

GENÉTICA MÉDICA PARA NÃO ESPECIALISTAS

O reconhecimento de sinais e sintomas



GENÉTICA MÉDICA PARA NÃO ESPECIALISTAS

O reconhecimento de sinais e sintomas

© 2018 – Genética médica para não especialistas: o reconhecimento de sinais e sintomas –
Conselho Federal de Medicina

Conselho Federal de Medicina – CFM

SGAS 915-Lote 72

CEP 70390-150 – Brasília/DF – Brasil

Fone: 55 61 34455900

Fax: 55 61 33460231

<http://portalmedico.org.br> – email: cfm@portalmedico.org.br

Supervisão editorial: Thaís Dutra e Paulo Henrique de Souza

Copidesque e revisão: Tikinet

Capa, diagramação e impressão: Quality Gráfica e Editora

Tiragem: 1.000 exemplares

Assessoria técnica: Daniel Rocha de Carvalho (CRM-DF 14938; RQE 7175)

Ficha catalográfica:

Catalogação na fonte - Eliane Maria de Medeiros e Silva – CRB 1ª Região/1678

Genética médica para não especialistas: o reconhecimento de sinais e sintomas /
Conselho Federal de Medicina. – Brasília: Conselho Federal de Medicina, 2018.

116 p. ; 13,5x20,5cm.

ISBN 978-85-87077-61-5

Capítulo 1: Deficiência intelectual; Capítulo 2: Doenças genético-metabólicas;
Capítulo 3: Genética médica na atenção básica: anomalias congênitas; Capítulo 4:
Genética médica na atenção básica: doenças de início tardio.

1- Genética médica. 2- Aconselhamento genético. 3- Doença genética. I- Faria,
Antônia Paula Marques de. II- Souza, Carolina Fischinger Moura de. III- Meira, Joana
Goés Castro. IV- Saute, Jonas Alex Morales.

CDD 616.043

DIRETORIA DO CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (CFM)*

Presidente: Carlos Vital Tavares Corrêa Lima

1º vice-presidente: Mauro Luiz de Britto Ribeiro

2º vice-presidente: Jecé Freitas Brandão

3º vice-presidente: Emmanuel Fortes Silveira Cavalcanti

Secretário-geral: Henrique Batista e Silva

1º Secretário: Hermann Alexandre Vivacqua von Tiesenhausen

2º Secretário: Sidnei Ferreira

Tesoureiro: José Hiran da Silva Gallo

2º Tesoureiro: Dalvélio de Paiva Madruga

Corregedor: José Fernando Maia Vinagre

Vice-corregedor: Lúcio Flávio Gonzaga Silva

CÂMARA TÉCNICA DE DOENÇAS RARAS

Carlos Vital Tavares Corrêa Lima (coordenador)

Aníbal Gil Lopes

Antoine Souheil Daher

Charles Marques Lourenço

Débora Gusmão Melo

Gustavo Mendes Lima Santos

Henrique Batista e Silva

Jorge Alves de Almeida Venâncio

José Francisco da Silva Franco

Marcos Antônio dos Santos

Maria José Delgado Fagundes

* Para acessar a lista completa de conselheiros federais de medicina (efetivos e suplentes), visite o site Portal Médico (portal.cfm.org.br).

SUMÁRIO

Apresentação7

CAPÍTULO 1

DEFICIÊNCIA INTELECTUAL:

INVESTIGAÇÃO DO DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO.....9

1. Contexto 11

2. Conceito, designação e classificação 13

3. Epidemiologia 15

4. Etiologia 15

5. Investigação diagnóstica da deficiência intelectual..... 25

6. Considerações finais..... 38

7. Referência bibliográfica 39

CAPÍTULO 2

DOENÇAS GENÉTICO-METABÓLICAS:

ERROS INATOS DO METABOLISMO 45

1. O que são erros inatos do metabolismo (EIM)? 47

2. Indicações comuns para uma consulta genética 48

3. Por que os EIM ocorrem? 48

4. Quando pensar em EIM? 49

5. Em quais situações familiares devemos
ficar atentos à possibilidade de EIM? 50

6. Por que devemos pensar no diagnóstico de EIM? 50

7. Como são classificados os EIM?..... 51

8. Como diagnosticar os EIM? 56

9. Como os EIM podem ser tratados? 57

10. Referência bibliográfica 59

CAPÍTULO 3

GENÉTICA MÉDICA NA ATENÇÃO BÁSICA:

ANOMALIAS CONGÊNITAS	61
1. A especialidade de genética médica	63
2. Indicações comuns para uma consulta genética	63
3. Defeitos congênitos, doenças genéticas e doenças hereditárias	65
4. Etapas do aconselhamento genético	65
5. Tipos de anomalias	68
6. Mecanismos patogênicos e termos de vinculação associados	68
7. Premissas fundamentais no aconselhamento genético	69

CAPÍTULO 4

GENÉTICA MÉDICA NA ATENÇÃO BÁSICA:

DOENÇAS DE INÍCIO TARDIO	73
1. Doenças genéticas de início tardio	75
2. Como classificar as doenças genéticas neuroológicas de início tardio?	79
3. Neuropatias hereditárias	96
4. Doenças do corno anterior da medula.....	98
5. Transtornos da marcha e do movimento	101
6. Demências hereditárias.....	107
7. Considerações finais.....	110
Sobre os autores	111

APRESENTAÇÃO

Em novembro de 2017, o Conselho Federal de Medicina (CFM) e a Sociedade Brasileira de Genética Médica (SBGM), em função de parceria firmada no âmbito da Comissão de Doenças Raras da autarquia, promoveram uma série de quatro videoaulas com foco na educação continuada em genética.

Na época, mais de 2 mil médicos acompanharam as exposições transmitidas pela internet com o objetivo de fornecer conhecimento básico de genética médica em quatro grandes temas: anomalias congênitas, deficiência intelectual, erros inatos do metabolismo e doenças de início tardio. Esta programação se baseou nos parâmetros da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014).

Ao fim das exposições, especialistas renomados interagem com o público, respondendo perguntas enviadas por e-mail ou pelas redes sociais. As transmissões foram gravadas na íntegra e se encontram disponíveis para consulta em plataforma abrigada na página do CFM.

Além disso, os convidados produziram sínteses com informações fundamentais para que médicos, em especial da Atenção Básica, pudessem reconhecer em seus pacientes fatores de risco, sinais e sintomas que indiquem suspeita de algum transtorno genético. Com isso, esses profissionais teriam melhores condições para fazer o adequado encaminhamento dos casos que necessitem de avaliação e cuidados específicos.

Com a publicação de *Genética médica para não especialistas: o reconhecimento de sinais e sintomas*, que reúne quatro cartilhas disponibilizadas em formato digital durante a realização dos cursos, o CFM, com o apoio da SBGM, assegura aos médicos

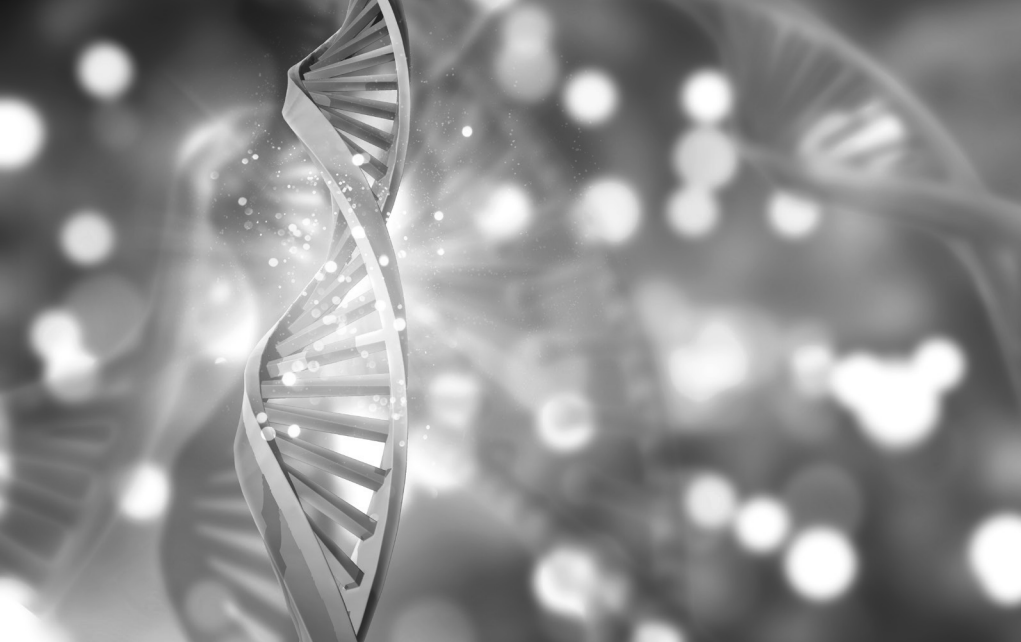
ferramenta adicional, útil ao seu aperfeiçoamento e com consequências benéficas sobretudo para pacientes e seus familiares.

Dados reforçam a relevância da iniciativa. Estudos sugerem que a incidência de defeitos congênitos atinge cerca de 5% dos nascidos vivos, os quais manifestam alguma anomalia do desenvolvimento (determinada, total ou parcial) em decorrência de fatores genéticos. Calcula-se que há mais de 5 mil doenças genéticas catalogadas, sendo individualmente raras e com uma vasta possibilidade de manifestações clínicas.

Assim, com ações como a promoção de debates, a realização das videoaulas sobre doenças raras e a divulgação de textos técnicos, sempre com a chancela de especialistas conceituados, contribuiu-se para que o conhecimento em genética médica seja ampliado, qualificando esse campo de atuação em medicina como um poderoso aliado no diagnóstico e tratamento de condições excepcionais, que atingem aproximadamente 13 milhões de indivíduos no Brasil.

Carlos Vital Tavares Corrêa Lima

Presidente do CFM



CAPÍTULO 1

**DEFICIÊNCIA INTELECTUAL:
INVESTIGAÇÃO DO DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO**

1. Contexto

A deficiência intelectual (DI) é um desafio para os especialistas envolvidos na análise de seus diferentes aspectos e surpreende pelo amplo espectro de transtornos subjacentes, assim como pela multiplicidade de recursos relacionados à sua investigação diagnóstica. É um dos principais fatores de redução da qualidade de vida, e sua constatação afeta de forma definitiva a vida do indivíduo e a de sua família, que passa a enfrentar questões relacionadas a causa, prognóstico e tratamento, em geral acompanhadas por sentimentos como culpa, incerteza e desesperança. Pela prevalência e impacto em diferentes áreas, como relações sociais, produtividade e demanda por serviços médicos e educacionais especializados, a DI merece particular atenção no âmbito da saúde pública e da sociedade em geral.

A elucidação do diagnóstico etiológico da DI é justificativa frequente do encaminhamento a serviços de genética médica. Estima-se que um terço dos casos se associe a causas genéticas, porém, mesmo com o refinamento dos métodos de investigação, 50 a 60% deles não são esclarecidos. Estabelecer o fator causal da DI pode ser um processo longo, laborioso, dispendioso e, muitas vezes, inconclusivo. Contudo, é um esforço que se justifica, pois o diagnóstico representa um instrumento clínico e legal, possibilitando orientação fundamentada sobre evolução e prognóstico, risco de recorrência, estratégias de tratamento e prevenção, suporte educacional, assistência a transtornos subjacentes, apoio familiar específico e obtenção de benefícios sociais, proporcionando atenção integral à saúde e facilitando a inclusão social da pessoa com DI.

Uma oportunidade de organizar e aprimorar essa investigação se apresenta com a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014), que inclui as Diretrizes para Atenção Integral

às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e as Normas para Habilitação de Serviços de Atenção Especializada e Serviços de Referência em Doenças Raras no SUS. Sua organização segue o conceito das Redes de Atenção à Saúde, considerando todos os pontos de atenção, bem como os sistemas logísticos e de apoio necessários para garantir a oferta de ações de promoção, detecção precoce, diagnóstico, tratamento e cuidados paliativos, visando reduzir a mortalidade e a incapacidade relacionadas a essas condições.

Só recentemente no Brasil, seguindo tendência observada há décadas em países desenvolvidos, a designação “doenças raras” passou a representar um grupo extenso de condições que, além da baixa prevalência, compartilham aspectos como gravidade, curso clínico cronicamente debilitante, escassez de recursos diagnósticos e terapêuticos, dificuldade de acesso a serviços de saúde e educacionais, desconhecimento dos profissionais que atuam nessas áreas, discriminação e estigmatização, que dificultam ainda mais a inclusão social, piorando a qualidade de vida das pessoas afetadas e suas famílias.

Não há um índice global para definir doença rara. É qualquer condição que acometa menos de duzentos mil indivíduos nos Estados Unidos ou afete até um a cada dois mil habitantes na União Europeia. Já a Organização Mundial de Saúde (OMS) considera doença rara aquela que ocorre em até 65 indivíduos entre 100 mil, definição adotada no Brasil. São estimados 6 a 8 mil tipos de doenças raras, 80% delas genéticas, com uma parcela significativa associada a DI.

Diante do número e da heterogeneidade de condições, as diretrizes para atenção integral às pessoas com doenças raras foram organizadas em eixos estruturantes. A DI foi incluída como grupo específico no eixo correspondente às doenças raras de origem genética, e encontra-se em fase final de elaboração o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) – Diagnóstico Etiológico

da DI”, com assessoria da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias, do Ministério da Saúde (Conitec/MS).

Como documento oficial do MS, o referido PCDT deverá ser seguido pelos Serviços de Atenção Especializada e Referência em Doenças Raras credenciados no SUS para atendimento à DI. Serão considerados como população-alvo indivíduos com atraso global do desenvolvimento ou DI de causa indeterminada, sem restrição de sexo ou faixa etária. As recomendações propostas incluem algoritmos atualizados, possibilitando avaliação sistematizada em todo o território nacional, otimizando o tempo de investigação, minimizando custos, evitando procedimentos desnecessários e reduzindo a carga imposta às famílias na busca por diagnóstico e suporte terapêutico em DI.

Nesse contexto, é muito oportuna a iniciativa do Conselho Federal de Medicina (CFM) e da Sociedade Brasileira de Genética Médica (SBGM), após deliberação na Câmara Técnica de Doenças Raras do CFM, de incluir temas relativos ao eixo de doenças raras de origem genética (DI, erros inatos do metabolismo, anomalias congênitas e doenças genéticas de início tardio), seguindo a estruturação das diretrizes para atenção integral às pessoas com doenças raras no SUS mencionadas, na série de videoaulas *Educação continuada em genética médica – módulo 1: genética na atenção básica – contexto: doenças raras*.

2. Conceito, designação e classificação

A DI é uma condição complexa, cuja definição se relaciona ao conceito de inteligência, e por essa razão sempre deve ser analisada no contexto da avaliação global do indivíduo. É identificada pela **redução substancial do funcionamento intelectual, concomitante a déficits no comportamento adaptativo, envolvendo os domínios conceitual, social e prático, iniciada durante o período de desenvolvimento**

(antes dos 18 anos). Vem sendo designada de formas variadas, porém nas duas últimas décadas um amplo debate substituiu as expressões “retardo mental” e “deficiência mental” por “deficiência intelectual”, com a tendência mais recente ao uso do termo “deficiência intelectual e do desenvolvimento”.¹⁻⁴

Como não se associa a um marcador físico ou biológico específico nem a um sintoma ou fenótipo isolado, a DI sempre deve ser analisada no contexto da avaliação integral do indivíduo. Em geral, seu diagnóstico é fundamentado em testes padronizados para análise da capacidade cognitiva ou psicométricos, como o quociente de inteligência (QI), devendo ser considerado para indivíduos com QI inferior a 70. **Os testes de QI são considerados satisfatórios na avaliação do potencial intelectual e utilizados pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que considera quatro níveis de gravidade, de leve a profunda, conforme especificado no Quadro 1.**¹⁻⁵

Quadro 1 – Classificação da DI conforme o QI⁵

CLASSIFICAÇÃO	QI	Frequência
DI leve	50 a 70	85%
DI moderada	35 a 49	10%
DI grave	20 a 34	3% a 4%
DI profunda	<20	1% a 2%

A DI pode se apresentar durante os primeiros anos de vida, porém, pela impossibilidade de se aplicar e validar testes de QI, não pode ser diagnosticada adequadamente antes dos cinco anos. Antes dessa idade, para as crianças que não atingem os marcos do desenvolvimento esperados para a faixa etária, utiliza-se a designação “**atraso do desenvolvimento**”, que pode incluir dificuldades no aprendizado e na adaptação, indicativos de possível déficit cognitivo ou intelectual no futuro. Entretanto,

vale a ressalva de que, especialmente quando leve, o atraso no desenvolvimento pode ser transitório e desprovido de significado como fator preditivo de DI.

A manifestação clínica mais comum e precoce da DI é o atraso no desenvolvimento da linguagem. Assim, é importante que o profissional da atenção básica esteja atento a essa característica, bem como a outros fatores associados, especialmente déficit auditivo. Atraso de fala e dificuldades na interação social, por outro lado, podem levantar a possibilidade de autismo. Como há métodos padronizados para detecção de comprometimento da linguagem em crianças com pelo menos 18 meses de idade, alguma suspeita já nessa fase justifica uma avaliação específica.⁶

3. Epidemiologia

A prevalência global de DI varia de 1% a 3%, ficando em torno de 1% nos países com renda alta, e de 2 a 3% nos de renda baixa e média, onde se concentra a maior parte da população infantil mundial e onde fatores deletérios do ambiente devem contribuir para aumentar o risco de ocorrência. Um total de 85% dos casos corresponde a DI leve, 10% a DI moderada, 4% a DI grave e 2% a DI profunda [Quadro 1]. Na maioria dos registros há um predomínio do sexo masculino, com razão de sexo de 1,5:1.⁷⁻¹⁰

No Brasil, conforme dados do censo demográfico de 2010, há pelo menos 2,6 milhões (1,4%) de pessoas com DI, sendo estimado que 800 mil têm DI de causa genética.¹¹

4. Etiologia

Fatores deletérios diversos, ambientais ou genéticos, podem determinar atraso do desenvolvimento do indivíduo e/ou DI, e, por isso, utilizam-se diferentes classificações. Nessa apresentação, serão consideradas causas não genéticas (ambientais) e genéticas.

♦ A – Causas não genéticas

A participação adversa do ambiente na determinação de DI é demonstrada em numerosos estudos, pela observação de alterações funcionais e/ou anomalias estruturais do sistema nervoso central atribuídas à ação deletéria de diferentes fatores, que, conforme o período de atuação, podem ser classificados em pré, peri e pós-natais. Entre eles, têm particular interesse os que exercem seus efeitos entre o segundo mês de vida intrauterina e o terceiro ano de vida, fase de maior suscetibilidade, por ser a de maior desenvolvimento cerebral.¹²⁻¹⁵

FATORES PRÉ-NATAIS: nessa fase, devem ser consideradas condições maternas como idade avançada, multiparidade, hipertensão arterial, tabagismo, epilepsia e diabetes, além da exposição a teratógenos reconhecidos, com destaque para o álcool e infecções como rubéola, toxoplasmose, sífilis, citomegalovirose e, recentemente, pelo Zika vírus. *O espectro de transtornos relacionados à exposição fetal ao álcool, principal causa evitável de DI, inclui distúrbios de comportamento diversos, como hiperatividade e agressividade, além da síndrome alcoólica fetal* [Quadro 2; Figura 1]

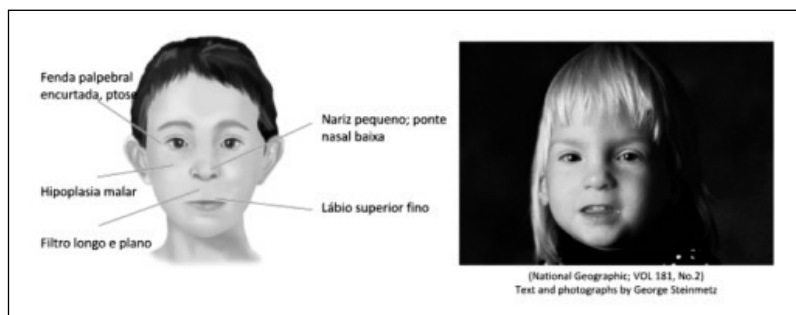
FATORES PERINATAIS: idade gestacional inferior a 37 semanas, trabalho de parto prolongado, apresentação não cefálica do feto, evidências de isquemia cerebral/encefalopatia hipoxico-isquêmica, baixo peso ao nascimento, icterícia significativa e convulsões neonatais são mais frequentes entre indivíduos com DI.

