

## Índice

<b>RESUMO</b> .....	2
<b>ABSTRACT</b> .....	3
<b>PALAVRAS-CHAVE</b> .....	3
<b>INTRODUÇÃO</b> .....	4
<b>OBJECTIVOS</b> .....	6
<b>DESENVOLVIMENTO</b> .....	7
<b>DESCRIÇÃO CLÍNICA</b> .....	7
História Natural da Doença .....	7
Alterações Genéticas Associadas .....	9
<b>DIAGNÓSTICO</b> .....	13
Apresentação Clínica .....	13
Estudos Electrofisiológicos .....	16
Biópsia do Nervo Periférico .....	19
Testes de Genética Molecular .....	23
Atitude Diagnóstica .....	28
<b>DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL</b> .....	31
<b>PREVENÇÃO E TRATAMENTO DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS</b> .....	37
<b>ACONSELHAMENTO GENÉTICO</b> .....	43
<b>CONCLUSÃO</b> .....	46
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	47

## RESUMO

A Neuropatia Periférica/Hereditária com Susceptibilidade às Paralisias de Pressão é uma neuropatia sensitivo-motora hereditária de transmissão autossómica dominante.

Tem uma prevalência de dezasseis indivíduos por cada cem mil habitantes.

A idade de início situa-se nas segunda e terceira décadas de vida.

As manifestações clínicas caracterizam-se por paralisias e/ou alterações sensitivas de início agudo, indolores, recorrentes no tempo e localizadas ao território de um nervo periférico. As zonas onde mais frequentemente ocorrem são aquelas que são mais susceptíveis a fenómenos de compressão nervosa: túnel cárpico, cotovelo e cabeça da fíbula.

A mutação genética presente na maioria dos casos é a deleção do gene da proteína da mielina periférica vinte e dois. Num menor número de doentes verificam-se rearranjos genómicos que tornam este gene disfuncional. As alterações ao nível da proteína da mielina periférica vinte e dois provocam modificações nas bainhas de mielina dos nervos periféricos que induzem uma maior susceptibilidade a lesões por traumas sub-clínicos.

Electrofisiologicamente os doentes apresentam lentificação da velocidade de condução nervosa ao nível dos locais de lesão.

Histologicamente os nervos periféricos apresentam espessamentos em forma de salsicha das bainhas de mielina.

O tratamento da enfermidade pode ser feito pela prevenção de situações que propiciem lesões nervosas. A adopção de medidas educacionais e a implementação do uso de objectos adaptados podem retardar o aparecimento da doença.

## **ABSTRACT**

Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies is a sensory-motor neuropathy with autosomal dominant inheritance.

The prevalence is sixteen individuals for one hundred thousand inhabitants.

Age of onset lies between second and third decades of life.

Clinical manifestations are characterized by recurrent episodes of palsies and/or sensory loss with acute and painless presentation, localized to a peripheral nerve territory. Generally it appears where nervous compression phenomena are more common: carpal tunnel, elbow and head of the fibula.

In the majority of the cases the genetic mutation responsible for the disease is the deletion of the peripheral myelin protein twenty two gene. Some patients could present genomic rearrangements that turn the gene dysfunctional. The abnormalities in the peripheral myelin protein 22 cause modifications in the myelin sheath of the peripheral nerves inducing an higher susceptibility to sub-clinic trauma.

Electrophysiological study of these individuals reveals nervous conduction velocity slowing at the lesion's sites.

Peripheral nerve biopsy shows focal sausage-like thickenings of the myelin sheaths.

Treatment consists in prevention of nervous lesions. Educational counseling and use of adapted objects could delay the disease's onset.

## **PALAVRAS-CHAVE**

Neuropatia Hereditária com Susceptibilidade às Paralisias de Pressão;

Neuropatia compressiva.

## INTRODUÇÃO

A Neuropatia Hereditária com Susceptibilidade às Paralisias de Pressão, em inglês *Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies* (HNPP), é uma doença neurológica que se enquadra nas Neuropatias Sensitivo-Motoras Hereditárias (*Hereditary Sensory Motor Neuropathies* – HSMN).

A HNPP pode classificar-se como uma neuropatia desmielinizante de transmissão autossómica dominante.

A primeira descrição da doença foi realizada em 1947, pelo médico holandês Joop G.Y. de Jong (figura 1) que a designou “disposição hereditária para a ocorrência de neurites”. As observações que levaram à descoberta ocorreram nos primeiros anos dessa década, numa região mineira da Holanda, Heerlen. de Jong fez um estudo exaustivo de duas famílias que aí viviam e que apresentavam alguns elementos com mononeuropatias recorrentes e indolores. Na sequência desse estudo, de Jong conseguiu estabelecer uma relação hereditária dessas neuropatias, bem como, uma susceptibilidade maior à sua ocorrência nos indivíduos que trabalhavam ajoelhados (minas de carvão e agricultura) (Koehler, 2003).

A doença foi outrora popularmente designada como “doença de arrancar batatas”, devido à maior incidência em indivíduos que praticavam este ofício.

As manifestações clínicas recorrentes e localizadas ocorrem mais frequentemente em zonas susceptíveis a compressão nervosa. Este facto torna o seu diagnóstico difícil, sobretudo perante a possibilidade de existência de mononeuropatias adquiridas.

Com o advento da Genética passou a ser possível a confirmação diagnóstica e proporcionar um melhor aconselhamento genético a doentes e familiares.

Os dados epidemiológicos sobre a HNPP são muito escassos. Existe apenas um estudo publicado no que se refere a este tema. Foi realizado na Finlândia em 1997, por Meteroja et al. (1997) e baseou-se na análise de 69 pacientes de 23 famílias diagnosticados com HNPP

entre 1978 e 1995 no Hospital Central Universitário de Turku, que abrange uma região com 434 905 habitantes. A prevalência da HNPP nessa região calculou-se como sendo de 16/100000 habitantes, contudo, há um consenso geral de que estes valores estão subvalorizados. A justificação para tal prende-se com o facto de a HNPP se manifestar frequentemente por sintomas bastante ligeiros que não motivam a procura de tratamento médico. O erro no diagnóstico também é frequente, pode haver casos de HNPP diagnosticados como doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) ou como outras doenças neurológicas hereditárias, devido a semelhança de apresentação das doenças.



