

NEUROPATIAS HEREDITÁRIAS



Wilson Marques Jr
Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP
wmjunior@fmrp.usp.br

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo

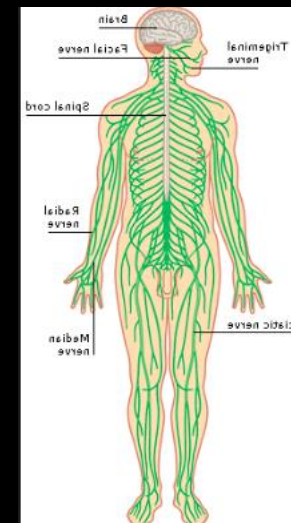
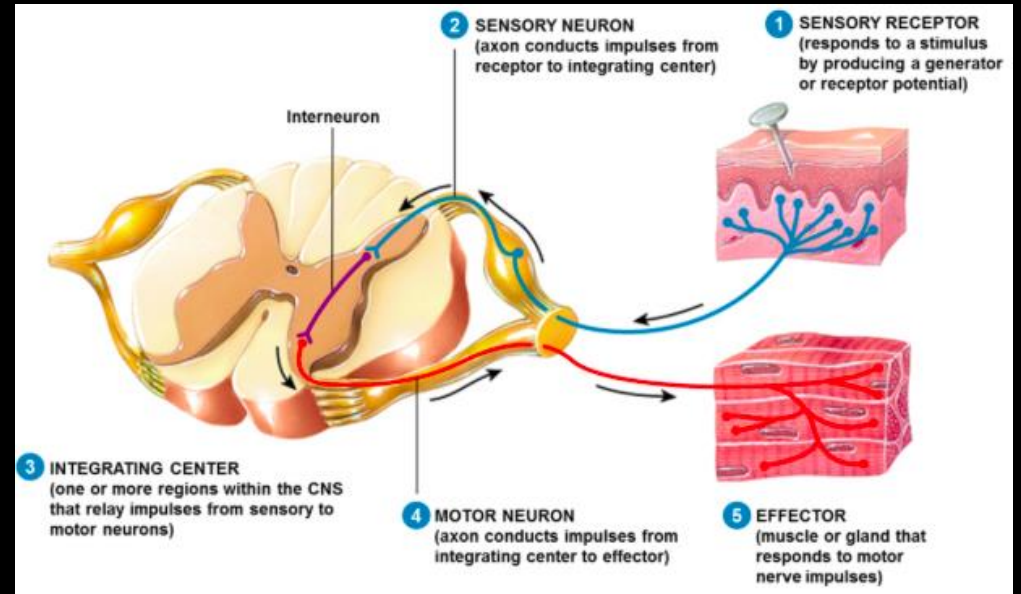
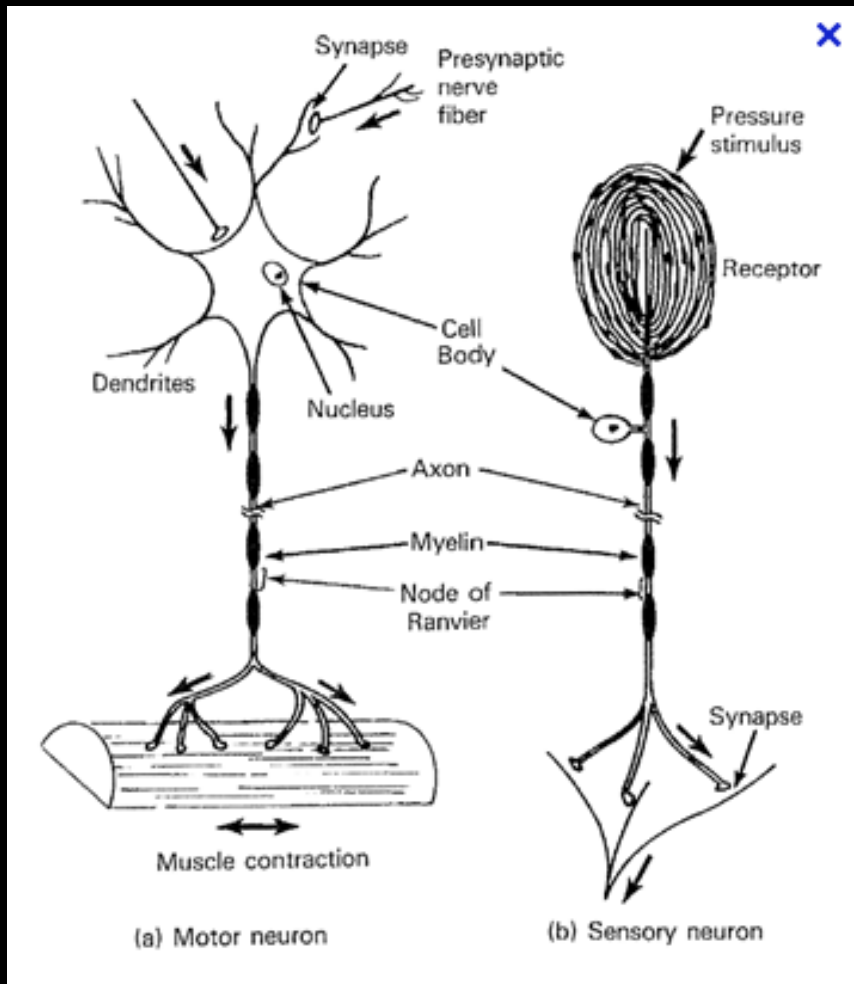


