

MODALIDADE CLÁSSICA
Dissertação de Mestrado



UFG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL
E SAÚDE PÚBLICA

RODRIGO PARENTE MEDEIROS

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DE UMA
DOENÇA NEUROLÓGICA RARA E HEREDITÁRIA EM UMA
FAMÍLIA DO BRASIL CENTRAL

Goiânia
2016

**TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR
VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES E DISSERTAÇÕES
NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem resarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o(a) autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do material bibliográfico: ☒ Dissertação ☐ Tese

2. Identificação da Tese ou Dissertação:

Nome completo do(a) autor(a): Rodrigo Parente Medeiros

Título do trabalho: Características Clínicas e Laboratoriais de uma Doença Neurológica Rara e Hereditária Em Uma Família Do Brasil Central

3. Informações de acesso ao documento:

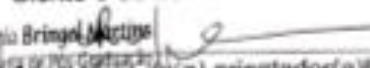
Concorda com a liberação total do documento ☒ SIM ☐ NÃO¹

Independente da concordância com a disponibilização eletrônica, é imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.


Assinatura do(a) autor(a)²

Ciente e de acordo:

Prof.^a Dr.^a Regina Maria Brindeiro
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação
em Medicina Tropical e Saúde Pública
@TSP/UFG


Assinatura do(a) orientador(a)²

Data: 23/03/2020

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: a) consulta ao(a) autor(a) e ao(a) orientador(a), b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

² As assinaturas devem ser originais sendo assinadas no próprio documento. Imagens coladas não serão aceitas.

RODRIGO PARENTE MEDEIROS

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DE UMA
DOENÇA NEUROLÓGICA RARA E HEREDITÁRIA EM UMA
FAMÍLIA DO BRASIL CENTRAL**

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em
Medicina Tropical e Saúde Pública da
Universidade Federal de Goiás para
obtenção do Título de Mestre em
Medicina Tropical e Saúde Pública.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Caixeta

**Goiânia
2016**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do
Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Parente Medeiros, Rodrigo
Características Clínicas e Laboratoriais de Uma Doença Neurológica
Rara e Hereditária em uma Família do Brasil Central [manuscrito] /
Rodrigo Parente Medeiros. - 2016.
81 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Caixeta.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto
de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), Programa de Pós
Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública, Goiânia, 2016.
Bibliografia. Anexos. Apêndice.
Inclui siglas, fotografias, abreviaturas, tabelas, lista de figuras, lista
de tabelas.

1. doenças cerebelares. 2. paraparesia espástica. 3. ataxias. 4.
doenças raras. I. Caixeta, Leonardo, orient. II. Título.

CDU 61



ATA DA REUNIÃO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE RODRIGO PARENTE MEDEIROS - Aos nove dias do mês de junho do ano de 2016 (09/06/2016), às 15 horas, reuniram-se os componentes da Banca Examinadora: Drs. LEONARDO FERREIRA CAIXETA, KIM IR SEN SANTOS TEIXEIRA e HELENA REZENDE SILVA DE MENDONÇA, para, sob a presidência do primeiro, e em sessão pública realizada no INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA, procederem à avaliação da defesa de dissertação intitulada: **"CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DE UMA DOENÇA NEUROLÓGICA RARA E HEREDITÁRIA EM UMA FAMÍLIA DO BRASIL CENTRAL"**, em nível de MESTRADO, área de concentração em DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS, de autoria de **RODRIGO PARENTE MEDEIROS**, discente do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA, da Universidade Federal de Goiás. A sessão foi aberta pelo Orientador, Prof. Dr. **LEONARDO FERREIRA CAIXETA**, que fez a apresentação formal dos membros da Banca e orientou o Candidato sobre como utilizar o tempo durante a apresentação de seu trabalho. A palavra a seguir, foi concedida ao autor da dissertação que, em 30 minutos procedeu à apresentação de seu trabalho. Terminada a apresentação, cada membro da Banca arguiu o Candidato, tendo-se adotado o sistema de diálogo sequencial. Terminada a fase de arguição, procedeu-se à avaliação da defesa. Tendo-se em vista o que consta na Resolução n.º. 1304/2014 do Conselho de Ensino, Pesquisa, Extensão e Cultura (CEPEC), que regulamenta o Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública a Banca, em sessão secreta, expressou seu julgamento, considerando o candidato **Aprovado** ou **Reprovado**:

Banca Examinadora

Prof. Dr. Leonardo Ferreira Caixeta

Prof. Dr. Kim Ir Sen Santos Teixeira

Profa. Dra. Helena Rezende Silva Mendonça

Aprovado / Reprovado

Aprovado
Aprovado
Aprovado

Em face do resultado obtido, a Banca Examinadora considerou o candidato aprovado (**Habilitado ou não Habilitado**), cumprindo todos os requisitos para fins de obtenção do título de **MESTRE EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA**, na área de concentração em **DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS**, pela Universidade Federal de Goiás. Cumpridas as formalidades de pauta, às 19 h 45 min, a presidência da mesa encerrou esta sessão de defesa de tese e para constar eu, **JOSÉ CLEMENTINO DE OLIVEIRA NETO**, secretário do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública lavrei a presente Ata que depois de lida e aprovada, será assinada pelos membros da Banca Examinadora e por mim em duas vias de igual teor.
A Banca Examinadora aprovou a seguinte alteração no título da Dissertação:

Prof. Dr. Leonardo Ferreira Caixeta (IPTSP/UFG)

Prof. Dr. Kim Ir Sen Santos Teixeira (FM/UFG)

Profa. Dra. Helena Rezende Silva Mendonça (FM/UFG)

Secretário da Pós-Graduação:

Assinatura

[Assinatura]
[Assinatura]
[Assinatura]

Dedico este momento à minha família que está sempre presente em minha vida. Mãe, pai, Débora, Bárbara, Vaino e Enzo, com vocês percebo o verdadeiro valor da vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por tudo o que tem proporcionado em minha vida.

A minha família, que me dá suporte, carinho e compreensão em todos os momentos.

Agradeço a todos os meus amigos e colegas de trabalho, por me ajudarem na pesquisa.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Leonardo Caixeta pelo apoio e atenção nesses dois anos.

Agradeço ao Centro de Referência Dr. Henrique Santillo por sempre apoiar a pesquisa e me ofertar todo o suporte que precisei.

SUMÁRIO

SUMÁRIO	vii
FIGURAS	ix
QUADROS E TABELAS	x
SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS	xi
RESUMO.....	xiv
1. INTRODUÇÃO / REVISÃO DA LITERATURA.....	1
1.1. Principais Doenças Atáxico-Espásticas Hereditárias.....	3
1.1.1. Paraplegia Espástica Hereditária (PEH)	3
1.1.2. Ataxias Cerebelares Hereditárias (ACH)	5
1.1.2.1 Ataxia Hereditária Recessiva (AHR)	5
1.1.2.2 Ataxia Hereditária Dominante (AHD)	6
1.1.3. Descrições fenotípicas de mutações incomuns.....	6
1.1.3.1 Paraplegia espástica, ataxia e retardo mental	6
1.1.3.2 Retardo mental, espasticidade e atrofia cerebelar	7
2. JUSTIFICATIVA	8
3. OBJETIVOS	9
3.1. Objetivos gerais	9
3.2. Objetivos específicos	9
4. MÉTODOS.....	10
4.1. Desenho da pesquisa.....	10
4.2. Seleção de sujeitos	10
4.3. Coleta de dados	10
4.4. Local dos exames.....	11
4.5. Avaliação do exame físico	12
4.6. Exames complementares.....	13
4.7. Instrumentos da pesquisa	14
4.7.1. Mini Exame do Estado Mental (MEEM)	14
4.7.2. Avaliação Neuropsicológica.....	14
4.7.3. Medida de Independência Funcional (MIF)	15
4.7.4. Estimulação Magnética Transcraniana	16
4.7.5. Eletroneuromiografia.....	17

4.7.6.	Seqüenciamento do exoma	17
4.8.	Análise de dados	18
5.	RESULTADOS	19
5.1.	Resultado dos exames laboratoriais	20
5.2.	Resultados dos exames genéticos	22
5.3.	Caso 1	23
5.4.	Caso 2	30
5.5.	Caso 3	37
5.6.	Caso 4	43
5.7.	Caso 5	50
6.	DISCUSSÃO	52
6.1.	Discussão dos fatores sócio-econômicos e demográficos	52
6.2.	Principais características clínicas.....	52
6.2.1.	Tetraparesia de início precoce	53
6.2.2.	Atrofia cerebelar	55
6.2.3.	Retardo Mental	57
6.2.4.	Hipotrofia paravertebral	59
6.2.5.	Alterações neurofisiológicas	59
6.2.6.	Estudo genético	61
7.	CONCLUSÕES.....	62
7.1.	Limitações do trabalho.....	62
7.2.	Viés de Informação e Memória.....	62
7.2.1.	Viés de tempo	63
7.2.2.	Viés de sobrevivência	63
7.2.3.	Viés de seleção	63
8.	RECOMENDAÇÕES.....	64
	APÊNDICE A – Parecer do Comitê de Ética, TCLE.....	68
	APÊNDICE B – Termo de assentimento	72
	ANEXO A: Mini Exame do Estado Mental	74
	ANEXO B - Medida de Independência Funcional.....	77

FIGURAS

Figura 1 - Mapa das alterações mendelianas por região	2
Figura 2- Foto dos 5 irmãos	19
Figura 3 - Heredograma.....	20
Figura 4 - RM de coluna Caso 1	28
Figura 5- RM de crânio Caso 1	29
Figura 6 - RM de coluna Caso 2.....	35
Figura 7 - RM de crânio Caso 2	36
Figura 8 - RM de coluna Caso 3.....	41
Figura 9 - RM de crânio Caso 3	42
Figura 10 - RM de coluna Caso 4.....	48
Figura 11 - RM de crânio Caso 4	49

QUADROS E TABELAS

Quadro 1- Escala Modificada de Ashworth.....	12
Quadro 2- Escala de força muscular da Medical Research Council	13
Quadro 3 -Níveis de mensuração do MIF	16
Quadro 4 - Avaliação dos reflexos Caso 1	24
Quadro 5 - Medida de Independência Funcional do caso 1.....	24
Quadro 6- Avaliação dos reflexos Caso 2	31
Quadro 7 - Medida de Independência Funcional do caso 2.....	31
Quadro 8 - Avaliação dos reflexos Caso 3	37
Quadro 9 - Medida de Independência Funcional do caso 3.....	38
Quadro 10 - Avaliação dos reflexos Caso 4	43
Quadro 11 - Medida de Independência Funcional do caso 4.....	44
Quadro 12 - Principais achados dos 5 irmãos	51
Quadro 13 - Achados exame físico	53
Quadro 14 - Resumo da avaliação neuropsicológica.....	57
Quadro 15 - Achados neurofisiológicos	59
 Tabela 1 - Exames laboratoriais dos 5 casos	 21

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

ACH = Ataxias Cerebelares Hereditárias

AHD = Ataxia Hereditária Dominante

AHR = Ataxia Hereditária Recessiva

CPK = creatinofosfoquinase

CRER = Centro de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo

PEH = Paraparesia Espástica Hereditária

EMT = Estimulação magnética transcraniana

ENMG = Eletroneuromiografia

HTLV = Vírus linfotrópico da célula humana

mcg/dl = micrograma por decilitro

MEEM = Mini-Exame do Estado Mental

mEq/dl = miliequivalente por decilitro

mg/dl = miligramas por decilitro

MIF = Medida de Independência Funcional

mU/dl = miliunidades por decilitro

ng/dl = nanograma por decilitro

nmol/dl = nanomol por decilitro

PEH = Paraplegia Espástica Hereditária

pg/ml = picograma por mililitro

PSA = Antígeno prostático específico

QI = quociente de inteligência

RM = Ressonância Nuclear Magnética

SPG = Gene de Paraplegia Espástica

TGO (AST) = aminotransferase aspartase

TGO (ALT) = aminotransferase de alanina

U/I = unidade internacional

VDRL = Venereal Disease Research Laboratory

RESUMO

Uma doença rara é definida pela Organização Mundial De Saúde como doenças que acometem até 65 pessoas/100.000 habitantes. Para avaliação dessas doenças exige-se que seja realizada uma grande quantidade de exames e muitas vezes não é possível chegar a um diagnóstico definitivo. O objetivo é descrever os aspectos clínicos e de neuroimagem em uma família do interior de Goiás portadora de uma doença neurodegenerativa rara. Realizado exames físico, laboratoriais, Ressonância Nuclear Magnética de coluna cervical, dorsal e lombar além da ressonância de crânio. Analisado o exame neurofisiológico e o genético através do seqüenciamento do exoma. Os pacientes foram submetidos à avaliação neuropsicológica, ao mini-exame do estado mental e a medida de independência funcional. Os cinco irmãos apresentam em comum a tetraparesia de predomínio crural, amiotrofia de membros inferiores, déficit intelectual grave de início precoce, atrofia cerebelar, hipotrofia paravertebral e neuropatia axonal motora. Feito o seqüenciamento do exoma para pesquisa de genes relacionados a paraparesia espástica hereditária e não foi encontrado qualquer gene relacionado a essa doença. Um provável diagnóstico seria a ataxia espinocerebelar tipo 13, devido ao quadro clínico relatado, mas é necessário estudo genético para a comprovação. É importante a contínua avaliação genética desses pacientes, devido a constante descrição de novos genes.

Palavras-chaves: doenças cerebelares, deficiência intelectual, paraplegia espástica hereditária, ataxia, encefalopatia fixa, Brasil Central, SCA 13.

ABSTRACT

A rare disease is defined by the World Health Organization as diseases that affect up to 65 people / 100,000. To evaluate these diseases it is required to be performed a lot of tests and it is often not possible to reach a definitive diagnosis. The aim is to describe the clinical and neuroimaging aspects in a countryside Goiás' family that carries a rare neurodegenerative disease. It's a descriptive study about five brothers. It's conducted physical examinations, laboratory, MRI of the cervical column, dorsal and lumbar besides the skull. Made neurophysiological diagnosis, Through genetic sequencing to make exome. We were subjected to neuropsychological assessment, the MEEM and FIM. The five brothers have in common the tetraparesia of crural predominance , muscular atrophy of the lower limbs , severe mental retardation early onset , cerebellar atrophy , paravertebral atrophy and motor axonal neuropathy. Made sequencing the exome for research related genes hereditary spastic paraparesis and not found any gene related to this disease. A probable diagnosis would be the spinocerebellar ataxia type 13, due to the reported clinical picture. But it is necessary a genetic study to proof it. Continuous genetic evaluation of these patients is important because of the description of new genes.

Keywords: cerebellar diseases; spastic paraplegia, Hereditary; intellectual disability, ataxia, fixed encephalopathy, Central Brazil, SCA 13.

1. INTRODUÇÃO / REVISÃO DA LITERATURA

O progresso da genética tem encontrado alguns entraves em países em desenvolvimento. Prioridades como os cuidados básicos em saúde, são temas mais abordados e recebem mais recursos do que doenças genéticas ou malformações congênitas. Mesmo diante de uma prevalência alta de defeitos genéticos nesses países, ainda faltam mais programas para controle e prevenção. Os crescentes avanços no estudo gênico, demonstram uma maior demanda para essas doenças, e para isso, são necessários maiores recursos (ACOSTA et al., 2013).

Doenças raras constituem desafios diagnósticos e ensejam uma demanda enorme de procedimentos laboratoriais de alto custo, nem sempre resultando em benefícios terapêuticos perceptíveis aos seus portadores. (FIORAVANTI, 2014).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), doenças raras são as que acometem até 65 pessoas/100.000 habitantes. No Brasil, criou-se em 2014 a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. Com essa medida, propõe-se que até 2018, 47 doenças raras possuam os chamados Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, com intuito de promover melhores condições de saúde, a uma parcela da população, até o momento esquecida pelas políticas de saúde (BRASIL, 2014).

Até o início do ano de 2016, já foram protocoladas 12 doenças divididas em eixos, incluindo a anomalia congênita ou de manifestações tardias; a deficiência intelectual; os erros inatos do metabolismo; as causas infecciosas; e as de origens inflamatórias e as autoimunes. Nesses protocolos incluem a adição de 15 exames de biologia molecular e citogenética além de aconselhamento genético na tabela SUS (BRASIL, 2014)

Um bom exemplo de novos investimentos está em Monte Santo, cidade do interior da Bahia, onde um projeto chamado Genética do Sertão de Monte Santo, alberga 18 profissionais e 7 Instituições. Esse projeto surgiu devido a descoberta de grande número de pessoas com deficiências ou síndromes nessa pequena cidade do

interior. Acredita-se que o casamento endogâmico nessa região de 37%, seja um dos fatores relacionados a essa prevalência (ACOSTA et al., 2013).