**Figura 1** – J.G.Y. de Jong (1909-1998), reproduzido de Koehler (2003).

## **OBJECTIVOS**

Apresentar a doença Neuropatia Hereditária com Susceptibilidade às Paralisias de Pressão sob uma perspectiva global.

Caracterizar a doença segundo um variado espectro de aspectos: história natural, alterações genéticas subjacentes, apresentação clínica, aspectos electrofisiológicos e neuropatológicos, testes diagnósticos, prevenção e tratamento dos sintomas e aconselhamento genético.

## DESENVOLVIMENTO

### DESCRIÇÃO CLÍNICA

#### História Natural da Doença

A sintomatologia da doença caracteriza-se pela sua transitoriedade e recorrência. Existe uma grande variabilidade no tempo de manutenção dos sintomas, mas normalmente esta não chega aos dois meses. Os intervalos de tempo sem sintomatologia são igualmente bastante variáveis. Parece haver uma relação inversa entre a idade de início dos sintomas e a frequência de recorrências.

Nas fases iniciais da doença a recuperação dos sintomas é quase sempre completa, mas com o avolumar de traumatismos nervosos e com a recorrência dos episódios de doença vão-se instalando lesões que se podem traduzir mais tarde em incapacidades permanentes.

Na base da doença está uma alteração na Proteína da Mielina Periférica (PMP22) que torna os nervos periféricos mais susceptíveis a lesões. Nos indivíduos com esta alteração, os traumas subclínicos ao nível das zonas de compressão nervosa podem causar lesão primária nas bainhas de mielina. A mielinopatia pode então levar à alteração das propriedades dos axónios, nomeadamente na redução do seu calibre, da fosforilação do neurofilamento e no compromisso do transporte axonal anterógrado. Todas estas alterações nos axónios podem levar à sua degeneração, particularmente nas regiões distais, verificando-se então uma neuropatia sensitivo-motora (Hong et al., 2003).

Tendo em conta que as fibras nervosas de maior diâmetro são mais vulneráveis à compressão é normal serem estas as mais afectadas. Os locais mais frequentemente

envolvidos são aqueles em que há maior susceptibilidade a trauma, quer por menor protecção anatómica, quer devido aos trajectos nervosos que por vezes passam por localizações mais estreitas: túnel cárpico, goteira humeral, cotovelo e cabeça da fíbula, mas pode ocorrer também noutras localizações (nervos cranianos). O comprimento dos nervos não está associado ao aparecimento e severidade de lesões (Corwin et al. e Hong et al., 2003).

Existem vários factores ambientais predisponentes para o aparecimento da doença nos portadores da mutação. O mais comum dos quais é o trauma moderado ou a compressão dos nervos, correspondendo a cerca de 40% dos casos. Menos frequentemente podemos referir factores como: o exercício ou postura repetidos e localizados a determinados locais do corpo (praticar ténis, posição prolongada de cócoras), os estiramentos dos membros, más posturas durante o sono (12%) (Gil-Néciga et al, 2000), após actos cirúrgicos e a perda rápida de peso (Lane et al., 2001).

A idade média de início da HNPP (primeiros episódios de paralisias e fraqueza muscular) é de 25.8 anos, havendo no entanto um intervalo de aparecimento muito grande, situado entre os 0-60 anos, Meteroja et al. (1997).

Nesta doença verifica-se um ligeiro predomínio no sexo masculino numa relação de 1,23 homens para cada mulher. Tal dado pode-se dever a um factor genético relacionado com o cromossoma X ainda desconhecido e também a factores ambientais que levam o género masculino a uma maior apetência por traumas repetidos, indutores da doença (Mouton et al., 1999).

Nos doentes com HNPP não se provou redução da esperança média de vida.



## Alterações Genéticas Associadas

A mutação associada à HNPP é ao nível do *locus* CMT1A/HNPP no cromossoma 17p11.2, com 1.5 Megabases (Mb). Este fragmento de Ácido Desoxirribonucleico (ADN) é o mais frequentemente associado às neuropatias sensitivo-motoras hereditárias, pois também é o responsável pela CMT1A, a doença neuromuscular mais prevalente.

A presença de deleção no *locus* CMT1A/HNPP verifica-se em 85% (Suton et al., 2004 e Stögbauer et al., 2000) dos indivíduos afectados com HNPP. Nos restantes casos a doença relaciona-se com reordenamentos genómicos da mesma região que destituem de função esse fragmento de ADN. Na CMT1A verifica-se a duplicação do *locus* CMT1A/HNPP.

Quando se trata de uma deleção com origem *de novo*, a sua proveniência geralmente é paterna e surge como resultado de um *crossing-over* desigual durante a espermatogénese. Por contraste, quando a deleção é de origem materna é mais frequente verificarem-se rearranjos intracromossómicos em detrimento de trocas intercromossómicas (Stögbauer et al., 2000)

Os *crossing-overs* desiguais ocorridos durante a meiose resultam de desalinhamentos de dois elementos de DNA repetidos de 24 kilobases (kb), chamados CMT1A-REP proximal e distal, que flanqueiam a região CMT1A/HNPP de 1.5 Mb. Na HNPP encontra-se expressado apenas um dos elementos de DNA de 24 kb, o CMT1A-REP recombinante, que se forma depois da meiose. Na CMT1A verifica-se a existência deste elemento acrescido dos dois atrás referidos (CMT1A-REP proximal e distal).

Estudos posteriores conseguiram evidenciar um ponto quente de 1.7-3.2 kilobases (kb) nos CMT1A-REPs responsável pelas anomalias que se verificam no *crossing-over*. A análise pormenorizada do CMT1A-REP recombinante, através de técnicas de PCR e de sequenciação

de ADN, permitiu encontrar na zona correspondente a esse ponto quente uma região mínima de 500-700 *base pair* (bp), que se encontra localizada teloméricamente a um *Mariner Transposon-like Element* (MITE) presente tanto no CMT1A-REP proximal como distal. Pensa-se que este MITE poderá estar na origem da iniciação dos processos de trocas entre os CMT1A-REPs desalinhados.