FATORES PÓS-NATAIS: são comumente mencionadas infecções do sistema nervoso central como meningite e encefalite, traumatismo craniano, convulsões e quaisquer condições que possam determinar perturbações cerebrais vasculares ou degenerativas. Desnutrição proteico-calórica, negligência e assistência inadequada à criança por parte de seus pais ou responsáveis, privação sociocultural, hospitalizações precoces, múltiplas ou prolongadas, também são considerados.¹²⁻¹⁶

Quadro 2 – Transtornos do espectro do álcool fetal (TEAF)

Síndrome alcoólica fetal	– DI (em geral moderada); hiperatividade, agressividade e outras alterações de comportamento.
	– Estrabismo, distúrbios do processamento auditivo central, perda auditiva.
	– Microcefalia e dismorfismos faciais (fendas palpebrais encurtadas, pregas epicânticas internas, hipoplasia malar, filtro longo e apagado, lábio superior fino etc.).
	– Cardiopatias (e.g., defeitos do septo cardíaco). – Hipoplasia de falanges distais, prega palmar anômala (em “taco de hóquei”), limitação articular.
Transtornos do Álcool Fetal	Distúrbios de aprendizagem e comportamento, como déficit de atenção e hiperatividade, insubordinação, impulsividade, agressividade, depressão, distúrbios do sono, problemas com abuso de substâncias, não associados a microcefalia e (ou) dismorfismos.
Causa	Exposição fetal ao álcool (dose e período crítico não estabelecidos).
Diagnóstico	Avaliação clínica com base em critérios específicos
Grupos de apoio	<i>National Organization on Fetal Alcohol Syndrome</i> (NOFAS) – http://www.nofas.org –, entre outros; não localizado registro de associações brasileiras até o momento.
Referência	Updated clinical guidelines for diagnosing fetal alcohol spectrum disorders. ¹⁶

Figura 1 – Criança com SAF



Notar fendas palpebrais encurtadas, pregas epicânticas internas, ponte nasal baixa, filtro nasolabial longo e plano e lábio superior fino.

♦ B – Causas genéticas

A DI se associa a um grande contingente de síndromes genéticas; estima-se que 25% a 50% do atraso global de desenvolvimento e da DI moderada ou grave tenham origem genética. A maioria é determinada por alterações cromossômicas, condições monogênicas, incluindo diversos erros inatos do metabolismo, e por mecanismo multifatorial. Dissomia uniparental e fatores epigenéticos, como erros na impressão genômica ou *imprinting*, também são descritos, por exemplo, em um percentual dos indivíduos com as síndromes de Angelman (OMIM 105830) e Prader-Willi (OMIM 176270).^{1,17,18}

Causas cromossômicas: a proporção de anomalias cromossômicas identificadas pelo exame de cariótipo em diferentes amostras de indivíduos com DI chega a variar de 4 a 34%, sendo a síndrome de Down (trissomia do cromossomo 21) a principal causa genética de DI [Quadro 3], responsável pela maioria dos casos, enquanto as demais alterações têm incidência bastante heterogênea. Quando excluídos os indivíduos com síndrome de Down, o percentual de alterações cromossômicas detectadas pelo exame de cariótipo fica em torno de 3%. O desenvolvimento de técnicas de análise citogenômica, associando métodos citogenéticos e de biologia molecular, ou *microarray* cromossômico, tem contribuído para a detecção de alterações imperceptíveis ao exame de cariótipo convencional, como microdeleções e microduplicações, em indivíduos sem dismorfismos relevantes. Recentemente, essas técnicas foram incorporadas aos algoritmos de investigação da DI, permitindo a identificação de alterações cromossômicas em aproximadamente 12% dos indivíduos com DI de causa indeterminada, ou seja, com exame de cariótipo convencional normal. Já quando o quadro clínico sugere alguma condição conhecida, determinada por alteração submicroscópica, como a síndrome de Williams (ou deleção 7q11.23; OMIM: 194050) ou a de DiGeorge/Velocardiofacial (ou espectro da deleção 22q11.2; OMIM:192430), a confirmação pode ser feita pelo teste de FISH (*fluorescent in-situ hybridization*) específico.^{1,19,20}

Causas monogênicas: são decorrentes de mutações (ou variantes patogênicas) em um único gene (seja em homo, hétero ou hemizigose), associadas tanto a DI sindrômica como não sindrômica, e com o avanço dos testes moleculares diagnósticos vêm se sobressaindo como fator determinante de DI. Numerosos erros inatos do metabolismo, alguns com perspectiva de diagnóstico precoce e eventual implementação de terapêutica, são incluídos nessa categoria. Também se destaca uma parcela significativa de condições com padrão

de herança monogênico, nas quais se desconhece o efeito primário do gene. Tais síndromes se caracterizam pela associação de determinadas anormalidades fenotípicas e DI. A maioria tem padrão de herança recessivo autossômico, mas há um número considerável de herança ligada ao X e um contingente menor de transmissão dominante autossômica.^{22,23}

– A **DI ligada ao X ou ao sexo (DILX)**, determinada por variantes patogênicas em genes do cromossomo X, justifica o excesso de homens sistematicamente registrado em amostras de pessoas com DI. A prevalência da DILX foi estimada em 1,8/1000 indivíduos; desse total, 15% a 20% correspondem à síndrome do X frágil, a principal causa hereditária de DI [Quadro 4; Figura 2]. Uma vez excluída tal síndrome, em 10% dos homens com DI se identifica uma condição de transmissão ligada ao X, sendo estimado que mais de cem genes do cromossomo X sejam associados à DI e que cada um deles contribua em 0,1% na determinação dessa característica entre indivíduos do sexo masculino.²³

Mecanismo multifatorial: associado a DI de causa complexa ou multifatorial, determinada pela interação de fatores genéticos e ambientais diversos; em geral é de grau leve (QI entre 50 e 70), há pelo menos um parente em 1º grau afetado, e o exame físico é essencialmente normal.²⁴

Quadro 3 – Síndrome de Down (OMIM: 190685)

Quadro clínico	Hipotonia; cardiopatia congênita (~50%); dismorfismos craniofaciais e de membros; habilidades sociais em geral bem desenvolvidas, temperamento em geral dócil, alegre e afetuoso, gosto por música e ritmicidade; estatura final em torno de 150 cm.
Causa	Trissomia regular do cromossomo 21 em 95% dos casos; 3% a 4% têm translocação desequilibrada entre o 21 e outro cromossomo acrocêntrico; 1% a 2%, mosaicismo.
Prevalência	1:700 a 1:1000 nativos.
DI (grau)	Em geral moderado (QI entre 40-50).
Testes diagnósticos	Exame de cariótipo convencional; havendo suspeita de mosaicismo ou outra alteração envolvendo o cromossomo 21, indica-se biópsia de pele para exame de cariótipo a partir de cultura de fibroblastos ou <i>microarray</i> cromossômico.
Comorbidades	Anomalias oculares (60%-75%) e auditivas (75%); cardiopatia congênita (50%); apneia obstrutiva do sono (50-75%); alterações da tireoide (20%); doença periodontal (cerca de 90% na adolescência); instabilidade atlanto-axial (15%); constipação intestinal (44%); doença celíaca (4-17%); convulsões (10%-15%); autismo (1%); distúrbios psiquiátricos em especial depressão (15%-20%); doenças pulmonares (especialmente infecções 30%-40%); leucemia (cerca de 1%).
Grupos de apoio	Fundação Síndrome de Down e Projeto Down (entre outros). http://www.fsdwn.org.br http://www.projetodown.org.br
Referências	Health supervision for children with Down syndrome. ²⁵

Quadro 4 – Síndrome do X frágil (OMIM: 300624)

Prevalência	1:5000 (homens) e 1:5000-6000 (mulheres).
Causa	Expansão de trinucleotídeos CGG (>200 a 2000 repetições)
DI (grau)	DI em geral moderada em homens (QI entre 40 e 70) e leve ou limítrofe em cerca de 30% das mulheres.
Quadro clínico (mais evidente no sexo masculino)	Dismorfismos craniofaciais (perímetro cefálico acima da média, frontal alto, face alongada, orelhas proeminentes, prognatismo); macrorquidia (e.g., após a puberdade; observada em 95% dos homens adultos); calosidades por mordedura em dorso de mãos e dedos; distúrbio de comportamento sugestivo de transtorno do espectro autista (é a principal causa de autismo sindrômico); dificuldade de interação social: contato ocular pobre, déficit de atenção, hiperatividade, impulsividade, hétero e autoagressividade, estereotípias motoras, comprometimento da linguagem, fala perseverativa.
Comorbidades	Crises convulsivas (23% dos pacientes); alteração leve de tecido conjuntivo, com prolapso de mitral (cerca de 60% dos pacientes após 18 anos); peito escavado; hiperextensibilidade de articulações metacarpofalangianas; pés planos; escoliose; hérnia inguinal, recorrência de otites médias; anomalias oftalmológicas em 25%-50% dos casos (vício de refração, estrabismo).
Testes diagnósticos	E.g., associação dos métodos de PCR e <i>Southern</i> .

Observações	Indivíduos com a pré-mutação do X frágil, e.g., não têm déficit intelectual, porém podem apresentar hiperatividade, déficit de atenção, depressão, dificuldade de interação social e outras alterações de comportamento; 20% das mulheres podem apresentar insuficiência ovariana primária com menopausa precoce (antes dos 40 anos), enquanto cerca de 40% dos homens e 16% das mulheres desenvolvem a síndrome da ataxia e tremor associado ao X frágil.
Grupos de apoio	<p>Associação X Frágil do Brasil (AXFRA) (http://www.xfragil.org.br);</p> <p>The National Fragile X Foundation</p> <p>http://www.fragilex.org</p>
Referências	<p>Fragile X Syndrome.²⁶</p> <p>Advanced Technologies for the molecular diagnosis of fragile X syndrome.²⁷</p>

Figura 2 – Paciente com síndrome do X frágil em fase pré e pós-puberal



Observar o alongamento facial, orelhas e nariz proeminentes.

As três condições destacadas, a síndrome alcoólica fetal, a síndrome de Down e a do cromossomo X frágil, correspondem a cerca de 30% dos casos de DI de causa conhecida, o que demonstra a importância delas como determinantes dessa condição. O desafio é investigar a multiplicidade de fatores causais reunidos nos 70% restantes.

A síndrome de Down não será incluída na investigação diagnóstica proposta a seguir, pois sendo condição frequente e clinicamente reconhecível, já dispõe de um PCDT específico.



[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_pessoa_sindrome_down.pdf.]

5. Investigação diagnóstica da deficiência intelectual

A significativa heterogeneidade causal e a variabilidade clínica da DI desafiam os profissionais envolvidos na análise de seus diferentes aspectos, assim como surpreendem o amplo espectro de transtornos subjacentes e a multiplicidade de recursos relacionados à sua investigação diagnóstica – um processo complexo, que pode ser longo, laborioso e oneroso. É nesse sentido e na tentativa de otimizar o tempo da investigação diagnóstica, minimizar custos com procedimentos desnecessários e reduzir a carga imposta às famílias na busca por diagnóstico e tratamento, que foi proposto este protocolo de investigação etiológica da DI, desenvolvido com base em evidências científicas.^{1,6,19,20}

♦ A – Avaliação clínica geral

O início do processo de investigação etiológica da DI depende do seu reconhecimento, o que nem sempre é fácil e requer familiaridade com os marcos do desenvolvimento neuropsicomotor. **Essa avaliação inicial em geral é feita na atenção básica, por pediatras, clínicos gerais e médicos das equipes de saúde da família.** Nessa etapa, a anamnese e o exame físico serão os habitualmente realizados pelo médico, considerando sempre a avaliação global do indivíduo. O detalhamento dessa avaliação, em especial o exame dismorfológico, já são atribuição do médico geneticista do serviço de referência ao qual o paciente for encaminhado. De todo modo, nessa fase inicial, a observação de alguns sinais e sintomas podem auxiliar o profissional.

A hipótese de DI ou do desenvolvimento em geral surge a partir da constatação de:

- ⇒ Atraso global do desenvolvimento neuropsicomotor;
- ⇒ Hipotonia;
- ⇒ Atraso de fala;
- ⇒ Déficit cognitivo;
- ⇒ Distúrbios de comportamento.

O diagnóstico costuma ser mais comum nos primeiros anos, porém pode ser considerado em idade escolar, em geral pelas dificuldades acadêmicas, ou até mesmo na idade adulta. As manifestações mais comuns, conforme a faixa etária, encontram-se no Quadro 5.

Quadro 5 – Manifestações mais comuns de atraso do desenvolvimento/DI conforme a faixa etária

Faixa etária	Manifestações
Recém-nascido (0 a 28 dias)	Síndromes dismórficas, anomalias congênitas do SNC e/ou disfunção orgânica afetando funções vitais como alimentação.
Lactente (28 dias a 11 meses)	Interação reduzida com a mãe e/ou ambiente; suspeita de déficit auditivo e/ou visual; atraso do desenvolvimento motor e alterações de comportamento.
Infante (12 a 36 meses)	Atraso/dificuldade de fala; dificuldade de interação social e padrões incomuns de comportamento.
Pré-escolar (3 a 7 anos)	Atraso ou distúrbio de linguagem; déficit na coordenação motora fina (dificuldade para recortar, colorir, desenhar etc.); alterações de comportamento como dificuldade de interação social e agitação psicomotora.
Escolar (8 a 11 anos)	Dificuldade escolar, déficit de atenção, agitação psicomotora, ansiedade, distúrbios de humor.

Adaptado de Shapiro and Batshaw. Mental Retardation. In: Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2008.

Vale salientar a referência a padrões incomuns de comportamento no Quadro 5, cujo registro é relevante, pois são frequentemente incluídos no espectro clínico de várias síndromes genéticas que determinam DI. Esses transtornos subjacentes muitas vezes acabam sendo os que chamam a atenção da família, ou de professores, cuidadores e outros profissionais em contato com a criança.

Entre eles, encontram-se:

- ⇒ Dificuldade de interação social;
- ⇒ Hiperatividade; déficit de atenção, auto e heteroagressividade;
- ⇒ Aversão a contato físico e (ou) ocular;
- ⇒ Compulsão alimentar, distúrbios do sono, estereotipias motoras;
- ⇒ Crises de birra, riso imotivado, aumento do limiar para dor, automutilação;
- ⇒ Hiperacusia, hábito de picar papéis, desfiar roupas etc.

Na avaliação física, a antropometria (peso, comprimento/estatura e perímetro cefálico), assim como os exames geral e especial, podem trazer elementos úteis na composição do quadro clínico, mesmo que não possibilitem a definição de alguma síndrome específica.

Nessa fase, considerando a heterogeneidade etiológica da DI e a sobreposição fenotípica de diversas condições, é mais adequado não direcionar a investigação no sentido de um diagnóstico etiológico pré-estabelecido. Esse aspecto pode ser ilustrado pelas alterações cromossômicas, que mostram alguma variação fenotípica, mas genericamente se associam a:

- ⇒ Atraso do desenvolvimento ou DI;
- ⇒ Alterações do crescimento pré e pós-natal;
- ⇒ Microcefalia;
- ⇒ Anomalias viscerais (e.g. cardíacas e renais) e
- ⇒ Anomalias *minor* diversas (sinais dismórficos secundários).

Concluindo, frente a indivíduo COM atraso do desenvolvimento/ DI, atraso de fala, déficit cognitivo, alterações de comportamento e SEM fenótipo sugestivo da síndrome de Down, associado ou

não a comprometimento do crescimento, alterações viscerais e (ou) quadro dismórfico, a conduta comumente sugerida, levando em conta as especificidades de cada paciente, é:

- ⇒ Encaminhamento a Serviço/Centro de Referência em Genética Médica;
- ⇒ Avaliação com neurologista;
- ⇒ Avaliação neuropsicológica (maiores de cinco anos);
- ⇒ Avaliação oftalmológica e auditiva, sorologias para infecções congênitas, função tireoidiana e outros exames que considere indicados no caso;
- ⇒ Encaminhamento a terapias de estimulação/habilitação.

♦ B – Avaliação genético-clínica

A avaliação genético-clínica inclui anamnese, com detalhamento dos antecedentes pré, peri e pós-natais e ênfase nos antecedentes familiares, que devem ser representados em heredogramas de três gerações (no mínimo). A evolução do desenvolvimento somático e neuropsicomotor deve ser anotada, assim como a ocorrência de involução neurológica, crises convulsivas, baixo ganho ponderoestatural, obesidade, macrosomia, recorrência de infecções e outras intercorrências mórbidas. Os aspectos comportamentais também devem ser registrados, incluindo aspectos como interação social, agressividade, compulsões, padrão de sono e outros já mencionados, pois podem ser essenciais na orientação da investigação diagnóstica.

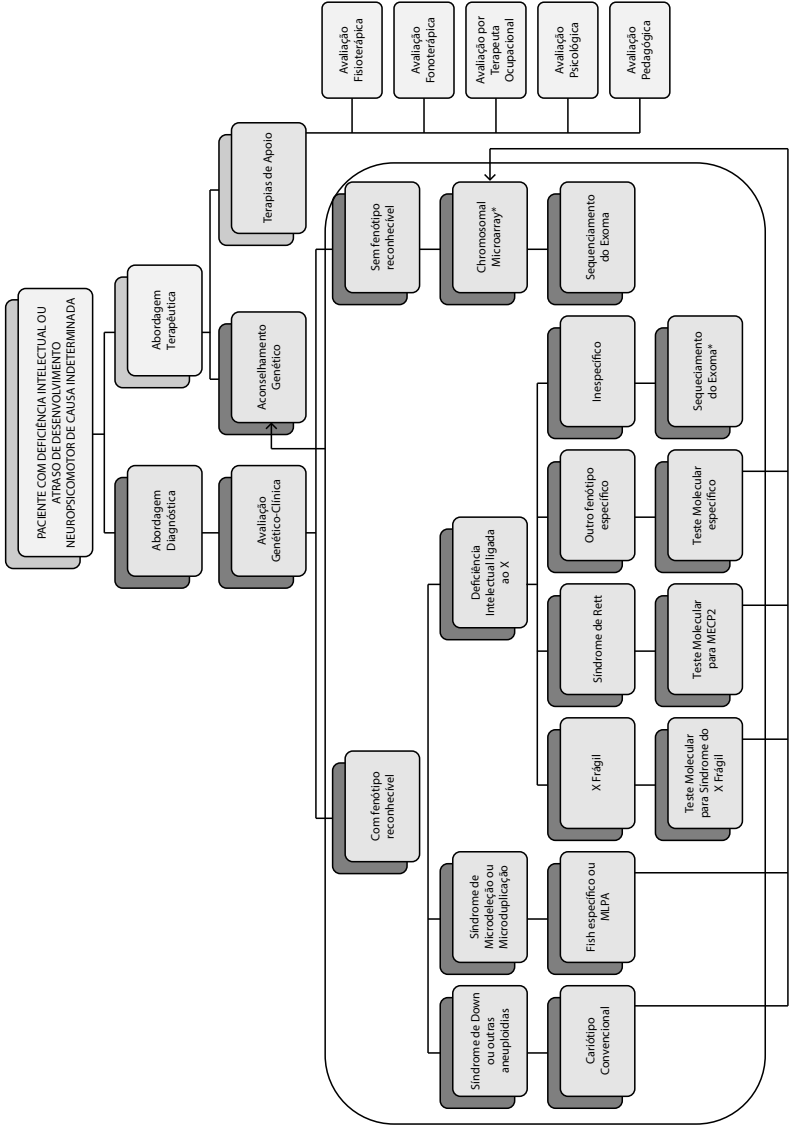
O exame físico deve ser realizado conforme a semiotécnica da criança (ou do adulto), com detalhamento da antropometria, que inclui diversas medidas além dos parâmetros habituais (peso, comprimento e perímetro cefálico), como envergadura, distância intercantal externa e interna, comprimento de fenda

palpebral, orelha (largura e comprimento), comprimento de mão e dedo médio, comprimento dos pés, volume testicular, entre outras. Também é necessária atenção à presença de desvios da morfogênese (dismorfismos ou anomalias *minor*), alterações neurológicas e de comportamento. Alguns aspectos são mais bem observados quando a criança está distraída, ao ser medida ou despida, como os movimentos estereotipados das mãos na síndrome de Rett (OMIM: 312750), ou a ataxia truncal e o riso imotivado na síndrome de Angelman (OMIM: 105830).