O encontro de doenças incomuns em Monte Santo serviu de base para criar o Instituto Nacional de Genética Médica Populacional (INAGEMP). Este Instituto coordena equipes interessadas na pesquisa, prevenção e tratamento de doenças com bases genéticas. Um de seus projetos é o Censo Nacional de Isolados (CENISO) em que qualquer pessoa pode notificar um rumor ou uma doença que tem prevalência acima do esperado em uma determinada região (CASTILLA; SCHULER-FACCINI, 2014). A figura 1 mostra o mapa referente às alterações mendelianas diagnosticada por regiões.

Figura 1 - Mapa das alterações mendelianas por região



Fonte: <http://www.inagemp.bio.br/ceniso>

O fato de uma região ter maior prevalência de uma doença específica pode ser explicado pelo efeito fundador. Descrita como genes de doenças raras que persistem a seleção natural devido ao isolamento ou a consaguineidade. Assim, cidades interioranas e com baixo índice populacional teriam maiores proporções de alterações gênicas (MAYR, 1982).

1.1. Principais Doenças Atáxico-Espásticas Hereditárias

1.1.1. Paraplegia Espástica Hereditária (PEH)

A paraplegia espástica hereditária ou síndrome de Strumpell-Lorrain, apresenta prevalência de 4,3-9,6/100.000 na população. Descrita pela primeira vez por Strumpell (1880) e posteriormente por Rhein (1916), Paskin e Stone (1933) além de Bell e Carmichael (1939)(BICKERSTAFF, 1950).

O seu diagnóstico baseia-se em uma história familiar condizente com desordem hereditária; perda progressiva da marcha; além de alteração do trato corticoespinhal nos membros inferiores, incluindo grau 4 de hiperreflexia e resposta plantar em extensão (SALINAS et al., 2008).

Hoje a paraplegia espástica hereditária é definida por mais de quarenta diferentes locus gênicos, sendo o tipo de transmissão dividido em autossômica dominante, autossômica recessiva e a ligada ao X, esta última mais rara (FABER et al., 2013).

Pode ser clinicamente classificada como forma pura ou complicada (RACIS et al., 2014).

A paraplegia espástica hereditária pura consiste em alterações de trato corticoespinhal e dorsal ascendente, tem como predomínio genético ser autossômica dominante, 50% dos casos envolve o trato espinocerebelar (RACIS et al., 2014; STROMILLO et al., 2011)

A forma complicada é caracterizada por outros comprometimentos como a amiotrofia, atrofia óptica, retinopatia pigmentar, retardo mental, doença extrapiramidal, síndrome atáxica, demência, surdez, ictiose e epilepsia (ROȘULESCU et al., 2009).

Na forma complicada tem uma variação que inclui hipoplasia do corpo caloso diagnosticado pela Ressonância Magnética ou Tomografia Computadorizada de Crânio (MONTANDON et al., 2003).

Geralmente a PEH complicada está relacionada à herança autossômica recessiva, tendo quadro de retardo mental associado à espasticidade lentamente progressiva (PARK et al., 2010).

Na PEH, impõe via medular íntegra, porém podendo ter leve atrofia da coluna paravertebral com possíveis achados significantes apenas em exames encefálicos. Das alterações descritas, a atrofia do corpo caloso é a mais enfatizada (MONTANDON et al., 2003; TEIVE et al., 2001). E essa anormalidade do corpo caloso, devido a formação embriogênica, pode levar a outros comprometimentos telencefálicos (córtex cerebral, substância branca e núcleos da base). Na ressonância magnética do crânio, já foram descritas além do corpo caloso, o sinal da orelha de lince e anormalidades de substância branca. Devido aos diferentes genótipos, podem-se ter fenótipos variados, inclusive de exames de imagem. Já foram descritos hidrocefalia associada à herança ligada ao X e até mesmo achados de leucoencefalomalácia (MONTANDON et al., 2003)

A herança autossômica dominante corresponde a 70-80% dos casos, por isso a forma pura ainda é a mais prevalente. Sendo que metade dos casos está ligado a mutação do gene SPG4 responsável pela produção de proteína espastina (FABER et al., 2013). Mesmo sendo uma doença rara e de difícil diagnóstico, tem-se descrito mais de 60 subtipos genéticos. Embora o primeiro caso clínico descrito seja de 1880, desde então diversos artigos demonstram heterogeneidade genotípica como pés cavus que desaparecem quando ficam em pé e outros descreveram a síndrome de Silver (doença do motoneurônio inferior de mãos pior que de pés) (BOT; WARRENBURG; KREMER, 2011).

1.1.2. Ataxias Cerebelares Hereditárias (ACH)

Harding (1981) dividiu as ataxias cerebelares hereditárias em três categorias: as doenças congênitas de etiologia desconhecida; as doenças metabólicas e as ataxias hereditárias. A essa última categoria, será dada ênfase pela proximidade clínica com início precoce, retardo mental e espasticidade.

1.1.2.1 Ataxia Hereditária Recessiva (AHR)

A AHR pode ser sugerida quando uma doença de origem genética tem como características uma história familiar, a recorrência entre irmãos e a detecção em filhos de pais saudáveis.

A forma congênita dessa herança engloba uma ataxia não progressiva, com retardo mental, espasticidade e distúrbios oculomotores. A hipoplasia cerebelar é um dos achados de grande importância para esse diagnóstico. (TEIVE, et al., 2001)

Outros dados possíveis são as alterações extrapiramidais, tais como a distonia e os movimentos involuntários. A ataxia cerebelar recessiva pode aparecer na infância, menos de 20 anos, neste caso, ao exame físico, os reflexos serão normais. Dentro dessa faixa etária podem ser citadas as relacionadas ao metabolismo (doença da urina do xarope de bordo, deficiência de piruvato desidrogenase, deficiência de piruvato carboxilase), ataxia telangiectasia e ataxia com deficiência de vitamina E (ARRUDA, 1997)

Seu diagnóstico molecular deve-se a avaliação do gene FXN, responsável pela produção de frataxina, uma proteína de produção intramitocondrial, relacionada a oxidação celular. (PEDERSEN et al, 1980)

1.1.2.2 Ataxia Hereditária Dominante (AHD)

A ataxia dominante também conhecida como espinocerebelar têm aproximadamente 30 formas, divididas, devido a sua patogênese, em quatro grupos. Em comum, o quadro clínico tende a ser de início tardio e com a perda insidiosa e progressiva da marcha. A forma mais comum é a ataxia espinocerebelar tipo 3, também conhecida como doença de Machado-Joseph. A ataxia espinocerebelar tipo 3 é a mais comum mutação existente, sendo que no Brasil, corresponde a dois terços dos casos familiares estudados (AFONSO; TEIVE; ARRUDA, 2009). Outras formas como o tipo 2 tem demência relacionada a um início precoce, além de fasciculações na face e tremor postural. Já o tipo 8 está associado a ataxia, déficit de marcha, atetose, hipotonia e ausência de reflexos profundos (ARRUDA, 1997).

A suspeita da herança dominante geralmente está relacionada a presença da característica em mais de duas gerações e, pelo menos, um dos pais igualmente comprometido (TEIVE, 2001).

O diagnóstico é dado pela pesquisa molecular, através da análise do número de repetições CAG dos genes ATXN1 (SCA1), ATXN2 (SCA2), ATXN3 (SCA3) e CACNA1A (SCA6).

1.1.3. Descrições fenotípicas de mutações incomuns

Alguns estudos em várias partes do mundo trazem descrições diversas sobre fenótipos raros, sem diagnósticos. Essas características trazem novas perspectivas genéticas de quadros clínicos semelhantes.

1.1.3.1 Paraplegia espástica, ataxia e retardo mental

Descrita como uma doença autossômica dominante, em uma família com quadro de paraplegia espástica, ataxia e retardo mental, alguns membros dessa família tiveram diferentes fenótipos, no qual foi percebido o fenômeno da

antecipação. Exames de imagem demonstraram atrofia da medula espinhal e do cerebelo. Em média, a perda da marcha ocorre na adolescência, mas o retardo mental é percebido na infância (HEDERA et al., 2002)

A análise genética foi feita tanto para paraparesia espástica hereditária quanto para ataxias espinocerebelares, não sendo compatível com qualquer uma das duas. Concluiu-se ser uma nova alteração ainda não descrita.

1.1.3.2 Retardo mental, espasticidade e atrofia cerebelar

Estudo de duas gerações em Bangladesh, em que os indivíduos tinham retardo mental leve, espasticidade com início precoce e até mesmo amiotrofia, além de atrofia cerebelar. Alguns apresentavam disfunção oculomotora como nistagmo horizontal.

Foram descobertas duas alterações gênicas do tipo missense no gene EXOSC 3 (ZANNI et al., 2013).

2. JUSTIFICATIVA

A descrição de cinco membros de uma família, carente, do interior de Goiás, e sem acesso a Medicina especializada, portadora de doença neurológica rara e sem diagnóstico com quadro clínico de paraplegia, iniciado em média com pouco menos de um ano de idade, tem mais de cinco décadas de evolução e ainda persiste sem diagnóstico firmado. Se esta doença rara possuir caráter hereditário, o aconselhamento genético propiciará informações adicionais aos outros familiares.

Além disso, a confirmação da etiologia permitirá uma nova abordagem terapêutica em geral, e de reabilitação motora em particular. Por isso, firmar o diagnóstico desse quadro clínico permitiria, para essa família, a tentativa de diminuir o sofrimento de anos sem explicação dessa doença misteriosa a qual acometeu cinco de oito irmãos.

O estudo de doenças raras de base hereditária fornece novos dados à Medicina, adicionando conhecimentos sobre casos em etnias diversas das já descritas e com possibilidade de identificação de mutações não descritas, ampliando o conhecimento médico sobre a etiologia das doenças raras e possibilitando investigações futuras sobre a fisiopatologia das mesmas.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivos gerais

O objetivo principal é descrever o quadro clínico, laboratorial, a avaliação genética e de neuroimagem de forma detalhada, permitindo investigar possíveis causas etiológicas de uma doença genética rara, sem diagnóstico, encontrada em uma família no interior de Goiás.

3.2. Objetivos específicos

3.2.1- Descrever o exame físico minucioso, incluindo o exame neurológico, cognitivo e o grau de comprometimento funcional (motor e cognitivo) dos casos ;

3.2.2- Descrever a genética, neuroimagem, e neurofisiologia através de exames específicos da família em estudo;

3.2.3- Comparar todos os possíveis diagnósticos com os sinais e sintomas encontrados.

.

4. MÉTODOS

4.1. Desenho da pesquisa

Esta pesquisa consiste de uma série de relatos de casos, sendo um estudo transversal, com avaliação descritiva.

4.2. Seleção de sujeitos

Foram incluídos no estudo, cinco de oito irmãos, portadores de uma doença não diagnosticada, sendo todos os casos familiares arregimentados no Centro de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo (CRER). A cuidadora foi orientada quanto a pesquisa e sobre todos os procedimentos aos quais os pacientes seriam submetidos.

4.3. Coleta de dados

Na primeira abordagem foi feita uma visita domiciliar em que os pacientes e/ou o responsável legal foram informados sobre a pesquisa, a coleta da assinatura do consentimento livre esclarecido e do termo de assentimento. Após esse momento, foi marcada uma consulta ambulatorial com os pacientes para colher anamnese, dados epidemiológicos, exame físico e preenchimento dos questionários a serem detalhados nos instrumentos da pesquisa. Nesse momento, foram solicitados todos os exames necessários e já discutidos anteriormente.

Foram coletados e analisados dados de identificação (idade, gênero), sócio-demográficos (escolaridade, procedência), culturais e de morbididades prévias (hipertensão arterial, diabetes) dos participantes por meio de questionário semi-estruturado. Além disso, os participantes foram submetidos à anamnese com história clínica de eventuais sintomas, antecedentes e hábitos, bem como o exame clínico. Ao todo foram coletados os dados de 5 casos familiares, sendo a coleta através de

informações por fonte secundária (uma das irmãs sem comprometimento cognitivo-funcional), através de revisão de prontuários do CRER e busca ativa de outras fontes de informações como os meios de comunicação (jornais, revistas e outros veiculadores de notícias).

Os pacientes foram submetidos a exames laboratoriais: hemograma, eletrólitos (sódio, potássio), provas de função hepática (TGO, TGP, albumina, gama glutamil-transpeptidase e fosfatase alcalina), provas de função renal (creatinina, uréia), glicemia em jejum, exame urinário (EAS), testes tireoidianos (TSH, T4, T3), sorologia para sífilis (VDRL), HTLV 1 e 2, dosagem de vitamina B, ácido fólico, exames de imagem do encéfalo e medula espinhal (Ressonância Magnética de Crânio e de Coluna cervical, torácica e lombo-sacral). A punção lombar para coleta do líquido cefalorraquidiano na medula espinhal, embora tenha sido parte do projeto inicial, não foi liberado pela cuidadora, visto que os pacientes já haviam sido submetidos outras vezes ao procedimento, todos sem resultados específicos.

Além desses exames foram realizados exames neurofisiológicos como o Potencial Evocado e a Eletroneuromiografia dos quatro membros.

Na avaliação genética foi feito o seqüenciamento do exoma, para investigação de alterações genéticas.

4.4. Local dos exames

Para a realização dos exames, os pacientes puderam escolher entre o agendamento conforme disponibilidade dos mesmos, ou, serem internados num período de 15 dias para a realização dos exames. Independente da escolha, todos os exames, exceto a avaliação genética, seriam realizados no CRER e nenhum paciente terá qualquer ônus, pois serão custeados pelos pesquisadores.

4.5. Avaliação do exame físico

O exame físico foi dividido em motor, cognitivo e neurológico. Esses exames seguiram um questionário pré-estabelecido além de avaliações mais específicas como a neuropsicológica, a Medida de Independência Funcional (anexo 2) e o Mini-Exame do Estado Mental (anexo 1). Dentro da função motora, um dos dados a ser coletado é a espasticidade e foi de acordo com a Escala Modificada de Ashworth, descrita no quadro 1.

Quadro 1- Escala Modificada de Ashworth

Grau	
0	nenhum aumento no tônus muscular
1	leve aumento do tônus muscular, manifestado por uma tensão momentânea ou por resistência mínima, no final da amplitude de movimento articular (ADM), quando a região é movida em flexão ou extensão
1+	leve aumento do tônus muscular, manifestado por tensão abrupta, seguida de resistência mínima em menos da metade da ADM restante
2	aumento mais marcante do tônus muscular, durante a maior parte da ADM, mas a região é movida facilmente
3	considerável aumento do tônus muscular, o movimento passivo é difícil
4	parte afetada rígida em flexão ou extensão

Para a avaliação de força muscular seguiu-se a Escala de força muscular de Oxford (quadro 2).

Quadro 2- Escala de força muscular da Medical Research Council

Grau	descrição
0	Não se observam sinais de contração muscular
1	Sinais de discreta contratilidade, sem movimentos articulares
2	Mobilidade normal, sem a gravidade
3	Movimentos de amplitude normal, contra ação da gravidade
4	Mobilidade integral contra ação da gravidade e parcial contra a resistência
5	Mobilidade completa contra a ação da gravidade e da resistência

4.6. Exames complementares

Os pacientes foram submetidos a exames laboratoriais: hemograma, eletrólitos (sódio, potássio), provas de função hepática (TGO, TGP, albumina, gama glutamil-transpeptidase e fosfatase alcalina), provas de função renal (creatinina, uréia), glicemia em jejum, exame urinário (EAS), testes tireoidianos (TSH, T4, T3), sorologia para sífilis (VDRL), HTLV 1 e 2, dosagem de vitamina B, ácido fólico, exames de imagem do encéfalo e medula espinhal (Ressonância Magnética de Crânio e de Coluna cervical, torácica e lombo-sacral). A punção lombar para coleta do líquido cefalorraquidiano, embora tenha sido parte do projeto inicial, não foi liberado pela cuidadora, visto que os pacientes já haviam sido submetidos outras vezes ao procedimento, todos sem resultados específicos.

Além desses exames foram realizadas avaliações neurofisiológicas como o Potencial Evocado e a Eletroencefalografia dos quatro membros.

Na avaliação genética foi feito o sequenciamento do exoma, para investigação de alterações genéticas.

4.7. Instrumentos da pesquisa

Os dados de avaliação cognitiva constam de avaliações da linguagem, da memória, do pensamento abstrato, da capacidade de julgamento e planejamento, que serão obtidos por meio do Mini Exame do Estado Mental e da avaliação neuropsicológica. Os dados de avaliação funcional serão obtidos por meio da Medida de Independência Funcional (MIF).