Nos CMT1A-REPs proximais e distais verifica-se a presença repetitiva de elementos de ADN como: SINE, Alu, MIR, MER, LINE, *Transposon* e *AT-rich sequence motifs*. O gene Cox10 da farnesyltransferase presente no heme A humano encontra-se presente no CMT1A-REP distal e está deficiente ou ausente na HNPP.

Na região de 1.5 Mb CMT1A/HNPP do cromossoma 17p encontra-se o gene que codifica a proteína da mielina periférica 22 (PMP 22). A PMP22 é uma proteína transmembranar localizada na mielina compacta de todas as fibras nervosas mielinizadas do sistema nervoso periférico, onde constitui cerca de 5% de todo o conteúdo de proteínas (figura 2).

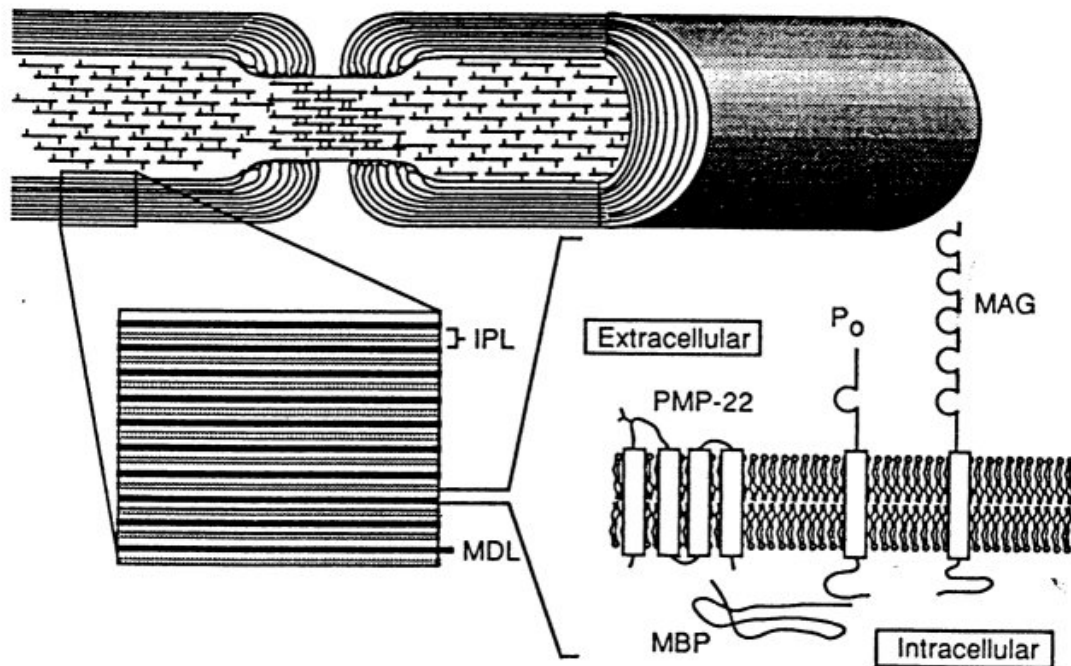
Na HNPP a PMP22 apresenta-se alterada tornando os nervos mais susceptíveis a lesão. A PMP22 apresenta-se em alta regulação durante os períodos de mielinização e quando ocorre remielinização após lesão nervosa. Contudo, a função exacta da PMP22 não está completamente esclarecida. Tendo em conta que na CMT1A a dosagem do gene PMP22 se encontra aumentada e de na HNPP se encontrar diminuída, pensa-se que o mecanismo subjacente destas doenças estará relacionado com o efeito da dosagem do gene. Esta teoria é suportada pelo facto de pacientes homozigóticos para a duplicação CMT1A apresentarem um fenótipo muito mais severo do que os heterozigóticos. Além disso, nos doentes em que se encontra esta duplicação existe uma maior expressão de níveis de proteína PMP22 e do seu Ácido Ribonucleico mensageiro (mARN), ao contrário do que acontece na deleção (HNPP) em que os valores de ambos se encontram diminuídos.

A confirmação do papel crucial do gene da PMP22 na patogenia da HNPP é dada pela existência de casos reportados de doentes com manifestações típicas da HNPP que possuíam deleções inferiores a 1.5 Mb na região do CMT1A/HNPP, mas que incluíam o gene PMP22.

A detecção de mutações pontuais em doentes com HNPP e sem a deleção típica já foi reportada, sabe-se que na sua totalidade os rearranjos do *locus* CMT1A/HNPP correspondem a cerca de 15% dos doentes com HNPP. Três dessas mutações (7fs, 145fs, Thr61stop) resultam numa terminação prematura da translação levando a uma perda funcional de um alelo do gene da PMP22, que resulta numa disfunção semelhante à deleção do gene. Uma mutação *frameshift* (94fs) provoca o prolongamento da proteína PMP22, resultando na sua profunda alteração e perda de funcionalidade, os pacientes que a possuem apresentam um fenótipo atípico com características clínicas tanto da HNPP como da CMT1A.

As alterações na expressão da PMP22 também podem ser influenciadas pela sua regulação. Esta é feita por dois tipos de promotores localizados imediatamente atrás do gene da PMP22, os exões 1A e 1B. As transcrições iniciadas pelo exão 1A são expressas nas células de Schwann, ao passo que as transcritas pelo 1B são-no nos tecidos não-nervosos. A perda do exon 1 do gene, provoca um comportamento de deleção do gene e, conseqüentemente, verifica-se o mecanismo de haploinsuficiência já postulado para a deleção do fragmento de 1,5 Mb.

Fora do tecido nervoso a função da PMP22 ainda não está completamente desvendada, mas a sua acção parece relacionar-se com a regulação do crescimento.



**Figura 2** – Diagrama que mostra as relações das proteínas da mielina e a estrutura dos axónios mielinizados do sistema nervoso periférico (*MAG: myelin associated glycoprotein; MBP: myelin basic proteins; MDL: major dense line; IPL: intraperiod line; PMP22: peripheral myelin protein 22; P<sub>0</sub>: protein zero*). Retirado de Suter et al. (1993).

## DIAGNÓSTICO

### Apresentação Clínica

Pode-se tentar definir a apresentação clínica típica da HNPP como o aparecimento agudo de défices motores e sensitivos transitórios e indolores.

