisa. Os dados obtidos no estudo, de interesse científico, poderão ser submetidos à publicação em revistas ou jornais da área médica.

V. CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Acredito ter sido suficientemente esclarecido a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“Hipomielinização: caracterização clínica, eletrofisiológica e de neuroimagem”**. Eu discuti com a **Dra. Marcela Rodríguez de Freitas** sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____/____/____

Assinatura da testemunha

Data ____/____/____

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Divisão de Neurologia Infantil

Departamento de Neurologia

AUTORIZAÇÃO PARA FOTOGRAFIAS / FILMAGEM

Como responsável legal pelo(a) paciente _____, regularmente atendido(a) no ambulatório de Neurologia Infantil do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, autorizo a **Dra Marcela Rodríguez de Freitas** a registrar imagens (fotos/filmagem) e a utilizá-las e/ou divulgá-las em atividades exclusivamente científicas (reuniões, aulas, cursos, congressos e/ou publicações em periódicos especializados, nacionais e internacionais) destinadas ao ensino e/ou pesquisa médica.

Nome do responsável legal: _____

Identidade: _____

Assinatura do responsável legal

Testemunha

São Paulo, _____

Apêndice 7: Publicações

<p>GENETICS</p> <p>An International Journal of Genetics, Molecular and Personalized Medicine</p> <p>Clin Genet 2012 Printed in Singapore. All rights reserved</p>	<p>© 2012 John Wiley & Sons A/S CLINICAL GENETICS doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01854.x</p>
--	--

Short Report

PLP1 duplication at the breakpoint regions of an apparently balanced t(X;22) translocation causes Pelizaeus–Merzbacher disease in a girl

Fonseca ACS, Bonaldi A, Costa SS, Freitas MR, Kok F, Vianna-Morgante AM. *PLP1* duplication at the breakpoint regions of an apparently balanced t(X;22) translocation causes Pelizaeus–Merzbacher disease in a girl.

Clin Genet 2012. © John Wiley & Sons A/S, 2012

PLP1 (proteolipid protein1 gene) mutations cause Pelizaeus–Merzbacher disease (PMD), characterized by hypomyelination of the central nervous system, and affecting almost exclusively males. We report on a girl with classical PMD who carries an apparently balanced translocation t(X;22)(q22;q13). By applying array-based comparative genomic hybridization (a-CGH), we detected duplications at 22q13 and Xq22, encompassing 487–546 kb and 543–611 kb, respectively. The additional copies were mapped by fluorescent *in situ* hybridization to the breakpoint regions, on the derivative X chromosome (22q13 duplicated segment) and on the derivative 22 chromosome (Xq22 duplicated segment). One of the 14 duplicated X-chromosome genes was *PLP1*. The normal X chromosome was the inactive one in the majority of peripheral blood leukocytes, a pattern of inactivation that makes cells functionally balanced for the translocated segments. However, a copy of the *PLP1* gene on the derivative chromosome 22, in addition to those on the X and der(X) chromosomes, resulted in two active copies of the gene, irrespective of the X-inactivation pattern, thus causing PMD. This t(X;22) is the first constitutional human apparently balanced translocation with duplications from both involved chromosomes detected at the breakpoint regions.

Conflict of interest

None of the authors have any conflict of interest to disclose.

**ACS Fonseca^a, A Bonaldi^a,
SS Costa^a, MR Freitas^b, F Kok^b
and AM Vianna-Morgante^a**

^aDepartamento de Genética e Biologia Evolutiva, Instituto de Biociências, and
^bDepartamentode Neurologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

Key words: apparently balanced translocation – duplication at translocation breakpoints – Pelizaeus – Merzbacher disease – *PLP1* duplication – X-autosomal translocation

Corresponding author: Angela M. Vianna-Morgante, Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, Rua do Matão, 277, 05508-090 – São Paulo, SP, Brazil.
Tel.: +55 11 3091 7591;
fax: +55 11 3091 7553;
e-mail: avmorgan@ib.usp.br