4.7.1. Mini Exame do Estado Mental (MEEM)

O MEEM fornece informações sobre diferentes parâmetros cognitivos, contendo questões agrupadas em sete categorias, cada uma delas planejada com o objetivo de avaliar "funções" cognitivas específicas como a orientação temporal (5 pontos), orientação espacial (5 pontos), registro de três palavras (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos), recordação das três palavras (3 pontos), linguagem (8 pontos) e capacidade construtiva visual (1 ponto). Os pontos de corte serão considerados de acordo com a escolaridade dos participantes (BRUCKI et al., 2003). O MEEM foi aplicado conjuntamente pelo médico assistente e a neuropsicóloga.

4.7.2. Avaliação Neuropsicológica

A avaliação neuropsicológica proporciona uma investigação dos vários domínios cognitivos (memória, atenção, linguagem, funções executivas, praxias, gnosias, etc).

Foram selecionados alguns testes neuropsicológicos para avaliação desses pacientes. Na avaliação do Quociente de Inteligência (QI), as respostas dadas demonstraram a não compreensão do comando, e quando conseguiam compreender era de forma assistemática, compromete a confiabilidade dos resultados. O teste foi escolhido devido seu baixo grau de complexidade mediante os testes de aferição de QI.

Nenhum teste proposto para avaliar a atenção, mesmo os aplicáveis a crianças, foi executado adequadamente, visto que os pacientes apresentam dificuldade na sustentação e na seletividade.

Quanto às funções executivas, as atividades propostas foram de planejamento, abstração, cálculos, controle inibitório, flexibilidade de pensamento, iniciativa, resolução de problemas e julgamento. Por não conseguir encontrar um instrumento neuropsicológico que representasse esse grupo, a análise também foi de forma qualitativa.

Para a percepção visual de formas e cores foi aplicado o *Token Test*, que além de nomear, caberiam a eles também a capacidade de pareação (mostrando visualmente como proceder, o paciente deve procurar uma imagem semelhante).

Avaliado também memória e evocação.

Realizado testes de linguagem como a avaliação informal do discurso, verificando expressão oral. Na avaliação da compreensão, feito o *Token Test* e para a avaliação qualitativa na compreensão realizou-se o teste Alpha Toulouse. Verificado nomeação nos testes de percepção visual, onde nomeavam figuras e também em avaliação ecológica. Quanto a leitura e a escrita avaliou-se através de ditado e leitura de palavras e frases.

4.7.3. Medida de Independência Funcional (MIF)

A Medida de Independência Funcional serve para avaliar de forma quantitativa a realização de tarefas motoras e cognitivas nas atividades de vida diária de um paciente incapacitado. A versão brasileira foi validada em 2000. E desde então, tem sido usada na maioria dos grandes centros de reabilitação. Ela consiste em sete categorias (autocuidados, transferências, locomoção, controle esfinteriano, comunicação e cognição social, que inclui memória, interação social e resolução de problemas). No total são 18 pontuados de 1 a 7, é considerado 1 a total dependência e 7, completa independência; e quanto maior a pontuação, maior a independência do indivíduo (vide quadro 3). Portanto, a MIF total vai de 18 a 126 pontos. Dividida em 4 subscores, tem-se que 18 pontos equivale a dependência completa, ou assistência total; 19 a 60 pontos representam a dependência modificada (assistência de até 50% da tarefa); 60 a 103

pontos, dependência modificada (assistência de até 25% da tarefa); 104 a 126 pontos, independência completa.(RIBERTO et al., 2004).

Quadro 3 -Níveis de mensuração do MIF

Níveis	Descrição
1	Ajuda Total (indivíduo $\geq 0\%$)
2	Ajuda máxima (indivíduo $\geq 25\%$)
3	Ajuda moderada (indivíduo $\geq 50\%$)
4	Ajuda mínima (indivíduo $\geq 75\%$)
5	Supervisão
6	Independência modificada (ajuda técnica)
7	Independência completa (em segurança , em tempo normal)

A parte azul corresponde a necessidade de algum grau de ajuda.

4.7.4. Estimulação Magnética Transcraniana

O estudo neurofisiológico consiste tanto na eletroneuromiografia quanto na estimulação magnética transcraniana. Estimulação magnética é um procedimento relativamente recente para a medicina, usada tanto para diagnóstico quanto para o tratamento de doenças como depressão, epilepsia e doença de Parkinson. Promissora como um método de mapeamento cortical não invasiva, consegue estabelecer a excitabilidade cortical (CONFORTO et al., 2003).

A excitabilidade é dada através de uma bobina conectada a um capacitor permitindo a passagem de um pulso de corrente elétrica, formando um campo eletromagnético perpendicular ao circuito. Assim, é possível induzir a condução no córtex cerebral levando a uma despolarização da membrana e conseqüentemente a uma maior área de ativação neuronal.

A estimulação foi realizada no CRER, por uma neurofisiologista titulada pela Sociedade Brasileira de Neurofisiologia. O aparelho utilizado foi a neurosoft. Inicialmente foi avaliado o limiar motor através da estimulação magnética, colocando-

se uma bobina magnética capaz de gerar um campo de 2,5 Tesla. Define-se como limiar motor a energia mínima capaz de gerar uma reação motora no músculo abductor breve do polegar contralateral. O limiar motor avalia o córtex cerebral e a via córtico-espinhal.

4.7.5. Eletroneuromiografia

Foi usado um aparelho Nicolet Viking da neurosoft e os exames realizados sob temperatura ambiente de 27° Celsius e temperatura média corpórea de 35,2° Celsius nas pernas. A eletroneuromiografia foi realizada no CRER, por uma neurofisiologista titulada pela Sociedade Brasileira de Neurofisiologia.

Usando de um estímulo elétrico em um nervo periférico, propaga uma condução nervosa, seja anterógrada ou retrógrada, e faz a captação no monitor. Essa parte é a neurocondução, e avalia tanto nervos sensitivos quanto motores. Outra parte do exame é a eletromiografia, usando um eletrodo de agulha e inserindo no músculo, para avaliar repouso e contração muscular. Esse exame, auxilia no diagnóstico de doenças de nervos periféricos, raízes, plexos e músculos.

O exame foi realizado com o paciente em decúbito dorsal, primeiramente feito a neurocondução e depois a eletromiografia. Seguiu-se a seguinte ordem: membro superior direito, membro superior esquerdo, membro inferior direito e membro inferior esquerdo. Os nervos avaliados foram sensitivos e motores dos nervo mediano e ulnar, sensitivo de radial, sensitivo de fibular profundo e motor de tibial.

4.7.6. Seqüenciamento do exoma

A análise genética foi realizada através do seqüenciamento do exoma, avaliando cerca de 20.500 genes em busca das alterações associadas com o quadro clínico. Serão investigados todos os genes conhecidos para Paraparesia Espástica Hereditária e neuropatia periférica.

O sangue foi colhido em Goiânia e enviado para o laboratório em São Paulo. Junto ao sangue será enviado um relatório com a autorização prévia do paciente e do termo de assentimento pela irmã. Além de um breve histórico sobre os pacientes, para

direcionamento da análise. Para a avaliação genética, foram necessários responder algumas perguntas:

1. Qual o total de irmãos acometidos?

O total de cinco, sendo um já falecido.

2. A história familiar é compatível com modelo dominante ou recessivo de herança?

Após discussão com a geneticista, chegou-se a conclusão que o mais provável é que seja recessivo. Os fatores que induzem a esse raciocínio incluem idade precoce de sintomas, o número de pessoas acometidas, serem filhos de pais não comprometidos e a consanguinidade.

3. Há outros parentes afetados, além dos irmãos?

Não há informações.

4. Qual a idade de início dos sintomas?

Entre 6 meses e 2 anos.

A análise foi pela captura de exons com Nextera Exome Capture seguida por sequenciamento de nova geração com Illumina HiSeq. Alinhamento e identificação de variantes utilizando protocolos de bioinformática, tendo como referência a versão GRCh37 do genoma humano.

4.8. Análise de dados

Os dados, tanto os de caráter sócio-demográfico quanto os de avaliação cognitiva e funcional, foram analisados de modo descritivo por meio de gráficos e tabelas.

5. RESULTADOS

Os 5 irmãos (figura 1) provenientes de Carmo do Rio Verde – GO, hoje moram com uma das irmãs em Goiânia. Filhos de pais analfabetos, a mãe dona de casa e o pai dentre outros trabalhos foi lavrador. Os pais eram pardos, desconhecem a ascendência e eram primos em primeiro grau. A casa em que os pais moravam tinha boas condições de saneamento básico, as quais incluíam água encanada, coleta de lixo regular, dejetos eram eliminados em esgotos. Possuem condições financeiras restritas muitas vezes dependendo de ajuda de amigos. Recebem benefício do INSS, sendo a única renda familiar. Na família, os irmãos com comprometimento são analfabetos, não freqüentaram ambiente escolar, pois começaram a apresentar comprometimento cognitivo-motor precoce, os irmãos saudáveis estudaram até o antigo ginásial.

Figura 2- Foto dos 5 irmãos



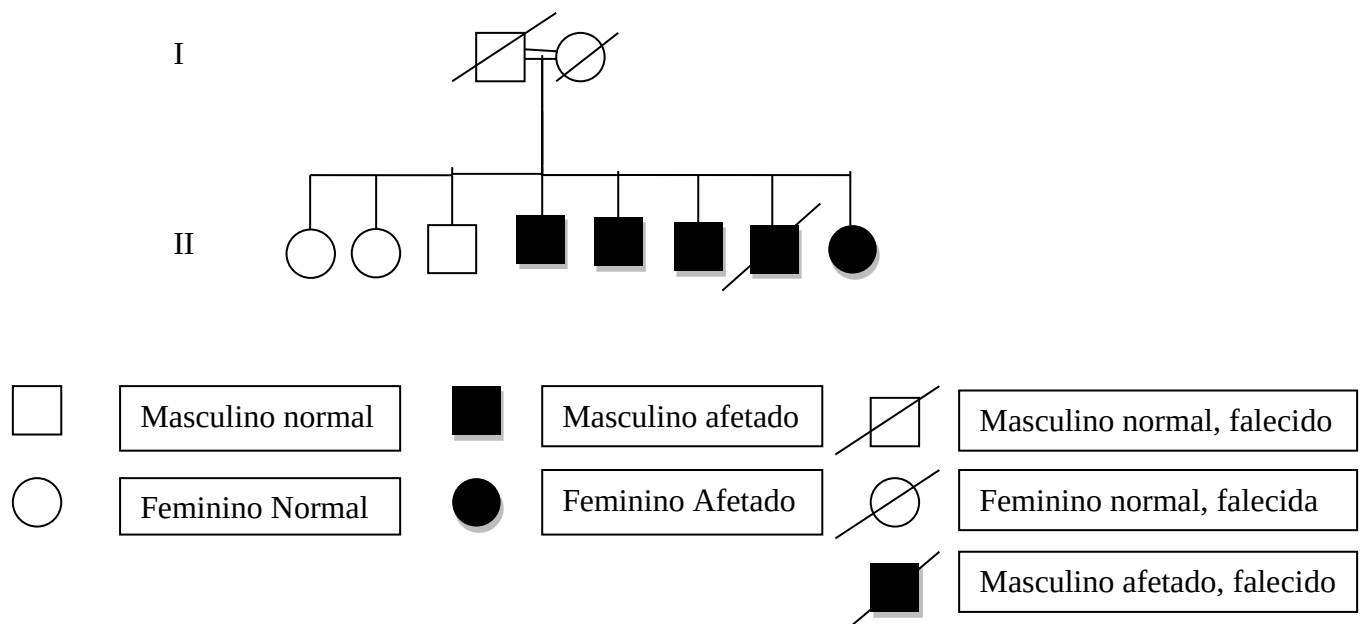
Foto publicada pelo Jornal O Popular (20/07/11) – Da direita para esquerda, respectivamente, Caso 4, Caso 2, Caso 3, Caso 5 e Caso 1.

O pai faleceu há aproximadamente 15 anos, sem informações sobre a causa do óbito, a irmã cuidadora nega qualquer alteração genética, porém, a fonte não sabe

especificar sobre antecedentes patológicos. A mãe faleceu aos 87 anos devido a problemas cardíacos.

A descrição individual dos irmãos permite a compreensão de uma doença hereditária, entretanto com diferente grau de acometimento. A história familiar consiste em prole de oito filhos, os três primeiros filhos não apresentaram nenhuma deficiência, somente a partir do 4º filho é que a deficiência se manifestou. Dos filhos, dois já estão falecidos (um deles era portador da deficiência). Os pais já se encontram falecidos também. No heredograma da figura 2 é possível entender melhor a herança familiar.

Figura 3 - Heredograma



5.1. Resultado dos exames laboratoriais

Os exames laboratoriais estiveram no nível de normalidade exceto, pelo CPK que mostra lesões musculares (tabela 1).

Tabela 1 - Exames laboratoriais dos 5 casos

Exames	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5 (dados de 2006)
Sódio (mEq/dl)	138	137	141	138	-----
Potássio (mEq/dl)	4,3	4,1	4,2	4,6	-----
Glicemia (mg/dl)	86	92	125	100	97
Albumina (mg/dl)	3	3,2	3,4	3,4	-----
Fosfatase alcalina (mU/ml)	38	81	44	38	-----
Gama-glutamil-transpeptidase (U/l)	38	22	50	40	-----
Uréia (mg/dl)	50	45	37	26	-----
Creatinina (mg/dl)	0,5	0,4	0,6	0,4	-----
Vitamina B12 (pg/ml)	210	102,9	215,3	401,4	-----
TGO (UI/l)	21	7	20	28	-----
TGP (UI/l)	22	12	23	97	-----
T4 livre (ng/dl)	1,69	1,4	1,67	1,53	-----
TSH (ng/dl)	4,09	8,34	5,6	3,76	2,55
VDRL	Não reagente	Não reagente	Não reagente	Não reagente	-----
HTLV1	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	-----

Ácido fólico (nmol/l)	9,5	8,16	3,68	8,31	-----
Cobre sérico (mcg/dl)	86,6	75,4	109,1	112	-----
Cobre urinário (mcg/dl)	18,7	7,7	22,2	14,5	-----
PSA livre (ng/ml)	0,042	0,206	0,38	-----	-----
PSA total (ng/ml)	0,049	0,516	2,8	-----	1,19
Hemograma	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
CPK (dados de 2006) (U/L)	253	197	533	352	370

Valores de referência: sódio 135-145mEq/dl, potássio 3,5-5,1 mEq/dl, glicemia 60-110mg/dl, albumina 3,5-4,7mg/dl, fosfatase alcalina 40-129 mU/ml, gama-glutamil-transpeptidase homem até 85U/l, mulher até 38U/l, uréia < 50mg/dl, creatinina <1,2mg/dl, vitamina B12 211-911 pg/ml, TGO 5-40UI/l, TGP 7-56 UI/l, T4 livre 0,9-1,8ng/dl, TSH 0,3-4.0 ng/dl, ácido fólico 4-20nmol/l, cobre sérico 70-140mcg/dl, cobre urinário 4,6-18mcg/dl, PSA livre até 0,72ng/ml, PSA total até 4,0ng/ml, CPK 32-294 U/l.

A punção lombar não foi permitida pela irmã para nenhum dos pacientes.

5.2. Resultados dos exames genéticos

Após a avaliação, foi decidido inicialmente fazer o seqüenciamento do exoma de um dos irmãos (Caso 1) e depois, se necessário, avaliar os outros. Embora o resultado seja ausência de alterações genéticas que justifiquem o caso, foi feita uma busca por

homozigose e identificado uma variante em homozigose (p.Arg244Cys) em gene que até o momento nunca foi associado a fenótipo humano (NFATC2). O próximo passo seria investigar os irmãos. Após a avaliação dos irmãos, foi encontrada a variante em homozigose no Caso 3 e Caso 4, porém em heterozigose no Caso 2.

Como o fenótipo do Caso 2 é igual a dos outros irmãos, esta variante, que era a melhor candidata, não foi considerada válida. O laboratório sugeriu que o caso fosse periodicamente reavaliado, para ver se surgiu algo novo.

Como parâmetro de qualidade do exame o laboratório forneceu os seguintes dados: a porcentagem de bases-alvo com pelo menos 10 leituras de 97,2%; número médio de vezes que cada base foi lida foi 142 e o número de seqüências geradas foi de 170.177.126.

5.3. Caso 1

Sexo masculino, 63 anos, pardo, solteiro, analfabeto, destro, nascido de parto normal e a termo, apresentou desenvolvimento normal até os sete meses de vida, quando foi percebida a dificuldade para engatinhar. Iniciou ortostatismo com auxílio, porém não conseguiu adquirir marcha.