Declaração de conflito de interesse

Declaro ter recebido fomento para pesquisa da doença de Charcot-Marie-Tooth das seguintes agências: FAPESP, CNPq, CAPES, Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, FAEPA, PRONAS.

Declaro ainda nunca ter recebido qualquer compensação pessoal.





NEUROPATIAS HEREDITÁRIAS

- I. Envolvimento exclusivo/predominante do SNP
(Doença de Charcot-Marie-Tooth e neuropatias correlacionadas)

- II. Neuropatia em doenças complexas

- II. Doenças complexas manifestando-se como neuropatia



I. Envioimento exclusivo do SNP (CMT e neuropatias correlacionadas)

Neuropatia hereditária sensitivo-motora (HMSN/CMT)

Neuropatia hereditária sensitiva (HSAN)

Neuropatia hereditária motora (HMN/SMAd)

Neuropatia hereditária com sensibilidade à pressão (HNPP)

Neuralgia amiotrófica hereditária (HNA)

Neuropatias hereditárias:

Reconhecimento

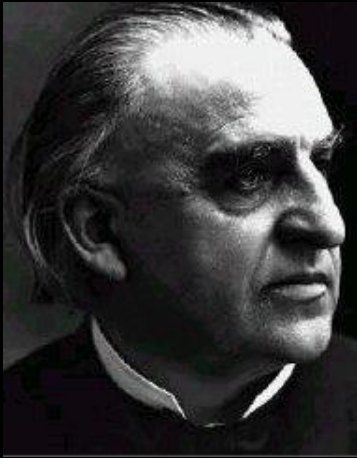


Quando identificar uma NP como genética?

- 1- Presença pessoas afetadas na mesma geração e/ou em outras gerações*
- 2- Consanguinidade*
- 3- História lentamente progressiva (anos)*
- 4- Início nas duas primeiras décadas*
- 5- Presença de alterações esqueléticas*
- 6- EMG mostrando desmielinização uniforme ou lesão axonal crônica*



Neuropatia hereditária motora e sensitiva (Charcot-Marie-Tooth disease - CMT)



Manifestações típicas

1. Fraqueza distal e perda sensitiva
2. Anormalidades esqueléticas
3. Perda dos reflexos



Períodos Históricos

1886 to 1956: descrição clínica e morfológica

1956 to 1982: neurofisiologia

1982 → : identificação dos genes

2000 → : função dos genes e tratamento



Diagnóstico

1. Avaliação neurológica
2. História familiar (herança)
3. Eletrofisiologia
4. DNA



CMT: fenótipos

Fenótipo clássico

:- neuropatia comprimento-dependente



Fenótipo clássico

- :- início primeiras décadas
- :- lentamente progressiva
- :- predominância motora
- :- em geral: deambulação ocorre na época certa **
- :- marcha desajeitada, ruim esportes, "goleiro"
- :- quedas frequentes, torce o tornozelo, etc
- :- dificuldade com sapatos



Fenótipo clássico

- :- perda do equilíbrio, instabilidade
- :- sensibilidade calor e frio menos envolvida
- :- dor é menos envolvida
- :- pode ter dor neuropática



Fenótipo clássico

:- anormalidades esqueléticas:
pés cavos/pés planos
dedos em martelo



Rossor AM, et al. *Pract Neurol* 2015;**15**:187–198. doi:10.1136/practneurol-2015-001095