Received 5 February 2012, revised and accepted for publication 7 February 2012

Pelizaeus–Merzbacher disease (PMD, MIM 312080) is a rare recessive X-linked hypomyelinating disorder of the central nervous system (CNS), characterized by pendular nystagmus, hypotonia, spastic paraplegia, ataxia and mild developmental delay (1). A great majority of patients are males. PMD is caused by alterations of the *PLP1* gene that encodes the proteolipid protein 1, abundant in CNS myelin (2). *PLP1* duplications are responsible for 60–70% of the cases, and *PLP1* intragenic

mutations are detected in 15–20% of the patients (3). Deletions of *PLP1* have been reported (4), and altered expression of the gene due to position effect might be the mechanism responsible for those cases with no detectable *PLP1* alterations (5, 6). Patients with *PLP1* duplications typically present with the classic form of PMD (7), whereas carriers of loss-of-function mutations or *PLP1* deletions have a milder form of PMD or are affected by spastic paraplegia type 2 (SPG2, MIM

Fonseca et al.

312920) (8, 9). Three or more copies of *PLP1* (10) and nonsense *PLP1* mutations result in a more severe form of PMD (11).

We report on a girl with classic PMD, who carries an apparently balanced t(X;22) translocation. Microduplications of chromosomes X and 22 were detected on each derivative chromosome, and *PLP1* was one of the X-chromosome duplicated genes. Two female carriers of a *PLP1* duplication presenting with classic PMD phenotype have been described (12, 13), but this is the first time the PMD phenotype has been associated with a reciprocal translocation. This constitutional translocation is peculiar because of the presence of duplicated segments of both involved chromosomes at the break-point regions.

Patient and methods

This study was approved by the Ethics Committee at the Biosciences Institute, University of São Paulo.

Patient

The girl, the first child of unrelated and healthy parents, was delivered after an uneventful pregnancy, with height and weight below the third centile. At birth, nystagmus was noticed. Her psychomotor development was severely delayed, and at 12 months of age, delayed myelination was suggested by brain magnetic resonance

imaging (MRI) that showed diffuse increased T2 signal throughout the white matter of cerebral hemispheres. At 5 years, she presented seizures and since then she has been on antiepileptic drugs. She was evaluated at our Genetic Counseling Service, at 6 years of age, because her chromosomal examination revealed a t(X;22)(q22,q13) translocation. Her weight and length were below the third centile; she was able to speak a few words, to sit up without support and to crawl dragging her body. She was hypotonic and presented rotational head movements and choreoathetosis, as well as pendular nystagmus. Our documentation of the *PLP1* duplication in association with the clinical features allowed the diagnosis of PMD. A subsequent MRI, at age 8 years, revealed severe diffuse hypomyelination (Fig. 1).

Methods

GTG-banding analysis was performed on metaphases from cultured peripheral blood lymphocytes. Fluorescent *in situ* hybridization (FISH) was performed with BACs and PACs (Table S1) selected on the University of California, Santa Cruz, Genome Browser (<http://genome.ucsc.edu>; hg 18). Probes were labeled with biotin-14-dATP or digoxigenin-11-dUTP by nick translation (Bio/Dig-Nick Translation kits; Roche, Mannheim, Germany) and visualized with fluorescein isothiocyanate- (FITC) or rhodamine-conjugated

Fig. 1. Brain magnetic resonance imaging (MRI) of patient at age 8 years. (a) Axial T2-weighted image shows homogeneous and diffuse hyperintensity of the cerebral white matter with moderate cortical and subcortical atrophy. (b) Axial T1-weighted image displays isointensity of the cerebral white matter with relative higher signal of the posterior limbs of the internal capsules, the anterolateral part of the thalamus (white arrow) and the optic radiations (black arrow), reflecting profound lack of myelination.

antibodies; chromosomes were counterstained with 4,6-diamidino-2-phenylindole.