Na avaliação motora e neurológica foi verificado:

Força Muscular: grau 3 em membros superiores

Tônus e Trofismo: diminuído distalmente em membros superiores, espasticidade grau 4 em membros inferiores em flexores de quadril e extensores de joelhos. Membros inferiores hipotróficos, com encurtamento dos membros.

Coordenação: movimentos de membros superiores com dismetria, prova índice-nariz positiva bilateral, índice calcanhar- joelho não realizado devido a plegia de membros inferiores. Não foi possível avaliar diadococinesia devido a incapacidade de entendimento do paciente.

Não visualizado nistagmo.

Equilíbrio estático sentado: mantém postura regular.

Equilíbrio dinâmico sentado: estável

Mobilidade: se locomove na posição sentado e assim arrasta-se com ajuda dos membros superiores.

Preensão: não realiza preensão palmar

Reflexos diminuídos (quadro 4)

Quadro 4 - Avaliação dos reflexos Caso 1

Reflexos	Direito	Esquerdo
Bicipital	Diminuído (-)	Diminuído (-)
Estilorradial	Ausente	Ausente
Hoffman	Ausente	Ausente
Patelar	Ausente	Ausente
Aquileu	Ausente	Ausente
Cutâneo-plantar	Presente (+)	Presente (+)
Babinski	Ausente	Ausente

Pupilas: isocóricas e fotoreagentes. Movimentação ocular em todos os sentidos.

Campo visual: não foi possível avaliar, paciente não entendeu comandos

Facial: faz expressões como sorrir e franzir a testa, mas não por ordens, somente a livre demanda. Possui o riso pueril contínuo.

Sensibilidade: perceptível, presente e simétrico em membros superiores e tronco, para tátil, dolorosa e térmica. Diminuída em membros inferiores. Estímulos vibratórios foram inconclusivos pelo não entendimento do comando.

Quanto ao MIF atingiu o total de 53 pontos, segue abaixo, no quadro 5, os valores encontrados:

Quadro 5 - Medida de Independência Funcional do caso 1

	MIF
ALIMENTAÇÃO	3
CUIDADOS COM A APARÊNCIA	3
BANHOS	1
VESTUÁRIO SUPERIOR	1
VESTUÁRIO INFERIOR	1
ASSEIO	1

CONTROLE DE ESFÍNCTER VESICAL	7
CONTROLE DE ESFÍNCTER ANAL	7
TRANSFERÊNCIA LEITO	1
TRANSFERÊNCIA SANITÁRIO	1
TRANSFERÊNCIA CHUVEIRO	1
LOCOMOÇÃO	1
ESCADA	1
COMPREENSÃO	7
EXPRESSÃO	2
INTERAÇÃO SOCIAL	7
SOLUÇÃO DE PROBLEMAS	1
MEMÓRIAS	7
TOTAL	53

Na avaliação neuropsicológica temos:

Atitude em tarefa: Paciente manteve-se colaborativo durante a avaliação, apresentou dificuldade na compreensão de alguns comandos, porém se esforçou para realizar as atividades propostas.

Funções Avaliadas

- Atenção e Funções Executivas:

Paciente apresentou rendimento extremamente ruim, para o esperado, em relação a capacidade atenta. Demonstrou sustentação atenta adequada para seu padrão cognitivo. Seu desempenho na seletividade da atenção apresenta rendimento abaixo do esperado, com alta distraibilidade mediante estímulo concorrente.

Alternância e atenção dividida deficitárias.

Observa-se qualitativamente prejuízo da função executiva, com dificuldades no planejamento, baixa abstração do pensamento, déficit no controle inibitório, raciocínio lógico deficitário, prejuízo na flexibilidade e julgamento. Apresenta comportamentos impulsivos e perseverativos.

- Percepção e Orientação:

A capacidade de percepção visual de objetos encontra-se adequada, demonstrando boa capacidade no reconhecimento de formas, cores e cenas.

Reconhece e nomeia adequadamente as partes do corpo.

Não sabe a data de seu nascimento e idade.

Apresentou-se desorientado no tempo, provavelmente por falta de conceito. Não sabe dias da semana, meses e ano.

- Memória e Aprendizagem:

Em avaliação qualitativa o paciente apresentou dificuldade na memória de curto prazo, porém apresentou curva de aprendizagem satisfatória e beneficia-se do reconhecimento, demonstrando capacidade de aprendizagem por repetição.

O nível de informação semântica geral encontra-se aquém do esperado para faixa etária. Nota-se que o paciente possui defasagem de conceituação.

Consegue distinguir cor realizando capacidade de pareamento visual. Na conceituação espontânea observa-se que apresenta respostas assistemáticas, demonstrando defasagem no conceito. Não consegue reconhecer e nomear formas.

- Linguagem:

A compreensão oral encontra-se adequada para palavras e frase simples, porém demonstra dificuldade na compreensão complexa. Apresentou nomeação satisfatória de objetos. Expressão oral com limitação devido dificuldade fonoarticulatória e presença de disartria.

Não realiza leitura nem escrita. Não conhece e nem reconhece letras. Consegue contar de 1 a 5 corretamente, depois se desorganiza.

- Personalidade e Humor:

Não foram observados sinais indicativos de depressão ou ansiedade.

Conclusão:

De acordo com os resultados apresentados, o paciente apresentou dificuldades importantes na realização dos testes formais. Apresenta capacidade cognitiva global compatível com desempenho de Deficiência Intelectual (DI).

Apresentou capacidade atenta com rebaixamento em todas as suas variações, porém ressaltando-se a dificuldade na seletividade e alternância. Disfunção executiva

com dificuldade no planejamento, na flexibilidade de pensamento, com baixo controle inibitório e mantendo perseveração. Presença de impulsividade em respostas.

Percepção visual e auditiva adequadas. Linguagem com capacidade de compreensão satisfatória para palavras e comandos simples e com prejuízo no complexo. Expressão de linguagem com presença de disartria. Nomeação adequada apesar de baixo repertório vocálico.

Capacidade mnemônica adequada, para aprendizagem por repetição, beneficiando-se de reconhecimento. Déficit na memória de curto prazo. Conceituação básica deficitária.

Emocionalmente observa-se impulsividade. Não possui indicativos de depressão ou ansiedade. Apresenta comportamento pueril.

O MEEM obteve pontuação zero, devido a incapacidade de compreensão das perguntas.

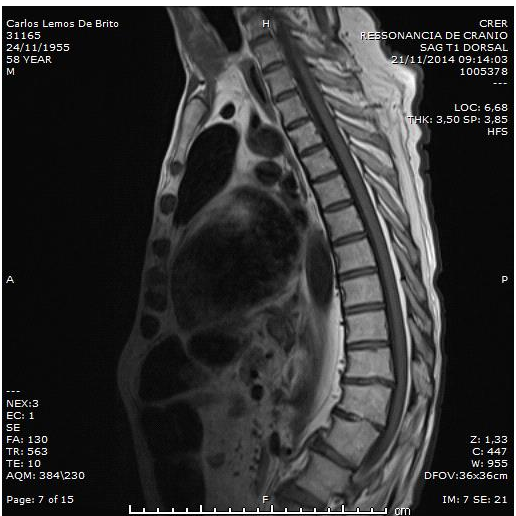
Exames de imagem:

Ressonância magnética de coluna cervical, dorsal e lombar (figura 3) mostrando fusão dos corpos vertebrais de C2 e C3. Abaulamento discal posterior difuso em L4-L5, sem contato radicular e hipotrofia da musculatura paravertebral.

Figura 4 - RM de coluna Caso 1



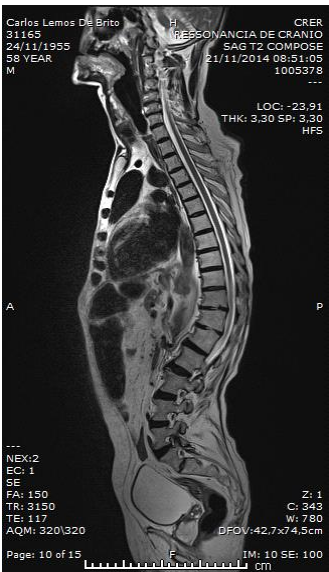
A



B



C

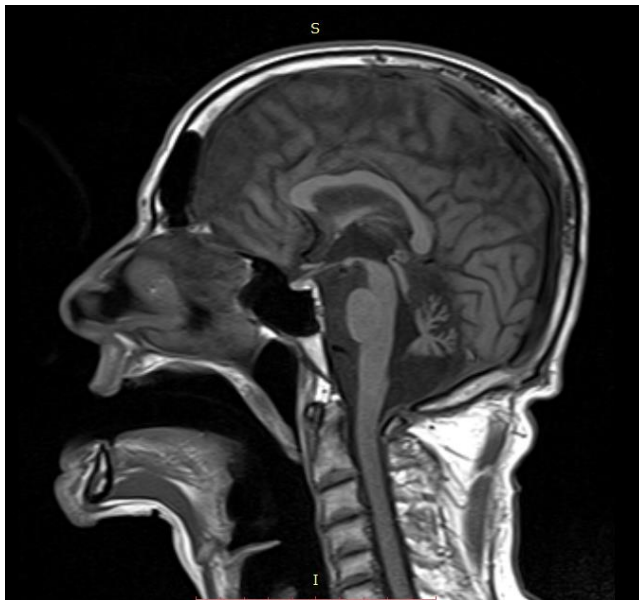


D

Imagem A -plano sagital T1 de coluna cervical; B - plano sagital T1 de coluna dorsal; C - plano sagital T1 de coluna lombar; D - plano sagital T2 visão panorâmica

Ressonância de crânio (figura 4): Assimetria entre hemisférios. Atrofia assimétrica cortical predominante à direita em região fronto-temporo-parietal, preservação de áreas posteriores. Atrofia pré-frontal bilateral, sendo o lobo frontal mais atrofiado. Infartos lacunares em ínsula esquerda. Atrofia cerebelar e mesencefálica. Hipocampo reduzido pior à direita.

Figura 5- RM de crânio Caso 1



RM de crânio plano sagital T1

Estudos neurofisiológicos:

Eletroneuromiografia de hemicorpo esquerdo: velocidade e amplitude normais em nervo mediano, ulnar e fibular superficial para neurocondução sensitiva; ausência de potenciais observáveis para nervo mediano, ulnar e fibular profundo para neurocondução motora. O estudo da fibra muscular ao repouso, usando eletrodo monopolar, não revelou sinais de desnervação; nas unidades motoras à contração muscular de membros inferiores não foi observado ativação muscular.

A EMT não obteve limiar motor em ambos os hemisférios. Como observação foi descrita a intensa atrofia tenar.

5.4. Caso 2

Sexo masculino, 60 anos, nascido de parto normal e a termo, pardo, solteiro, analfabeto e destro apresentou desenvolvimento normal até os 6 meses. Após este período iniciou um processo de regressão da funcionalidade. Na infância, não engatinhou e não fazia ortostatismo, mesmo com auxílio. Após adulto deslocava se arrastando, mas apresentou quadro depressivo após a morte da mãe e atualmente tem dificuldade para se arrastar. Faz uso de sertralina 50mg 1x/dia há 3 anos.

Na avaliação motora e neurológica foi verificado:

Força Muscular: grau 2 em membros superiores proximal e grau 2 em distal. Força muscular grau zero em membros inferiores.

Tônus e Trofismo: diminuído distalmente em membros superiores, espasticidade grau 4 em membros inferiores em flexores de quadril e extensores de joelhos. Membros inferiores hipotróficos e encurtados.

Coordenação: movimentos ineficaz de membros superiores para realização de prova índex-nariz, a prova calcanhar-jelho não realizado devido a plegia de membros inferiores. Não foi possível avaliar diadococinesia devido a incapacidade de entendimento do paciente.

Não visualizado nistagmo.

Equilíbrio estático sentado: bom, mantém sedestação.

Equilíbrio dinâmico sentado: estável.

Mobilidade: não se locomove, nem arrastando.

Preensão: não realiza preensão palmar

Reflexos diminuídos (descrito no quadro 6).

Quadro 6- Avaliação dos reflexos Caso 2

Reflexos	Direito	Esquerdo
Bicipital	Ausente	Ausente
Estilorradial	Ausente	Ausente
Hoffman	Ausente	Ausente
Patelar	Ausente	Ausente
Aquileu	Ausente	Ausente
Cutâneo-plantar	Diminuído (-)	Diminuído (-)
Babinski	Ausente	Ausente

Pupilas: isocóricas e fotoreagentes. Movimentação ocular em todos os sentidos.

Campo visual: não foi possível avaliar, paciente não entendeu comandos

Facial: faz expressões como sorrir e franzir a testa, mas não por ordens, somente a livre demanda. Possui o riso pueril contínuo.

Sensibilidade: diminuída e simétrico em membros superiores e tronco, para tátil, dolorosa , normal para térmica. Diminuída em membros inferiores. Estímulos vibratórios foram inconclusivos pelo não entendimento do comando.

No quadro 7, mostra as pontuações do MIF.

Quadro 7 - Medida de Independência Funcional do caso 2

	MIF
ALIMENTAÇÃO	1
CUIDADOS COM A APARÊNCIA	1
BANHOS	1
VESTUÁRIO SUPERIOR	1
VESTUÁRIO INFERIOR	1
ASSEIO	1
CONTROLE DE ESFÍNCTER VESICAL	3
CONTROLE DE ESFÍNCTER ANAL	7
TRANSFERÊNCIA LEITO	1
TRANSFERÊNCIA SANITÁRIO	1

TRANSFERÊNCIA CHUVEIRO	1
LOCOMOÇÃO	1
ESCADA	1
COMPREENSÃO	7
EXPRESSÃO	1
INTERAÇÃO SOCIAL	3
SOLUÇÃO DE PROBLEMAS	1
MEMÓRIAS	4
TOTAL	37

Na avaliação neuropsicológica temos:

Atitude em tarefa: Paciente manteve-se colaborativo durante avaliação, porém necessitou de constante motivação para continuar com as atividades e intervalos por apresentar fadiga.

Funções Avaliadas

- Atenção e Funções Executivas:

Paciente apresentou rendimento extremamente abaixo do esperado no que se refere à capacidade atenta. Demonstrou dificuldade na sustentação, não conseguindo se manter concentrado em uma atividade por tempo prolongado, com presença de fadiga e alta dispersão.

Seu desempenho na seletividade da atenção apresenta rendimento abaixo do esperado, com alta distraibilidade mediante estímulo concorrente.

Alternância e divisão atentas deficitárias.

Observa-se qualitativamente prejuízo da função executiva, com dificuldades no planejamento, baixa abstração do pensamento, raciocínio lógico deficitário, prejuízo na flexibilidade e julgamento. Presença de perseveração.

- Percepção e Orientação:

A capacidade de percepção visual de objetos encontra-se adequada, demonstrando boa capacidade no reconhecimento de formas, cores e cenas.

Reconhece e nomeia adequadamente as partes do corpo.

Não sabe o próprio nome completo, data de nascimento e idade.

Apresentou-se desorientado no tempo e espaço, provavelmente por falta de conceito. Não sabe dias da semana, meses, ano, setor e estado que reside.

- Memória e Aprendizagem:

Em avaliação qualitativa o paciente apresentou dificuldade na memória de curto prazo. Curva de aprendizagem insatisfatória e prejuízo no armazenamento da informação.

O nível de informação semântica geral encontra-se aquém do esperado para faixa etária. Nota-se que o paciente possui defasagem de conceituação.

Não consegue reconhecer, nomear e distinguir formas, cor e tamanho espontaneamente e nem por pareamento após modelo.

- Linguagem:

A compreensão oral encontra-se adequada para palavras e frases simples, porém demonstra dificuldade na compreensão complexa. Apresentou nomeação satisfatória de objetos. Expressão oral com limitação devido dificuldade fonoarticulatória e presença de disartria.

Não realiza leitura nem escrita. Não conhece e nem reconhece letras. Não consegue contar, quando tenta de desorganiza.

- Personalidade e Humor:

Paciente com labilidade emocional acentuada e baixa tolerância a frustração. Apresenta comportamento pueril.

Conclusão:

De acordo com os resultados apresentados, o paciente apresentou dificuldades importantes na realização dos testes formais. Apresenta capacidade cognitiva global compatível com desempenho de Deficiência Intelectual (DI).

Apresentou capacidade atenta com rebaixamento em todas as suas variações, porém ressaltando-se a dificuldade na seletividade e sustentação, apresentando fadiga mental. Disfunção executiva com dificuldade no planejamento, na flexibilidade de pensamento e mantém perseveração. Processamento de informação lentificado.