Considerando o fenótipo clínico, a DI pode ser classificada como não sindrômica e sindrômica. Entretanto, analisada de um modo geral, como um complexo sintomático, com apresentações diferentes e associadas as mais diversas comorbidades, demandando intervenções médicas e terapias de reabilitação variáveis, que em seu conjunto determinam trajetórias individuais diferentes, pode-se considerar a DI como uma condição única a cada caso.

Na DI sindrômica, a investigação diagnóstica se baseia na hipótese clínica, desde que existam exames específicos para sua confirmação, como no caso da análise molecular para identificação de expansão de trinucleotídeos na síndrome do X frágil e na distrofia miotônica tipo I, ou no teste de FISH específico para as síndromes de Williams (deleção intersticial do cromossomo 7; OMIM:194050) ou da microdeleção 22q11.2 (OMIM: 192430), ou ainda as análises bioquímicas e moleculares nas suspeitas de erros inatos do metabolismo. Porém, em grande parte dos casos, não há um fenótipo clínico reconhecível que permita solicitar um exame único. Sendo assim, para orientar a investigação diagnóstica, são desenvolvidos algoritmos que, a partir da avaliação genético-clínica de indivíduos com DI ou atraso do desenvolvimento, direcionam a indicação dos exames complementares. Na sequência, segue algoritmo para avaliação do paciente a partir da atenção básica, incluindo aspectos terapêuticos [Figura 3].

Figura 3 – Algoritmo sugerido para investigação do paciente com DI de causa indeterminada, considerando os diferentes níveis do atendimento e abordagem terapêutica



A seguir, serão apresentados os diversos exames incluídos no fluxograma e as justificativas para sua indicação.

Exame de cariótipo convencional

Há menos de cinco anos, era consenso que qualquer indivíduo com atraso do desenvolvimento ou DI fosse submetido a um exame convencional de cariótipo (resolução aproximada de 500 bandas por lote haplóide). Entretanto, a partir da introdução do *microarray* cromossômico na rotina laboratorial, verificou-se que **o baixo rendimento diagnóstico do exame de cariótipo (até 3% dos casos excluindo os indivíduos com síndrome de Down), não justifica sua indicação em pacientes com DI de causa indeterminada, salvo quando há suspeita de síndrome de Down, outras aneuploidias ou mosaicismo.**

Microarray cromossômico, hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) e MLPA específicos

Ao contrário do cariótipo convencional, o *microarray* cromossômico, dispensa a cultura celular e analisa todo o genoma em experimento único, possibilitando a identificação de perdas (deleções) ou ganhos (duplicações) de segmentos cromossômicos submicroscópicos (não visualizados ao exame de cariótipo), em aproximadamente 12%-15% dos indivíduos com DI de causa indeterminada, sendo recomendado como exame de primeira linha na investigação dessa condição. Inclui métodos como a hibridação genômica comparativa em microarranjos (*Comparative Genomic Hybridization-arrayCGH*) ou a hibridização genômica em *arrays* (*aGH*), em geral associada a análise de SNPs (*Single Nucleotide Polymorphism*), ou *SNP-array*.^{19,20} [Figura 4]

A técnica de FISH (*Fluorescent In Situ Hybridization*) [Figura 5] e a de MLPA (*Multiplex Ligation Probe-dependent Amplification*),

utilizam sondas para identificar alterações em regiões cromossômicas específicas e sua indicação depende da caracterização de quadro clínico sugestivo do envolvimento dessas regiões.

Esses exames podem ser realizados em indivíduos assistidos na Rede Assistencial de Saúde Suplementar, quando solicitados em conformidade com os critérios estabelecidos em Diretriz de Utilização (DUT) específica da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).²⁸ Para indivíduos atendidos na rede pública há restrições, já que poucos serviços de Genética credenciados no SUS oferecem esse exame.

Figura 4 – *Microarray* cromossômico (Hibridização genômica em arrays)

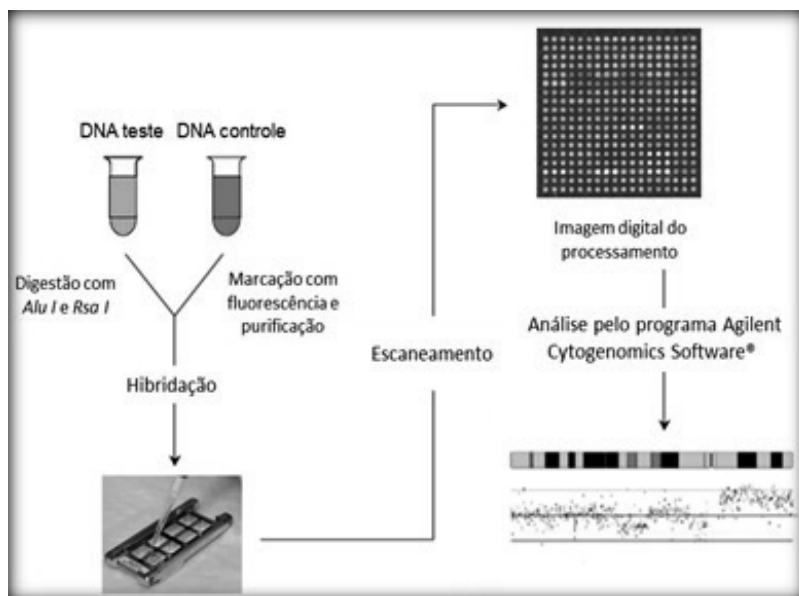
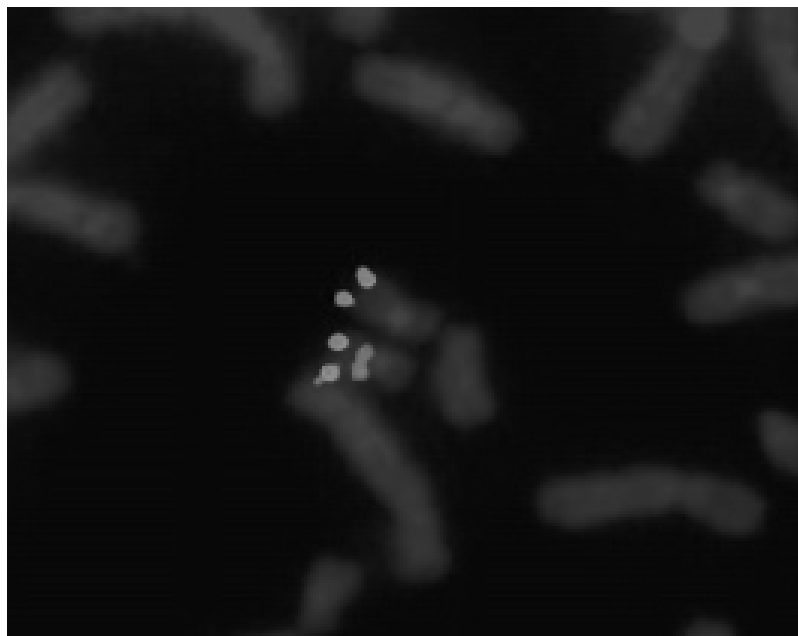


Figura 5 – FISH-específico para deleção 22q11.2



Em verde: sondas indicativas do cromossomo 22.

Em vermelho: região investigada, presente em apenas um dos cromossomos 22.

Pesquisa da mutação do X frágil

Indicada em pacientes do sexo masculino e feminino com DI de causa não esclarecida, excetuando aqueles com microcefalia e (ou) anomalias múltiplas, em especial quando houver recorrência familiar com distribuição sugestiva de herança ligada ao cromossomo X, sempre por meio de análise molecular (métodos como *Southern blotting* ou PCR-Polimerase Chain Reaction, ou associação de ambos), que também tem DUT específica da ANS.

Estudos metabólicos

A pesquisa de alterações metabólicas específicas, não considerando as incluídas na triagem neonatal ou os testes metabólicos de primeira linha (não direcionados), realizados no sentido de rastrear doenças metabólicas tratáveis, pode ser muito variada e depender de vários exames, entre os quais, cromatografias de aminoácidos, açúcares, ácidos orgânicos, lipídios ou mucopolissacarídes, em amostras de urina e (ou) plasma; em vários casos também são necessárias dosagens enzimáticas. Quando indicados na rotina da investigação diagnóstica da DI, ou seja, na ausência de sinais clínicos sugestivos de alterações metabólicas, frequentemente os resultados são inespecíficos e sem implicação diagnóstica.^{6,29,30}

Sendo assim, a indicação desses exames deve ser seletiva, sempre considerando o quadro clínico, em especial frente a manifestações como hipotonia, déficit de crescimento, involução neurológica, ataxia, coma, hipoglicemia, acidose láctica, acidose metabólica, convulsões, hepatoesplenomegalia não infecciosa, facies grosseira, distribuição anormal de gordura, anomalias oftalmológicas como catarata, luxação de cristalino e alterações de retina, alterações osteoarticulares, alterações da cor da pele, do cabelo ou da urina, bem como no odor urinário e (ou) do suor.

Testes moleculares

A disponibilidade de exames moleculares para diversas condições associadas a DI, além da síndrome do X frágil, vem aumentando de forma significativa nos últimos anos. Um exemplo é a análise do gene *MECP2*, relacionado a síndrome de Rett (OMIM: 312750), com identificação de mutações e

polimorfismos não apenas no sexo feminino, mas em meninos com DI idiopática, e ainda de diversos outros genes ligados ao X. A escolha do teste mais apropriado deve levar em conta um diagnóstico clínico criterioso e acaba sendo facilitada pelo encaminhamento a um geneticista clínico. Entretanto, tais exames são limitados pelo custo e muitas vezes não estão disponíveis na rotina laboratorial, sendo limitados a projetos de pesquisa. Em tais casos, vale consultar sites como o *Gene Tests* (www.genetests.org), que informam a respeito da disponibilidade desses exames, nos Estados Unidos e mesmo em outros países.

Sequenciamento genômico

Os métodos de sequenciamento massivo em paralelo introduzidos em 2005, descritos também como tecnologias de sequenciamento de nova geração (*next-generation sequencing*) ou de alto desempenho, consistem no sequenciamento do DNA em plataformas capazes de gerar informação sobre milhões de pares de bases em uma única corrida, avaliando todo o genoma (*whole-genome sequencing*). Visando a aplicação mais flexível e de custo mais reduzido dessa tecnologia, foi desenvolvido o sequenciamento completo do exoma, que consiste na captura seletiva dos exons, com **sequenciamento e análise de cerca de 30 milhões de pares de bases ou 30 megabases (Mb), correspondentes a 1% do genoma, que contém informações para codificação de proteínas**. Essa abordagem, bem-sucedida em laboratórios de pesquisa, vem sendo incorporada ao diagnóstico laboratorial da DI, com impacto significativo na identificação de mutações gênicas relacionadas essa condição, tanto em síndromes específicas, como na identificação de genes associados à DI não sindrômica.³¹

Neuroimagem

Exames de neuroimagem são importantes como apoio à investigação do atraso do desenvolvimento/DI, em especial frente a micro ou macrocefalia e manifestações neurológicas.

O exame de escolha é a ressonância magnética encefálica, que tem restrições como custo e necessidade de sedação monitorizada, devendo ser preferencialmente indicada a pacientes selecionados, como os que apresentam perímetro cefálico alterado (micro ou macrocefalia) ou manifestações neurológicas, como epilepsia, ataxia, distúrbios do movimento e involução neuropsicomotora.

A tomografia computadorizada de crânio não está indicada na investigação diagnóstica da DI, tendo em vista sua contribuição ínfima e relacionada a achados diagnósticos inespecíficos. Esse exame só teria indicação na hipótese de infecção congênita, ou caso houvesse associação com craniossinostose.^{6,32}

Avaliações complementares

Podem incluir avaliação auditiva e visual, avaliação neurológica, avaliação neuropsicológica para realização de testes psicométricos, eletroencefalograma quando houver antecedentes de convulsões ou síndromes genéticas associadas a padrões eletroencefalográficos específicos, como na síndrome de Angelman, além de outros exames especializados indicados conforme o quadro clínico.

6. Considerações finais

O sucesso da investigação diagnóstica da DI está relacionado a vários fatores, entre os quais a detecção precoce e o encaminhamento adequado aos serviços de referência em Genética, que por sua vez depende da avaliação médica na atenção básica.

A forma de aplicação dos itens desse tipo de protocolo, assim como a tomada de decisões dos profissionais envolvidos, considerando os três níveis de atenção à saúde, por sua vez também dependerá das circunstâncias locais, sempre no intuito de melhorar as condições de saúde e a qualidade de vida das pessoas com DI e suas famílias.

Nesse processo, é importante ressaltar as perspectivas de inclusão das novas tecnologias genômicas, cujo custo, benefícios e riscos, dificuldades e dilemas éticos precisam ser melhor avaliados, antes que passem a ser utilizadas regularmente na prática clínica, o que torna ainda mais necessária a implantação definitiva da Política de Atenção Integral à Saúde das Pessoas com Doenças Raras no SUS.

7. Referência bibliográfica

1. Battaglia A, Carey JC. Diagnostic evaluation of developmental delay/mental retardation. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2003 Feb 15; 117C(1):) 3-14. DOI: 10.1002/ajmg.c.10015.
2. Patel DR, Greydanus DE, Merrick J, Rubin IL. Introduction to the intellectual and developmental disabilities. In: Rubin IL, Merrick J, Greydanus DE, Patel DR, editors. *Health care for people with intellectual and developmental disabilities across the lifespan.* Rubin and Crocker 3rd ed. Cham: Springer; 2016. p. 5-14. DOI: 10.1007/978-3-319-18096-0_1.
3. Bertelli MO, Munir K, Harris J, Salvador-Carrulla L. “Intellectual developmental disorders”: reflections on the international consensus document for redefining “mental retardation-intellectual disability” in ICD-11. *Adv Ment Health Intellect Disabil.* 2016; 10(1): 36-58. DOI: 10.1108/AMHID-10-2015-0050.
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5th ed. Washington: American Psychiatric Association, 2013.
5. World Health Organization. *The ICD-10 guide for mental retardation.* Geneva: World Health Organization; 1992. Disponível em: http://www.who.int/mental_health/media/en/69.pdf.
6. Moeschler JB, Shevell M, and the Committee on Genetics. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. *Pediatrics.* 2014 Sep; 134(3); e903-e918. DOI: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2014-1839>.
7. Maulik PK, Mascarenhas MN, Mathers CD, Dua T, Saxena S. Prevalence of intellectual disability: a meta-analysis of population-based studies. *Res Dev Disabil.* 2011 Feb; 32(2): 419-436. DOI: 10.1016/j.ridd.2010.12.018.
8. Crow YJ, Tolmie JL. Recurrence risks in mental retardation. *J Med Genet.* 1998 Mar; 35(3): 177-182. DOI: 10.1136/jmg.35.3.177.
9. Roeleveld N, Zielhuis GA, Gabreëls F. The prevalence of mental retardation: a critical review of recent literature. *Dev Med Child Neurol.* 1997 Feb; 39(2): 125-132. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1997.tb07395.x.

10. Durkin M. The epidemiology of developmental disabilities in low-income countries. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002; 8(3): 206-211. DOI: 10.1002/mrdd.10039.
11. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico 2010: características gerais da população. Rio de Janeiro: IBGE, 2010.
12. Yeargin-Allsopp M, Murphy CC, Cordero JF, Decouflé P, Hollowell JG. Reported biomedical causes and associated medical conditions for mental retardation among 10-year-old children, metropolitan Atlanta, 1985 to 1987. *Dev Med Child Neurol.* 1997 Mar; 39(3): 142-149. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1997.tb07401.x.
13. Johnson CP, Walker WO Jr, Palomo-González SA, Curry CJ. Mental retardation: diagnosis, management, and family support. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2006 Apr; 36(4): 126-165. DOI: 10.1016/j.cppeds.2005.11.005.
14. Huang J, Zhu T, Qu Y, Mu D. Prenatal, perinatal and neonatal risk factors for intellectual disability: a systemic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016; 11(4): e0153655. DOI: 10.1371/journal.pone.0153655.
15. Halpern R, Giugliani ER, Victora CG, Barros FC, Horta BL. Risk factors for suspicion of developmental delays at 12 months of age. *J Pediatr (Rio J).* 2000 Nov-Dec; 76(6): 421-428. DOI: 10.2223/JPED.88.
16. Hoyme HE, Kalberg WO, Elliott AJ, Blankenship J, Buckley D, Marais AS, et al. Updated clinical guidelines for diagnosing fetal alcohol spectrum disorders. *Pediatrics.* 2016 Aug; 138(2): e20154256. DOI: 10.1542/peds.2015-4256.
17. Driscoll DJ, Miller JL, Schwartz S, Cassidy SB. Prader-Willi Syndrome. 1998 Oct 6 [Updated 2016 Feb 4]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle: University of Washington, 1993-2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330>
18. Dagli AI, Mueller J, Williams CA. Angelman Syndrome. 1998 Sep 15 [Updated 2015 May 14]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle: University of Washington, 1993-2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1144>

19. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter MP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities and congenital anomalies. *Am J Hum Genet.* 2010 May; 86(5): 749-764. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.04.006.
20. Galasso C, Lo-Castro A, El-Malhany N, Curatolo P. "Idiopathic" mental retardation and new chromosomal abnormalities. *Ital J Pediatr.* 2010 Feb; 36(1): 17. DOI: 10.1186/1824-7288-36-17.
21. Clarke JT. *A clinical guide to inherited metabolic diseases.* 2006. 3rd ed. Cambridge: Cambridge University Press.
22. Guillén-Navarro E, Glóver-López G. Monogenic causes of X-linked mental retardation. *Rev Neurol.* 2006 Jan 7; 42(1 Suppl): S45-S49.
23. Raymond FL. X-linked mental retardation: a clinical guide. *J Med Genet.* 2006 Mar; 43(3): 193-200. DOI: 10.1136/jmg.2005.033043.
24. Lamont MA, Dennis NR. Aetiology of mild mental retardation. *Arch Dis Child.* 1988 Sep; 63(9): 1032-1038.
25. Bull MJ. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics.* 2011 Aug; 128(2): 393-406. DOI: 10.1542/peds.2011-1605.
26. Saldarriaga W, Tassone F, Gonzáles-Teshima LY, Forero-Forero JV, Ayala-Zapata S, Hagerman R. Fragile X syndrome. *Colomb Med (Cali).* 2014 Dec; 45(4): 190-198.
27. Tassone F. Advanced Technologies for the molecular diagnosis of fragile X syndrome. *Expert Rev Mol Diagn.* 2015; 15(11): 1465-1473. DOI: 10.1586/14737159.2015.1101348.
28. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Rol de procedimentos e eventos em saúde: diretrizes de utilização para cobertura de procedimentos na saúde suplementar. Agência Nacional de Saúde Suplementar: Rio de Janeiro, 2016. 132 p. [acesso em 2017 nov 8]. Disponível em: http://www.ans.gov.br/images/stories/Plano_de_saude_e_Operadoras/Area_do_consumidor/rol/rol2016_diretrizes_utilizacao.pdf

29. van Karnebeek CD, Shevell M, Zschocke J, Moeschler JB, Stockler S. The metabolic evaluation of the child with an intellectual developmental disorder: diagnostic algorithm for identification of treatable causes and new digital resource. *Mol Genet Metab.* 2014 Apr; 111(4): 428-438. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.01.011.
30. Sayson B, Popurs MA, Lafek M, Berkow R, Stockler-Ipsiroglu S, van Karnebeek CD. Retrospective analysis supports algorithm as efficient diagnostic approach to treatable intellectual developmental disabilities. *Mol Genet Metab.* 2015 May; 115: 1-9. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.03.001 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.03.001>.
31. Bowling KM, Thompson ML, Amaral MD, Finnila CR, Hiatt SM, Engel KL, et al. Genomic diagnosis for children with intellectual disability and/or developmental delay. *Genome Med.* 2017; 9: 43. DOI: 10.1186/s13073-017.0433-1.
32. Murias K, Moir A, Myers KA, Liu I, Wei XC. Systematic review of MRI findings in children with developmental delay or cognitive impairment. *Brain Dev.* 2017 Sep; 29(8): 644-655. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.04.006.