As manifestações clínicas da HNPP são bastante variáveis. Estima-se que uma parte considerável de portadores da delecção característica da HNPP é assintomática.

O primeiro episódio da doença costuma ocorrer na segunda ou terceira décadas de vida, com uma variação que pode ir dos 0 aos 60 anos.

A sintomatologia tem apresentação aguda e transitória, geralmente há uma completa recuperação dos défices neuromusculares aquando dos primeiros episódios. São identificáveis vários factores desencadeantes, como: compressão ou trauma ligeiros dos trajectos nervosos, estiramentos nervosos, exercício localizado repetido, más posturas durante o sono ou procedimentos cirúrgicos.

A dor é um sintoma que nunca está presente antes ou durante os episódios e a sua presença exclui o diagnóstico de HNPP.

A clínica apresentada é muito variável, pois encontra-se dependente do nervo ou nervos lesados. Aqueles que mais frequentemente se encontram afectados são: fibular, ulnar, mediano, radial e plexo braquial. Nos quatros primeiros existem pontos anatomicamente conhecidos onde ocorre um estreitamento do trajecto nervoso e que favorece as lesões por compressão: a cabeça da fíbula, o cotovelo, o túnel cárpico e a goteira do úmero, respectivamente; no caso do plexo braquial os mecanismos fisiopatológicos da doença estarão mais provavelmente relacionados com fenómenos de estiramento do mesmo. A nível do plexo

braquial é possível estabelecer uma diferença na sua incidência ao nível de géneros, é superior nas mulheres, facto atribuído às diferenças anatómicas entre os dois sexos.

Os sintomas motores são fraqueza muscular ou paralisia ao nível do território do nervo afectado, por exemplo, pode verificar-se queda do pé no caso de lesão do nervo fibular ou dificuldade de apreensão e manipulação de objectos no caso do nervo mediano. A nível sensitivo podem verificar-se parestesias e adormecimento, com predomínio distal e sempre com relação ao território nervoso afectado. A presença de alterações sensitivas e motoras não está implicitamente relacionada, podem verificar-se tanto em conjunto como qualquer uma delas em separado.

Os reflexos tendinosos geralmente encontram-se afectados. Em cerca de metade dos doentes encontram-se diminuídos, em 35% estão ausentes e em apenas 15% dos doentes se apresentam normais. Aquele que mais frequentemente se encontra diminuído é o reflexo aquiliano.

A distribuição dos nervos afectados é normalmente assimétrica. É pouco frequente haver vários nervos lesados em simultâneo, sobretudo nas primeiras manifestações da doença.

Achados como *pes cavus* ou escoliose são relativamente comuns e a sua presença não exclui nem confirma o diagnóstico de HNPP, no entanto a sua severidade costuma ser bem menor do que a observada nos doentes com outras neuropatias hereditárias (CMT), esta afirmação é válida sobretudo para a presença de *pes cavus*, muito mais característico desta classe de doenças do que a escoliose.

Em relação às alterações a nível do Sistema Nervoso Central, parece ser aceite pela maioria dos autores que não se verificam na HNPP, sendo até a sua presença considerada por alguns deles como um critério que exclui o diagnóstico.

Na HNPP a presença de incapacidade severa não é comum, tal como a presença de lesões permanentes.

Existem outras apresentações da HNPP menos comuns. Os nervos cranianos representam grande parte desse grupo, nomeadamente: trigémio, facial, vestibulo-coclear e, particularmente o hipoglosso, sujeito frequentemente a traumas cirúrgicos pós-endarterectomias (Corwin e Girardet RE, 2003). Também há referência a lesões do recorrente laríngeo com paralisia aguda unilateral das cordas vocais (Ohkoshi et al., 2001). Em raros casos o início da doença pode estar relacionado com perda de peso, no entanto é de realçar que este fenómeno também pode ocorrer indivíduos saudáveis (Lane et al., 2001).

Existem ainda outros tipos de apresentações da HNPP, que segundo Mouton et al. (1999) representam 17% dos doentes sintomáticos: sintomas sensitivos recorrentes relacionados com posições de curto tempo, mononeuropatia progressiva, polineuropatia tipo CMT, polineuropatia sensitiva crónica, desmielinização inflamatória crónica tipo polineuropatia e polineuropatia recorrente sub-aguda.

## Estudos Electrofisiológicos

Os estudos electrofisiológicos dos doentes com HNPP (com confirmação genética do diagnóstico) baseiam-se na análise da velocidade de condução nervosa motora (VCNM), velocidade de condução nervosa sensitiva (VCNS) e latência distal motora (LDM) dos nervos mais comumente afectados (mediano, ulnar, fibular e tibial). A VCNM e a VCNS são as velocidades de condução dos nervos motores e sensitivos, respectivamente. A LDM é o tempo de resposta muscular após estímulo nervoso eléctrico.

Após análise destes parâmetros verificou-se que os doentes apresentam sempre alterações dos perfis electrofisiológicos, nomeadamente anormalidades condutoras focais localizadas às zonas mais frequentes de compressão (Hong et al., 2003).

A velocidade de condução nos nervos motores encontra-se geralmente normal ou apenas ligeiramente diminuída com lentificação focal nos locais sujeitos a fenómenos de compressão.

Existe prolongamento da LDM em todos os doentes, mas o grau de lentificação varia entre eles.

Todos os doentes com HNPP sem sintomas apresentam prolongamento da DML em pelo menos um dos nervos, o nervo que mais frequentemente apresenta lentificação da DML é o mediano, depois o fibular, ulnar e tibial.

A gravidade da neuropatia é-nos dada pelo comprometimento da condução nervosa. Este valor é dado pela comparação dos valores da LDM dos doentes com HNPP relativamente àqueles considerados como o limite superior do normal. Assim, segundo Hong et al (2003), o nervo mediano apresenta-se como o mais afectado com uma velocidade de condução 56% mais lenta que o normal, depois a do ulnar 32% mais lenta, a do fibular 27% da velocidade normal e tibial 7% mais lenta. Estes achados mostram uma coincidência entre a incidência e a



severidade da neuropatia em cada um dos nervos. No caso do nervo tibial, o facto de a sua velocidade de condução ser menos afectada que o valor de comparação não significa que tem a sua performance melhorada uma vez que estes valores são comparativos com o limite superior do normal.