Percepção visual e auditiva adequadas. Linguagem com capacidade de compreensão satisfatória para palavras e comandos simples e com prejuízo no complexo. Expressão de linguagem com presença de disartria. Nomeação adequada apesar de baixo repertório vocálico.

Capacidade mnemônica com déficit na memória de curto prazo. Conceituação básica deficitária.

Emocionalmente observa-se labilidade emocional. Apresenta comportamento pueril.

O MEEM obteve pontuação zero, devido a incapacidade de compreensão das perguntas.

Exames de imagem:

Ressonância de coluna cervical, dorsal e lombar (figura 5) mostrando fusão dos corpos vertebrais de C2 e C3 a C6-C7 com estenose dos respectivos forames intervertebrais. Alteração morfológica dos corpos vertebrais com acunhamento anterior de D11 a L1. Cisto Periarticular na interapofisária esquerda de L4-L5, sem protrusão para o canal vertebral.

Figura 6 - RM de coluna Caso 2



A



B



C



D

Imagem A -plano sagital T1 de coluna cervical; B - plano sagital T1 de coluna dorsal; C - plano sagital T1 de coluna lombar; D - plano sagital T2 visão panorâmica

Ressonância de crânio (figura 6): atrofia frontal moderada, atrofia temporal moderada (anterior e lateral). Preservação mesial de hipocampo. Atrofia leve a moderada de occipital. Intensa atrofia cerebelar.

Figura 7 - RM de crânio Caso 2



RM de crânio plano sagital T1

Estudos neurofisiológicos:

Eletroneuromiografia de hemicorpo esquerdo: velocidade e amplitude normais em nervo mediano, ulnar e fibular superficial para neurocondução sensitiva; ausência de potenciais observáveis para nervo mediano, ulnar e fibular profundo para neurocondução motora. O estudo da fibra muscular ao repouso, usando eletrodo monopolar, não revelou sinais de desnervação; nas unidades motoras à contração muscular tiveram o recrutamento em tríceps braquial, demais músculos sem ativação muscular.

A EMT não obteve limiar motor em ambos os hemisférios. Como observação foi descrita a intensa atrofia tenar.

5.5. Caso 3

Sexo masculino, 58 anos, nascido de parto normal e a termo, pardo, solteiro, analfabeto e destro sendo uma criança normal até 1 ano. Após este período não desenvolveu conforme a idade. De acordo com uma das irmãs, quando criança não engatinhou e não fazia ortostatismo, mesmo com auxílio. Movimenta arrastando-se.

Na avaliação motora e neurológica foi verificado:

Força Muscular: grau 3 em membros superiores proximal e grau 2 em distal. Força muscular grau zero em membros inferiores.

Tônus e Trofismo: diminuído distalmente em membros superiores, espasticidade grau 4 em membros inferiores em flexores de quadril e extensores de joelhos. Membros inferiores hipotróficos e encurtados.

Coordenação: realização de prova índice-nariz sem alterações, a prova índice calcanhar-jelho não realizado devido a plegia de membros inferiores. Não foi possível avaliar diadococinesia devido a incapacidade de entendimento do paciente.

Não visualizado nistagmo.

Equilíbrio estático sentado: equilíbrio de tronco bom.

Equilíbrio dinâmico: estável.

Mobilidade: não se locomove, nem arrastando.

Preensão: não realiza preensão palmar

Reflexos diminuídos ou ausentes (quadro 8)

Quadro 8 - Avaliação dos reflexos Caso 3

Reflexos	Direito	Esquerdo
Bicipital	Diminuído (-)	Diminuído (-)
Estilorracial	Ausente	Ausente
Hoffman	Ausente	Ausente
Patelar	Ausente	Ausente
Aquileu	Ausente	Ausente
Cutâneo-plantar	Diminuído (-)	Diminuído (-)
Babinski	Ausente	Ausente

Pupilas: isocóricas e fotoreagentes. Movimentação ocular em todos os sentidos.

Campo visual: não foi possível avaliar, paciente não entendeu comandos

Facial: faz expressões como sorrir e franzir a testa, mas não por ordens, somente a livre demanda. Possui o riso pueril contínuo.

Sensibilidade: diminuída e simétrica em membro superior e tronco, para tátil, dolorosa, normal para térmica. Diminuída em membros inferiores. Estímulos vibratórios foram inconclusivos pelo não entendimento do comando.

Abaixo temos o MIF no quadro 9.

Quadro 9 - Medida de Independência Funcional do caso 3

	MIF
ALIMENTAÇÃO	3
CUIDADOS COM A APARÊNCIA	1
BANHOS	1
VESTUÁRIO SUPERIOR	2
VESTUÁRIO INFERIOR	1
ASSEIO	1
CONTROLE DE ESFÍNCTER VESICAL	1
CONTROLE DE ESFÍNCTER ANAL	1
TRANSFERÊNCIA LEITO	1
TRANSFERÊNCIA SANITÁRIO	1
TRANSFERÊNCIA CHUVEIRO	1
LOCOMOÇÃO	1
ESCADA	1
COMPREENSÃO	7
EXPRESSÃO	2
INTERAÇÃO SOCIAL	2
SOLUÇÃO DE PROBLEMAS	1
MEMÓRIAS	4
TOTAL	34

Na avaliação neuropsicológica temos:

Atitude em tarefa: Paciente com dificuldades na realização da avaliação, apresentou resistência e comportamentos de oposição.

Funções Avaliadas

- Atenção e Funções Executivas:

Paciente apresentou rendimento extremamente abaixo do esperado no que se refere à capacidade atenta. Demonstrou sustentação atenta adequada. Seu desempenho na seletividade da atenção apresenta rendimento abaixo do esperado, com alta distraibilidade mediante estímulo concorrente.

Alternância e atenção dividida deficitárias.

Observa-se qualitativamente prejuízo da função executiva, com dificuldades no planejamento, baixa abstração do pensamento, raciocínio lógico deficitário, controle inibitório ruim, prejuízo na flexibilidade e julgamento.

- Percepção e Orientação:

A capacidade de percepção visual de objetos encontra-se adequada, demonstrando boa capacidade no reconhecimento de formas, cores e cenas.

Percepção auditiva sem alterações.

Não consegue realizar cópias de formas, nem traçados mais elaborados.

Apresenta dispraxia ideomotora, ideatória e construtiva.

- Memória e Aprendizagem:

Em avaliação qualitativa o paciente apresentou dificuldade na memória de curto e longo prazo com benefício insatisfatório mediante reconhecimento, o que evidencia prejuízo no armazenamento da informação.

O nível de informação semântica geral encontra-se aquém do esperado para faixa etária. Nota-se que o paciente possui defasagem de conceituação.

Consegue distinguir formas, cor e tamanho realizando pareamento. Na conceituação espontânea observa-se que apresenta respostas assistemáticas, demonstrando defasagem de conceito.

- Linguagem:

A compreensão oral encontra-se adequada para palavras e frase simples, porém demonstra dificuldade na compreensão complexa. Apresentou nomeação satisfatória de

objetos. Expressão oral com limitação devido dificuldade fonoarticulatória e presença de disartria.

Não realiza leitura nem escrita. Não conhece e nem reconhece letras. Quando solicitado para dizer alfabeto fala apenas as vogais. Consegue contar de 1 a 5 corretamente depois se desorganiza.

- Personalidade e Humor:

Apresenta comportamento de irritabilidade e impulsividade além de traços de puerilidade.

Conclusão:

De acordo com os resultados apresentados, o paciente apresentou dificuldades importantes na realização dos testes formais. Apresenta capacidade cognitiva global compatível com desempenho de Deficiência Intelectual (DI).

Apresentou capacidade atenta com rebaixamento em todas as suas variações, porém ressaltando-se a dificuldade na seletividade e alternância. Funções executivas com abstração significativamente baixa, flexibilidade de pensamento deficitária, controle inibitório ruim, planejamento e raciocínio lógico deficitários.

Percepção visual e auditiva adequadas. Dispraxia construtiva, ideatória e ideomotora. Linguagem com compreensão reduzida para ordens complexas, baixa fluência e conhecimento semântico. Expressão de linguagem com presença de disartria. Nomeação adequada apesar de baixo repertório vocálico.

Capacidade mnemônica com déficit na memória de curto prazo e longo prazo, com benefício insatisfatório mediante reconhecimento, evidenciando prejuízo no armazenamento da informação. Observa-se conceituação básica defasada.

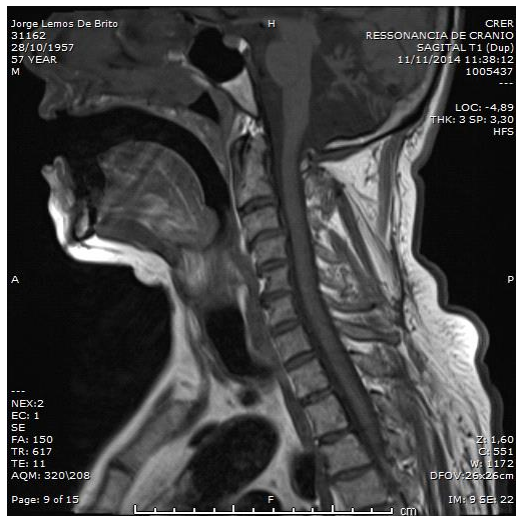
Não identificados sinais de depressão ou ansiedade. Apresenta comportamento de irritabilidade e pueril.

O MEEM obteve pontuação zero, devido a incapacidade de compreensão das perguntas.

Exames de imagem:

Ressonância de coluna cervical, dorsal e lombar (figura 7) mostrando fusão dos corpos vertebrais de C3 e C4 a C5-C6. Pequenos abaulamentos discais posteriores difusos em D10-D11 e D11-D12, L2-L3 tocando a face ventral do saco dural, sem contatos radiculares. Hipotrofia da musculatura paravertebral.

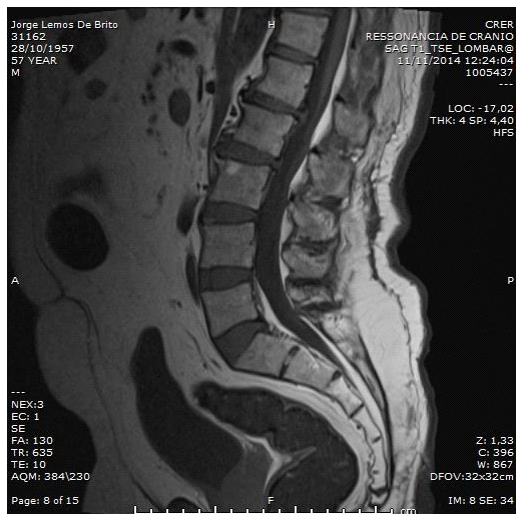
Figura 8 - RM de coluna Caso 3



A



B



C



D

Imagem A -plano sagital T1 de coluna cervical; B - plano sagital T1 de coluna dorsal; C - plano sagital T1 de coluna lombar; D - plano sagital T2 visão panorâmica

RM de Crânio (figura 8): atrofia assimétrica cortical predominante à direita em região fronto-temporo-parietal. Área temporal posterior atrofiada à direita. Atrofia pré-frontal bilateral, sendo o lobo frontal mais atrofiado. Infartos lacunares em ínsula esquerda. Atrofia cerebelar grave tanto de hemisférios quanto de vermes. Hipocampo reduzido pior à direita.

Figura 9 - RM de crânio Caso 3



RM de crânio plano sagital T1

Estudos neurofisiológicos:

ENMG de hemicorpo esquerdo: velocidade e amplitude normais em nervo mediano, ulnar e fibular superficial para neurocondução sensitiva; ausência de potenciais observáveis para nervo mediano, ulnar e fibular profundo para neurocondução motora. O estudo da fibra muscular ao repouso, usando eletrodo monopolar, não revelou sinais de desnervação; nas unidades motoras à contração muscular tiveram o recrutamento em bíceps braquial, demais músculos sem ativação muscular.

A EMT obteve limiar motor à esquerda de 60 e nada à direita. Como observação foi descrita a intensa atrofia da musculatura tenar.

Rx de joelho direito: artrose tricompartmental.

5.6. Caso 4

Sexo feminino, 55 anos, nascido de parto normal e a termo, pardo, solteiro, analfabeto e destro, sendo uma criança normal até 2 anos. Após este período não desenvolveu conforme a idade. De acordo com uma das irmãs, quando criança foi a única dos irmãos que conseguiu adquirir marcha, mas com 2 anos teve regressão funcional.

Na avaliação motora e neurológica foi verificado:

Força Muscular: grau 3 em membros superiores proximal e grau 2 em distal. Força muscular grau zero em membros inferiores.

Tônus e Trofismo: diminuído distalmente em membros superiores, espasticidade grau 4 em membros inferiores em flexores de quadril e extensores de joelhos. Membros inferiores hipotróficos e encurtados.

Coordenação: realização de prova índice-nariz sem alterações, a prova índice calcanhar-jelho não realizado devido a plegia de membros inferiores. Não foi possível avaliar diadococinesia devido a incapacidade de entendimento do paciente.

Não visualizado nistagmo.

Equilíbrio estático sentado: equilíbrio de tronco bom.

Equilíbrio dinâmico sentado: estável.

Mobilidade: não se locomove, nem arrastando.

Preensão: não realiza preensão palmar. Reflexos estão descritos no quadro 10.

Quadro 10 - Avaliação dos reflexos Caso 4

Reflexos	Direito	Esquerdo
Bicipital	Diminuído (-)	Diminuído (-)
Estilorradial	Ausente	Ausente
Hoffman	Ausente	Ausente
Patelar	Ausente	Ausente
Aquileu	Ausente	Ausente
Cutâneo-plantar	Diminuído (-)	Diminuído (-)
Babinski	Ausente	Ausente

Pupilas: isocóricas e fotoreagentes. Movimentação ocular em todos os sentidos.

Campo visual: não foi possível avaliar, paciente não entendeu comandos

Facial: faz expressões como sorrir e franzir a testa, mas não por ordens, somente a livre demanda. Possui o riso pueril contínuo.

Sensibilidade: diminuída e simétrica em membros superiores e tronco, para tátil, dolorosa, normal para térmica. Diminuída em membros inferiores. Estímulos vibratórios foram inconclusivos pelo não entendimento do comando. O quadro 11 mostra os valores da MIF:

Quadro 11 - Medida de Independência Funcional do caso 4

	MIF
ALIMENTAÇÃO	3
CUIDADOS COM A APARÊNCIA	2
BANHOS	2
VESTUÁRIO SUPERIOR	3
VESTUÁRIO INFERIOR	1
ASSEIO	1
CONTROLE DE ESFÍNCTER VESICAL	7
CONTROLE DE ESFÍNCTER ANAL	7
TRANSFERÊNCIA LEITO	1
TRANSFERÊNCIA SANITÁRIO	1
TRANSFERÊNCIA CHUVEIRO	1
LOCOMOÇÃO	1
ESCADA	1
COMPREENSÃO	7
EXPRESSÃO	2
INTERAÇÃO SOCIAL	7
SOLUÇÃO DE PROBLEMAS	1
MEMÓRIAS	4
TOTAL	52

Na avaliação neuropsicológica temos:

Atitude em tarefa: Paciente manteve-se colaborativa durante a avaliação, apresentou dificuldade na compreensão dos comandos, porém se esforçou para realizar atividades propostas.

Funções Avaliadas

- Atenção e Funções Executivas:

Paciente apresentou rendimento extremamente abaixo do esperado no que se refere à capacidade atenta. Demonstrou dificuldade na sustentação, não conseguindo se manter concentrada em uma atividade por tempo prolongado, com presença de fadiga e alta dispersão.

Seu desempenho na seletividade da atenção apresenta rendimento abaixo do esperado, com alta distraibilidade mediante estímulo concorrente.

Alternância e divisão atentas deficitárias.

Observa-se qualitativamente prejuízo da função executiva, com dificuldades no planejamento, baixa abstração do pensamento, raciocínio lógico deficitário, prejuízo na flexibilidade e julgamento.

- Percepção e Orientação:

Cópia de formas (dificuldade grave).

A capacidade de percepção visual de objetos encontra-se adequada, demonstrando boa capacidade no reconhecimento de formas, cores e cenas.

Percepção auditiva sem alterações.

Não consegue realizar cópias de formas, nem traçados mais elaborados.

Apresenta dispraxia ideomotora, ideatória e construtiva.

- Memória e Aprendizagem:

Em avaliação qualitativa o paciente apresentou dificuldade na memória de curto prazo, curva de aprendizagem insatisfatória e baixo benefício com reconhecimento, demonstrando prejuízo no armazenamento da informação.