Sites sugeridos para consulta



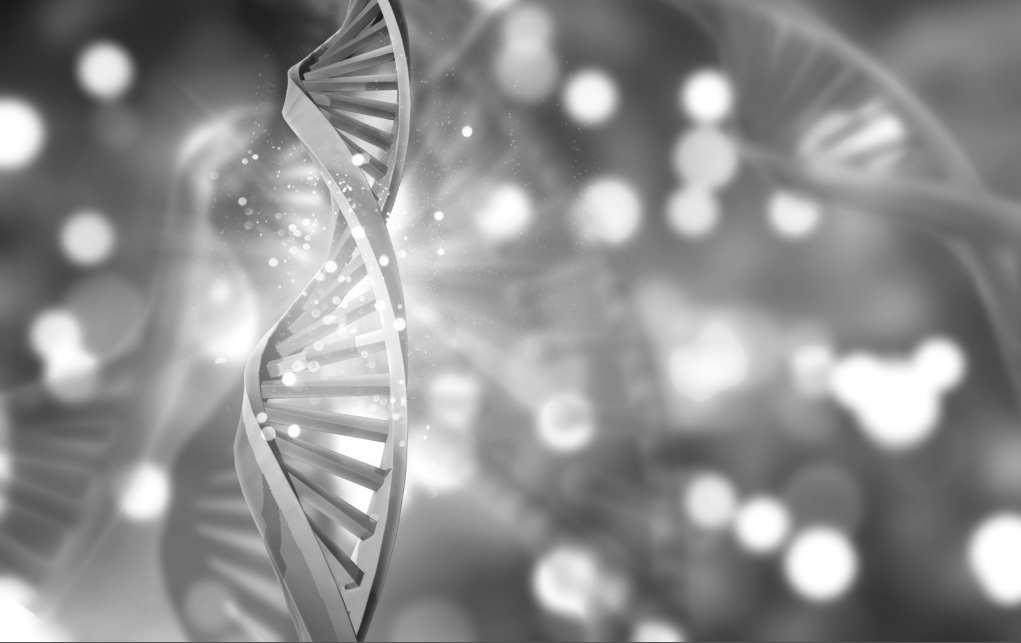
<https://www.omim.org>

Observação: cada distúrbio citado no texto tem um respectivo número. Entre no site Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) e digite o número referente à condição que queira pesquisar.



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>

Trata-se de um banco de dados on-line que contém artigos que descrevem doenças hereditárias específicas.



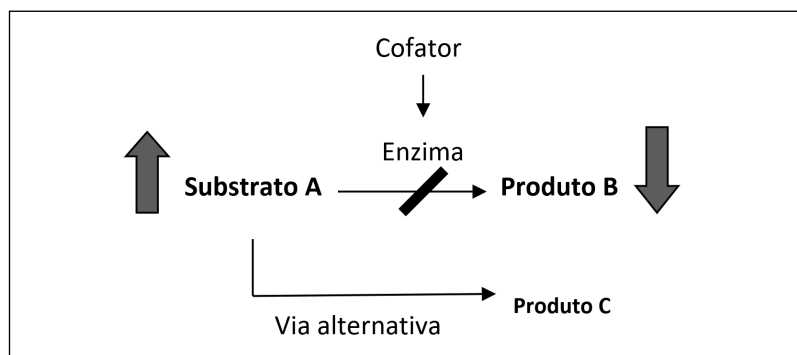
CAPÍTULO 2

**DOENÇAS GENÉTICO-METABÓLICAS:
ERROS INATOS DO METABOLISMO**

1. O que são erros inatos do metabolismo (EIM)?

São um grupo grande de doenças genéticas congênitas causadas por mutações em genes, que codificam PROTEÍNAS (em geral, enzimas) envolvidas no processo de síntese, degradação, transporte ou armazenamento de moléculas ao organismo – aminoácidos, carboidratos, ácidos graxos e outras (Figura 1).

Figura 1. Reação enzimática



*A manifestação clínica dos EIM decorre do acúmulo do substrato (A) e/ou deficiência do produto (B) da reação, secundários à deficiência da enzima envolvida e/ou de seu cofator. Em muitos casos há desvio para uma rota alternativa, e o produto desta rota (C) poderá ser o responsável pelos danos metabólicos.

- Na maioria das doenças metabólicas, o acúmulo interfere no funcionamento normal da célula, sendo progressivamente tóxico, reduzindo sua função e causando manifestações clínicas diversas.
- São patologias de manifestação clínica heterogênea, cujos primeiros sinais e sintomas ocorrem geralmente durante o período neonatal e a infância, podendo também afetar jovens e adultos.

2. Indicações comuns para uma consulta genética

Os EIM são condições individualmente raras, incluindo doenças com baixa frequência (por exemplo, tirosinemia hereditária, com 1 caso para 500.000 nascimentos) e outras bem mais frequentes (como a fenilcetonúria, com 1 caso em 12.000 nascimentos). Embora raras, em função do seu grande número (mais de 600 diferentes doenças, em torno de 10% do total das doenças genéticas), sua frequência em conjunto estimada é maior do que 1 caso para 1.000 nascimentos.

3. Por que os EIM ocorrem?

Os EIM são condições herdadas em que a determinação do padrão de herança genética pode auxiliar na elucidação diagnóstica e, principalmente, no aconselhamento genético. O modo de herança é, na maioria dos casos, autossômico recessivo, no qual encontramos uma frequência maior em filhos de casais consanguíneos. O padrão de herança pode ser dominante, por mutação nova (não herdada) ou herdada. Como principais exemplos de EIM de herança autossômica dominante podemos citar a hipercolesterolemia familiar. Na herança ligada ao X, a mutação é transmitida por uma mulher portadora a seus filhos homens. A mucopolissacaridose tipo II, a doença de Fabry e a adrenoleucodistrofia são exemplos dessa forma de herança, em que a manifestação clínica mais grave ocorre em meninos. Ainda há a herança mitocondrial seguindo o padrão de herança não tradicional em que o genoma mitocondrial é transmitido exclusivamente pela mãe.

4. Quando pensar em EIM?

É importante lembrar que os EIM podem se manifestar em qualquer idade, desde o período neonatal até a vida adulta. Cerca de 80% dos casos ocorrem na infância, mas em muitos casos o diagnóstico é realizado na vida adulta.

Descrevemos alguns sinais clínicos e laboratoriais comuns e característicos de doenças genético-metabólicas.

- ♦ Hepatomegalia com ou sem esplenomegalia;
- ♦ Regressão dos marcos do desenvolvimento psicomotor/perda de habilidades previamente adquiridas, principalmente motoras;
- ♦ Crises convulsivas refratárias ao uso de anticonvulsivantes;
- ♦ Icterícia prolongada, principalmente colestática;
- ♦ Hipoglicemia recorrente ou persistente;
- ♦ Vômitos recorrentes sem evidência de alergia ou causas anatômicas;
- ♦ Dificuldades alimentares com baixa aceitação a determinados alimentos;
- ♦ Retardo mental com distúrbios de movimento (distonia, ataxia, rigidez);
- ♦ Alcalose ou acidose metabólica (detectada pela gasometria);
- ♦ Malformações ósseas, rigidez articular e baixa estatura desproporcional;
- ♦ Cardiomiopatia;

- ♦ Interações recorrentes por diminuição do sensório ou coma sem causa estabelecida.

5. Em quais situações familiares devemos ficar atentos à possibilidade de EIM?

- ♦ Quando houver algum grau de parentesco (consanguinidade) na família, principalmente entre os pais;
- ♦ Quando houver história prévia de morte neonatal ou infantil sem que tenha uma causa definida;
- ♦ Histórico de indivíduos na família com encefalopatia crônica (“diagnóstico de paralisia cerebral”) sem que tenha causa bem estabelecida para definir este diagnóstico;
- ♦ Fazer parte de algum grupo de risco ou isolado geograficamente: Amish, judeus ashkenazim, comunidades isoladas, comunidades indígenas;
- ♦ Casos de morte súbita na família, ou em irmãos, ou primos.

6. Por que devemos pensar no diagnóstico de EIM?

- ♦ Necessidade de identificação de uma condição genética na família;
- ♦ Possibilidade de aconselhamento genético da família devido ao alto risco de recorrência – que pode ser de 25% a 50% para cada novo filho do casal;
- ♦ Estabelecimento precoce de tratamento específico pode evitar graves sequelas no crescimento e desenvolvimento das

crianças afetadas. Muitas vezes somente o diagnóstico precoce poderá modificar a evolução da doença e tomada de decisões terapêuticas que podem ser até curativas.

7. Como são classificados os EIM?

GRUPO 1 – DOENÇAS QUE LEVAM À INTOXICAÇÃO

- ◆ Os sintomas geralmente são agudos, tipo “intoxicação”;
- ◆ Os sintomas podem ser intermitentes;
- ◆ Os sintomas podem ser crônicos com agudizações;
- ◆ Pode ocorrer um período livre de sintomas;
- ◆ Boa resposta a restrições dietéticas específicas (proteína ou galactose etc.).

Este grupo inclui os erros inatos do metabolismo intermediário que levam à intoxicação aguda e progressiva pelo acúmulo de compostos tóxicos às células. Neste grupo temos os EIM de aminoácidos (fenilcetonúria, doença da urina do xarope do bordo, homocistinúria, tirosinemia), a maioria das acidemias orgânicas (metilmalônica, propiônica, isovalérica), defeitos do ciclo da ureia, intolerância aos açúcares (galactosemia, intolerância hereditária à frutose), intoxicação por metais (doença de Wilson, Menkes, hemocromatose) e as porfirias. A característica principal desse grupo é a presença de um intervalo livre de manifestações clínicas (Tabela 1), que geralmente são desencadeadas pelo catabolismo, febre, infecções e dieta. Muitas dessas desordens são tratáveis, e o diagnóstico precoce evita a progressão dos sintomas e melhora consideravelmente o prognóstico. O tratamento consiste em restrição do acúmulo do substrato pela dieta (ex.: fenilcetonúria, homocistinúria), remoção dos metabólitos tóxicos pela diálise,

hemodiálise ou hemofiltração (ex.: acidemias orgânicas, defeitos do ciclo da ureia), uso de cofatores vitamínicos para remover o metabólito ou promover a estimulação da atividade enzimática residual.

Tabela 1 – Manifestações clínicas do grupo 1

AGUDAS CRÔNICAS	
• Vômitos	• Cardiomiopatia
• Letargia e coma	• Luxação de cristalino
• Falência hepática	• Déficit de crescimento/Desnutrição
• Complicações tromboembólicas	• Atraso de desenvolvimento
• Hiperamonemia	• Crises intermitentes
• Acidose ou alcalose metabólica	• Hipotonia
• Encefalopatia aguda	
• Rápida deterioração neurológica	

GRUPO 2 – DOENÇAS DO METABOLISMO ENERGÉTICO

- ♦ Não ocorre o acúmulo, e sim a falta;
- ♦ Déficit na formação de ATP (energia celular);
- ♦ Déficit na formação ou aproveitamento de glicose;
- ♦ Os sintomas geralmente são: dificuldades para ganho de peso, retardo de crescimento, ácido lático aumentado, hipotonia, miopatia, colapso circulatório, morte súbita, hipoglicemia;
- ♦ Pode responder a algumas restrições dietéticas (gorduras, frutas).

São EIM que interferem no funcionamento normal do metabolismo intermediário levando a uma deficiência parcial na produção ou utilização de energia pelo fígado, miocárdio, músculos, cérebro e outros tecidos. Esse grupo pode ainda ser subdividido em desordens energéticas mitocondriais ou citoplasmáticas. As patologias mitocondriais geralmente

são mais graves e de difícil resposta ao tratamento, e os principais exemplos são as acidemias lácticas (ex.: defeitos do transportador de piruvato, da piruvato carboxilase, da piruvato desidrogenase e do ciclo de Krebs), desordens da cadeia respiratória mitocondrial, da oxidação de ácidos graxos (ex.: deficiência de acil-CoA de cadeia média – MCAD) e defeitos do metabolismo dos corpos cetônicos. Os defeitos energéticos citoplasmáticos incluem desordens da glicólise, do metabolismo do glicogênio (glicogenoses) e da gliconeogênese, hiperinsulinismo, desordens do metabolismo da creatina e da pentose-fosfato (glicogenoses, deficiência de frutose 1,6-difosfatase, deficiência de cetotilase). Os principais sinais e sintomas estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2 – Manifestações clínicas do grupo 2

- Hipoglicemia
- Hiperlactatemia
- Hepatomegalia
- Hipotonia
- Miopatia
- Cardiomiopatia
- Déficit de crescimento
- Insuficiência cardíaca
- Morte súbita

GRUPO 3 – DOENÇAS DE MOLÉCULAS COMPLEXAS

Este grupo é constituído por disfunções de organelas celulares, como lisossomos e peroxissomos, e inclui doenças que alteram a síntese ou o catabolismo de moléculas complexas (Tabela 3). Os sintomas costumam ser permanentes, progressivos, independentes de intercorrências clínicas e não relacionados à dieta do paciente. Aqui estão incluídas todas as doenças lisossômicas (mucopolissacaridoses, mucolipidoses, gangliosidoses, esfingolipidoses), doenças peroxissomais

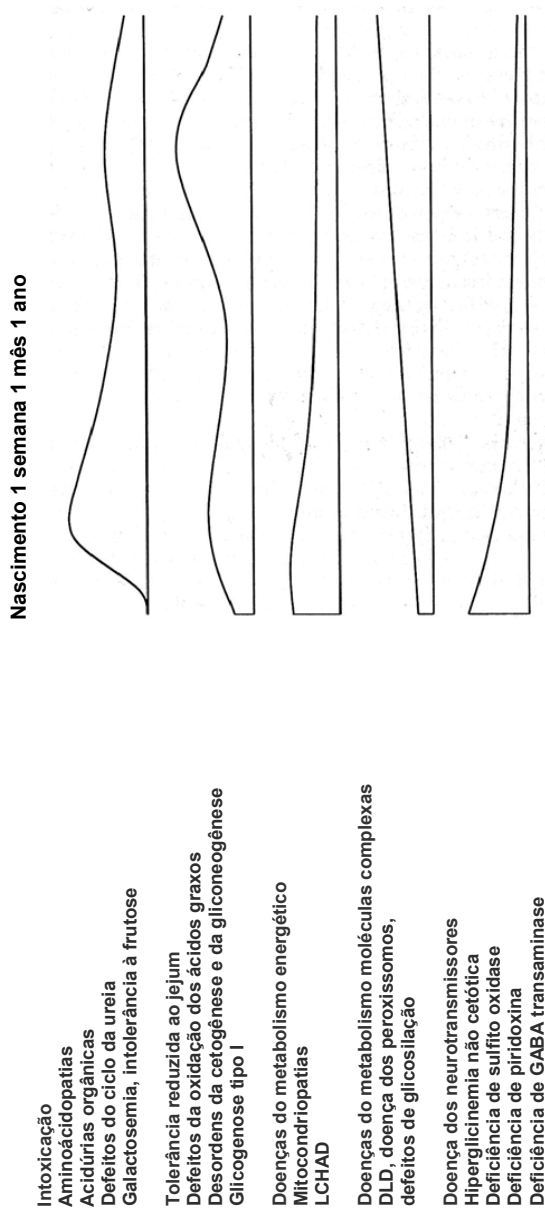
(síndrome de Zellweger, adrenoleucodistrofia ligada ao X), desordens do tráfego intracelular, defeitos congênitos da glicosilação e erros inatos da síntese e transporte de colesterol (Niemann-Pick tipo C, deficiência de lipase ácida lisossomal). O tratamento proposto para esse grupo de doenças é composto por terapia de reposição enzimática, transplante de medula óssea, terapia de redução de substrato, entre outras. O tratamento geralmente é de custo elevado e disponível somente para algumas patologias.

Tabela 3 – Manifestações clínicas do grupo 3

- Encefalopatia crônica
- Convulsões
- Alterações osteoarticulares (displasia óssea)
- Hepatoesplenomegalia
- Regressão neurológica
- Dismorfias
- Alterações retinianas

Considerando os diferentes grupos de EIM, podemos considerar que algumas formas se manifestam mais frequentemente em determinadas fases da vida. A Figura 2 exemplifica alguns grupos conforme a sua fase de apresentação.

Figura 2. Apresentação dos EIM no primeiro ano de vida



8. Como diagnosticar os EIM?

O médico deve estar atento a alguns achados laboratoriais de rotina (glicemia, gasometria, hemograma, exame qualitativo de urina, transaminases, metabolismo lipídico etc.), pois, mesmo sendo inespecíficos, podem auxiliar na suspeita e investigação mais direcionada para determinado EIM.

A confirmação do diagnóstico de EIM requer exames específicos (Tabela 4), sendo geralmente necessária a demonstração de redução significativa da atividade da enzima que se supõe deficiente.

Tabela 4 – Investigação laboratorial de EIM

TESTES DE RASTREAMENTO INESPECÍFICOS:

Hemograma, exame qualitativo de urina
Pesquisa de linfócitos vacuolados em esfregaço de sangue periférico
Gasometria e eletrólitos
Glicemia e provas de função hepática e renal
Amônia e lactato
Cetonas

TESTES DE RASTREAMENTO ESPECÍFICOS:

Cromatografia de aminoácidos (sangue) ou de glicídeos (urina)
Cromatografias de oligossacarídeos (urina)
Cromatografia de mucopolissacarídeos (urina)

TESTES QUANTITATIVOS DIAGNÓSTICOS:

(laboratórios especializados)

Dosagem quantitativa de aminoácidos (sangue)
Perfil de acilcarnitinas (papel filtro)
Cromatografia gasosa acoplada ao espectômetro de massa de ácidos orgânicos na urina
Dosagens da atividade enzimática (plasma, papel filtro, leucócitos, fibroblasto, eritrócitos)

Importante lembrar sempre:

- ♦ O princípio clínico mais importante é que EIM devem ser considerados como possíveis mesmo quando pareçam improváveis;
- ♦ EIM NUNCA devem ser um diagnóstico de exclusão.

9. Como os EIM podem ser tratados?

As estratégias utilizadas para tratamento dependem do tipo de EIM e podem envolver restrição dietética do substrato, uso de vitaminas, remoção de metabólito tóxico, reposição do produto deficiente, terapia de reposição enzimática, transplante de órgãos e terapia gênica.