Analisando a relação do valor da LDM com os grupos musculares afectados, verifica-se que esta se encontra normal nos músculos proximais e aumentada ao nível dos grupos musculares distais. Mas, dentro dos grupos musculares distais verifica-se que o grau de afecção de cada músculo é diferente, podendo haver alguns que não apresentam nenhuma alteração. A título de exemplo, os casos dos nervos mediano e fibular em que só se são patentes alterações a nível dos músculos *abductor policis brevis* e *extensor digitorum brevis*, respectivamente.

O cálculo do *Terminal Latency Indice* (TLI) indica as diferenças entre a condução a nível proximal e distal e é obtido pela razão entre a distância terminal (mm) e o produto da LDM por VCNM. Na HNPP os doentes apresentam aumentos neste parâmetro que atestam a diminuição de condução a nível distal.

Sabendo-se da predilecção da HNPP por determinados segmentos nervosos, constata-se ao exame electrofisiológico que os locais onde mais frequentemente se detectam bloqueios ou diminuição da condução nervosa situam-se no nervo ulnar, ao nível do cotovelo e no nervo fibular, ao nível da cabeça da fíbula.

Não existe uma associação entre este aumento da LDM e o maior comprimento dos nervos, portanto o comprimento do nervo não é determinante para o aparecimento de lesões ou para manifestações mais exuberantes. O nervo tibial apesar do seu longo comprimento muito raramente se encontra afectado, ao passo que o nervo mediano apesar de ter o mesmo comprimento do nervo ulnar está mais frequentemente afectado que este.

As alterações electrofisiológicas dos nervos sensitivos na HNPP parecem ser bem mais complexas e difíceis de descrever do que as verificadas nos nervos motores.

Nos nervos sensitivos também existe diminuição da velocidade de condução de predomínio distal, mas a este nível observa-se o envolvimento de um maior número de nervos.

Nos portadores assintomáticos também se encontram alterações electrofisiológicas, inclusivamente durante a infância. As suas características são idênticas às dos portadores sintomáticos, com diminuição da velocidade de condução nervosa e aumento da DML.

Consegue-se assim estabelecer um padrão electrofisiológico para a HNPP, que é caracterizado por:

- diminuição acentuada da velocidade de condução distal de alguns nervos;
- diminuição da condução nos locais de estreitamento;
- apenas ligeira redução da condução nos outros segmentos nervosos motores, que normalmente se encontra com valores normais (>40 m/s);
- inexistência de relação entre o comprimento dos nervos e as alterações electrofisiológicas;
- velocidades de condução sensitiva difusamente anormais.

## Biópsia do Nervo Periférico

Nos doentes com HNPP confirmada pela presença da deleção 17p11.2 observam-se alterações típicas nas biópsias dos nervos periféricos. Estas alterações caracterizam-se por espessamentos de mielina tipo salsicha, designadas por tomáculas. Estes espessamentos ficam a dever-se a um aumento do número de lamelas de mielina (figuras 3 e 4) e a enrolamentos aberrantes da mesma (figura 5).

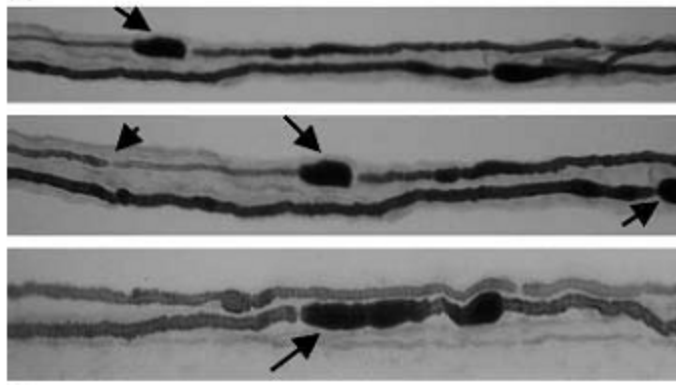
Apesar de muito características da HNPP, as tomáculas não lhe são específicas, são também encontradas noutras doenças neurológicas hereditárias como a CMT1B, neuropatias associadas a paraproteinémia IgM e actividade anti-MAG e, mais raramente, na polineuropatia inflamatória desmielinizante crónica (Vital et al., 2004).

Frequentemente observam-se também formações segmentares tipo casca de cebola associadas a processos de desmielinização e remielinização (figura 6). Em relação a outras neuropatias hereditárias, nomeadamente a já atrás mencionada CMT1, estas formações na HNPP são menos proeminentes e bem mais restritas em termos de territórios afectados, limitando-se apenas a um pequeno número de células de Schwann ou de membranas basais.

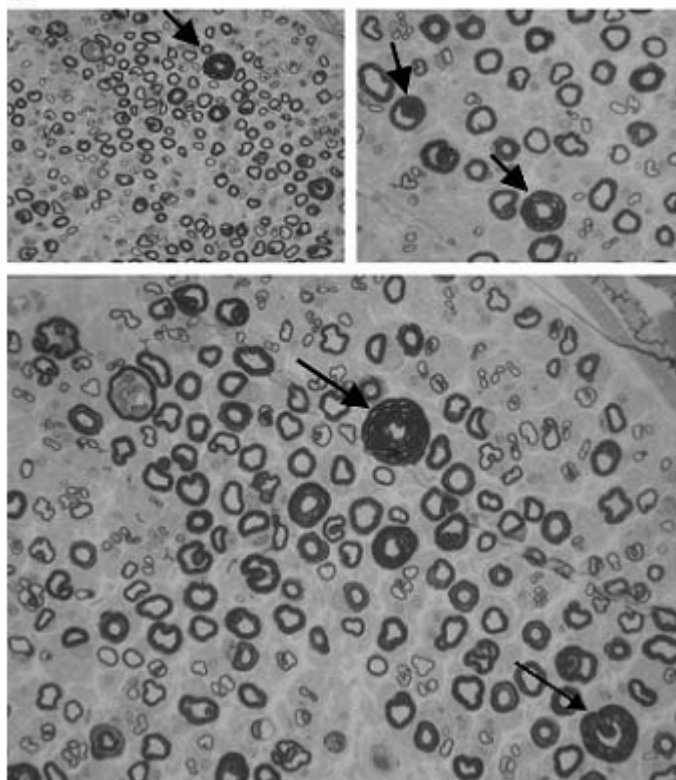
Em alguns doentes pode também observar-se a presença de mielina regularmente não compactada (figura 7), facto que é bastante mais típico do síndrome POEMS.