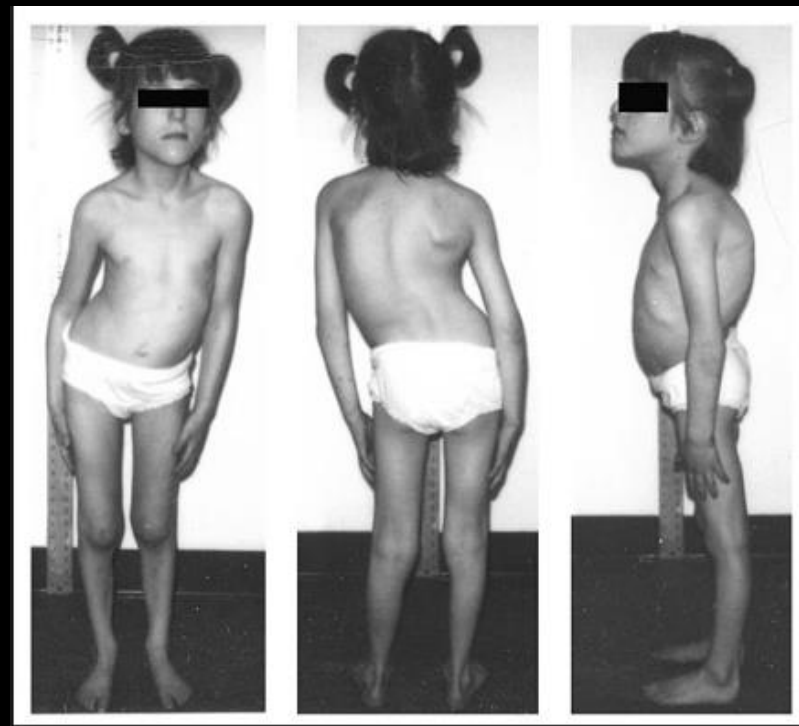
Fenótipo clássico

:- anormalidades esqueléticas:
mãos em garra



Fenótipo clássico

:- anormalidades esqueléticas:
cifoescoliose



Fenótipo clássico



COEXISTENCE OF CMT1A AND DIABETES MELLITUS IN A YOUNG WOMAN WITH A SEVERE AND PROGRESSIVE NEUROPATHY AND RESPIRATORY INSUFFICIENCY

Monica A. Carvalho, MD
Juliana B. Secchin, MD
Charles M. Lourenço, MD
Rita C.C. Leal, MD
Kelly C. Bueno, PhD
Amilton A. Barreira, MD, PhD
Wilson Marques, Jr., MD, PhD

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

DEPARTAMENTO DE NEUROCIÊNCIAS E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

MÔNICA DE CARVALHO ALCÂNTARA

Distúrbios da função respiratória em pacientes portadores da duplicação PMP22 - doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A

Forma início adulto

- :- > 40 anos
- :- em geral benigna
- :- muitas exceções: cadeira rodas < 10 anos



Fenótipo: Dejerine-Sottas

- :- forma grave
- :- inicio < 2 anos vida
- :- atraso marcha
- :- rápida evolução
- :- em geral incapacitante



Forma congênita

- :- síndrome da criança hipotônica
- :- neuropatia grave e incapacitante
- :- prognóstico reservado



Formas sensitivas



Formas complexas

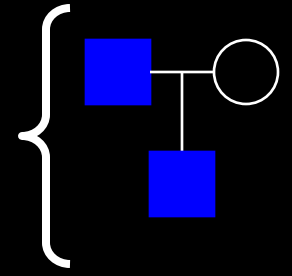
- :- surdez
- :- atrofia optica
- :- retinite pigmentar
- :- paraplegia espástica
- :- envolvimento cognitivo
- :- disfunção autonômica
- :- etc