The X-inactivation pattern was determined after 5-BrdU incorporation (200 µg/ml) for the last 7 h of the lymphocyte culture and acridine orange staining. The methylation status of the androgen receptor gene (*AR*) was evaluated as described previously (14), with modifications. The polymerase chain reaction products were separated by capillary electrophoresis on ABI Prism 310 Genetic Analyzer, and products were analyzed using Gene Mapper Software v4.0 (Applied Biosystems, Foster City).

Array-based comparative genomic hybridization (a-CGH) was performed using the Human Genome 105A CGH Microarray (Agilent Technologies Inc., Santa Clara, CA). Microarray images were processed by Feature Extraction 9.5, and data were analyzed with DNA Analytics 3.4 (both softwares from Agilent), using the following parameters: statistical algorithm ADM-2, sensitivity threshold 6.7 and at least three consecutive probes with aberrant log₂ ratios.

Results

G-banded chromosome analysis confirmed the apparently balanced translocation t(X;22)(q22;q13). The proband's parents had normal karyotypes.

a-CGH revealed the duplication of oligonucleotides mapped to an approximately 487-kb segment at 22q13.32-q13.33 (Chr22:47,732,501-48,219,751; Human GRCh36 Assembly, hg18); the proximal breakpoint was mapped to an approximately 21-kb interval (chr22:47,711,644-47,732,501), and the distal breakpoint to an approximately 38-kb segment (chr22:48,219,751-48,257,835) (Fig. 2a). FISH probes RP5-925J7 (chr22:47,740,384-47,838,754) and CTA-722E9 (chr22:48,181,791-48,314,060) hybridized to the normal chromosome 22 and to both derivative chromosomes, der(22) and der(X) (Fig. 2b). The similar intensities of RP5-925J7 signals on the normal chromosome 22 and on the derivative chromosomes pointed to the presence of two copies of this clone, one at each translocation breakpoint region. The weaker signal of CTA-722E9 on the der(22) indicated that this clone contained the distal duplication breakpoint. The signal on the der(X), however, was similar to that on the normal chromosome 22, thus pointing to its partial duplication, in agreement with the array data. On the X chromosome, oligonucleotides mapped to an approximately 543-kb segment at Xq22.1-22.2 (chrX:102,437,622-102,980,861) were found to be duplicated; the proximal breakpoint was mapped to an approximately 26-kb interval (chrX:102,411,735-102,437,622), and the distal breakpoint to an approximately 42-kb segment (chrX:102,980,861-103,022,577) (Fig. 3a). FISH probes RP11-265I15 (chrX:102,270,516-102,453,744), RP3-421I20 (chrX:102,569,986-102,622,582), RP11-142J15 (chrX:102,785,715-102,935,799,) and RP4-540A13 (chrX:102,953,929-103,039,303) produced FISH signals on the normal X chromosome and on the der(22) and der(X) (Fig. 3b). The signals of similar

PLP1 duplication associated with t(X;22) in a girl

intensity yielded by both RP3-421I20 and RP11-142J15 clones on the normal X and on the der(22) showed that they were duplicated at the translocation breakpoint regions. The weaker signals of clones RP11-265I15 and RP4-540A13 on the der(22) and the der(X), respectively, indicated that they contained the X-chromosome breakpoints. In turn, the signals of RP11-265I15 on the der(X) and RP4-540A13 on the der(22) were similar to those on the normal chromosomes, as expected if these clones were partially duplicated at the breakpoint regions, as pointed out by the a-CGH analysis.

No genes were mapped to the duplicated segment on chromosome 22. *PLP1* was among the 14 genes mapped to the X chromosome duplicated segment.

X-chromosome replication analysis after 5-BrdU incorporation showed that the structurally normal X was late replicating in all 60 metaphases analyzed (Fig. S1). A 82:18 inactivation ratio was estimated based on the methylation pattern of the *AR* locus, with the maternally inherited X chromosome being predominantly inactivated (Fig. S2). As the translocated X was shown cytologically to be the active one, the X chromosome involved in the translocation was of paternal origin.