A coexistência de degeneração axonal é um achado comum nestes doentes.

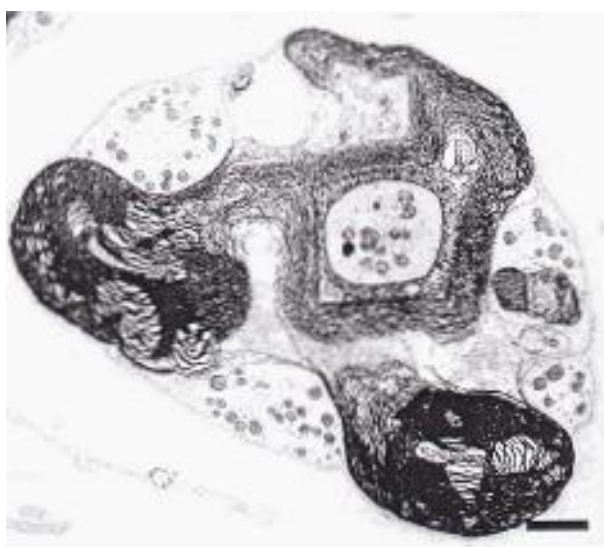
As lesões desmielinizantes com presença de espessamento tipo salsicha são bastante informativas, mas se houver marcada degeneração axonal elas poderão ser erradamente valorizadas.



**Figura 3** – Nervo sural apresentando espessamentos focais tipo salsicha da membrana de mielina (tomáculas). Extraído de Horowitz SH et al. (2004).



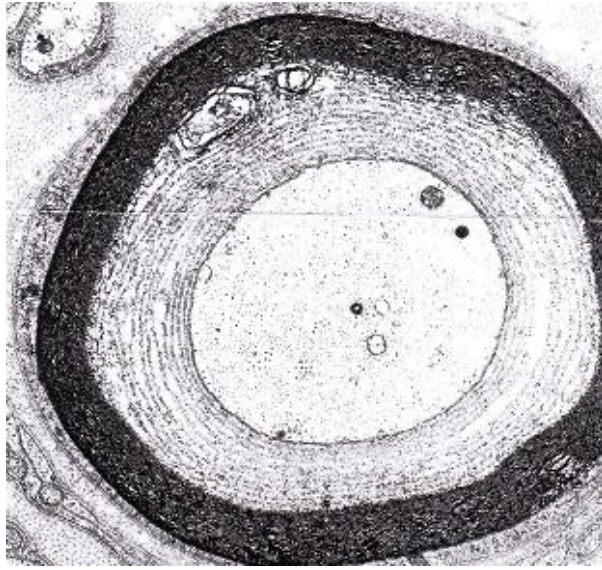
**Figura 4** – Nervo sural seccionado transversalmente demonstrando marcada variação da espessura da mielina e axónios claramente hipermielinizados (indicado pela seta mais sólida, em baixo). De Horowitz et al. (2004)



**Figura 5** – Camada de mielina irregularmente espessada, com enrolamentos aberrantes. De Vital et al. (2004).



**Figura 6** – Fibra reemielinizada com camada de mielina anormalmente fina que se encontra rodeada por formações tipo casca de cebola maioritariamente compostas por membranas basais. Retirado de Vital et al. (2004).



**Figura 7** – Fibra nervosa com lamela interna de mielina regularmente não compactada. De Vital et al. (2004)

## Testes de Genética Molecular

Os testes de genética molecular adoptados no diagnóstico da HNPP envolvem a detecção da diferença de dosagem do gene causada pela deleção da região de 1.5 Mb do cromossoma 17p11.2. As amostras de ADN são retiradas das células de linhagem branca após recolha de sangue periférico. Depois de separadas dos outros constituintes do sangue devem ser cuidadosamente embebidas em placas com agarose para minimização dos danos causados pelas técnicas de extracção de ADN. Endonucleases de restrição são difundidas para essas placas, sendo depois seleccionado o fragmento de ADN com interesse em estudar através do recurso à electroforese de campo pulsado.

Para detecção da deleção típica da HNPP, existente em cerca de 85% dos indivíduos afectados, existem actualmente duas técnicas bem difundidas com obtenção rápida de resultados fiáveis.

*Fluorescence in situ hybridization* (FISH), é uma técnica indirecta que se baseia na utilização de um fragmento de ADN marcado com isótopo fluorescente (*probe*) e que é complementar aos segmentos de ADN que flanqueiam o gene PMP22, os CMT1A-REPs. O *probe* é depois adicionado ao ADN desnaturado do doente numa lâmina de microscópio e visualizado com luz fluorescente. Se não houver alterações ao nível do gene PMP22 irão observar-se ao microscópio com luz fluorescente a presença de dois sinais igualmente fluorescentes com um intervalo entre si, que corresponde ao gene PMP22. No caso de haver deleção do gene irá observar-se apenas um sinal fluorescente do dobro da extensão, traduzindo a união dos dois *probes* por ausência do gene PMP22. Utilizando a mesma técnica também poderão ser utilizados *probes* complementares a exões do gene PMP 22. Nesta variante, se estivermos perante uma deleção não se irão identificar quaisquer pontos luminosos à microscopia (figura 8).