Estima-se que, atualmente, para cerca de 31% dos EIM o único tratamento que pode ser oferecido é o de suporte. A maioria dos EIM chamados “tratáveis” responde a medidas de reposição do produto (20%) ou da limitação da disponibilidade do substrato (20%). O transplante de medula óssea é utilizado em 3% dos casos; e a terapia de reposição enzimática, em cerca de 1%. A Tabela 5 apresenta algumas formas para tratamento com a doença associada.

Tabela 5 – Estratégias de tratamento para os EIM

Estratégia de tratamento	Exemplo de EIM
Restrição dietética do substrato	Fenilcetonúria, doença do xarope do bordo
Remoção do metabólito tóxico	Uso de carnitina, diálise peritoneal
Reposição do produto deficiente	Uso de biotina na deficiência de biotinidase
Bloqueio na formação do metabólito tóxico	Uso do NTBC na tirosinemia
Estímulo da atividade enzimática deficiente	Uso de piridoxina na homocistinúria
Terapia de reposição enzimática	MPS I, II, IV, VI, VII, doença de Pompe, lipofuscinose
Transplante de órgãos	Fígado na tirosinemia, rins da doença de Fabry
Transplante de medula óssea	Adrenoleucodistrofia, MPS I, MPS II

MPS: Mucopolissacaridose

Além de estratégias específicas para o tratamento das condições genético-metabólicas é necessário:

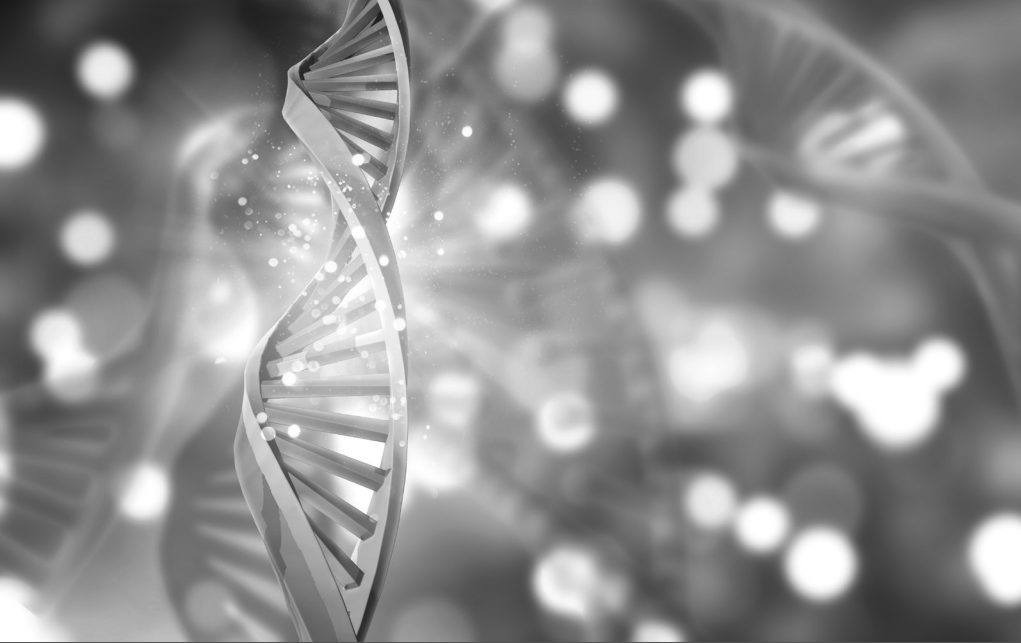
- ♦ acompanhamento com equipe multidisciplinar especializada (avaliação periódica e seguimento);
- ♦ devem se oferecer tratamentos paliativos e para o controle dos sintomas: fisioterapia, terapia ocupacional, orientação nutricional, tratamento da dor, monitoramento de complicações clínicas recorrentes (respiratórias e alimentares) e suporte psicológico aos pacientes e familiares;
- ♦ estar ciente de que é uma doença familiar com possibilidade de ter outros afetados na família ou de apresentar riscos para a prole;
- ♦ o ACONSELHAMENTO GENÉTICO e as possibilidades futuras de DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL.

10. Referência bibliográfica

- ♦ Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics*. 1998;102(6):e69
- ♦ Clarke JTR. A clinical guide to inherited metabolic diseases. Cambridge: Cambridge University Press; 2002.
- ♦ Cleary MA, Green A. Developmental delay: when to suspect and how to investigate for an inborn error of metabolism. *Arch Dis Child*. 2005;90(11):1128-32.
- ♦ De Souza CFM, Vairo F, Poswar F. Erros inatos do metabolismo. In: Xavier R, Dora M, Barros E. *Laboratório na prática clínica consulta rápida*. São Paulo: Artmed; 2016. p. 331-41.
- ♦ Donis K, Anjos da Silva A, Vairo R, De Souza CFM. Genética médica: erros inatos do metabolismo. In: Picon PX, Marostica PJC, organizadores. *Pediatria: consulta rápida*. São Paulo: Artmed; 2017. p. 623-40.
- ♦ Fernandes J. *Inborn metabolic diseases*. Berlin: Springer; 2006.
- ♦ Leonard JV, Morris AAM. Inborn errors of metabolism around time of birth. *Lancet*. 2000;356(9229):583-87.
- ♦ Raghuvveer TS, Garg U, Graf WD. Inborn errors of metabolism in infancy and early childhood: an uptodate. *Am Fam Physician*. 2006;73(11):1981-90.
- ♦ Saudubray JM, Sedel F, Walter JH. Clinical approach to treatable inborn metabolic diseases: an introduction. *J Inherit Metabol Dis*. 2006;29(2-3):261-74.
- ♦ Schwartz ID, Souza CFM, Giugliani R. Tratamento de erros inatos do metabolismo. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(4Supl).
- ♦ Zschocke J, Hoffmann GF. *Vademecum metabolicum: diagnosis and treatment of inborn errors of metabolic*. Online Edition.

Sites sugeridos

- ♦ www.genetests.org
- ♦ www.orpha.net
- ♦ www.ncbi.nlm.nih.gov/omim
- ♦ bvsm.s.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt2829_14_12_2012.html
- ♦ www.ufrgs.br/redempsbrasil
- ♦ www.siem.ufrgs.br



CAPÍTULO 3

**GENÉTICA MÉDICA NA ATENÇÃO BÁSICA
ANOMALIAS CONGÊNITAS**

1. A especialidade de genética médica

A genética médica é a especialidade que trabalha na prevenção, diagnóstico e tratamento das doenças genéticas e defeitos congênitos. O médico geneticista fornece atenção especializada a doenças genéticas e anomalias congênitas, fortemente associadas a deficiências intelectuais e físicas que podem acometer de 5 a 10% dos nascidos vivos. O médico geneticista é responsável por realizar o aconselhamento genético (AG), logo, a avaliação genético-clínica faz parte do processo de AG, cujo objetivo é orientar os pacientes e familiares, fornecendo informações e apoio às famílias em risco, para permitir que compreendam o diagnóstico, o curso provável da doença, as medidas de controle existentes e os riscos de recorrência entre os familiares.

2. Indicações comuns para uma consulta genética

Existem indicações para o encaminhamento de pacientes à consulta genética ou situações que levam as pessoas a buscar atendimento por médico geneticista. Geralmente, os indivíduos que procuram esse tipo de atendimento são pais ou parentes de pessoas com alguma doença genética em potencial ou possuem alguma doença do mesmo gênero. Entre as indicações mais comuns para a consulta genética, estão:

- ♦ paciente com defeito congênito isolado ou múltiplo;
- ♦ paciente com síndromes dismórficas;
- ♦ deficiência intelectual isolada ou não;
- ♦ problemas de crescimento e desenvolvimento puberal;
- ♦ distúrbios de diferenciação sexual/genitália ambígua;

- ♦ doenças metabólicas (Erros Inatos do Metabolismo);
- ♦ infertilidade conjugal;
- ♦ casal, ou genitores do casal, com histórico de abortamentos de repetição ou natimortos;
- ♦ diagnóstico pré-natal de anomalias congênitas;
- ♦ história de exposição a teratógenos durante a gravidez (agentes químicos, físicos ou biológicos que possam oferecer risco para o desenvolvimento do embrião ou feto);
- ♦ casal em que pelo menos um dos cônjuges é portador de uma doença genética ou de um gene mutado que possa causar uma doença genética;
- ♦ casal com grande receio de gerar criança malformada, com deficiência intelectual ou com cromossomopatia;
- ♦ orientação reprodutiva para casais consanguíneos;
- ♦ filho anterior com anomalia genética múltipla ou isolada, ou deficiência mental;
- ♦ história familiar de doença hereditária ou genética;
- ♦ anomalia ou doença genética recém-diagnosticada;
- ♦ antes da realização de testes genéticos e após o recebimento dos seus resultados;
- ♦ como seguimento para um resultado positivo de triagem neonatal ou teste de rastreamento de heterozigoto;
- ♦ síndromes de câncer hereditário.

3. Defeitos congênitos, doenças genéticas e doenças hereditárias

É fundamental diferenciar os conceitos de doenças genéticas, doenças hereditárias e defeitos congênitos.

Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (Opas), os **defeitos congênitos** referem-se a “Toda anomalia funcional ou estrutural do desenvolvimento do feto decorrente de fator originado antes do nascimento, mesmo quando o defeito não for aparente no recém-nascido e só manifestar-se mais tarde”. Tratam-se de alterações morfológicas ou funcionais, presentes ao nascimento, de causa genética e/ou ambiental, pré ou pós-concepcional, presentes em cerca de 3% dos nascimentos. Atualmente, os defeitos congênitos são considerados a 2ª maior causa de mortalidade infantil no Brasil. Por outro lado, as **doenças genéticas** são causadas por uma ou mais anormalidades no genoma de um indivíduo (a nível cromossômico ou gênico) que podem ter sido resultados de mutações novas ou transmitidas de forma hereditária de um ou ambos os genitores. Logo, nem todo defeito congênito encaixa-se no conceito de doenças genéticas, podendo ter causas ambientais. As doenças genéticas que são transmitidas dos genitores para a sua prole são consideradas **doenças hereditárias**.

4. Etapas do aconselhamento genético

A consulta médica constitui ato indispensável para o AG, pois é neste momento que será elucidado o diagnóstico e determinado o prognóstico clínico e reprodutivo dos pacientes e suas famílias com doenças genéticas ou de susceptibilidade geneticamente determinada. O médico é o indivíduo responsável pelo diagnóstico, pois este detém o conhecimento da propedêutica genético-clínica. Os princípios da propedêutica, a anamnese

completa e o exame físico detalhado são os métodos mais eficazes para alcançar o diagnóstico. As etapas da consulta genética são as seguintes:

♦ **História pessoal**

Em relação aos defeitos congênitos, é fundamental iniciar a anamnese considerando os **antecedentes gestacionais**, como: idade materna e paterna no momento do parto; número de gestações, partos e abortos; realização do acompanhamento pré-natal; realização de sorologias; achados ultrassonográficos; movimentos fetais; doenças maternas crônicas e agudas; intercorrências; exposição a teratógenos.

Os **antecedentes perinatais** devem ser detalhados, com informações sobre o tipo de parto, idade gestacional, apresentação fetal, dados antropométricos ao nascimento, índice de Apgar, intercorrências como internamentos, necessidade de oxigenoterapia, convulsões, hipoglicemia, alterações no choro, no odor do suor e urina, etc.

Entre os antecedentes médicos, é indispensável detalhar os marcos do desenvolvimento neuropsicomotor, início da dentição, idade de fechamento de fontanelas, história de regressão, desenvolvimento puberal, presença de fraturas ou luxações, desempenho escolar, história de internamentos, cirurgias, uso de medicamentos e alergias.

♦ **História familiar**

A **história familiar** deve ser colhida com detalhes por meio da construção do heredograma de pelo menos três gerações, contendo informações como a idade dos familiares, história de consanguinidade e casos semelhantes na família.

♦ Exame físico

O exame físico deve incluir informações descritivas e quantitativas sobre as características físicas da criança. Embora algumas medidas de crescimento sejam rotineiras, muitas medições utilizadas na consulta genética não fazem parte do exame físico habitual (por exemplo, tamanho das fendas palpebrais, comprimento das orelhas, distâncias intercantais oculares, envergadura, tamanho das mãos, etc. Variações físicas importantes na face, mãos, pés, bem como outras estruturas anatômicas, podem ser sugestivas de síndromes genéticas conhecidas. Deve ser realizado um exame físico geral e segmentar associado a particularidades de dados antropométricos detalhados de diversos segmentos do corpo, proporções e descrição de dismorfias. Nessa descrição, é importante conhecer os seguintes conceitos sobre anomalias maiores e menores:

– Anomalias congênicas menores: “Anomalias sem consequências médicas, sociais ou estéticas importantes”. São variantes morfogenéticas que ajudam o diagnóstico num quadro sindrômico e têm frequência alta na população: presença de 1 anomalia = 15% da população. São importantes para investigar anomalias maiores escondidas.

– Anomalias congênicas maiores: “Anomalias com consequências médicas, sociais ou estéticas importantes”. Não são variações normais da população. Apresentam frequência de 2-3% por nativos. Têm origem mais precoce no desenvolvimento.

♦ Elaboração da hipótese diagnóstica

O estabelecimento do diagnóstico etiológico das doenças genéticas é essencial para a previsão do prognóstico do paciente

e das opções terapêuticas, detecção de anormalidades ocultas e determinação do risco de recorrência e AG dos demais familiares. A elaboração da hipótese diagnóstica se baseará na detecção do tipo de anomalia e do mecanismo patogênético envolvido.

5. Tipos de anomalias

- ♦ **MALFORMAÇÕES:** defeito morfológico de um órgão, parte dele ou parte maior do corpo, resultando de um processo de desenvolvimento intrinsecamente anormal.
- ♦ **DEFORMIDADES:** forma ou posição anormal de parte do corpo causada por forças mecânicas, não disruptivas.
- ♦ **DISRUPÇÕES:** defeito morfológico de um órgão, parte de um órgão ou região maior do corpo resultando de uma ruptura ou interferência, com o desenvolvimento originariamente normal.

6. Mecanismos patogênicos e termos de vinculação associados

- ♦ **SÍNDROME:** padrão de anomalias múltiplas supostamente relacionadas patogenticamente. As síndromes apresentam etiologia variável, podendo ter causas cromossômicas detectáveis ao cariótipo (exemplo: trissomias dos cromossomos 21, 18 e 13; monossomia do X ou síndrome de Turner) ou não detectáveis, no caso das síndromes de microdeleções e microduplicações (exemplo: síndrome de Williams), ou podem ter causas gênicas (exemplo: síndrome de Apert, acondroplasia etc.).
- ♦ **SEQUÊNCIA:** padrão de anomalias múltiplas derivadas de uma anomalia ou fatores mecânicos presumivelmente anteriores e causadores. Exemplo: sequência de Potter.

♦ ASSOCIAÇÃO: ocorrência concomitante de dois ou mais achados de forma não aleatória, cuja ligação entre as anormalidades não é consistente para justificar a definição de síndrome ou sequência. Exemplo: Associação VACTER.

O diagnóstico é indispensável para o planejamento de medidas de seguimento, tratamento ou prevenção das doenças genéticas. O manejo do quadro clínico será realizado por meio de um tratamento especializado multidisciplinar, em que serão determinadas quais as melhores medidas antecipatórias de saúde/seguimento e orientações para grupos de apoio.

A determinação dos riscos de recorrência para a futura prole do casal auxiliará nas suas decisões reprodutivas, e será explicitada a existência das possíveis medidas para evitar recorrência da doença. As estratégias de prevenção podem ser primárias (pré-concepcional), secundárias (pré-natal) ou terciárias (neonatal por meio do teste do pezinho, por exemplo). Entretanto, tais orientações em relação às decisões reprodutivas devem seguir as premissas fundamentais no AG.

7. Premissas fundamentais no aconselhamento genético

O AG, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), é o processo pelo qual os conhecimentos sobre os aspectos genéticos das doenças são partilhados por profissionais treinados com aqueles que têm um risco acrescido de ter um distúrbio hereditário ou de transferi-lo para a sua prole.

Deve-se esclarecer as informações sobre a doença ao paciente e/ou à sua família e estimulá-los a participar do processo. A escolha dos exames complementares deve ser justificada, e sua função na investigação da hipótese diagnóstica deve ser esclarecida

juntamente com o significado e alcance dos resultados. Todo o processo segue o modelo do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Assim, com a hipótese diagnóstica aventada (sendo esta definitiva ou não), inicia-se o esclarecimento para os familiares e pacientes sobre os recursos terapêuticos (quando disponíveis) e sobre as possibilidades de prevenção primária, secundária ou terciária.

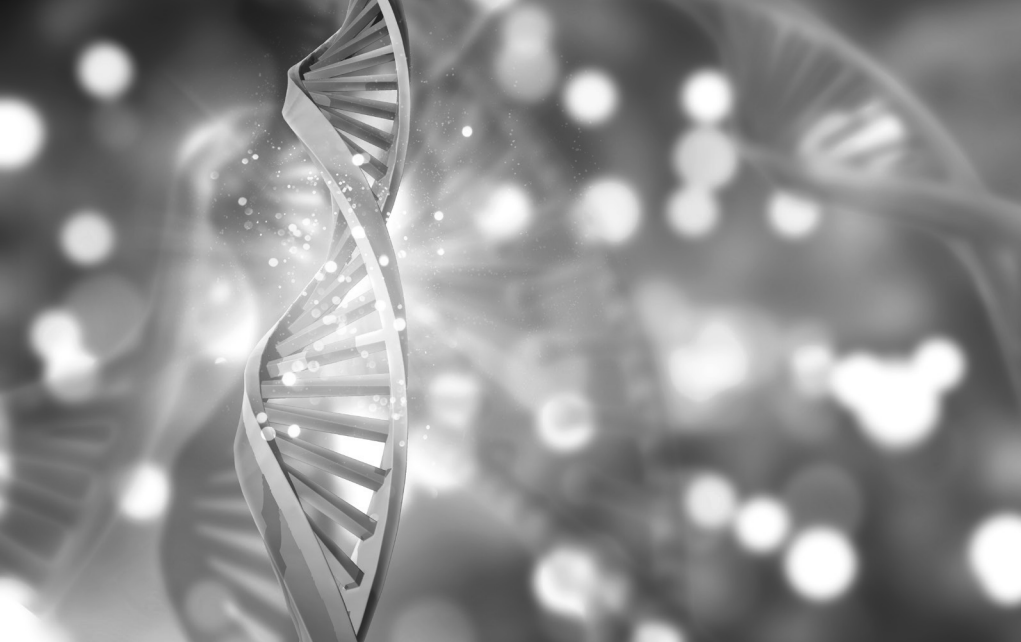
Premissas fundamentais do AG:

- ♦ utilização voluntária dos serviços;
- ♦ tomada de decisão informada;
- ♦ aconselhamento não diretivo;
- ♦ proteção à privacidade e confidencialidade da informação genética;
- ♦ atenção aos aspectos psicossociais e afetivos relacionados ao impacto e manejo da informação genética;

Deve-se chamar atenção para a importância da equipe multidisciplinar no processo do AG: o AG, como um ato médico complexo, exige uma abordagem multiprofissional e interdisciplinar. Os profissionais envolvidos no processo devem ter recebido formação em genética médica básica e treinamento nos procedimentos e intervenções associados. É muito importante o apoio psicossocial, fundamental para garantir que os pacientes e famílias tenham melhor compreensão sobre o processo, otimizando a aderência necessária.

Referência bibliográfica

- Carakushansky G. Doenças genéticas em pediatria. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.
- Jones LK. Smith: padrões reconhecíveis de malformações congênitas, 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007.
- Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ. Genética médica. 4ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.
- Leite JCL, Comunello LN, Giugliani R. Tópicos em defeitos congênitos. Porto Alegre: Editora da Universidade/UFRGS; 2002.
- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard, HF. Thompson & Thompson: genética médica. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.