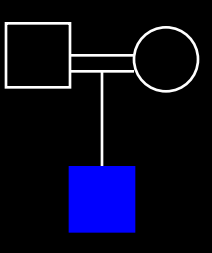
CMT: Herança



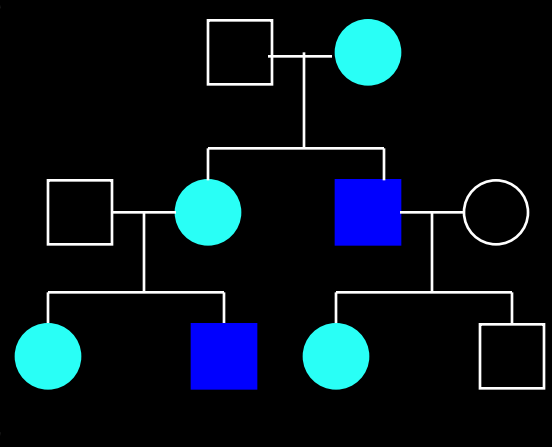
Autossômica dominante



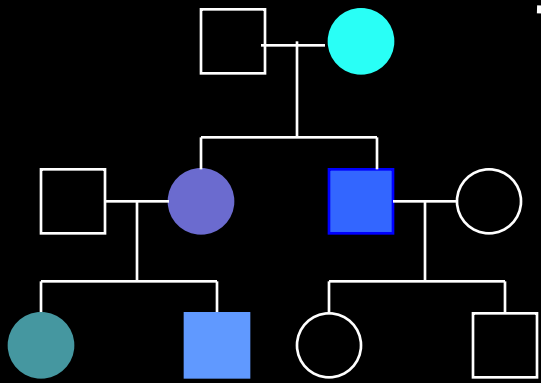
Autossômica recessiva



Ligada ao X

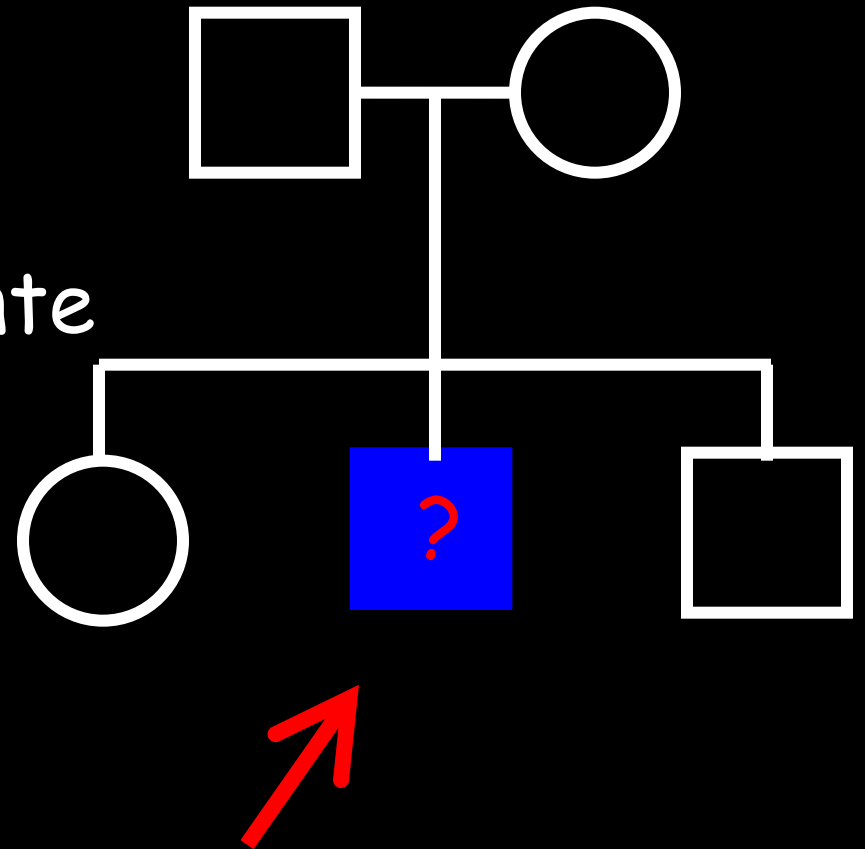


Mitochondrial



Casos esporádicos

- mutação “*de novo*” mutation
- herança recessiva
- penetrância incompleta
- penetrância idade-dependente
- falsa paternidade
- fenocópia



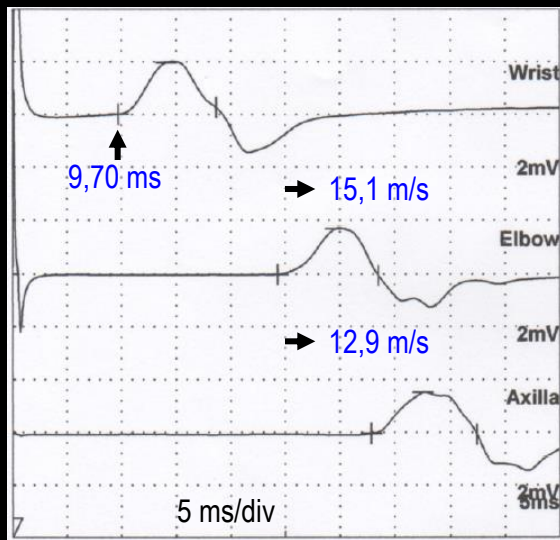
CMT: Electrophysiology



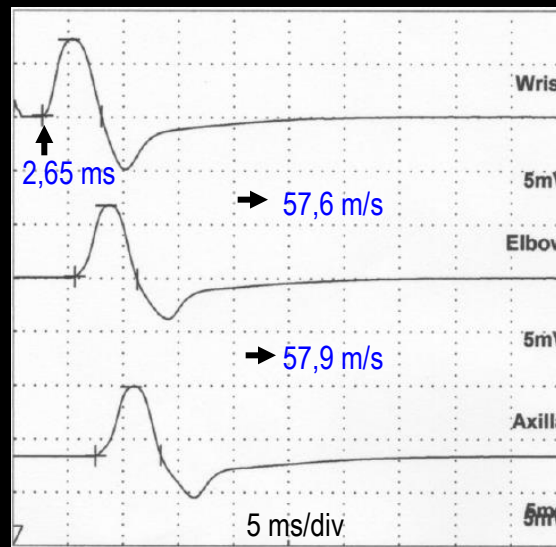
Henrichson JD. Conduction velocity of motor nerves in normal subjects, and patients with neuromuscular disorders. **Thesis, University of Minnesota, 1956**