*Real-time Quantitative PCR*, é uma outra técnica para o diagnóstico da HNPP desenvolvida com sucesso por Thiel et al. (2003). Esta técnica consiste na utilização de *probes* fluorescentes e *primers* específicos para o exão 3 do gene PMP22 e para o exão 12 da albumina sérica humana. É preparada uma mistura numa placa com solução estandardizada contendo estes quatro elementos (em doses dependentes dos tipos de *primers* e *probes* utilizados) e a amostra de ADN. Essa placa é colocada num aparelho conhecido como *real-time PCR thermocycler*, que tem a capacidade de centrifugação a temperatura controlada e de registar o aparecimento de luz fluorescente em tempo real. O protocolo de centrifugação seguido é o *Taqman Universal PCR Protocol*. O aparecimento de luz fluorescente ocorre quando um *probe* se liga a um recém-formado fragmento de ADN (PMP22 ou da albumina sérica humana). O número de ligações efectuadas ao fim de algum tempo é avaliado com o recurso a limiares de emissão de luz fluorescente previamente definidos e medido pelo número de ciclos de centrifugação que a preparação leva a atingi-los. Como na HNPP estamos perante uma deleção num dos cromossomas 17 é possível constatar uma relação de 1:2 com a albumina sérica humana que se encontra em diploidia e assim confirmar a deleção do gene PMP22.

Nos casos de HNPP originados por rearranjos genómicos dentro do próprio gene PMP22 (15% dos doentes), que se devem a pequenas deleções ou a mutações pontuais utilizam-se métodos de análise sequencial do ADN ou de procura de mutação ao nível do gene PMP22.

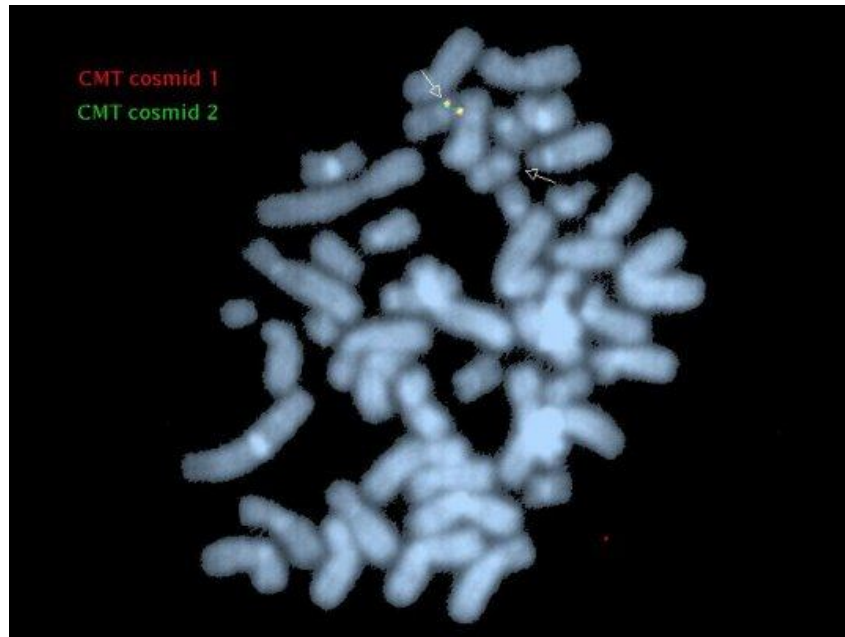
Na análise sequencial de ADN recorre-se à técnica de PCR para efectuar amplificação do fragmento de ADN de interesse (região de 1.5 Mb do cromossoma 17p11.2), com a utilização de nucleótidos normais, que quando incorporados continuam a copiar o fragmento de ADN e dideoxinucleótidos marcados com isótopo fluorescente que cessam esse processo. Daí resultarão fragmentos de ADN de diferentes comprimentos, que com equipamento



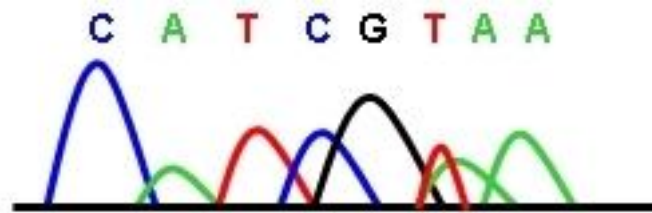
especializado são ordenados e analisados através das ondas fluorescentes que produzem, podendo assim saber-se qual o nucleótido que se encontra na terminação de cada fragmento. Por fim, a sequência é apresentada num electroferograma com picos coloridos, correspondendo cada uma das cores a um nucleótido (figura 9). Comparando com a sequência normal do gene é possível saber onde se verificam as alterações e qual a sua natureza.

A técnica de procura de mutação, consiste na análise do fragmento de interesse de ADN previamente amplificado por técnica de PCR. Essa amplificação é feita em vários pontos do fragmento criando assim outros segmentos mais pequenos, *amplicons*. Os padrões de migração electroforética destes *amplicons* são depois comparados com os de controlo para se verificar se existe alguma alteração. Se a migração se situar num ponto anormal haverá alteração da sequência nesse *amplicon* (figura 10). Esta técnica não permite saber em pormenor qual a alteração genética apresentada.

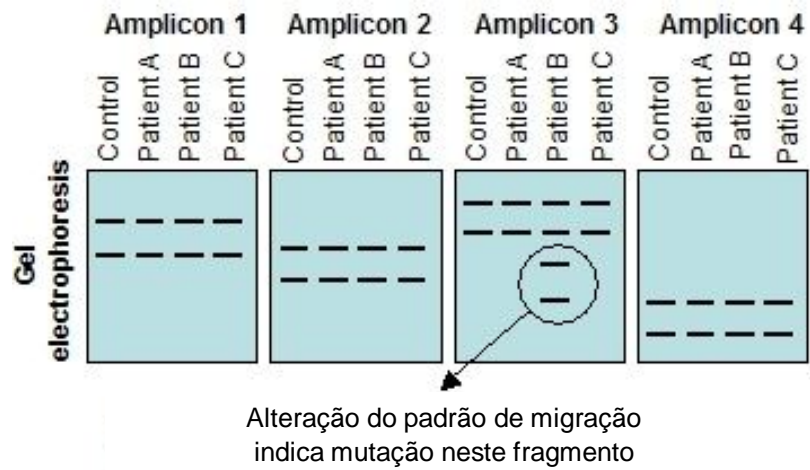
A realização destes testes genéticos está indicada nos seguintes casos: pacientes com neuropatias por compressão nervosa de causa desconhecida, pacientes com paralisia aguda dos membros ou da face, com ou sem alterações sensitivas de causa desconhecida, doentes com sintomatologia sugestiva de neuropatia CMT de apresentação aguda, indivíduos com história de episódios de paralisias recorrentes e inexplicadas seguidas de períodos de recuperação completa ou parcial, indivíduos com história familiar de CMT com sintomas recorrentes e agudos, pacientes com suspeita de síndrome do túnel cárpico ou doença do plexo braquial. Segundo o estudo desenvolvido por Sander et al. (2005) não existe evidência que justifique a realização de testes genéticos para detecção da deleção do gene em doentes com Síndrome do Túnel Cárpico ou compressão do nervo ulnar.