CAPÍTULO 4

**GENÉTICA MÉDICA NA ATENÇÃO BÁSICA
DOENÇAS DE INÍCIO TARDIO**

1. Doenças genéticas de início tardio

Indivíduos com doenças genéticas de início tardio têm necessidades de saúde que demandam atendimento em diferentes níveis de complexidade, mas em geral buscam o atendimento inicial na atenção básica. O diagnóstico deste grupo de condições pode ser difícil e demorado, o que acarreta em perambulação por serviços de saúde, exposição a tratamentos inadequados e a procedimentos invasivos desnecessários.

A presente cartilha apresentará uma introdução sobre as condições genéticas de manifestação tardia contempladas na portaria GM/MS nº 199, de 30/01/2014 (que regulamenta as diretrizes para o cuidado às pessoas com doenças raras na rede de atenção à saúde), em sua maioria neurológicas, e com isso serão revisadas as principais classificações das doenças neurogenéticas de início tardio. Serão apresentados os aspectos clínicos e a classificação de condições envolvendo diferentes topografias (ou localizações) do sistema nervoso, com o objetivo de propiciar noções ao profissional de saúde sobre quando suspeitar delas e sugerir fontes onde possam ser buscadas informações adicionais.

♦ Conceitos iniciais

Como já dito, focaremos condições genéticas e monogênicas de início tardio. Entretanto, existem numerosas condições complexas ou multifatoriais que manifestam tardiamente na vida e sofrem influência de fatores genéticos. Dessa forma, é importante definir o que são condições monogênicas e o que são condições multifatoriais.

Quando mencionamos doenças monogênicas a partir desse ponto, nos referimos a condições em que mutações em únicos genes (de acordo com o padrão de herança: em 2 alelos se for autossômica recessiva, em 1 alelo se for autossômica dominante,

etc.) serão suficientes para desencadear uma cascata patogênica que levará à apresentação do quadro clínico em algum momento da vida.

Incluímos aqui, portanto, condições monogênicas de elevada penetrância (em que quase a totalidade dos indivíduos com a mutação desenvolverá a doença). Já as doenças poligênicas, complexas ou multifatoriais, serão as mais frequentemente encontradas na medicina. Sob esse título, poderíamos colocar quase todas as doenças não traumáticas (hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, etc.) ou infecciosas.

Aspectos epidemiológicos

Cerca de 90% das condições monogênicas iniciam na infância, afetando 1 em cada 300 neonatos, e são responsáveis por cerca de 7% das hospitalizações pediátricas em países desenvolvidos. Apenas ao redor de 10% das condições monogênicas iniciam após a puberdade, e 1% na vida adulta, após o período reprodutivo. Com base nestes números, ficamos com a impressão de que a maioria das condições genéticas ocorre na infância, o que de fato está bem estabelecido. Entretanto, apesar de haver um menor número de condições monogênicas de início tardio, estas serão mais prevalentes na população geral, e muitas delas, por terem um padrão de herança autossômico dominante e afetar um grande número de indivíduos por família, representam um impacto social, familiar e pessoal muito maior do que seria esperado se apenas considerarmos o número total dessas condições.

Como exemplo de condições monogênicas de início tardio com prevalência relativamente alta, podemos citar a síndrome de câncer de mama e ovário hereditário (HBOC, da sigla em inglês) relacionada aos genes BRCA1/BRCA2. Estudos em diferentes populações estimam que entre 1:400 a 1:1000 indivíduos apresentam mutações patogênicas em 1 destes genes. Essa

condição leva a um risco aumentado de câncer de mama (inclusive em homens), câncer de ovário, e um risco menor de outros tipos de câncer, como de próstata, pâncreas e melanoma. A penetrância da HBOC é alta, mas incompleta, ou seja, nem todo indivíduo que tiver a mutação patogênica em um desses genes irá desenvolver um desses tumores ao longo da vida, mas o risco chega a 87% para câncer de mama (BRCA1), 63% para câncer de ovário (BRCA1), 20% para câncer de próstata (BRCA2) e 7% para câncer de pâncreas (BRCA2).

A doença policística renal autossômica dominante é outro exemplo de condição de início tardio com prevalência relativamente alta. A frequência de indivíduos que apresentam mutações patogênicas nos genes relacionados a essa condição é estimada entre 1:400 a 1:1000. Essa doença é caracterizada predominantemente por cistos renais bilaterais, mas também por cistos em outros órgãos, como fígado, pâncreas e membrana aracnoide. A manifestação clínica resultante será de hipertensão arterial, dor e insuficiência renal. Aproximadamente metade dos indivíduos com essa condição necessitará de hemodiálise aos 60 anos. Também podemos citar como exemplo a cardiomiopatia amiloidótica familiar, em que a mutação Val122Ile no gene TTR, que codifica a proteína transtirretina, está presente em 3 a 3,9% dos afro-americanos nos Estados Unidos e em 5% de populações da África Ocidental, sendo que a maioria destes indivíduos desenvolverá amiloidose cardíaca (insuficiência cardíaca restritiva) de início tardio e as diferentes formas de miocardiopatia hipertrófica. A frequência de miocardiopatia hipertrófica sem causa determinada é de 1:500 indivíduos, e em 40% destes serão encontradas mutações em genes que codificam subunidades da miosina, como os genes MYH7 e MYBPC3.

Todas as condições citadas não entram na definição de doença rara descrita na Portaria GM/MS nº 199, de 30/01/2014, de doenças que afetam menos de 1 em cada 1.500 indivíduos,

e dessa forma elas não serão abordadas neste material de maneira mais detalhada. Contudo, servem como exemplo da importância epidemiológica e do impacto que doenças genéticas monogênicas de início tardio têm nos indivíduos, famílias e na sociedade. Considerando o foco em doenças raras, as principais condições de manifestação tardia contempladas na referida portaria são condições com predomínio de manifestações neurológicas que, portanto, fazem parte da neurogenética clínica. Obviamente existem outras condições raras e de início tardio com etiologia genética que podem ter manifestações principais nos mais diferentes tecidos, como pele, olhos e retina, rins, coração, fígado, entre outros. Contudo, como muitas dessas condições têm sobreposição com outros grupos dentro do eixo 1 da portaria, como os erros inatos do metabolismo (ex.: doenças de depósito de metais, como doença de Wilson, hemocromatose hereditária e as porfirias agudas e cutâneas), essas condições não serão abordadas em detalhe nesta cartilha.

Bibliografia básica sugerida

Harris PC, Torres VE. Polycystic kidney disease, autosomal dominant. 2002 Jan 10 [updated 2015 Jun 11]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle: University of Washington; 1993-2017. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1246/

Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson genética médica. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.

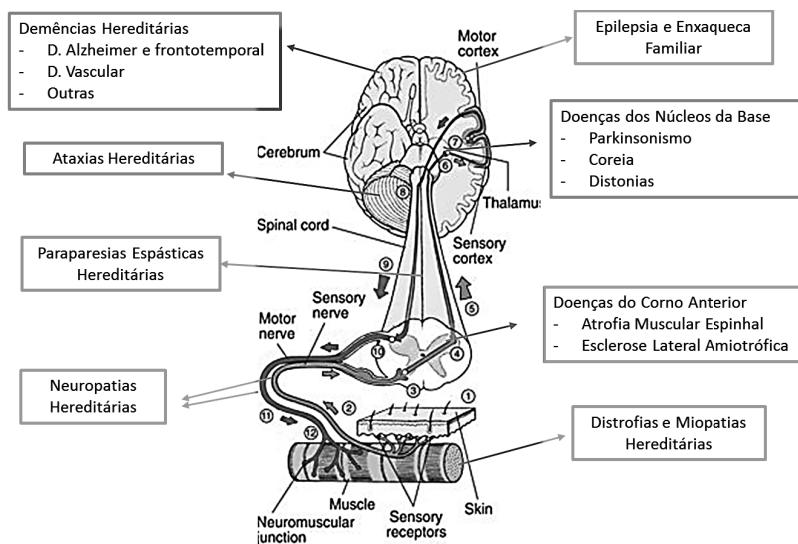
Petrucci N, Daly MB, Pal T. BRCA1- and BRCA2-Associated hereditary breast and ovarian cancer. 1998 Sep 4 [updated 2016 Dec 15]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle: University of Washington; 1993-2017. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/

Sekijima Y, Yoshida K, Tokuda T, et al. Familial transthyretin amyloidosis. 2001 Nov 5 [updated 2012 Jan 26]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle: University of Washington; 1993-2017. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1194/

2. Como classificar as doenças genéticas neurológicas de início tardio?

A classificação mais prática das doenças neurogenéticas exige conhecimentos básicos de neurologia e segue os diferentes diagnósticos sindrômicos e topográficos. A figura a seguir tenta simplificar um pouco essa classificação, chamando de “distrofias musculares” ou “miopatias hereditárias” as doenças genéticas que afetam como topografia principal os músculos; de “neuropatia hereditária” as condições que afetam os nervos periféricos, e assim por diante. O maior desafio aqui é realizar uma coleta adequada do histórico e exame físico, e solicitar em alguns casos exames complementares, como a eletroneuromiografia para o adequado diagnóstico topográfico e, com isso, a adequada classificação e suspeita. Cada um desses grupos de condições será abordado em mais detalhes nas próximas seções.

Figura 1 – Classificação esquematizada das principais condições neurogenéticas de acordo com o diagnóstico topográfico



Qual o papel da atenção básica nesse contexto?

A maioria ou todas as condições abrangidas neste documento são de diagnóstico complexo. Por isso necessitam de encaminhamento para atenção especializada em nível secundário ou terciário. Entretanto, o profissional na atenção básica, ao fazer a correta suspeita, poderá:

- Direcionar o encaminhamento efetivo, no tempo devido!
- Evitar encaminhamentos desnecessários.

De acordo com a Portaria GM/MS nº 199, de 30/01/2014, exames específicos confirmatórios poderão ser solicitados apenas em serviços de atenção especializada ou de referência em doenças raras. Contudo, esses pacientes, após

o diagnóstico definitivo na alta complexidade, irão em sua maioria retornar às unidades básicas de saúde ou estarão simultaneamente na atenção básica e na alta complexidade; podendo o médico da atenção básica realizar ação similar a que presta para pacientes com múltiplas comorbidades, atendidos em diferentes níveis de atenção, gerenciando o cuidado e prestando cuidado conjunto. Além disso, muitos desses pacientes necessitarão de atenção domiciliar, a qual, segundo a Portaria GM/MS nº 963, de 27/05/2013, é prestada pela atenção básica.

Quando suspeitar de uma condição neurogenética de início tardio?

Talvez aqui a pergunta principal seja: como suspeitar de uma condição neurogenética de início tardio? Para isso o clínico deve ter noções sobre a apresentação clínica dessas condições. Ele deverá recordar que em geral as condições neurogenéticas de início tardio são **degenerativas** e têm curso **lentamente progressivo**. É importante saber realizar provas sumárias do exame neurológico para adequada suspeição do diagnóstico topográfico, e com isso realizar a adequada classificação das condições. Além disso, será importante a coleta do histórico familiar incluindo pelo menos três gerações.

A recorrência de quadros semelhantes e pouco usuais na mesma família será uma importante pista para a suspeita de uma condição de etiologia genética. Entretanto a ausência de recorrência não excluirá esta suspeita. O histórico familiar de quadros de doenças comuns, como cefaleia, hipertensão arterial, diabetes melito e demência de início tardio, é muito frequente na população geral, por isso não se deve encaminhar o paciente à avaliação genética no primeiro momento. Ao coletar o histórico, atente para casamentos entre indivíduos da mesma família, o que chamamos de “consanguinidade”, e para a idade de falecimento dos pais – talvez tenham falecido antes da idade prevista de manifestar a doença, e dessa forma o histórico familiar pode ter permanecido oculto.

Outra situação que devemos ter em mente é a paternidade duvidosa, a qual também pode ocultar o histórico familiar, uma vez que a condição pode ter sido transmitida pelo pai biológico. A paternidade duvidosa não é de interesse médico por si só, e sua busca pode gerar conflitos familiares. Devemos ter em mente a possibilidade de paternidade duvidosa e, caso haja posterior confirmação de uma condição genética em que este cenário seja possível, o assunto deverá ser abordado de forma extremamente cuidadosa e sob as condições propícias. Outra pista no histórico é o início precoce de condições que geralmente começam mais tarde na vida, como a doença de Alzheimer antes dos 60 anos ou a doença de Parkinson antes dos 45. Ver Figura 2.

Figura 2 – Quando suspeitar de uma condição neurogenética de início tardio?



Consulta médica na atenção básica

A consulta médica inicial será similar às consultas comuns de atenção à saúde, mas ao longo da anamnese e exame físico inicial ficará clara a necessidade de avaliações mais complexas. Sabemos que há limite de tempo para atendimentos, e uma adequada avaliação das condições abordadas nesta cartilha pode ser extensa demais para uma única consulta. Dessa forma, o clínico pode fazer uma consulta inicial onde elaborará a suspeita preliminar de uma dessas condições e agendar um retorno com tempo adicional para anamnese e/ou exame físico mais detalhado.

Anamnese: conforme já descrito nas seções anteriores, será fundamental a descrição detalhada do histórico da doença atual. Em geral as condições genéticas de início tardio apresentam início insidioso (frequentemente não é possível estabelecer o início exato) e curso lentamente progressivo. Atente para o histórico familiar, conforme já descrito. Também revise antecedentes perinatais e de desenvolvimento na infância de acordo com o contexto.

Exame físico: deve ser realizado o exame geral completo e com especial atenção ao exame neurológico. A seguir faremos a breve descrição de um modelo sumário de exame neurológico. Caso haja interesse, sugerimos ao leitor buscar livros específicos sobre semiologia neurológica para maior detalhamento. Para o leitor com experiência em exame neurológico, esta seção é facultativa, podendo passar diretamente para a próxima seção.

- Funções cognitivas: fazer perguntas de orientação temporal (dia do mês, dia da semana, mês, estação do ano e ano) e espacial (rua, andar, cidade, estado, país), avaliando a atenção e a memória recente (repetir 3 palavras: “pente”, “rua” e “azul”, e evocá-las após cerca de 3 minutos).
- Equilíbrio estático: testar de olhos abertos e fechados.

Figura 3 – Equilíbrio estático de olhos fechados. (Jardim. Ataxias: diagnóstico e terapia aplicada. Disponível em: bit.ly/2AnCJTU)



– Equilíbrio dinâmico: avaliar a marcha espontânea em provas deficitárias (na ponta dos pés, sobre os calcanhares).

Figura 4 – Exemplo de marcha com base alargada, sugerindo alteração em coordenação motora (ataxia de marcha). (Jardim. Ataxias: diagnóstico e terapia aplicada. Disponível em: bit.ly/2AnCJTU)



– Coordenação de membros: fazer a prova dedo-nariz (metria) e o teste de movimentos alternados de mãos (diadococinesia).

Figura 5 – Prova dedo-nariz. (Jardim. Ataxias: diagnóstico e terapia aplicada. Disponível em: bit.ly/2AnCJTU)

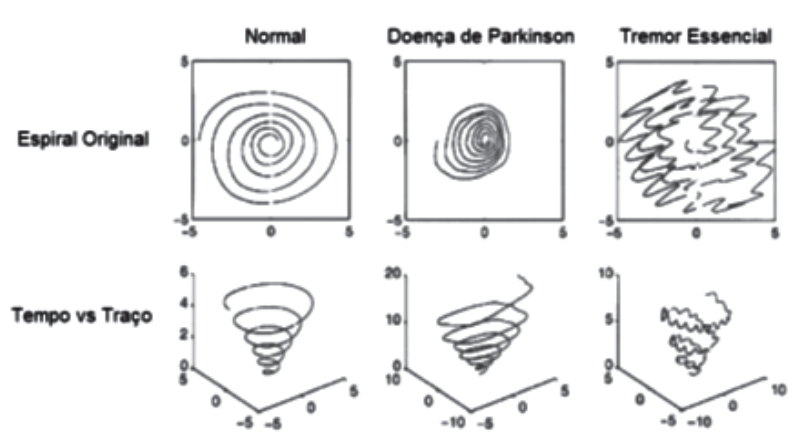


Figura 6 – Teste de movimentos alternados de mãos ou diadococinesia. (Jardim. Ataxias: diagnóstico e terapia aplicada. Disponível em: bit.ly/2AnCJTU)



– Avaliar se há movimentos anormais, como tremores, balanceios ou posturas anormais. Avaliar se a alteração é involuntária, se melhora ou piora no repouso, se melhora ou piora com posturas, se melhora ou piora com a ação e se há outros desencadeantes ou fatores de alívio.

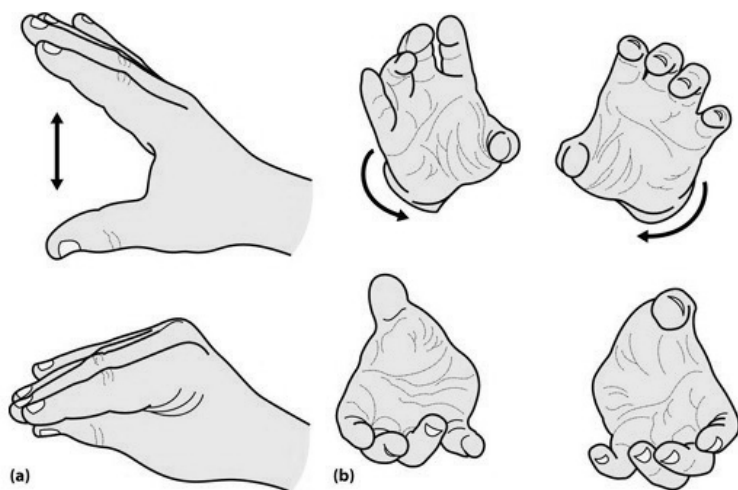
Figura 7 – Espiral de Arquimedes.



Esta figura mostra a espiral de Arquimedes, uma forma de avaliar o tremor de ação, sendo mais evidente a alteração no quadro de tremor essencial, que classicamente envolve ação e postura, do que na doença de Parkinson. Entretanto, a espiral é desenhada de forma claramente lenta na doença de Parkinson, além de haver tendência à micrografia (adaptado de Hess CW, Pullman SL. Tremor: clinical phenomenology and assessment techniques. Tremor Other Hyperkinet Mov. 2012;2).

– Avaliar a velocidade dos movimentos, pesquisando se há bradicinesia (lentificação), ao pedir para o paciente abrir e fechar rapidamente os dedos em movimento de pinça, fazer movimento alternado de pronação e supinação do antebraço em posição de braços estendidos (Figura 8), e abrir e fechar as mãos e bater os pés rapidamente no chão. A bradicinesia corporal também pode ser observada durante a avaliação da marcha.

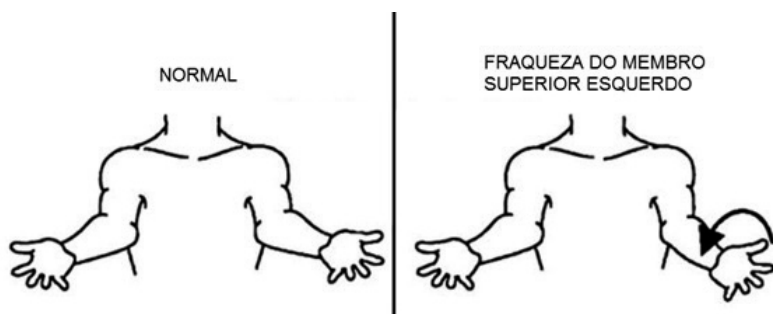
Figura 8 – Testes para bradicinesia



(a) Peça ao paciente tocar rapidamente o 1º e o 2º dedo das mãos repetidamente e observe a velocidade e amplitude do movimento; e (b) peça para o paciente torcer a mão como se estivesse polindo a maçaneta de uma porta (ou peça movimentos alternados de pronação/supinação do antebraço com as mãos espalmadas).