Lambert EH. Electromyography and electric stimulation of peripheral nerves and muscle. **Clinical examinations in neurology. Philadelphia, WB Saunders, 1956**
287 - 317

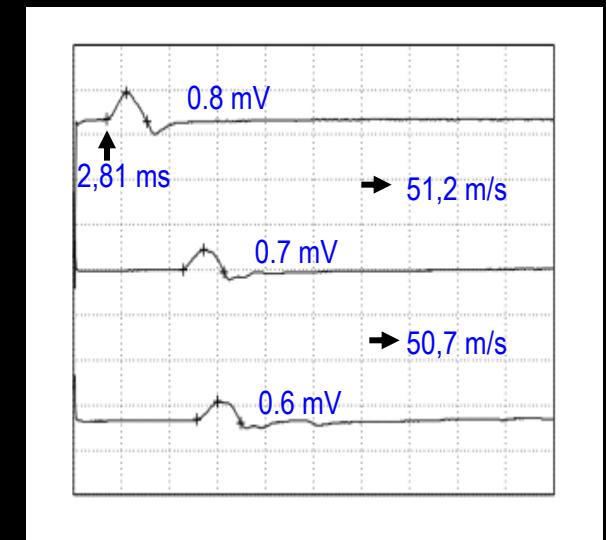
Gilliat RW, Thomas PK. Extreme slowing of nerve conduction in peroneal muscular atrophy. **Ann Phys Med 4: 104-106, 1957**



Decreased CV



Normal CMAP



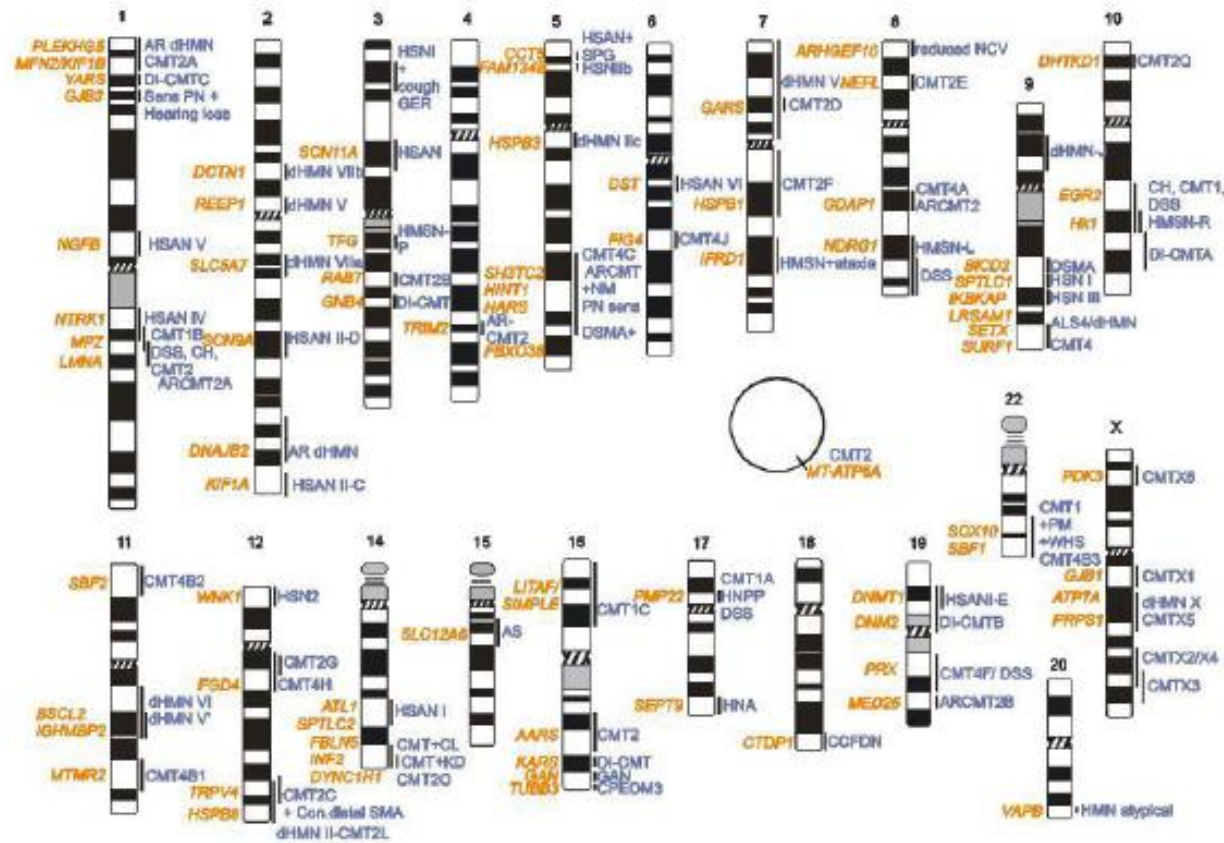
Decreased amplitude

CMT: *Genética molecular*



> 85 mutações (~ 1 novo gene/mês)