O nível de informação semântica geral encontra-se aquém do esperado para faixa etária. Nota-se que o paciente possui defasagem de conceituação.

Consegue distinguir formas, cor e tamanho realizando pareamento. Na conceituação espontânea observa-se que apresenta respostas assistemáticas.

- Linguagem:

A compreensão oral encontra-se adequada para palavras e frase simples, porém demonstra dificuldade na compreensão complexa. Apresentou nomeação satisfatória de objetos. Expressão oral com limitação devido dificuldade fonoarticulatória e presença de disartria.

Não realiza leitura nem escrita. Não conhece e nem reconhece letras. Quando solicitado para dizer alfabeto fala apenas as vogais. Consegue contar de 1 a 5 corretamente depois se desorganiza.

- Personalidade e Humor:

Apresenta comportamento de irritabilidade e impulsividade.

Conclusão:

De acordo com os resultados apresentados, o paciente apresentou dificuldades importantes na realização dos testes formais. Apresenta capacidade cognitiva global compatível com desempenho de Deficiência Intelectual (DI).

Apresentou capacidade atenta com rebaixamento em todas as suas variações, porém ressaltando-se a dificuldade na seletividade e alternância. Funções executivas com abstração significativamente baixa, flexibilidade de pensamento deficitária, planejamento e raciocínio lógico deficitários.

Percepção visual e auditiva adequadas. Dispraxia construtiva, ideatória e ideomotora. Linguagem com compreensão reduzida para ordens complexas, baixa fluência e conhecimento semântico. Expressão de linguagem com presença de disartria. Nomeação adequada apesar de baixo repertório vocálico.

Capacidade mnemônica com déficit na memória de curto prazo, curva de aprendizagem insatisfatória e baixo benefício com reconhecimento, evidenciando prejuízo no armazenamento da informação. Observa-se conceituação básica assistemática.

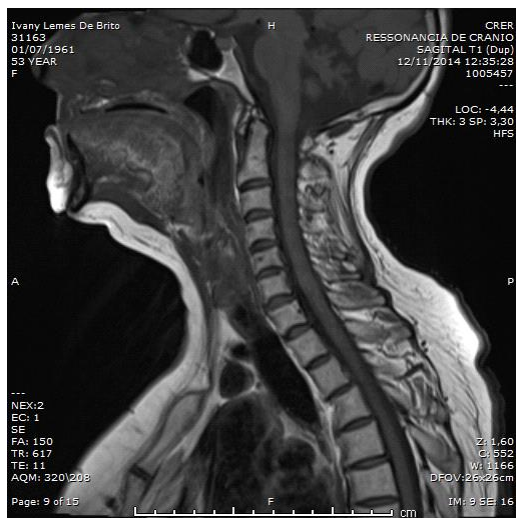
Não identificados sinais de depressão ou ansiedade.

O MEEM não teve pontuação, devido a incapacidade de compreensão das perguntas.

Exames de imagem:

Ressonância de coluna cervical, dorsal e lombar (figura 9): Complexo disco osteofitário no nível C5 – C6, que toca a face ventral do saco dural. Pequenos abaulamentos discais posteriores difusos em D6-D7 tocando a face ventral do saco dural, sem contatos radiculares. Hipotrofia da musculatura paravertebral.

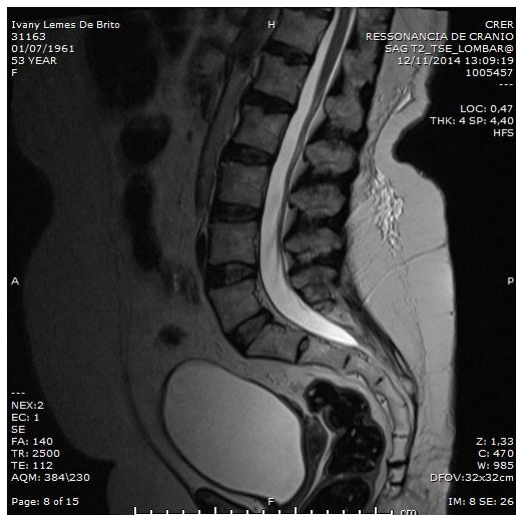
Figura 10 - RM de coluna Caso 4



A



B



C

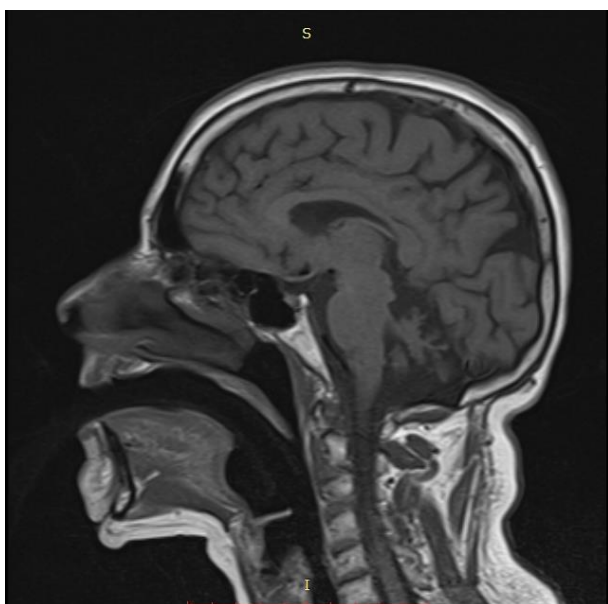


D

Imagem A -plano sagital T1 de coluna cervical; B - plano sagital T1 de coluna dorsal; C - plano sagital T1 de coluna lombar; D - plano sagital T2 visão panorâmica

RNM de Crânio (figura 10): esparsos pequenos focos de hipersinal na substância branca subcortical e centros semiovais. Redução volumétrica global do cerebelo englobando ambos os hemisférios e vermis cerebelar, além de alargamento das fissuras.

Figura 11 - RM de crânio Caso 4



RM de crânio plano sagital T1

Estudos neurofisiológicos:

ENMG de hemicorpo esquerdo: velocidade e amplitude normais em nervos mediano, ulnar e fibular superficial para neurocondução sensitiva; ausência de potenciais observáveis para nervos mediano, ulnar e fibular profundo para neurocondução motora. O estudo da fibra muscular ao repouso, usando eletrodo monopolar, não revelou sinais de desnervação; nas unidades motoras à contração muscular tiveram o recrutamento em bíceps braquial, demais músculos sem ativação muscular.

A EMT obteve limiar motor à esquerda de 60 e nada à direita. Como observação foi descrita a intensa atrofia da musculatura tenar.

5.7. Caso 5

Sexo masculino, faleceu aos 53 anos no dia 26/10/11, nascido de parto normal e a termo, era pardo, solteiro, analfabeto e destro, nasceu de 9 meses, sendo uma criança normal até pouco antes de 1 ano. Após este período não desenvolveu conforme a idade. De acordo com uma das irmãs, seu falecimento foi por causas cardíacas e devido a depressão.

De acordo com fonte secundária de informações, o paciente apresentava mesmo déficit dos outros irmãos, tanto cognitivo quanto motor. Conseguia alimenta-se sozinho com adaptações podendo inferir que também possuía força muscular grau 3 proximal de membros inferiores, ausência de força muscular em membros inferiores, utilizava da mesma forma para locomoção, que era o arrastamento na posição sentada.

Na quadro 12, temos resumido os principais achados clínicos- radiológicos dos nossos pacientes.

Quadro 12 - Principais achados dos 5 irmãos

Caso	Idade (anos)	Sexo	Idade de início dos sintomas	RNM de coluna	RNM de Crânio	ENMG	MIF
1	63	Masculino	7 meses	- fusão de C2/C3 -abaulamento de L4/L5 -hipotrofia muscular paravertebral	- atrofia cerebelar de hemisfério e de vérmis - desproporção craniofacial -focos de hipersinal na substância branca subcortical e centros semiovais	Neuropatia axonal motora	53
2	60	Masculino	6 meses	- fusão de C2/C3 a C6/C7 -acunhamento anterior D11/ L1 -hipotrofia muscular paravertebral	- atrofia cerebelar alteração de sinal cortico/subcortical - desproporção crânio facial -hipersinal na substância branca periventricular e centros semiovais	Neuropatia axonal motora	37
3	58	Masculino	1 ano	- fusão de C3/C4 a C5/C6 -abaulamento de D11/D12 e L2/L3 -hipotrofia muscular paravertebral	-atrofia cerebelar com alargamento dos sulcos -hipersinal da substância branca periventricular, subcortical e centros semiovais -hiposinal na substância profunda e subcortical, tálamos e núcleos da base	Neuropatia axonal motora	34
4	55	Feminino	Antes dos 2 anos	-abaulamento discal D6/D7 -hipotrofia muscular paravertebral	- atrofia cerebelar global - hipersinal na substância branca subcortical e centros semiovais	Neuropatia axonal motora	52
5	53	Masculino	1 ano	-----	-----	-----	-----

6. DISCUSSÃO

6.1. Discussão dos fatores sócio-econômicos e demográficos

Filhos de pais sem alterações, cinco de oito irmãos apresentaram alterações clínicas. Não houve definição por sexo, pois eram quatro homens e uma mulher, e dos saudáveis duas mulheres e um homem. Devido a não continuidade da geração, pois nenhum deles, nem mesmo os saudáveis, tiveram descendentes, o estudo deixa ainda mais limitações, como uma avaliação de um possível fenômeno de antecipação. Mas também, deixa o questionamento sobre uma possível infertilidade familiar.

A investigação das condições sócio-econômica e de saneamento básico visa a exclusão de doenças por intoxicações, infecções ou ocupacionais. Exposição a qualquer tipo de radiação ou por causas alimentares, enfim desencadeado por qualquer causa externa, não parece ser o caso dessa família.

6.2. Principais características clínicas

Infere-se sobre essa família que alguns aspectos estiveram presentes em todos os irmãos: tetraparesia súbita de predomínio crural com início na infância, acometimento distal de membros superiores pior que proximal, retardo mental precoce, hipotrofia paravertebral, atrofia cerebelar e neuropatia axonal motora.

6.2.1. Tetraparesia de início precoce

Quadro 13 - Achados exame físico

Tetraparesia de início precoce
Incapacidade de marcha
Hipo/arreflexia
Diminuição da sensibilidade em membros inferiores
MIF menor que 60

De início precoce, tanto para o retardo mental quanto para as funções motoras, nota-se ser uma doença debilitante e súbita. Os cinco irmãos iniciaram o quadro entre 6 meses e 2 anos e os casos 1, 2 e 3 não desenvolveram a marcha (quadro 13). Todos são tetraparéticos de predomínio crural, sendo que em membros superiores algumas funções são realizadas já que possuem algum grau de força (classificados com grau 2 ou 3 proximal). Eles conseguem realizar movimentos de ombro como flexão e discreta abdução ativa além de flexão de cotovelo, porém punho e artelhos são hipotróficos, sem habilidade de pinça interdigital, nem de preensão.

Já com os membros inferiores, a força muscular é grau zero, ou seja, sem movimentação ativa em qualquer amplitude, nem mesmo, contração muscular visível. A postura mantida em flexo de quadril e extensão de joelhos, são empecilhos para mudanças posturais de forma mais efetiva. Percebeu-se uma espasticidade grau 4 pela escala de Ashworth modificada em extensão de joelhos. Essa espasticidade pode ser consequência de imobilismo prolongado que leva a contratura não redutível.

O MIF menor que 60 comprova a limitação desses pacientes para as atividades de vida diária. Os déficits motor e cognitivo contribuem para os baixos valores da MIF (RIBERTO et al., 2004).

Diante de uma tetraparesia, alguns diagnósticos de lesão medular devem ser analisados. A lesão medular pode ter várias causas como traumática, congênita,

desordens degenerativas do sistema nervoso central, genética e metabólica, infecciosa, inflamatória, reumatológica, tóxica e tumores (MCDONALD; SADOWSKY, 2002)

Pela anamnese podem ser excluídas as causas relacionadas ao trauma, a origem reumatológica (como artrite reumatóide, espondilite anquilosante, estenose) e a tumores. O fato de terem início precoce, com evolução rápida, porém com quadro clínico estável descarta esses diagnósticos.

Como causa congênita destaca-se a paralisia cerebral, principal fator associado a incapacidade em crianças, e pode ter início pré-natal (mal-formação congênita) ou pós-natal (infecciosas e septicêmicas). Pode evoluir com tetraparesia assim como os irmãos em estudo, além de alterações cognitivas levando a um retardo mental (REDDIHOUGH; COLLINS, 2003).

As principais alterações de imagem no caso da paralisia cerebral são: lesão cerebral para-sagital, leucomalácia periventricular ou necrose isquêmica cerebral focal e multifocal (ROTTA, 2002). Nos 5 irmãos, a principal alteração na RNM de crânio foi a atrofia cerebelar. Quanto ao início dos sintomas, na paralisia cerebral, ocorre uma ruptura do quadro, através de eventos bem definidos como hipóxia, infecções e as intercorrências perinatais, os pacientes desse estudo, tiveram uma evolução rápida porém subaguda.

Outras manifestações importantes são as degenerações do SNC, como a PEH e a ataxia de Friedreich.

Com essa visão da parte motora, temos que a PEH possui padrão espástico, mas com grande variedade genotípica, podendo ter tanto início precoce quanto tardio. Porém é relatado, pouca ou nenhuma alteração de membros superiores. Os pacientes com PEH geralmente conseguem desenvolvimento motor regular com limitações (McDERMOTT, et al, 2000).

Na PEH, devido a comprometimento do primeiro neurônio motor, alterações como paresia espástica, hiperreflexia e sinal de Babinsk. A forma complicada caracteriza-se por outras complicações como ataxia, neuropatia periférica, retardo mental e amiotrofia (FABER et al., 2013).

A discrepância entre uma espasticidade limitante e uma discreta paresia, contribui para o diagnóstico de PEH (ROȘULESCU et al., 2009).

A ataxia de Friedreich em termos motores também apresenta alterações piramidais com predomínio de membros inferiores, arreflexia e não evolui com

espasticidade (DOMÍNGUEZ; GÁSPERI; TABORDA, 2010). Além do trato corticoespinhal, o comprometimento da coluna dorsal medular leva a uma diminuição da sensibilidade, com perda da sensibilidade vibratória e pés cavus (DELATYCKI; WILLIAMSON; FORREST, 2000).

Dentro das ataxias cerebelares hereditárias, a forma recessiva tem início precoce, e pode cursar com fasciculações na face, tremor postural e ataxia. Os pacientes com esse tipo de ataxia, além da perda de força muscular, também desenvolvem hipotonia e arreflexia profunda. Algumas características destoam dos casos em estudo, pois costumam cursar com epilepsia e alterações auditivas (ARRUDA et al., 1997).

Dentre as ataxias espinocerebelares, a Doença de Machado Joseph, dentre os vários subtipos, o tipo I cursa com alterações piramidais, extrapiramidais e distonia (TEIVE et al., 2001). Essa doença deve ser descartada, pois leva a uma diminuição de força com perda de marcha, amiotrofia e demência porém geralmente de início mais tardio.

Sobre as causas infecciosas, todas aquelas que acometem a medula cervical ou regiões cerebrais podem evoluir com tetraparesia, como exemplo temos neurosífilis, SIDA e neurotoxoplasmose. A neurosífilis pode evoluir com perda da força muscular, alteração da sensibilidade profunda (principalmente vibratória) e arreflexia (CONDESENDÍN et al., 2002). Para os sujeitos dessa pesquisa, foram investigadas causas infecciosas, todos com resultados negativos (tabela 1).

6.2.2. Atrofia cerebelar

A investigação de síndromes extrapiramidais e de primeiro neurônio motor foi necessária, diante de um quadro hereditário de acometimento do sistema nervoso central, principalmente com atrofia cerebelar descrita pela ressonância de crânio. No exame neurológico, os reflexos superficiais e profundos foram diminuídos ou ausentes. Na tentativa de avaliar o teste de Romberg, como eles não fazem ortostatismo, foi feita uma adaptação com os pacientes na posição sentada e não mostrou alterações. Ainda na avaliação do cerebelo, alguns deles conseguiram entender e realizar a prova índice-nariz. No caso 1, por exemplo, foi notado dismetria, mas outros exames que contribuiriam

para avaliação cerebelar como a diadococinesia e a propriocepção, devido ao cognitivo, não foram obtidos. Percebeu-se bom equilíbrio de tronco, que são funções de paleocerebelo (equilíbrio e tronco).

Os distúrbios cerebelares englobam tremores, disdiadococcinesia, assinergia, lentificação do movimento e comprometimento da fala (BARBOI, 2000). Embora os irmãos tenham atrofia cerebelar, não foi detectado qualquer componente de distúrbios cerebelares que se destaca.