– Força muscular: avalie as chamadas “provas deficitárias de braços estendidos” e “manobra de Mingazzini” para os membros inferiores. Caso haja alteração nestas provas ou queixa relacionada na anamnese, faça uma avaliação detalhada da força contra a resistência do examinador, tentando identificar quais grupos estão mais fracos (distais ou proximais) e se há simetria ou não do quadro.

Figura 9 – Manobra de braços estendidos



Os braços devem permanecer estendidos por no mínimo 10 segundos na altura dos ombros. A imagem à direita mostra pronação do antebraço esquerdo, possivelmente relacionada à lesão cerebral contralateral (lembre-se que a via motora primária é cruzada!) (fonte: adaptada de imagem do site: bit.ly/2mPerMb).

Figura 10 – Manobra de Mingazzini



As coxas devem estar dispostas verticalmente e fletidas sobre a bacia, em ângulo de 90°; pernas também fletidas sobre as coxas em ângulo reto. Normalmente, o indivíduo mantém essa posição sem dificuldade, por vários segundos (fonte: www.youtube.com/watch?v=IQ5799LG_Qw).

– Tônus: buscar se há hipertonia (ou rigidez muscular) ou flacidez. A hipertonia para a extensão do braço e flexão das pernas é chamada de “espástica” (indica alteração na via piramidal, motora primária), já a hipertonia tanto para extensão quanto para flexão é chamada de “rigidez cérea” (indica alteração na via extrapiramidal) e pode acompanhar o fenômeno de roda denteada.

– Trofismo: há atrofia ou hipertrofia de algum músculo ou grupo muscular específico?

Figura 11 – (Da esquerda para a direita): atrofia da musculatura distal dos membros inferiores; atrofia de língua e atrofia da região interóssea das mãos (fonte: arquivo pessoal e Amato & Russel. Neuromuscular Disorders; 2008)



– Reflexos miotáticos fásicos e cutâneos: pesquise pelo menos os reflexos bicipital, patelar e aquileu. Classificá-los em ausente (0/4), diminuído (+/4), presente e normal (++/4), aumentado (com aumento de área do reflexo, +++/4) e com clônus (++++/4). Pesquise o reflexo cutâneo-plantar que, quando ocorre em extensão, é chamado “sinal de Babinski”.

– Anormalidades sensitivas: teste pelo menos a sensibilidade tátil-algésica com uma agulha romba. Pesquise a extremidade dos pés inicialmente e faça 10 tentativas em que aleatoriamente se coloca a ponta ou a base da agulha. Caso a sensibilidade nos pés esteja normal (até 2 erros em 10), é pouco provável que haja alterações em outras porções, exceto se a queixa for localizada.

– Nervos cranianos: pesquise alterações nas funções dos nervos cranianos, mas dê especial atenção para os movimentos oculares. Além de buscar parestias na musculatura ocular extrínseca, preste atenção em como é realizado o acompanhamento do olhar (se interrompido ou suave) e os movimentos oculares rápidos (chamados de “sacadas”) tanto do olhar vertical quanto horizontal.

Síntese e interpretação do exame neurológico

O raciocínio diagnóstico do que foi obtido a partir do histórico e exame físico neurológico deve ser aplicado inicialmente no diagnóstico sindrômico, tentando classificar as informações nas síndromes neurológicas principais em síndromes motoras (piramidais, extrapiramidais, periférica), sensitivas, cognitivas, etc.

Como exemplo desse processo, vamos considerar a avaliação de um paciente do sexo masculino de meia-idade com histórico de perda de força progressiva nos membros inferiores nos últimos 10 anos, em cujo exame físico encontramos sinais de fraqueza simétrica localizada nos membros inferiores, associada à hipertonia, com dificuldade para flexionar as pernas (espástica), reflexos miotáticos fásicos, com aumento de área e clônus do reflexo aquileu, além da presença do sinal de Babinski bilateralmente. Claramente estamos diante de um paciente com síndrome motora, mas será a presença de sinais piramidais adicionais à fraqueza (espasticidade, hiper-reflexia e sinal de Babinski) que farão com que classifiquemos os achados como decorrentes de uma síndrome motora piramidal.

Uma síndrome motora decorrente tanto de uma lesão de nervos periféricos quanto do músculo também poderia causar uma queixa parecida de fraqueza. Contudo, tanto uma lesão do músculo quanto do nervo periférico iria atrapalhar ou interromper o arco reflexo que gera os reflexos miotáticos fásicos, e dessa forma o paciente teria hipo ou arreflexia e uma

diminuição e não aumento do tono muscular, o que não é o caso do nosso paciente. Após classificarmos os sintomas como uma síndrome motora piramidal, seguimos adiante com o raciocínio para tentar localizar a lesão na via piramidal. O envolvimento predominante dos membros inferiores e simétricos nos fará pensar que a topografia da lesão deve estar em nível medular, abaixo da região cervical, uma vez que o envolvimento cervical (ou acima deste nível) na maioria das vezes também acarreta em manifestações similares nos membros superiores.

Agora vamos considerar que este paciente relatava histórico familiar de quadros semelhantes: seu pai também foi acometido por condição semelhante, assim como irmãos e irmãs do pai e sua avó paterna. Neste momento nos daríamos conta de que se trata de um paciente com doença neurológica de início tardio familiar, com provável herança autossômica dominante (há um padrão vertical de várias gerações e transmissão entre homens, o que não poderia ocorrer em uma doença de herança ligada ao X). Como já classificamos a condição em uma síndrome piramidal de acometimento medular ao retornarmos à Figura 1, veremos que o grupo mais provável de condições relacionadas a essa topografia será o de uma paraparesia espástica familiar, ou seja, de uma condição que gera fraqueza e espasticidade nos membros inferiores como achados principais de herança autossômica dominante.

Grupos de condições neurogenéticas mais frequentes

Após as considerações anteriores sobre o exame neurológico e o adequado raciocínio diagnóstico para uma correta interpretação dos achados obtidos no histórico e exame físico e, com isso, realizar a suspeita diagnóstica, nesta seção iremos descrever os grupos de condições neurogenéticas mais frequentes. Com esta abordagem, objetivamos que o clínico conheça um pouco mais sobre essas doenças e adquira subsídios iniciais para classificá-

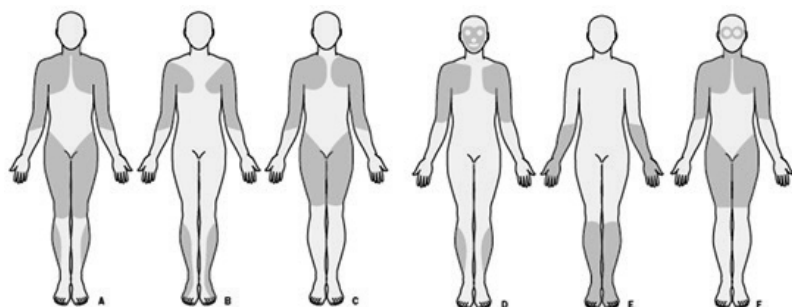
-las adequadamente. Seguiremos a ordem do diagnóstico topográfico (Figura 1), iniciando com alterações mais distais do sistema nervoso (que afetam o músculo) até chegarmos a condições que afetam o córtex cerebral.

Alertamos que a próxima seção é extensa, mas pode ser lida diretamente no subitem de interesse do leitor, o qual poderá relacionar o problema específico do indivíduo em avaliação. Entretanto, a leitura completa da seção proporcionará uma visão geral dessas condições, o que seria perdido com uma leitura segmentar.

Distrofias/miopatias hereditárias

Distrofias musculares (DM) são um grupo de doenças genéticas heterogêneas que compartilham achados distróficos (fibrose, variabilidade no tamanho das fibras musculares e internalização dos núcleos celulares) na análise patológica do tecido muscular. Já as miopatias podem ser de causa hereditária ou adquirida, sendo o curso clínico arrastado ou congênito e o histórico familiar fundamentais para a distinção entre estas etiologias. As distrofias/miopatias hereditárias são causadas por mutações em proteínas localizadas em diferentes estruturas do miócito, causando disfunção ou morte celular. Conseqüentemente, os grupos musculares que necessitam de mais fibras (força!) para exercer sua ação sofrerão mais, levando a um padrão de fraqueza predominantemente proximal, na maioria dos casos nos membros inferiores. Em formas específicas, também pode haver envolvimento da musculatura facial, cardíaca e respiratória. Com base na distribuição do predomínio da fraqueza muscular, há 6 formas principais de apresentação das DM (Figura 12).

Figura 12 – Padrões de envolvimento muscular nas DM



As áreas em cinza representam os grupos musculares onde a fraqueza é predominante. Os padrões são: a) distrofia muscular de Duchenne/Becker, associada à hipertrofia de panturrilhas; b) distrofia de Emery-Dreifuss, associada a contraturas articulares proeminentes; c) distrofias de cintura e congênicas; d) distrofia fásquio-escápulo-umeral; e) miopatias distais (as doenças musculares raramente se apresentam com fraqueza distal; este grupo é uma exceção!); f) distrofia óculo-faríngea, em que o predomínio é ocular (com ptose palpebral) e faríngeo com disfagia para sólidos; a fraqueza de cinturas será tardia. Adaptado de: Mercuri E, Muntoni F. Muscular dystrophies. Lancet. 2013 Mar 9;381(9869):845-60.

Exame físico direcionado: há fraqueza muscular proximal com predomínio nos membros inferiores? Há envolvimento facial? Há atrofia ou hipertrofia localizada? Os reflexos são diminuídos ou abolidos nos grupos mais envolvidos? Há ausência de alterações de sensibilidade?

Todos esses achados podem fazer parte dos diferentes tipos de distrofias/miopatias hereditárias, que costumam se apresentar como síndromes motoras puras (ou seja, sem envolvimento concomitante sensitivo).

Diagnóstico: o diagnóstico será inicialmente baseado no histórico e exame físico sugestivo. A idade de início dos sintomas e os padrões de herança são variáveis, sendo a elevação de creatina kinase (CK) – uma enzima muscular – uma importante pista diagnóstica nos casos de DM. Lembre-se que as transaminases também podem estar elevadas em doenças musculares, uma vez que essas enzimas também estão presentes em grande quantidade no tecido muscular. A eletroneuromiografia pode ser de grande auxílio, pois evidencia a presença de potenciais miopáticos. O diagnóstico molecular específico é complexo e foge ao escopo desta cartilha.

Tratamento: o tratamento das distrofias/miopatias hereditárias é multidisciplinar e envolve diferentes especialidades. Todos os pacientes devem estar em programas de reabilitação motora, e a maioria deles, em reabilitação respiratória. A avaliação ortopédica e por fisiatra para manejo e prevenção de contraturas, escoliose e suas complicações é fundamental. Avaliar a capacidade respiratória e a função cardíaca é essencial, uma vez que muitas dessas condições podem levar à insuficiência respiratória ou períodos de hipoxemia, além do risco de insuficiência cardíaca e arritmias. A avaliação do estado nutricional e da capacidade de deglutição também é importante, bem como medidas terapêuticas relacionadas a essas áreas.

O diagnóstico preciso será fundamental para conhecer o prognóstico da condição e oferecer o adequado aconselhamento genético com consequente informação de risco para irmandade, prole e demais familiares. Para a maioria das formas não existe tratamento medicamentoso modificador do curso da doença, exceto para a distrofia muscular de Duchenne, em que o uso de corticosteroides sistêmicos reduzem a progressão e a mortalidade associada a essa condição, e novos medicamentos que atuam em mutações específicas foram recentemente aprovados para uso por agências regulatórias internacionais.

Bibliografia básica sugerida

Araújo APQC, Carvalho AAS, Cavalcanti EBU, et al. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 1: diagnosis, steroid therapy and perspectives. Arq Neuropsiquiatr. 2017 Aug;75(8):104-13.

Mercuri E, Muntoni F. Muscular dystrophies. Lancet. 2013 Mar 9;381(9869):845-60.

3. Neuropatias hereditárias

As neuropatias hereditárias são causadas por mutações em proteínas fundamentais para a manutenção da mielina ou do axônio dos nervos periféricos. Como consequência desse processo, as porções mais distais aos corpos celulares (que se encontram no corno anterior da medula – motora – ou gânglio da raiz dorsal – sensitiva) irão degenerar primeiro, levando a manifestações clínicas de padrão comprimento-dependente. Ou seja, os sintomas em geral iniciarão nos pés, e após um longo período haverá progressão para pernas e mãos, progressivamente ascendentes. As neuropatias hereditárias são mais frequentemente sensitivo-motoras (também chamadas de “doença de Charcot-Marie-Tooth”), mas podem ser apenas sensitivas e autônomas, ou podem ser apenas motoras.

Exame físico direcionado: há fraqueza muscular distal com predomínio nos membros inferiores? Há atrofia da musculatura distal? Os reflexos são diminuídos ou abolidos nos grupos mais envolvidos? Há alterações de sensibilidade? Os pés são *cavus* e os dedos em martelo (Figura 13)?

Todos esses achados podem fazer parte dos diferentes tipos de neuropatia hereditária.

Figura 13 – Deformidades nas neuropatias periféricas hereditárias dos pés



Dedos em martelo (à esquerda) e pés *cavus* (à direita). Cabe ressaltar que esses sinais não são específicos das neuropatias hereditárias.

Diagnóstico: o diagnóstico será inicialmente baseado no histórico e no exame físico sugestivo. A idade de início dos sintomas e os padrões de herança serão variáveis. A eletroneuromiografia será fundamental para confirmar o acometimento de nervos periféricos e demonstrar o tipo de lesão, se é desmielinizante (que altera a velocidade de condução do impulso nervoso) ou axonal (altera a amplitude do impulso nervoso), além de auxiliar na diferenciação de doenças do corno anterior da medula e das raras formas de miopatia com predomínio distal. O diagnóstico molecular específico é complexo e foge ao escopo desta cartilha.

Tratamento: o tratamento das neuropatias periféricas hereditárias é multidisciplinar e envolve diferentes especialidades. Todos os pacientes devem estar em programas de reabilitação motora. A avaliação por fisiatra para um plano de reabilitação com avaliação da necessidade do uso de órteses será fundamental, bem como a avaliação ortopédica em casos selecionados. O diagnóstico preciso será fundamental para conhecer o prognóstico da condição e oferecer o adequado aconselhamento genético com consequente informação de risco

para irmandade, prole e demais familiares. Para a maioria das formas não existe tratamento medicamentoso que modifique o curso da doença, exceto a polineuropatia amiloidótica familiar, em que o transplante hepático e, mais recentemente, o diflunisal ou tafamidis (medicamentos orais com ação parecida), capazes de estabilizar a proteína mutada, chamada de “transtirretina”, foram eficazes em reduzir a progressão dos sintomas neurológicos.

Bibliografia básica sugerida

Rossor AM, Evans MR, Reilly MM. A practical approach to the genetic neuropathies. *Pract Neurol*. 2015 Jun;15(3):187-98.

Wood N. *Neurogenetics: a guide for clinicians*. Cambridge (MA): Cambridge University Press; 2012.

4. Doenças do corno anterior da medula

As principais causas de degeneração dos neurônios motores no corno anterior da medula espinal (também chamado de “neurônio motor inferior” ou “2º neurônio”) são a atrofia muscular espinal (AME) e a esclerose lateral amiotrófica (ELA). A forma clássica da AME é causada por mutações em uma proteína chamada “proteína de sobrevivência do motoneurônio”, da sigla em inglês *SMN*. Nessa condição haverá uma degeneração quase que exclusiva do 2º neurônio, geralmente iniciada na infância, mas existem formas da doença que iniciam após os 3 anos de idade ou mesmo na vida adulta. A ELA, ao contrário, é uma doença geralmente de início tardio, que se diferencia da AME pela presença de degeneração do 2º e do 1º neurônio motor (também chamado “neurônio motor superior”). Enquanto na AME a fraqueza tem predomínio proximal e simétrica, na ELA a fraqueza é tanto distal quanto proximal. Em ambas são frequentes a atrofia muscular e as fasciculações (contrações

musculares incapazes de gerar movimento, feitas por células musculares desnervadas). Enquanto na AME os reflexos miotáticos fásicos estão reduzidos ou abolidos, na ELA haverá uma alternância de regiões com reflexos abolidos (lesão do 2º neurônio) e outras com reflexos aumentados, associadas a outros sinais piramidais decorrentes da lesão do 1º neurônio motor. A AME é uma doença genética autossômica recessiva; já a ELA só é familiar em cerca de 10% dos casos, sendo o histórico familiar de recorrência a principal informação para motivar a investigação de causas monogênicas de ELA.

Exame físico direcionado

AME: há fraqueza muscular proximal simétrica com predomínio nos membros inferiores? Os reflexos são diminuídos ou abolidos nos grupos mais envolvidos? Há ausência de alterações de sensibilidade? Há fasciculações pelo corpo ou na língua?

Todos esses achados podem fazer parte do quadro clínico da AME, a qual costuma se apresentar como síndrome motora pura de envolvimento exclusivo do neurônio motor inferior (2º neurônio).

ELA: há fraqueza muscular distal e proximal assimétrica? Há atrofia muscular desproporcional ao grau de fraqueza? Os reflexos são diminuídos ou abolidos nos grupos com maior atrofia e aumentados nas demais regiões? Há espasticidade e sinal de Babinski? Há ausência de alterações de sensibilidade? Há fasciculações pelo corpo ou na língua?

Todos esses achados podem fazer parte do quadro clínico de ELA, a qual costuma se apresentar como síndrome motora pura com envolvimento do neurônio motor superior e inferior e (1º e 2º neurônio).

Diagnóstico: o diagnóstico será inicialmente baseado no histórico e no exame físico sugestivo. A eletroneuromiografia

terá papel essencial nos casos de AME tardios e de ELA, sendo capaz de diferenciar os acometimentos do neurônio motor, de raízes ou nervos periféricos da junção neuromuscular ou da própria fibra muscular. A alteração eletrofisiológica na AME será um padrão de desnervação com neuroconduções normais em nervos motores e sensitivos. Os potenciais de fibrilação no repouso (equivalentes eletrofisiológicos da fasciculação) identificados pela eletromiografia são encontrados tanto em doenças do corno anterior da medula quanto dos nervos periféricos, sendo que as neuroconduções (como explicado anteriormente) auxiliarão nessa diferenciação (alteradas nas neuropatias periféricas). A análise molecular para uma deleção comum do gene *SMN1* confirma o diagnóstico de AME. Já para as formas de ELA familiar, o diagnóstico molecular específico é complexo e foge ao escopo desta cartilha.

Tratamento: o tratamento das doenças do corno anterior da medula é multidisciplinar e envolve diferentes especialidades. Todos os pacientes devem estar em programas de reabilitação motora, e a maioria deles, em reabilitação respiratória. A avaliação nutricional e de deglutição (indicação de gastrostomia em fases mais avançadas) e a avaliação da função respiratória (avaliação para ventilação mecânica não invasiva) também são importantes. O diagnóstico preciso é fundamental para conhecer o prognóstico da condição e oferecer o adequado aconselhamento genético, com consequente informação de risco para irmandade, prole e demais familiares. O manejo medicamentoso da ELA familiar não difere da forma esporádica, por isso sugerimos a leitura do *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da esclerose lateral amiotrófica*, publicado em 2015 (Portaria nº 1.151, de 11 de novembro de 2015) para esta finalidade. Recentemente foi aprovado um novo medicamento que modifica a progressão da AME pelas agências regulatórias dos Estados Unidos, Europa e Brasil.

Bibliografia básica sugerida

Brasil. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1151, de 11 de novembro de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Lateral Amiotrófica. Diário Oficial da União, Brasília, DF. 2015 nov 11 2015. Disponível em: conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_ELA.pdf

Kinsley L, Siddique T. Amyotrophic lateral sclerosis overview. 2001 Mar 23 [updated 2015 Feb 12]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle: University of Washington; 1993-2017. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1450/

Prior TW, Finanger E. Spinal muscular atrophy. 2000 Feb 24 [updated 2016 Dec 22]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle: University of Washington, Seattle; 1993-2017. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/

5. Transtornos da marcha e do movimento

Como transtornos da marcha e do movimento, consideraremos novamente de distal para proximal, conforme a topografia, as paraparesias espásticas hereditárias (PEH), as ataxias cerebelares e as síndromes extrapiramidais, incluindo as doenças de Parkinson monogênica e a doença de Huntington. Em todas essas condições, as alterações da marcha (caminhada) e os movimentos anormais (excessivos ou reduzidos) serão os principais definidores do diagnóstico clínico.