Figure 1. Genes and loci for Charcot-Marie-Tooth (CMT) and related inherited peripheral neuropathies.



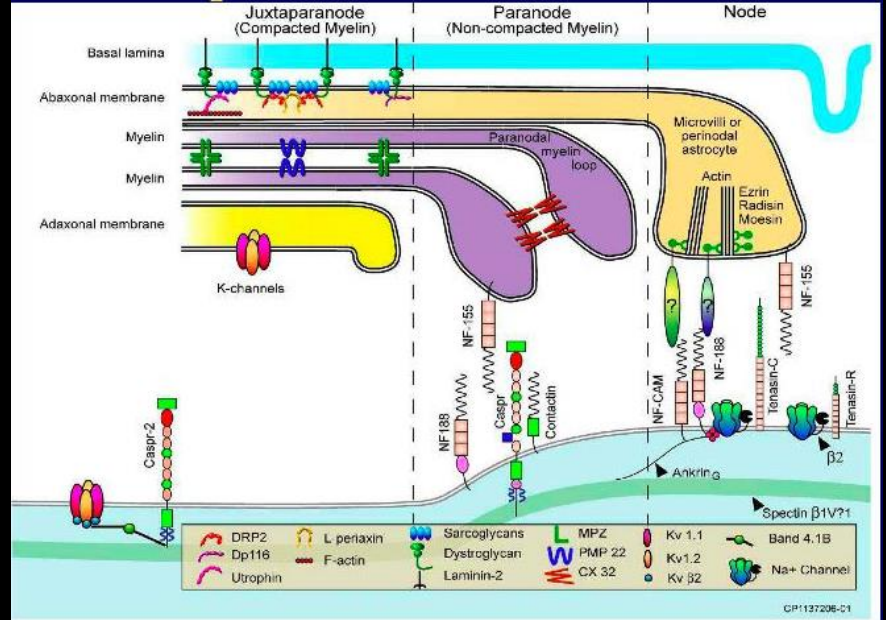
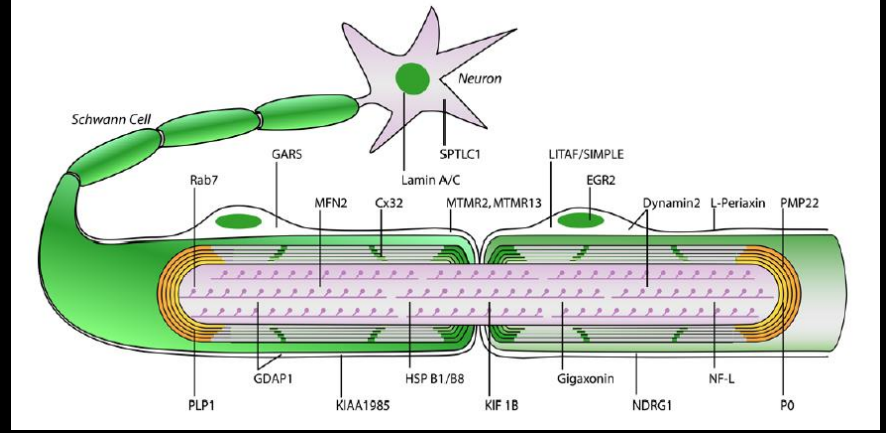
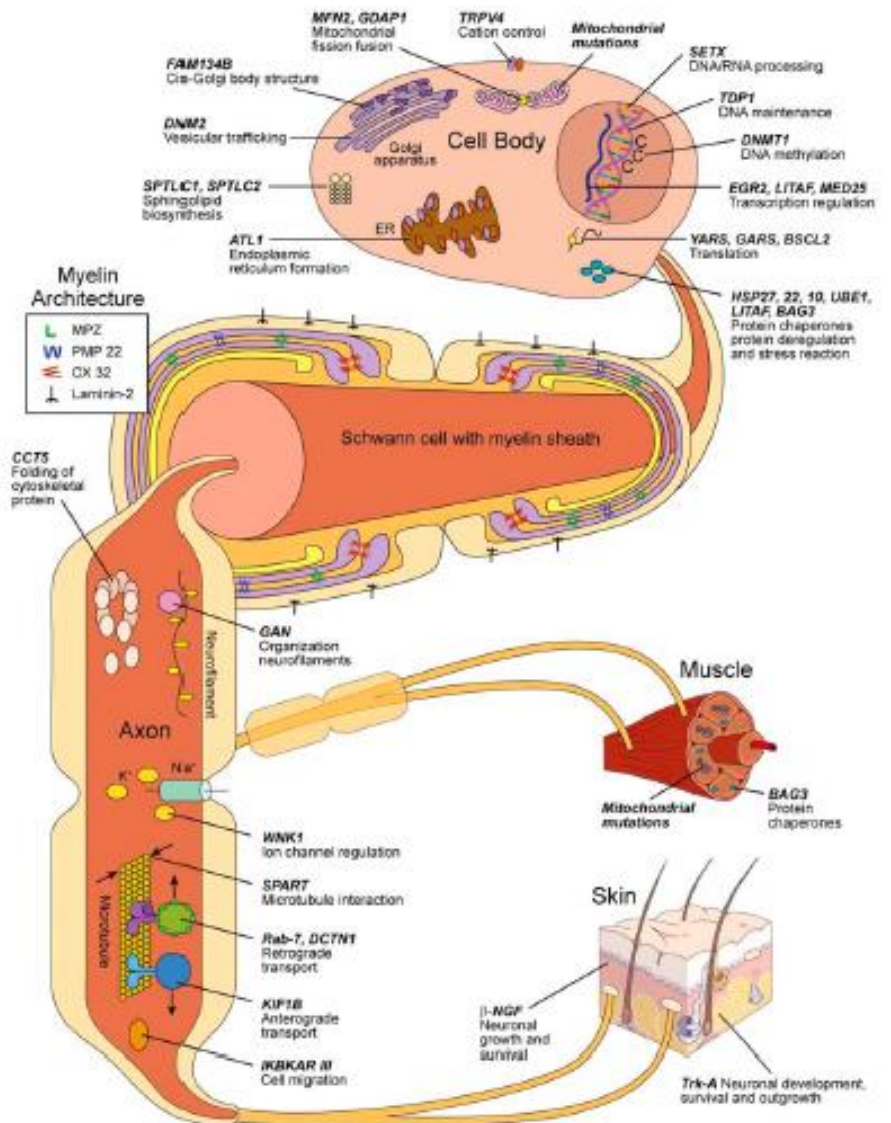