Discussion

We studied an apparently balanced *de novo* translocation t(X;22) in a girl presenting with classical PMD. By combining a-CGH and FISH, duplicated segments were identified at the translocation breakpoint regions, an X-chromosome extra segment on the der(22) and a chromosome 22 additional segment on the der(X). The X chromosome duplication encompassed the *PLP1* gene. Thus, the patient had three *PLP1* copies, one on the normal X and the other two copies on the der(X) and on the der(22) chromosomes. As a consequence of X-inactivation, she always had two functional copies of the *PLP1* gene and manifested PMD.

The majority of heterozygotes for a *PLP1* duplication are asymptomatic. Only two females who carried a *PLP1* duplication and manifested the PMD classical phenotype have been reported: a girl carrying a 23–29 Mb duplication at Xq21.32-q24 (12), and another with an extra copy of *PLP1* inserted into 1p36 (13).

Heterozygous carriers of a *PLP1* duplication usually show an extremely skewed pattern of X inactivation in peripheral blood cells, probably the result of selection against cells with an active duplication-bearing X chromosome (15). This would explain their normal phenotype. Duplication carriers manifesting PMD features with an extra copy of *PLP1* located on the X-chromosome have been described who showed random or moderately skewed X-inactivation in blood cells (12, 16, 17); the absence of significant selection in brain against cells bearing the *PLP1* duplication on the active X might have contributed to their symptoms. In the t(X;22) reported here, as in the rearrangement described by Yue et al.(13), the extra *PLP1* copy is located on an autosome, thus guaranteeing two

Fonseca et al.

Fig. 2. Analysis of the t(X;22) breakpoint region on chromosome 22. (a) The Agilent 105A a-CGH profile of chromosome 22 shows a duplication at 22q13.32-33. (b) No genes are mapped to the duplicated segment of about 487 kb (solid blue line) or to the possibly duplicated proximal and distal flanking regions (dashed blue line). The duplicated RP5-925J7 and partially duplicated CTA-722E9 clones are depicted (based on UCSC Genome Bioinformatics, hg18). These clones yield fluorescent *in situ* hybridization (FISH) signals on the normal chromosome 22 and on both the der(22) and der(X). The similar intensities of the RP5-925J7 hybridization signals show that both the der(22) and the der(X) contain a copy of this clone. The weaker signal of the CTA-722E9 clone on chromosome der(22) indicates that it contains the distal breakpoint of the chromosome 22 duplication. The signal yielded by this clone on the der(X) is comparable to that on the normal chromosome 22, as expected if this clone is partially duplicated.

potentially functional copies of the gene, irrespective of the inactivated X chromosome. However, autosomal-located extra copies of *PLP1* might not be properly expressed and have been detected in patients without PMD manifestations (4, 18). The PMD phenotype of our patient points to the relocation of *PLP1* to a favorable chromatin environment, together with putative *cis*-acting regulatory elements (5, 6), thus assuring its expression on chromosome 22.

Our patient presents seizures, as well as persistence of hypotonia at 6 years of age, which are uncommon in classical PMD. A higher *PLP1* expression on the der(22) or the effect of other duplicated X-chromosome genes might account for these atypical features.

This is the first report of PMD associated with a reciprocal translocation. The applying of a-CGH has shown that a proportion of balanced chromosomal rearrangements have crypt deletions/duplications at or in *cis* to breakpoint regions (19). These imbalances are predominantly deletions and there is only one report of a duplication located at the breakpoint region of a constitutional reciprocal translocation in humans (20). In turn, in the t(X;22) described here, each derivative chromosome had a duplicated segment from the other participating chromosome. Recently, Howarth et al. (21) proposed that translocations with large duplications at breakpoints in breast cancer cells would arise from stalled replication bubbles. This could