As PEH são causadas por mutações em proteínas importantes para a manutenção de vias neurais longas, levando à degeneração desses tratos, em especial da via piramidal em suas porções mais distais. Axônios de neurônios que saem do

córtex motor primário percorrem todo o cérebro e depois a medula espinhal, até chegar aos níveis lombares, onde farão sinapse com o motoneurônio localizado no corno anterior da medula. Através do nervo motor, iniciam o movimento de um grupo muscular nos membros inferiores. Nesse exemplo, é fácil imaginar que a degeneração (que é mais distal e em tratos mais longos) nas PEH terá predileção pela via piramidal, e os membros inferiores (por necessitarem de tratos mais longos do que os membros superiores) serão mais afetados.

Nas ataxias hereditárias, mutações em proteínas com função importante para neurônios cerebelares (como as células de Purkinje) ou mutações que gerem novos produtos tóxicos ao cerebelo serão responsáveis pela fisiopatologia da condição e, conseqüentemente, pelas manifestações clínicas. O cerebelo é o principal órgão de coordenação dos movimentos voluntários e, dessa forma, indivíduos com degeneração cerebelar hereditária apresentarão variados graus de incoordenação progressiva, afetando principalmente a marcha, o movimento dos membros, o movimento ocular, a fala e a deglutição. As principais formas de ataxia hereditária têm herança autossômica recessiva (geralmente de início no final da primeira década ou na segunda década de vida) e herança autossômica dominante (geralmente na vida adulta).

As formas autossômicas dominantes também são chamadas de “ataxias espinocerebelares” (ou SCAs, da sigla em inglês), e uma delas, a doença de Machado-Joseph, tem particular relevância epidemiológica no Brasil, por ter um efeito populacional relacionado à colonização açoriana. Em estados da região Sul, como o Rio Grande do Sul (RS), a prevalência mínima estimada dessa condição é de 6 indivíduos para cada 100 mil habitantes, representando 78% de todas as formas de SCA no estado. Em 2015, no RS havia 625 indivíduos sintomáticos, 1.772 em risco de 50%, e 936 com 25% de chance de desenvolver a doença.

A doença de Parkinson na maioria das vezes é de origem multifatorial, sendo que as formas familiares representam menos de 10% dos casos. Os sintomas das formas familiares são semelhantes aos das formas esporádicas da doença, com a presença de bradicinesia (movimentos lentos), rigidez, tremor de repouso e instabilidade postural em variados graus. Ou seja, há dificuldade para realizar os movimentos, a qual pode ou não estar associada com tremor de repouso (um tremor em padrão de contar dinheiro, com grande amplitude e baixa frequência de movimentos). Os dados do histórico familiar ou o início precoce abaixo dos 50 anos serão importantes pistas para a suspeita diagnóstica de uma forma familiar.

A doença de Huntington é uma condição monogênica, de herança autossômica dominante, em que há um excesso de movimentos (presença de movimentos hiperkinéticos, chamados de “coreia”), associados a alterações de comportamento e de funções cognitivas. Esta condição é causada por mutação na proteína, chamada “huntingtina”, a qual terá sua forma modificada, passando a ser tóxica para os neurônios. Esse processo culminará com a degeneração preferencial de neurônios nos núcleos da base (responsáveis pelo controle dos movimentos, gerando a coreia) e do córtex cerebral (relacionado às alterações comportamentais e da cognição). O início da doença de Huntington ocorre em geral na vida adulta entre a 4ª e 5ª década de vida, mas há numerosos relatos de casos de início infantil e em idades mais avançadas.

Exame físico direcionado

PEH: há espasticidade simétrica com predomínio nos membros inferiores? Os reflexos são aumentados? Há clônus aquileu ou sinal de Babinski? O grau de espasticidade é maior que o grau de fraqueza muscular? Na avaliação do tônus muscular, a espasticidade é mais visível quando se observa a marcha espontânea ou as manobras passivas? Na presença de sinais ou

sintomas neurológicos adicionais, o quadro piramidal (todos os itens anteriores desta seção) é o que predomina?

Todos esses achados podem fazer parte do quadro clínico das PEH, as quais podem ser classificadas em: 1) formas puras, com acometimento exclusivo do neurônio motor superior (via piramidal), exceto por alterações da sensibilidade vibratória que também podem estar presentes; 2) formas complicadas, onde os achados piramidais estarão associados a outros sinais neurológicos, como ataxia cerebelar, sinais de neuropatia periférica, crises epiléticas, deficiência intelectual ou demência, entre outros.

Ataxias cerebelares hereditárias: a marcha apresenta base alargada com tendência a quedas em múltiplas direções? O equilíbrio estático é alterado? (Em geral sem muita mudança ao fechar os olhos.) Há dismetria na prova dedo-nariz ou alteração no teste de movimentos alternados de mãos (disdiadococinesia)? O movimento do olhar é alterado? Neste caso, o acompanhamento do olhar, que costuma ser suave, passa a ser interrompido como um movimento de engrenagens ou pode haver dismetria do olhar ao pedir que o indivíduo faça movimentos rápidos do olhar (chamados de “sacadas”) para diferentes alvos (avaliar se há erro do alvo ou se o movimento é muito lento ou mesmo impossibilitado na direção horizontal e/ou vertical). A fala é enrolada ou empastada? Na presença de sinais ou sintomas neurológicos adicionais, o quadro cerebelar (todos os itens anteriores desta seção) é o que predomina?

Todos os achados acima podem fazer parte do quadro clínico das ataxias cerebelares hereditárias. Em algumas formas destas condições o quadro de ataxia estará associado a outros sinais neurológicos, como sinais piramidais, sinais de neuropatia periférica, crises epiléticas, entre outros.

Doença de Parkinson: a marcha acontece em pequenos passos, com diminuição dos movimentos associados dos membros

ou em bloco? Há bradicinesia? Há tremor de repouso? Há instabilidade postural? (Pesquisada com um rápido puxão para trás quando o indivíduo estiver em ortostase, de forma segura.)

Todos esses achados podem fazer parte do quadro clínico da doença de Parkinson, seja ela familiar ou não.

Doença de Huntington: há movimentos corporais excessivos (coreia) e involuntários? Atente para os chamados “movimentos pseudogestuais”, em que a coreia é disfarçada por movimentos voluntários de pentear o cabelo ou mudanças de posição. Há impersistência motora? (Quando o paciente não consegue manter a língua fora da boca por mais de 10 segundos.) Há declínio das funções cognitivas em testes como o miniexame do estado mental? Há mudanças importantes de comportamento, notadas na anamnese ou relatadas no histórico?

Todos esses achados podem fazer parte do quadro clínico da doença de Huntington, também podendo ser notadas alterações de coordenação motora, como ataxia, dismetria e alterações do movimento ocular.

Diagnóstico: o diagnóstico de todas essas condições se baseia inicialmente no histórico e no exame físico sugestivo. Nos casos sem clara recorrência familiar, será fundamental solicitar exame de neuroimagem, preferencialmente ressonância magnética nuclear de encéfalo (e de coluna cervical e dorsal nas PEH) para excluir outras causas. O diagnóstico diferencial completo, bem como o diagnóstico molecular específico destas condições, é complexo e foge ao escopo desta cartilha.

Tratamento: o tratamento dos transtornos da marcha e do movimento será multidisciplinar e envolve diferentes especialidades. Todos os pacientes devem estar em programas de reabilitação motora. A avaliação nutricional, de deglutição (indicação de gastrostomia em fases mais avançadas) e de fala

também são importantes. Um diagnóstico preciso é fundamental para conhecer o prognóstico da condição e oferecer o adequado aconselhamento genético, com conseqüente informação de risco para irmandade, prole e demais familiares. Não existe tratamento medicamentoso que modifique o curso progressivo dessas doenças, mas para algumas delas existem tratamentos sintomáticos que podem melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados e de suas famílias.

No caso das PEH, os antiespásticos orais ou de toxina botulínica podem ser utilizados no tratamento da espasticidade, com variados graus de resposta. Sugerimos a leitura do *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: espasticidade*, publicado em 2017 (Portaria Conjunta SAS/SCTIE – MS nº 2 – 29/05/2017), para orientar este tratamento. Na doença de Parkinson serão utilizados medicamentos que aumentem a neurotransmissão dopaminérgica (para aumentar os movimentos), sendo o principal medicamento a Levodopa; já na doença de Huntington será realizado o oposto, com os medicamentos antidopaminérgicos, em geral antipsicóticos típicos ou atípicos (para reduzir os movimentos corporais excessivos), também podendo ser utilizados outros medicamentos para os sintomas comportamentais da condição.

Bibliografia básica sugerida

Bates GP, Dorsey R, Gusella JF, et al. Huntington disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Apr 23;1(1):15005. doi: 10.1038/nrdp.2015.5

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: doença de Parkinson (Portaria SAS/MS nº 228, de 10 de maio de 2010). Brasília, DF: SAS/MS, 2010. Disponível em: bit.ly/2hVfys5

Conitec. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: espasticidade. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2016. Disponível em: bit.ly/2B2JzKm

Dias-Tosta E, Rieder CRM, Borges V, et al. Doença de Parkinson: recomendações. 1ª ed. São Paulo: OmniFarma; 2010. Disponível em: bit.ly/2B32dBP

Hensiek A, Kirker S, Reid E. Diagnosis, investigation and management of hereditary spastic paraplegias in the era of next-generation sequencing. *J Neurol*. 2015 Jul;262(7):1601-12.

Rio Grande do Sul. Assembleia Legislativa. Ataxias: diagnóstico e terapia aplicada. Porto Alegre: Gabinete do Deputado Miki Breier; 2010. Disponível em: bit.ly/2iFr33Z

Saute JA, Jardim LB. Ataxias hereditárias. In: Márcia LFC, Finkelsztejn A, Stefani, MA, organizadores. Rotinas em neurologia e neurocirurgia. 1ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2008. v. 1. p. 363-380.

Souza GN, Kersting N, Krum-Santos AC, et al. Spinocerebellar ataxia type 3/Machado-Joseph disease: segregation patterns and factors influencing instability of expanded CAG transmissions. *Clin Genet*. 2016 Aug;90(2):134-40.

Trinh J, Farrer M. Advances in the genetics of Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2013 Aug;9(8):445-54.

6. Demências hereditárias

As demências são um grupo heterogêneo de doenças em que ocorre declínio progressivo de uma ou mais funções cognitivas (memória e aprendizado; linguagem; funções executivas; atenção complexa; funções de percepção e cognição social), com repercussão nas atividades de vida diária do indivíduo. As principais formas de demência são a doença de Alzheimer e demência vascular, cujas formas monogênicas são muito raras; e a demência frontotemporal (DFT), uma forma mais incomum, em que 20-40% dos casos estarão associados a

formas monogênicas. A doença de Alzheimer de início tardio é muito frequente na população geral, atingindo mais de $\frac{1}{3}$ dos indivíduos acima de 85 anos em estudos brasileiros de base populacional, sendo a frequência de indivíduos acima de 55 anos com histórico familiar de demência envolvendo um familiar de primeiro grau de cerca de 25%. Dessa forma, apenas o histórico familiar do quadro de demências de início tardio não deve indicar encaminhamentos nem investigações genéticas mais aprofundadas.

Para que isso fique claro, estudos mostram que a chance de encontrar mutações em genes associados às formas familiares em indivíduos com 2 ou mais familiares de 1º grau afetados por demência de início acima dos 65 anos é menor que 1%. Entretanto, esse risco chega a 68% no mesmo cenário se o início for aos 60 anos ou menos, e de 86% caso haja 3 gerações afetadas pela demência de início abaixo dos 60. Na DFT, o início dos sintomas em geral ocorrerá antes dos 60 anos de idade, havendo uma maior proporção de casos familiares do que nas demais formas de demência.

Ou seja, podemos ter em mente a regra geral de que formas precoces de demência (início com 60 anos ou menos, ou abaixo dos 65 anos com história familiar muito sugestiva) não melhor explicadas por outras causas (como sequelas de acidentes, ou infecções no sistema nervoso central) e de curso lentamente progressivo (degenerativas) devem motivar encaminhamento e investigação especializada. O mesmo serve para formas de demência vascular de apresentação precoce em indivíduos com pouco ou nenhum fator de risco cerebrovascular identificado.

Exame físico direcionado

O exame físico será focado na testagem cognitiva, sendo avaliado pelo miniexame do estado mental. Em casos mais complexos, uma avaliação mais detalhada das funções cognitivas deve ser feita por especialistas.

Diagnóstico: o diagnóstico de todas essas condições será inicialmente baseado na anamnese obtida com o paciente e seu familiar, e confirmada por testagem cognitiva durante o exame físico. A ressonância magnética nuclear de encéfalo terá importante papel nas formas de DFT e demência vascular familiar, com padrões que podem ser muito característicos. O diagnóstico genético específico dessas condições é complexo e foge ao escopo desta cartilha.

Tratamento

O tratamento das demências hereditárias é multidisciplinar e envolve diferentes especialidades, e também deve ser oferecida atenção aos cuidadores. O diagnóstico preciso é fundamental para conhecer o prognóstico da condição e oferecer o adequado aconselhamento genético com consequente informação de risco para irmandade, prole e demais familiares. Não existe tratamento medicamentoso que modifique o curso progressivo dessas doenças, mas para algumas delas existem tratamentos sintomáticos para memória (ver *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: doença de Alzheimer*, Portaria SAS/MS nº 1.298, de 21 de novembro de 2013) e comportamento, os quais podem melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados e de suas famílias.

Bibliografia básica sugerida

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: doença de Alzheimer (Portaria SAS/MS nº 1.298, de 21 de novembro de 2013). Brasília, DF: SAS/MS; 2013. Disponível em: bit.ly/2jen5i8

Loy CT, Schofield PR, Turner AM, Kwok JB. Genetics of dementia. *Lancet*. 2014 Mar 1;383(9919):828-40.

7. Considerações finais

Esperamos que com esta cartilha o leitor seja capaz de:

- diferenciar “doença monogênica” de “doença complexa ou multifatorial”;
- conceituar e ter noções sobre como classificar as doenças genéticas de início tardio com manifestações neurológicas;
- adquirir noções básicas sobre os principais grupos dessas condições;
- identificar antecedentes pessoais e familiares, além de sinais clínicos que sugiram algum diagnóstico etiológico específico; ou seja, saber quando suspeitar destas condições;
- encaminhar os pacientes de forma apropriada a serviços de referência na área e atuar de forma integrada com os profissionais desses serviços no seguimento dos indivíduos com deficiência intelectual.

SOBRE OS AUTORES*

CAPÍTULO 1

Deficiência intelectual: investigação do diagnóstico etiológico

Antônia Paula Marques de Faria – Graduação em Medicina; Mestrado e Doutorado em Genética Médica e Antropológica; Livre-Docência em Genética Clínica. Professora Associada do Departamento de Genética Médica (DGM) da FCM-UNICAMP. Especialista em Genética Clínica pelo convênio AMB/CFM. Atua em ensino de Graduação, Pós-Graduação e Residência Médica. Pesquisa e Assistência na área de Genética Clínica; linhas de pesquisa em Etiologia da Deficiência Intelectual, Genética e Saúde Pública, Distúrbios da Diferenciação Sexual. Além do ensino de Genética Clínica e Médica, atuou no grupo gestor de Bioética e Ética Médica da FCM-UNICAMP de 2003 a 2017. Colaborou na estruturação do Serviço de Genética Clínica e na criação e implementação do Programa de Residência Médica do DGM, que chefiou por três biênios. Foi Coordenadora Associada do Curso de Graduação em Medicina da FCM-UNICAMP (2009-2010) e Coordenadora do Curso Interdisciplinar de Formação Superior (ProFIS) da Unicamp (2013-2014). Presidiu a Sociedade Brasileira de Genética Médica no biênio 2000-2002. Participou do Grupo de Trabalho para elaboração da Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica (2004-2008) e da Comissão de Acesso e Uso do Genoma Humano do Ministério da Saúde (2002-2003), da Comissão de Genética Clínica e Molecular do CFM e da Câmara Técnica de Genética Clínica do CREMESP (2000-2002).

Currículo Lattes: <https://goo.gl/NJqixo>

CAPÍTULO 2

Doenças genético-metabólicas: erros inatos do metabolismo

Carolina Fischinger Moura de Souza – Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (1996), mestrado em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (2001) e doutorado em Ciências pelo programa de pós-graduação de Genética e Biologia Molecular pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (2005). Atualmente é médica do Serviço de Genética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, bolsista da Fundação médica do Rio Grande do Sul para coordenar o Serviço de Informação sobre Erros Inatos do Metabolismo. Possui título de especialista em Genética Médica, Genética Bioquímica e Patologia Clínica pela Associação Médica Brasileira. Tem experiência na área de Genética, com ênfase em Genética Humana e Médica, atuando principalmente nos seguintes temas: genética clínica, Erros Inatos do Metabolismo, Doenças mitocondriais, Neurogenética, pesquisa em genética.

Currículo Lattes: <https://goo.gl/9n4Z4j>

CAPÍTULO 3

Genética médica na atenção básica: anomalias congênitas

Joanna Góes Castro Meira – Graduação em Medicina pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - EBMSP (2004) e Bacharelado em Ciências Biológicas pela Universidade Federal da Bahia - UFBA (2007). Pós-graduação Lato-sensu em Citogenética Humana pela Universidade Católica de Salvador - UCSAL (2006). Residência em Genética Médica no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto / Universidade de São Paulo - FMRP/USP (2011). Mestre em Genética pelo Instituto de Biociências - USP (Centro de Pesquisa sobre o Genoma Humano e Células Tronco) na área de Genética do Desenvolvimento e

fissuras lábio/palatinas (2014). Atualmente é Professora Auxiliar do curso de graduação em Medicina da Universidade do Estado da Bahia (UNEB), Médica Assistente do Serviço de Genética Médica do Hospital Universitário Edgard Santos (HUPES-UFBA) onde também atua como Preceptora e Vice-supervisora do Programa de Residência em Genética Médica do HUPES-UFBA desde 2016.

Currículo Lattes: <https://goo.gl/yMr1Mg>

CAPÍTULO 4

Genética médica na atenção básica: doenças de início tardio

Jonas Alex Morales Saute – Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, doutorado em Medicina: Ciências Médicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, residência médica em Neurologia pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre, capacitação em Neurogenética pelo Serviços de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, título de especialista em Genética Médica pela Sociedade Brasileira de Genética Médica. Atualmente é professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, atuando nos Serviços de Genética Médica, Neurologia e Medicina Interna do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Participante do grupo de pesquisa em Neurogenética da UFRGS, coordenador do ambulatório de genética das doenças neuromusculares do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Tem experiência nos estudos de biomarcadores, história natural e tratamentos para doenças neurogenéticas e neurodegenerativas, com linhas de pesquisas principais em paraparesias espásticas hereditárias e distrofias musculares.

Currículo Lattes: <https://goo.gl/h7JRZX>

* Textos fornecidos pelos autores.



Polo JK - Trecho 01 Conjunto 03 Lote 06 - Parte
Santa Maria - Brasília - DF - CEP: 72.549-515
Tel.: 61 3552-4111 - quality@qualityeditora.com.br

Impresso no papel Offset 90 gr/m² (miolo)
Papel Supremo 250 gr/m² (capa)
Composto Myriad Pro 11 (texto)
Brasília-DF



CFM

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Defendendo princípios, aperfeiçoando práticas.

ISBN 978-85-87077-61-5



9 788587 077615