FIGURE 1. Molecular targets of inherited neuropathy illustrate the diverse pathogenesis of inherited neuropathies.



*CMT:
Epidemiologia genética
e
Testes genéticos*

Prevalência estimada CMT:

Neurop. Hered.	~30-40:100.000 hab
CMT1	~15:100.000 hab
CMT1A	~10,5:100.000 hab
CMT2	~7:100.000 hab

www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/
Martyn and Hughes, 1997

Importância Clínica (Centros de referência terciária) - diagnósticos etiológicos -

Freitas et al. (1990): 8% das neuropatias

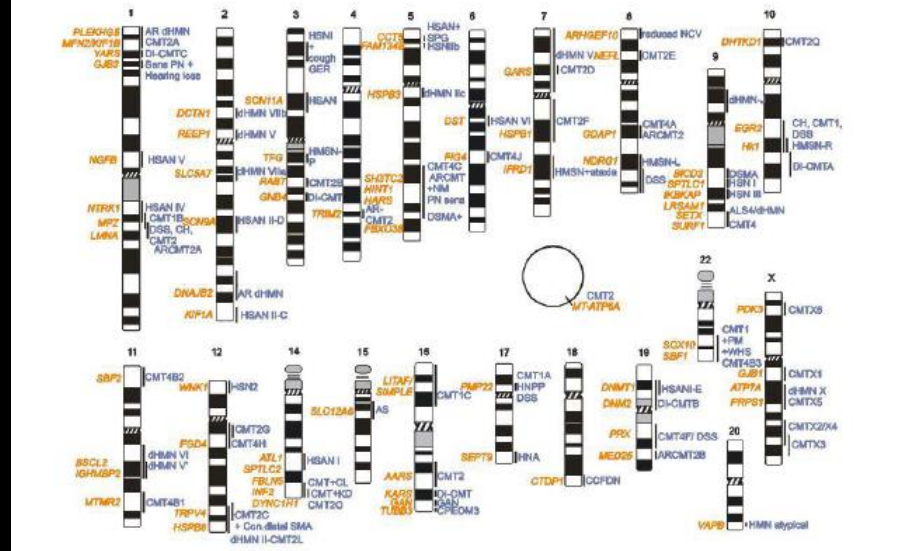
Marques Jr et al. (1992): 15,5% das neuropatias



90% das mutações encontradas concentram-se em 4 genes:

Gene/mutação	Tipo CMT
PMP22	
duplicação	(CMT1A)
deleção	(HNPP)
mutações de ponto	(CMT1E)
GJB1 (cx 32)	(CMT1X)
MPZ	(CMT1B,
MFN2	(CMT2A)

Figure 1. Genes and loci for Charcot-Marie-Tooth (CMT) and related inherited peripheral neuropathies.