A PEH não tem relato de atrofia cerebelar, embora a forma pura possa estar relacionada ao envolvimento espinocerebelar. Disgenesia do corpo caloso é um sinal comum pertencente ao grupo com PEH, algumas vezes associados a outras alterações telencefálicas como lipoma curvilíneo e esquizencefália. As alterações de telencéfalo deve-se a mesma formação embriogênica que o corpo caloso (FABER et al., 2013; MONTANDON et al., 2003).

A atrofia cerebelar é um sinal comum nas síndromes atáxicas. Podendo ser encontrada tanto como um achado isolado quanto vinculada a atrofia de córtex cerebral, núcleo estriado e de medula espinhal (MARIOTTI; FANCELLU; DI DONATO, 2005). Faz parte das síndromes atáxicas, as ataxias cerebelares hereditárias. Essas ataxias divididas em recessiva e dominante, diferem principalmente pelo início dos sintomas. Enquanto na forma recessiva, o início é precoce; na dominante, o início é tardio com perda progressiva da marcha (ARRUDA, 1991).

A ataxia espinocerebelar tipo 3 é o principal tipo de mutação no Brasil, e apresenta uma variedade clínica como ataxia cerebelar, oftalmoparesia supranuclear, sinais piramidais, amiotrofia periférica e no exame de neuroimagem, a atrofia cerebelar (AFONSO; TEIVE; ARRUDA, 2009).

A atrofia cerebelar também pode ser encontrada em pacientes com abuso de álcool ou drogas, além o uso de fenitoína. A associação entre fenitoína e atrofia cerebelar tem-se creditado tanto por uso crônico, quanto por abuso ou toxicidade (LEE et al., 2003). Na história dos irmãos, apenas o caso 2 faz uso de medicação, a sertralina, e esta, não tem comprovada relação com atrofia cerebelar.

6.2.3. Retardo Mental

Outra característica importante é o retardo mental. A avaliação neuropsicológica permitiu melhor definição desse quadro e os achados estão resumidos no quadro 14.

Quadro 14 - Resumo da avaliação neuropsicológica

ALTERAÇÕES NEGATIVAS	FUNÇÕES PRESERVADAS
Retardo Mental grave Déficit de atenção (sustentação e seletividade) Funções executivas Percepção visual de cores e formas Apraxia Compreensão	Ausência de prosopagnosia Percepção auditiva

A intoxicação por chumbo está relacionada a alterações neuropsicológicas como atenção, linguagem, comportamento. A sua investigação diagnóstica consiste na dosagem de chumbo no sangue periférico, mas não necessariamente, precisa de altos valores para associar a sintomas cognitivos. Esse metal pode ser encontrado nas baterias, e assim, lugares produtores de baterias podem levar a contaminação da água e solo (GAHYVA et al., 2008). A família em estudo, apresenta alterações neurológicas e motoras, o que diverge da plumbemia. Além disso, não houve sintomas em toda a família, o que afasta um diagnóstico de intoxicação por exposição.

A ataxia espinocerebelar tipo 2 além das alterações motoras decorrente do comprometimento cerebelar, apresentam déficits cognitivos. Burk et al (1999) fez um estudo com 17 pacientes com ataxia grave de membros superiores e disatria, avaliando com testes neuropsicológicos a cognição desses pacientes. Encontrado déficit de atenção, prejuízo na memória verbal, funções executivas abaixo do esperado. Essa

ataxia classificada como ataxia autossômica dominante (BURK et al., 1999) tem seu início dos sintomas após a quarta década de vida, o que diferencia dos pacientes desse estudo.

A ataxia espinocerebelar subtipo 13 de baixa prevalência, considerada uma das formas mais raras. Referente ao cromossomo 19q13.33 (herança autossômica dominante), mutação missense do gene KCNC3, associa o retardo mental ao início precoce dos sintomas, ataxia e atrofia cerebelar, disartria, paraparesia espástica, lentamente progressiva e sua expectativa de vida não é reduzida pela doença. Sendo esta doença uma das principais possibilidades diagnósticas (DURR, 2010; FIGUEROA et al., 2011). Seria necessário o estudo genético para comprovação dessa patologia.

Dentro da PEH complicada, o retardo mental é a principal alteração para sua caracterização, sendo que cada variante pode iniciar precoce ou tardiamente. Os irmãos possuem retardo mental grave, com total dependência de terceiros, enquanto na PEH complicada, é possível níveis com menor comprometimento.

Existem relatos na literatura que associam paraplegia espástica, atrofia cerebelar e retardo mental. A família com esse quadro teve início tardio, conseguiu marcha até os 15 anos, mas o retardo mental começou na infância (HEDERA et al., 2002) Dentro da mesma família, tem variações clínicas. Com isso, também se descarta esse diagnóstico.

Outra família descrita apresentou mutação do gene EXOSC3, com quadro de paraparesia espástica, retardo mental moderado, amiotrofia distal e atrofia cerebral (ZANNI et al., 2013). Embora o retardo mental nos irmãos em estudo seja grave, o que distingue essas duas famílias é o início da doença, sendo que nessa mutação, inicia na adolescência. Outro sinal que não faz parte da família desse estudo é o nistagmo horizontal.

Uma família na Syria, composta por 8 indivíduos com deficiência da proteína do complexo 4, parentes de primeiro e segundo grau, de uma família com origem consanguínea. Suas características fenotípicas são: retardo mental grave, deficiência na fala, hipotonia muscular, paraplegia espástica progressiva e inabilidade de marcha (ABOU JAMRA et al., 2011).

6.2.4. Hipotrofia paravertebral

Foram detectados pela RNM de coluna, algumas alterações como abaulamento discais e achatamento de vértebras, além de hipotrofia muscular paravertebral. Isso pode ser explicado pelo envelhecimento e fragilidade muscular, associado a posição de sedestação prolongada.

Com o processo de envelhecimento, a coluna tende a sofrer um processo natural de perda muscular, diminuição dos espaços articulações, desidratações discais e perdas minerais. Tanto doenças miopáticas quanto neurológicas podem contribuir para uma hipotrofia e fraqueza mais evidente (WHARTON et al., 1996).

Foram descartadas causas de lesão espinal como injúrias, tóxicas, metabólicas, tumores, reumatológica degenerativa, congênita, e as desordens do sistema nervoso central degenerativa como a PEH, esclerose lateral amiotrófica, ataxia de Friedreich, distrofia neuroaxonal infantil, atrofia muscular espinal infantil (MCDONALD; SADOWSKY, 2002).

6.2.5. Alterações neurofisiológicas

Quadro 15 - Achados neurofisiológicos

Eletroneuromiografia	Estimulação Magnética Transcraniana
Neuropatia axonal motora	Limiar motor 60% em membro superior esquerdo dos casos 2 e 3; e zero nos demais casos.

Nas lesões medulares como não há alterações periféricas, o ideal é fazer o Potencial Evocado Somato-Sensorial, assim é possível ver a integridade da via sensitiva até o córtex cerebral (YUSTA IZQUIERDO; ANDRÉS DEL BARRIO; ALAVENA BROU, 2011).

E pela ENMG, a PEH cursa com uma degeneração axonal distal tanto central quanto periférica. Alguns pontos a serem salientados são: diminuição do padrão de recrutamento com descargas de baixa frequência em unidades motoras de membros inferiores. Média de duração do potencial motor normal e ausência de atividades espontâneas (MANGANELLI et al., 2011; SARTUCCI et al., 2007). Os exames desse estudo perceberam apenas quadro axonal motor. Não houve alteração sensitiva.

A EMT de membros superiores são normais, na PEH, e isso pode até diferenciar essa patologia de outras como esclerose múltipla e doenças de acometimento central. A PEH principalmente a forma pura preserva os membros superiores (LANG et al., 2011). Diferenciando dos pacientes desse estudo que tiveram alterações na estimulação de membros superiores.

O estudo neurofisiológico das ataxias cerebelares demonstrou uma neuropatia sensitiva com axonopatia central e periférica. E até mesmo na EMT não obteve potenciais evocados motores devido a não integridade da via córtico-espinhal (ÁLVAREZ-PARADELO et al., 2011).

A EMT dos casos 1 e 2 (quadro 14) não apresentaram limiar motor, enquanto dos casos 3 e 4 apresentaram limiar motor de 60% à esquerda e zero a direita, ou seja, são respostas ausentes ou escassas aos estímulos elétricos. Podendo representar danos nas vias corticoespinhais (CONFORTO et al., 2003).

O seqüenciamento do exoma permitiu descartar a paraparesia espástica hereditária, pois foi investigado todas os genes humanos já conhecidos, mas não foi encontrado qualquer gene relacionado a PEH ou a neuropatia periférica.

Para descartar completamente as ataxias espinocerebelares seria necessário fazer a investigação dos seus genes correspondentes. Então clinicamente, existem diferenças que podem descartar, mas não excluí-la completamente.

6.2.6. Estudo genético

As principais dificuldades encontradas para estabelecer o diagnóstico estão relacionadas ao custo para avaliações genéticas, pois somente a partir de 2014, com o advento da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, disponibilizaram mais recursos para essas doenças (CASTILLA; SCHULER-FACCINI, 2014). Além do custo, a centralização de serviços também é um empecilho, pois os laboratórios para avaliação genética concentram-se em grandes centros, como São Paulo, fator comum em países em desenvolvimento.

Com a avaliação do exoma, foi possível descartar o principal diagnóstico diferencial que era a PEH complicada. Porém seria indicado novas análises posteriores conforme novas suspeitas diagnósticas aparecessem.

7. CONCLUSÕES

Identificamos uma doença genética rara, de comprometimento sobretudo do sistema nervoso central, podendo ser classificada como encefalopatia, caracterizada por atrofia degenerativa sobretudo cerebelar e sintomas neurológicos como a tetraparesia de predomínio crural, neuropatia axonal motora, início precoce e retardo mental severo. Variantes fenotípicas podem existir, mas provavelmente é pela primeira vez relatada no Brasil Central.

Não foi possível identificar as mutações genéticas que explicassem o fenótipo encontrado, e, portanto, não se chegou a uma etiologia definida.

Mesmo após investigação que incluía anamnese, exame físico motor e neurológico, exames de imagem, laboratoriais e genéticos, não foi possível chegar a um diagnóstico preciso, provavelmente por ser uma alteração gênica ainda não descrita.

O principal diagnóstico pela similaridade clínica era a PEH complicada, pois sabe-se que obrigatoriamente alguns fatores devem estar presentes, como a hereditariedade, as alterações de primeiro neurônio motor e o retardo mental. Mas geneticamente, foi excluída através de análise do exoma.

A ataxia espinocerebelar subtipo 13 representando 1% dos casos de ataxia, embora muito rara, é um diagnóstico provável e merece a análise genética para sua confirmação ou exclusão.

É preciso persistir na investigação, tentando suprir alguns dados que não foram obtidos e mantendo o estudo genético, pois só assim definiria um diagnóstico assertivo.

7.1. Limitações do trabalho

7.2. Viés de Informação e Memória

As informações sobre a história pregressa, assim como os antecedentes pessoais e familiares, foram prejudicados já que a única detentora de informação é uma das irmãs, e que dependia apenas da memória (já que não tem nenhum registro) para relembrar todo o dados (fonte de dado secundária e não oficial).

7.2.1. Viés de tempo

Tanto o exame físico quanto os outros exames devem ser levados em conta que os indivíduos avaliados já possuem mais de 50 anos, e com alterações não só da doença em questão, como também do processo de envelhecimento. Como por exemplo, no caso 3, temos uma alteração patológica no joelho direito que foi piorado pelo envelhecimento da articulação. Além disso, avaliações importantes como a da Escala de Ashworth Modificada que seria de suma importância para uma avaliação e classificação de espasticidade, não foi possível ser realizadas, pois os pacientes já apresentavam deformidades estruturadas, que poderia ter sido uma espasticidade que evoluiu a um grau 4 da escala, ou simplesmente uma contratura de partes moles (colágeno, tendões, etc)

7.2.2. Viés de sobrevivência

A perda de dois membros da família, um portador e outro sem características clínicas que sugiram a doença, contribuiu para aumentar o erro sistemático dessa pesquisa, pois complementar na associação de fatores clínicos pertencentes a essa doença, assim como toda síndrome é possível sugerir através dos traços das alterações clínicas.

7.2.3. Viés de seleção

Por se tratar de algo ainda não diagnosticado e com características clínicas ímpares, não foi possível fazer comparação com outros grupos, pois não apresenta similaridade com outros quadros clínicos.

8. RECOMENDAÇÕES

É necessária a realização de outros exames a fim de continuar o diagnóstico dessa família. Repetir os exames principalmente o seqüenciamento de exoma periodicamente, pois novos estudos e novos genes estão sempre sendo descobertos.

Se possível, tentar conseguir novos dados, antecedentes familiares, fazer busca de familiares de segundo e terceiro grau, promoveriam melhor entendimento do quadro.

REFERÊNCIAS

- ABOU JAMRA, R. et al. Adaptor protein complex 4 deficiency causes severe autosomal-recessive intellectual disability, progressive spastic paraplegia, shy character, and short stature. **American Journal of Human Genetics**, v. 88, n. 6, p. 788–795, 2011.
- ACOSTA, A. X. et al. Delivering genetic education and genetic counseling for rare diseases in rural Brazil. **Journal of Genetic Counseling**, v. 22, n. 6, p. 830–834, 2013.
- AFONSO, H.; TEIVE, G.; ARRUDA, W. O. Cognitive dysfunction in spinocerebellar ataxias. **Dementia and Neuropsychologia**, v. 3, n. 3, p. 180–187, 2009.
- ÁLVAREZ-PARADELO, S. et al. Estudio neurofisiológico multimodal en las ataxias espinocerebelosas con herencia autosómica dominante de tipo SCA2 y SCA3. **Neurologia**, v. 26, n. 3, p. 157–165, 2011.
- ARRUDA, W. O. Classificação das ataxias cerebelares hereditárias. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 49, n. 1, p. 57–65, 1991.
- BARBOI, A. C. Cerebellar Ataxia. **Arch neuol**, v. 7, n. 2, p. 95–109, 2000.
- BICKERSTAFF, E. R. Neurosurg. Psychiat., 1950, 13, 134. HEREDITARY SPASTIC PARAPLEGIA. n. 1907, p. 134–145, 1950.
- BOT, S. T. DE; WARRENBURG, B. P. C. VAN DE; KREMER, H. P. H. Child Neurology : Hereditary spastic paraplegia in children. **Neurology**, v. 26, p. 75–79, 2011.
- BRUCKI, S. M. D. et al. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 61, n. 3 B, p. 777–781, 2003.
- BURK, K. et al. Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia 2 332. **Brain**, v. 122 (Pt 4, n. 0006-8950, p. 769–777, 1999.
- CASTILLA, E. E.; SCHULER-FACCINI, L. From rumors to genetic isolates. **Genetics and Molecular Biology**, v. 37, n. 1 SUPPL. 1, p. 186–193, 2014.
- CONDE-SENDÍN, M. A et al. Neurosyphilis: forms of presentation and clinical management. **Revista de neurologia**, v. 35, n. 4, p. 380–386, 2002.
- CONFORTO, A. B. et al. Estimulação magnética transcraniana. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 61, n. 1, p. 146–152, 2003.
- DELATYCKI, M. B.; WILLIAMSON, R.; FORREST, S. M. Friedreich ataxia: an overview. **Journal of medical genetics**, v. 37, n. 1, p. 1–8, 2000.
- DOMÍNGUEZ, M. F.; GÁSPERI, C.; TABORDA, M. Ataxia de Friedrich: nuevas opciones terapéuticas paliativas. Descripción de un caso clínico. **Neurología Argentina**, v. 2, n. 2, p. 109–111, 2010.
- DURR, A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: Polyglutamine expansions and beyond. **The Lancet Neurology**, v. 9, n. 9, p. 885–894, 2010.
- FABER, I. et al. Clinical features and management of hereditary spastic

paraplegia. n. August, p. 219–226, 2013.

FIGUEROA, K. P. et al. Frequency of KCNC3 DNA variants as causes of spinocerebellar ataxia 13 (SCA13). **PLoS ONE**, v. 6, n. 3, p. 1–8, 2011.

FIORAVANTI, C. Rare diseases receive more attention in Brazil. **The Lancet**, v. 384, n. 9945, p. 736, 2014.

GAHYVA, D. L. C. et al. Caracterização das alterações de linguagem em crianças com histórico de intoxicação por chumbo. **Revista de Atualização Científica**, v. 20, n. 1, p. 55–60, 2008.