PLP1 duplication associated with t(X;22) in a girl

Fig. 3. Analysis of the t(X;22) breakpoint region on the X chromosome. (a) The Agilent 105A a-CGH profile of chromosome X shows a duplication at Xq22.1-22.2. (b) Fourteen genes are mapped to the duplicated segment of about 543 kb (solid blue line) and to the possibly duplicated proximal and distal flanking regions (dashed blue line). The *PLP1* gene is indicated by an arrow. Duplicated RP3-421I20 and RP11-142J15 clones and partially duplicated RP11-265I15 and RP4-540A13 clones are depicted (based on UCSC Genome Bioinformatics, hg18). These clones produce fluorescent *in situ* hybridization (FISH) signals on the normal X and on both the der(X) and the der(22). The similar intensities of the RP3-421I20 and the RP11-142J15 signals on the normal X, on the der(X) and on the der(22) points to a copy of each of these clones on the translocated chromosomes. The weaker signals of clones RP11-265I15 and RP4-540A13 on the der(22) and the der(X), respectively, indicate that these clones contain the proximal and distal breakpoints of the X-chromosome duplication. The RP11-265I15 and RP4-540A13 signals on the der(X) and on the der(22) are similar to those on the normal chromosomes, in accordance with duplication of the proximal segment of these clones.

have been the mechanism in the formation of the constitutional t(X;22) translocation herein described.

This report illustrates the effectiveness of characterizing chromosomal rearrangements by a-CGH, which revealed the duplication, and by FISH, which allowed the chromosomal localization of the duplicated sequences, for genotype-phenotype correlations to be shown.

Supporting Information

The following Supporting information is available for this article:
Fig. S1. X-inactivation analysis after 5-BrdU incorporation, in the t(X;22) carrier. The normal X chromosome was late replicating (inactive) in 60 metaphases from peripheral blood lymphocytes analyzed.

Fig. S2. X-inactivation assay based on the methylation status of the *AR* locus in peripheral blood cells: The alleles were amplified from genomic DNA, undigested (graphs A, C, E) and digested by the methylation-sensitive enzyme HpaII (graphs B, D, F). After digestion, only the methylated alleles, on the inactive X, are amplified. The inactivation ratio (82:18) shows that the same allele is inactive in 82% of the cells. The comparison of the patient's alleles with those of her parents shows that the maternally inherited X chromosome is predominantly inactivated.

Table S1. BAC and PAC clones used as FISH probes for the mapping of chromosomes X and 22 breakpoint regions.

Additional Supporting information may be found in the online version of this article.

Please note: Wiley-Blackwell Publishing is not responsible for the content or functionality of any supplementary materials supplied by the authors. Any queries (other than missing material) should be directed to the corresponding author for the article.

Fonseca et al.

Acknowledgements

This work was funded by FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Grants: CEPID-Human Genome Study Center 98/14254-2; Proc. 2009/00898-1; and student fellowship 2009/03480-8). The authors thank Mrs. Maria Raimunda L. S. Pinheiro for technical support.