Possibilidades técnicas:

- Testar a duplicação
- Testar a duplicação e sequenciar cada gene isoladamente
- Fazer painéis com os genes envolvidos
- Exoma/Genoma

} NGS

Importância do Diagnóstico Molecular

Diagnóstico de certeza

Aconselhamento genético

risco de recorrência

diagnóstico pré-natal

Informação prognóstica

Condutas médicas (vincristina)

Opções terapêuticas



CMT: Tratamento



Tratamento

1. Diagnóstico preciso

Ações:

- Melhorar informação faculdades de medicina
- Melhorar a informação nas residências médicas
- Cursos de reciclagem
- Centros de referência p/diagnóstico e seguimento
- Centros de referência para diagnóstico molecular
(financiamento)



Tratamento

2. Centros de referência neuromuscular

Neurologista/Neurogeneticista/Eletromiografia
(Geneticista)

Psicólogo

Fisioterapeuta motor e respiratório

Terapeuta ocupacional

Fonoaudiólogo

Fisiatra

Pneumologista, cirurg. pé, mão e coluna



Tratamento

3. Laboratório Biologia Molecular

Métodos clássicos

Sequenciamento de próxima geração

Financiamento???

Tratamento

4. Participação em ensaios científicos

Ascorbic acid for treatment of CMT1A: the jury is still out

Vol 8 June 2009

Antiprogesterone Therapy Uncouples Axonal Loss from Demyelination in a Transgenic Rat Model of CMT1A Neuropathy

Gerd Meyer zu Horste, MD,¹ Thomas Prukop,¹ David Liebetanz, MD,² Wiebke Mobius, PhD,¹ Klaus-Armin Nave, PhD,¹ and Michael W. Sereda, MD^{1,3}

Ascorbic acid for Charcot-Marie-Tooth disease type 1A in children: a randomised, double-blind, placebo-controlled, safety and efficacy trial

Joshua Burns, Robert A Ouvrier, Eppie MYiu, Pathma D Joseph, Andrew J Kornberg, Michael C Fahey, Monique M Ryan

Am. J. Hum. Genet. 77:841–850, 2005

Curcumin Treatment Abrogates Endoplasmic Reticulum Retention and Aggregation-Induced Apoptosis Associated with Neuropathy-Causing Myelin Protein Zero-Truncating Mutants

Mehrdad Khajavi,¹ Ken Inoue,⁵ Wojciech Wiszniewski,¹ Tomoko Ohyama,¹ G. Jackson Snipes,² and James R. Lupski^{1,3,4}

Ascorbic acid treatment corrects the phenotype of a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease

Edith Passage^{1,5}, Jean Chrétien Norreel^{1,2,5}, Pauline Noack-Fraissignes¹, Véronique Sanguedolce¹, Josette Pizant¹, Françoise Millaud^{1,2,3,4,6}, Nathalie Cabralard¹, Jean-François Ballieux¹ & Michel Fontés¹

Research article

Oral L-serine supplementation reduces production of neurotoxic deoxysphingolipids in mice and humans with hereditary sensory autonomic neuropathy type 1

Kevin Garofalo,¹ Anke Penno,² Brian P. Schmidt,¹ Ho-Joon Lee,³ Matthew P. Frosch,⁴ Arnold von Eckardstein,² Robert H. Brown,⁵ Thorsten Homemann,² and Florian S. Eichler¹

NT-3 promotes nerve regeneration and sensory improvement in CMT1A mouse models and in patients

Z. Sahenk, MD, PhD; H.N. Nagaraja, PhD; B.S. McCracken, CCRC; W.M. King, PT; M.L. Fraimer, MD; J.M. Cedarbaum, MD; and J.R. Mendell, MD

e Ribe

Tratamento

5. Terapia genética: pesquisa e colaboração

Esperança (real).....



Tratamento

6. Terapia genética: cuidado c/ oportunistas

Stem Cell Therapy for CMT – Stem Cells CMT



Charcot-Marie-Tooth Disease – Stem Cells Charcot-Marie-Tooth Disease CMT

Obrigado !



ABCMT

- Angela Merici
- Suzi Kelly Benevides
Tania Dornellas
Adriana Magalhães