HEDERA, P. et al. Spastic paraplegia, ataxia, mental retardation (SPAR): a novel genetic disorder. **Neurology**, v. 58, n. 3, p. 411–6, 2002.

LANG, N. et al. Axonal integrity of corticospinal projections to the upper limbs in patients with pure hereditary spastic paraplegia. **Clinical Neurophysiology**, v. 122, n. 7, p. 1417–1420, 2011.

LEE, S. K. et al. Diffusion Tensor MRI and Fiber Tractography of Cerebellar Atrophy in Phenytoin Users. **Epilepsia**, v. 44, n. 12, p. 1536–1540, 2003.

MANGANELLI, F. et al. Electrophysiological characterisation in hereditary spastic paraplegia type 5. **Clinical Neurophysiology**, v. 122, n. 4, p. 819–822, 2011.

MARIOTTI, C.; FANCELLU, R.; DI DONATO, S. An overview of the patient with ataxia. **Journal of Neurology**, v. 252, n. 5, p. 511–518, 2005.

MCDONALD, J. W.; SADOWSKY, C. Spinal-cord injury. **The Lancet**, v. 359, p. 417–425, 2002.

MONTANDON, C. et al. Disgenesia do corpo caloso e más-formações associadas: achados de tomografia computadorizada e ressonância magnética. **Radiologia Brasileira**, v. 36, n. 5, p. 311–316, 2003.

PARK, S. H. et al. Hereditary spastic paraplegia proteins REEP1, spastin, and atlastin-1 coordinate microtubule interactions with the tubular ER network. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 120, n. 4, p. 1097–110, 2010.

RACIS, L. et al. The high prevalence of hereditary spastic paraplegia in Sardinia, insular Italy. **Journal of Neurology**, v. 261, n. 1, p. 52–59, 2014.

REDDIHOUGH, D. S.; COLLINS, K. J. The epidemiology and causes of cerebral palsy. **The Australian journal of physiotherapy**, v. 49, n. 1, p. 7–12, 2003.

RIBERTO, M. et al. Validação da Versão Brasileira da Medida de Independência Funcional Validation of the Brazilian version of Functional Independence Measure. **Acta Fisiátrica**, v. 11, p. 3–7, 2004.

ROȘULESCU, E. et al. Hereditary spastic paraplegia. **Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie**, v. 50, n. 2, p. 299–303, 2009.

ROTTA, N. T. Paralisia cerebral, novas perspectivas terapêuticas. **Jornal de Pediatria**, v. 78, p. 48–54, 2002.

SALINAS, S. et al. Hereditary spastic paraplegia: clinical features and pathogenetic mechanisms. **The Lancet Neurology**, v. 7, n. 12, p. 1127–1138, 2008.

SARTUCCI, F. et al. Motor and somatosensory evoked potentials in Autosomal Dominant Hereditary Spastic Paraparesis (ADHSP) linked to chromosome 2p,

- SPG4. **Brain Research Bulletin**, v. 74, n. 4, p. 243–249, 2007.
- STROMILLO, M. L. et al. Structural and metabolic damage in brains of patients with SPG11-related spastic paraplegia as detected by quantitative MRI. **Journal of Neurology**, v. 258, n. 12, p. 2240–2247, 2011.
- TEIVE, H. A et al. Machado-Joseph disease versus hereditary spastic paraplegia: case report. **Archivos de neuro-psiquiatria**, v. 59, n. 3-B, p. 809–811, 2001.
- WHARTON, S. B. et al. Paravertebral muscles in disease of the cervical spine. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 61, n. 5, p. 461–5, 1996.
- YUSTA IZQUIERDO, A.; ANDRÉS DEL BARRIO, M. T.; ALAVENA BROU, M. Mielopatías. **Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado**, v. 10, n. 77, p. 5191–5199, 2011.
- ZANNI, G. et al. Exome sequencing in a family with intellectual disability, early onset spasticity, and cerebellar atrophy detects a novel mutation in EXOSC3. **Neurogenetics**, v. 14, n. 3-4, p. 247–250, 2013.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Parecer do Comitê de Ética, TCLE

TCLE

Universidade Federal de Goiás

Comitê de Ética em Pesquisa – CEP HC/ UFG

Goiânia-GO- Brasil

1a Avenida Qd. 68 Lt. AR 1, Setor Leste Universitário– Goiânia, GO.

Telefones: (62) 3269-8338 e 3269-8426

E-mail: cephcufg@yahoo.com.br

CRER- Centro de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo

Fone: Rodrigo (62) 81738107

E-mail: parenterodrigo@bol.com.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“Você está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa:

PARAPARESIA ESPÁSTICA HEREDITÁRIA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS EM UMA FAMÍLIA DO BRASIL CENTRAL E COMPARAÇÃO COM PARAPARESIA ESPÁSTICA TROPICAL. Neste estudo pretendemos analisar uma família com uma doença rara com outra doença de clínica semelhante e mais comum.

DA GARANTIA DE ESCLARECIMENTO:

O motivo que nos leva a estudar este tema se deve a necessidade de investigar um caso ainda com diagnóstico incerto e permitir a família maiores esclarecimentos sobre o caso.

Para a coleta de dados, desenvolveremos um estudo transversal, prospectivo, de caso múltiplo com avaliação descritiva dos casos, para coleta de dados será usada entrevista, exame físico, aplicação de questionários já estruturados, e serão feitos exames laboratoriais e de imagem Inicialmente os dados, tanto os de caráter sócio-demográfico quanto os de avaliação cognitiva e funcional, serão analisados de modo descritivo por meio de gráficos e tabelas. Para

comparação da frequência das variáveis estudadas entre os grupos PEH e PET será utilizado o teste qui-quadrado.

O nível de significância utilizado neste trabalho será de 0,05 (alfa = 5%). Níveis descritivos (p) inferiores a este valor serão considerados significantes.

DA LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO:

Logo, este estudo oferecerá nenhum tipo de risco previsto e proverá, possivelmente,

opções de mudanças nos pontos onde acarretam divergências e conflitos que prejudicam sua transformação. Não haverá, em hipótese alguma, a divulgação de nomes ou exposição de falas que sugiram o entendimento ligado a sua pessoa com o intuito de lesá-la. Caso haja danos decorrentes de riscos indevidos, o pesquisador assumirá a responsabilidade pelos mesmos. Portanto, se sentindo lesado devido a pesquisa o participante tem o direito de pleitear indenização.

O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo.

Para participar deste estudo você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer

vantagem financeira. Você será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu

consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é

voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador. Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. O (A) Sr. (a) não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia

será arquivada pelo pesquisador responsável, no Programa de Mestrado em Ensino na

Saúde (MEPES), localizado na faculdade de medicina da UFG, e a outra será fornecida a você.

DA DECLARAÇÃO DA PARTICIPANTE:

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos

objetivos do estudo **"PARAPARESIA ESPÁSTICA HEREDITÁRIA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS EM UMA FAMÍLIA DO BRASIL CENTRAL E COMPARAÇÃO COM PARAPARESIA ESPÁSTICA TROPICAL"**, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Também sei que caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento

da pesquisa. Em caso de dúvidas poderei chamar o estudante **Rodrigo Parente Medeiros** e/ou a professor orientador **Leonardo Caixeta** no telefone **(62) 81738107** ou o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas, sito à 1a Avenida Qd. 68 Lt. AR 1, Setor Leste Universitário–Goiânia, GO. E qualquer dúvida pode ligar a cobrar.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Goiânia, ____ de _____ de 2014.

Nome	Assinatura do Participante	Data
Nome	Assinatura do Pesquisador	Data
Nome	Assinatura da Testemunha	Data

Título da pesquisa: PARAPARESIA ESPÁSTICA HEREDITÁRIA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS EM UMA FAMÍLIA DO BRASIL CENTRAL E COMPARAÇÃO COM PARAPARESIA ESPÁSTICA TROPICAL

Nome ou Rubrica do pesquisador: _____

—

Rubrica
participante: _____

do

TCLE-PG 01

(Resolução 466/2012 MS/CNS/CONEP)

Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: _____

Nome: _____

APÊNDICE B – Termo de assentimento

TERMO DE ASSENTIMENTO

(Elaborado de acordo com a Resolução 466/2012-CNS/CONEP)

Você está sendo convidado a participar da pesquisa intitulada **PARAPARESIA ESPÁSTICA HEREDITÁRIA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS EM UMA FAMÍLIA DO BRASIL CENTRAL E COMPARAÇÃO COM PARAPARESIA ESPÁSTICA TROPICAL**, sob minha responsabilidade Rodrigo Parente Medeiros e do orientador Professor Leonardo Ferreira Caixeta, o objetivo deve-se a necessidade de investigar um caso ainda com diagnóstico incerto e permitir a família maiores esclarecimentos sobre o caso.

Para a coleta de dados, desenvolveremos um estudo transversal, prospectivo, de caso múltiplo com avaliação descritiva dos casos, para coleta de dados será usada entrevista, exame físico, aplicação de questionários já estruturados, e serão feitos exames laboratoriais e de imagem. Inicialmente os dados, tanto os de caráter sócio-demográfico quanto os de avaliação cognitiva e funcional.

Seu nome assim como todos os dados que lhe identifiquem serão mantidos sob sigilo absoluto, antes, durante e após o término do estudo. Quanto aos riscos e desconfortos, serão nulas e caso tenha algum prejuízo esse será ressarcido pelo responsável pelo projeto.

Caso você venha a sentir algo dentro desses padrões, comunique ao pesquisador para que sejam tomadas as devidas providências.

No curso da pesquisa você tem os seguintes direitos: a) garantia de esclarecimento e resposta a qualquer pergunta; b) liberdade de abandonar a pesquisa a qualquer momento, mesmo que seu pai ou responsável tenha consentido sua participação, sem prejuízo para si ou para seu tratamento (se for o caso); c) garantia de que caso haja algum dano a sua pessoa, os prejuízos serão assumidos pelos pesquisadores ou pela instituição responsável inclusive acompanhamento médico e hospitalar (se for o caso).

Se sentindo lesado devido a pesquisa o participante tem o direito de pleitear indenização.

Também sei que caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa. Em caso de dúvidas poderei chamar o

estudante Rodrigo Parente Medeiros e/ou a professor orientador Leonardo Caixeta no telefone (62) 81738107 ou o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas, sito à 1a Avenida Qd. 68 Lt. AR 1, Setor Leste Universitário– Goiânia, GO. E qualquer dúvida pode ligar a cobrar.

Universidade Federal de Goiás

Comitê de Ética em Pesquisa – CEP HC/ UFG

Goiânia-GO- Brasil

1a Avenida Qd. 68 Lt. AR 1, Setor Leste Universitário– Goiânia, GO.

Telefones: (62) 3269-8338 e 3269-8426

E-mail: cephcufg@yahoo.com.br

CRER- Centro de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo

Fone: Rodrigo Parente Medeiros (62) 81738107

E-mail: parenterodrigo@bol.com.br

Assentimento Livre e Esclarecido

Eu _____, após ter recebido todos os esclarecimentos e assinado o TCLE, confirmo que o (a) paciente

(nome do paciente) e o seu responsável legal _____, receberam todos os esclarecimentos necessários, e concordam em participar desta pesquisa. Desta forma, assino este termo, juntamente com o pesquisador, em duas vias de igual teor, ficando uma via sob meu poder e outra em poder do pesquisador.

Goiânia, _____.

Assinatura do responsável

Assinatura do pesquisador

Anexos

ANEXO A: Mini Exame do Estado Mental

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)

Nome: _____

Idade _____ Data: _____

Pontos de Corte

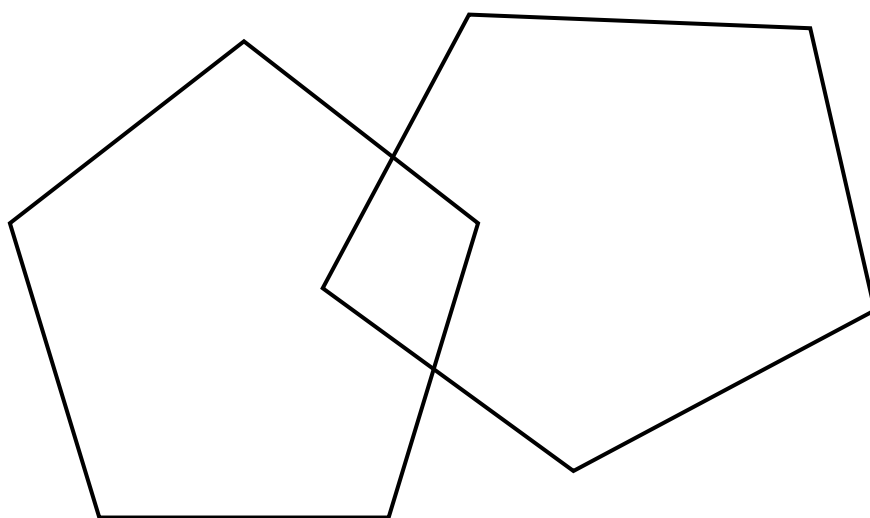
Anos de estudo: _____ analfabeto 13
 _____ 1 a 7 anos 18
 _____ 8 + anos 26

Pontuação Máxima	Pontuação do paciente	
5		Orientação temporal: dia _____, mês _____, ano _____, dia da semana _____, horas _____ (0 a 5)
5		Orientação espacial: Local (específico) _____, Local (geral) _____, Bairro(região) _____, cidade _____, estado _____ (0 a 5)
3		Registro: repetir: carro _____, vaso _____, tijolo _____
5		Cálculo: 100-7=93 _____; 93-7=86 _____, 86-7=79 _____; 79-7=72 _____; 72-7=65 _____ (0 a 5) ou MUNDO: O, D, N, U, M _____
3		Memória recente: Quais foram as três palavras que te pedi para repetir? _____ (0 a 3)
9		Linguagem: - Nomear dois objetos: caneta _____ e relógio _____ (0 a 2) - Repetir a expressão “nem aqui, nem ali, nem lá” _____ (0 a 1) - Comando de três estágios: apanhar esta folha de papel com a mão direita, dobrar ao meio e coloca-la no chão _____ (0 a 3) - Ler e executar (feche os olhos) _____ (0 a 1) - Escrever uma frase completa _____ (0 a 1) - Copiar o diagrama: _____ (0 a 1)

30		Obs:
----	--	-------------

BERTOLUCCI, P. *et al*, 1994.

Nome _____



ANEXO B - Medida de Independência Funcional

MEDIDA DE INDEPENDÊNCIA FUNCIONAL

ACOMPANHAMENTO			
I) Nome Completo:			
II) Fonte da Informação:	(1) Doente	(2) Família	(3) Outro: _____
III) Método:	(1) Pessoalmente	(2) Telefone	(3) Outro: _____
IV) Manutenção da Saúde:	(1) Cuidador Principal	(2) Conforme Tempo despendido	
V) Terapêutica:	(1) Nenhuma	(2) Trat ^o Ambulatorial	(3) Trat ^o Domiciliar Pago
	(4) Ambos 2 e 3	(5) Internação Hospitalar	(6) Outro: _____

NIVEIS		
SEM AJUDA	(7) Inpedência Completa (Em segurança, em tempo normal)	
	(6) Independência Modificada (Ajuda técnica)	
AJUDA	(5) Supervisão	DEPENDÊNCIA MODIFICADA
	(4) Ajuda mínima (Indivíduo > = 75%)	
	(3) Ajuda mínima (Indivíduo > = 50%)	
	(2) Ajuda mínima (Indivíduo > = 25%)	
	(1) Ajuda mínima (Indivíduo > = 0%)	

AUTO-CUIDADOS		ESCORES		
A	Alimentação	0	0	0
B	Higiene Pessoal	0	0	0
C	Banho (Lavar o corpo)	0	0	0
D	Vestir Metade Superior	0	0	0
E	Vestir Metade Inferior	0	0	0
F	Utilização de Vaso Sanitário	0	0	0
CONTROLE DE ESFINCTERES				
G	Controle da Urina	0	0	0
H	Controle das Fezes	0	0	0
MOBILIDADE (Transferências)				
I	Leito, Cadeira, Cadeira de Rodas	0	0	0
J	Vaso Sanitário	0	0	0
K	Banheira, Chuveiro	0	0	0
LOCOMOÇÃO				
L	Marcha / Cadeira de Rodas	0	0	0
M	Escadas	0	0	0
COMUNICAÇÃO				
N	Compreensão	0	0	0
O	Expressão	0	0	0
COGNICÃO SOCIAL				
P	Interação Social	0	0	0
Q	Resolução de Problemas	0	0	0
R	Memória	0	0	0
TOTAL:		0	0	0

Observações:

(Riberto, et al 2000)