References

1. Inoue K. PLP1-related inherited dysmyelinating disorders: Pelizaeus-Merzbacher disease and spastic paraplegia type 2. *Neurogenetics* 2005; 6: 1–16.
2. Garbern JY. Pelizaeus-Merzbacher disease: genetic and cellular pathogenesis. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64: 50–65.
3. Woodward KJ. The molecular and cellular defects underlying Pelizaeus-Merzbacher disease. *Expert Rev Mol Med* 2008; 10: e14.
4. Inoue K, Osaka H, Thurston VC et al. Genomic rearrangements resulting in PLP1 deletion occur by nonhomologous end joining and cause different dysmyelinating phenotypes in males and females. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 838–853.
5. Muncke N, Wogatzky BS, Breuning M et al. Position effect on PLP1 may cause a subset of Pelizaeus-Merzbacher disease symptoms. *J Med Genet* 2004; 41: e121.
6. Lee JA, Madrid RE, Sperle K et al. Spastic paraplegia type 2 associated with axonal neuropathy and apparent PLP1 position effect. *Ann Neurol* 2006; 59: 398–403.
7. Inoue K, Osaka H, Imaizumi K et al. Proteolipid protein gene duplications causing Pelizaeus-Merzbacher disease: molecular mechanism and phenotypic manifestations. *Ann Neurol* 1999; 45: 624–632.
8. Sivakumar K, Sambuughin N, Selenge B et al. Novel exon 3B proteolipid protein gene mutation causing late-onset spastic paraplegia type 2 with variable penetrance. *Ann Neurol* 1999; 45: 680–683.
9. Garbern JY, Yool DA, Moore GJ et al. Patients lacking the major CNS myelin protein, proteolipid protein 1, develop length-dependent axonal degeneration in the absence of demyelination and inflammation. *Brain* 2002; 125: 551–561.
10. Wolf NI, Sistermans EA, Cundall M et al. Three or more copies of the proteolipid protein gene PLP1 cause severe Pelizaeus-Merzbacher disease. *Brain* 2005; 128: 743–751.
11. Cailloux F, Gauthier-Barichard F, Mimault C et al. Genotype-phenotype correlation in inherited brain myelination defects due to proteolipid protein gene mutations. Clinical European Network on Brain Dysmyelinating Disease. *Eur J Hum Genet* 2000; 8: 837–845.
12. Carozzo R, Arrigo G, Rossi E et al. Multiple congenital anomalies, brain hypomyelination, and ocular albinism in a female with dup(X) (pter->q24::q21.32->qter) and random X inactivation. *Am J Med Genet* 1997; 72: 329–334.
13. Yiu EM, Farrell SA, Soman T. Classic Pelizaeus-Merzbacher disease in a girl with an unbalanced chromosomal translocation and functional duplication of PLP1. *Mov Disord* 2009; 24: 2171–2172.
14. Allen RC, Zoghbi HY, Moseley AB, Rosenblatt HM, Belmont JW. Methylation of HpaII and HhaI sites near the polymorphic CAG repeat in the human androgen-receptor gene correlates with X chromosome inactivation. *Am J Hum Genet* 1992; 51: 1229–1239.
15. Woodward K, Kirtland K, Dlouhy S et al. X inactivation phenotype in carriers of Pelizaeus-Merzbacher disease: skewed in carriers of a duplication and random in carriers of point mutations. *Eur J Hum Genet* 2000; 8: 449–454.
16. Inoue K, Tanaka H, Scaglia F, Araki A, Shaffer LG, Lupski JR. Compensating for central nervous system dysmyelination: females with a proteolipid protein gene duplication and sustained clinical improvement. *Ann Neurol* 2001; 50: 747–754.
17. Carvalho CM, Bartnik M, Pehlivan D, Fang P, Shen J, Lupski JR. Evidence for disease penetrance relating to CNV size: Pelizaeus-Merzbacher disease and manifesting carriers with a familial 11 Mb duplication at Xq22. *Clin Genet* 2011. DOI: 10.1111/j1399-0004.2011.01716.x.
18. Ida T, Mihar N, Hayashitani M et al. Functional disomy for Xq22-q23 in a girl with complex rearrangements of chromosomes 3 and X. *Am J Med Genet A* 2003; 120: 557–561.
19. Feenstra I, Hanemaaijer N, Sikkema-Raddatz B et al. Balanced into array: genome-wide array analysis in 54 patients with an apparently balanced de novo chromosome rearrangement and a meta-analysis. *Eur J Hum Genet* 2011; 19: 1152–1160.
20. Cox JJ, Holden ST, Dec S, Hurbridge JJ, Raymond LW. Identification of a 650 kb duplication at the X chromosome breakpoint in a patient with 46,X,t(X;8)(q28;q12) and non-syndromic mental retardation. *J Med Genet* 2003; 40: 169–174.
21. Howarth KD, Pole JC, Beavis JC et al. Large duplications at reciprocal translocation breakpoints that might be the counterpart of large deletions and could arise from stalled replication bubbles. *Genome Res* 2011; 21: 525–534.