**Figura 8** – Delecção homozigótica. Não se visualiza fluorescência dos *probes* num dos cromossomas 17 (indicados pelas setas).



**Figura 9** – Esquema de electroferograma com picos coloridos.



**Figura 10** – Técnica de procura de mutação. O padrão de migração electroforética do paciente B tem alterações ao nível do *amplicon* 3.

### Atitude Diagnóstica

O diagnóstico da HNPP deve ser feito numa primeira abordagem através da apresentação clínica e de estudos electrofisiológicos. Na maioria dos casos estes dados são suficientes para estabelecer um diagnóstico acertado com segurança (Infante et al., 2001).

A confirmação diagnóstica terá de ser feita por meio dos testes de genética molecular.

A biopsia do nervo periférico raramente é realizada pois trata-se de um procedimento invasivo que nem sempre é completamente elucidativo.

Em seguida apresentam-se as *guidelines* para o diagnóstico da HNPP publicadas por Dubourg et al.(2000) e aceites pela maioria dos autores.

**Tabela I** – *Guidelines* para o diagnóstico de HNPP.

Critérios		Inclusão	Compatíveis	Exclusão
Clínicos	História Familiar	- transmissão AD	- hereditariedade dominante - casos isolados ficam a dever-se a penetrância incompleta e às mutações <i>de novo</i>	
	Idade de início	- 2ª e 3ª décadas	- nascimento à sétima década de vida	
	Manifestações clínicas	-paralisias agudas, recorrentes dos nervos periféricos - défices agudos - presença de factores precipitantes de trauma nos nervos periféricos como pressão ou estiramento - ausência de sintomatologia em portadores da mutação específica	- os déficits podem ser puramente sensoriais ou motores - o número de episódios de paralisias pode variar de um até vários	- dor antes ou durante os episódios
	Localização das paralisias nervosas		- nervo fibular e ulnar são os mais afectados - nervo mediano, radial e plexo braquial - outros nervos, incluído os cranianos são afectados excepcionalmente - vários nervos afectados simultaneamente	

	<b>Exame clínico</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- reflexos tendinosos diminuídos ou ausentes</li> <li>- arreflexia generalizada</li> <li>- <i>pes cavus</i></li> <li>- escoliose</li> <li>- fraqueza muscular nos territórios nervosos afectados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- envolvimento do SNC incluindo tracto piramidal e sinais cerebelares</li> </ul>
	<b>Curso e severidade</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ausência de défices nos períodos entre paralisias</li> <li>- completa recuperação em dias a meses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- recuperação incompleta</li> </ul>	
	<b>Acontecimentos atípicos</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- fenótipo do tipo CMT</li> <li>- polineuropatia sensorial crónica</li> <li>- mononeuropatia sensoriomotora progressiva</li> </ul>	
	<b>Electrofisiológicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- alterações electrofisiológicas em todos os portadores de mutação característica, com ou sem sintomas, com idade superior a 15 anos: redução da condução nervosa no local afectado e aumento da LMD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- VCNM do nervo ulnar reduzida ao nível do cotovelo</li> <li>- VCNM moderadamente reduzida ao nível dos membros inferiores</li> <li>- diminuição dos potenciais de acção dos nervos sensoriais, sobretudo ao nível dos membros superiores</li> </ul>	
	<b>Neuropatológicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Presença de espessamentos locais das camadas de mielina tipo salsicha (tomácula)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- tomácula ausente</li> </ul>	
	<b>Moleculares genéticos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- deleção em 17p11.2 em 85% dos casos</li> <li>- rearranjos genómicos ao nível de pmp22</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- ausência de deleção ou mutação no gene da PMP22.</li> </ul>

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A HNPP faz diagnóstico diferencial com paralisias por pressão adquiridas, resultantes da compressão dos nervos periféricos. Os acontecimentos deste tipo mais comuns são o síndrome do túnel cárpico, a compressão do nervo fibular ao nível da cabeça da fíbula e a compressão do ulnar ao nível do cotovelo. Os sinais e sintomas destas neuropatias adquiridas são os mesmos que os doentes com HNPP apresentam, mas nestes temos uma base genética típica predisponente (delecção do gene PMP22). Pessoas com polineuropatia subjacente têm risco acrescido de neuropatias por compressão (Diabetes Mellitus, neuropatia alcoólica).

Estas neuropatias adquiridas podem ter uma história de traumatismo nervoso mais exuberante que as de HNPP.

A apresentação clínica evolui de forma lenta e gradual, sem períodos de remissão. Os primeiros sintomas a aparecer são na maioria das vezes de origem sensitiva: parestesias e adormecimento. Queixas de fraqueza e fadiga muscular podem verificar-se posteriormente. Os sinais de atrofia muscular costumam ter aparecimento tardio.

A dor pode estar presente nestes doentes, sobretudo à palpação e/ou percussão.

Os reflexos tendinosos do nervo acometido estão geralmente diminuídos. No exame electrofisiológico estes doentes apresentam alterações semelhantes às dos doentes com HNPP, mas apenas a nível do nervo afectado com diminuição da LMD e atraso segmentar da VCNM e VCNS.

A proporção de indivíduos com episódio único que têm a mutação típica da HNPP é desconhecida. Tendo em conta que alguns desses indivíduos podem ter história familiar de neuropatia negativa ou então uma mutação *de novo*, alguns autores defendem a realização de testes genéticos moleculares em indivíduos com história familiar de neuropatia negativa que apresentem neuropatia por compressão. No entanto existe evidência (Sander et al., 2005) que

contraria essa atitude. A abordagem mais selectiva destas situações, consistindo na realização de testes genéticos moleculares apenas em indivíduos que apresentem mais do que um episódio de neuropatia por compressão, ou um episódio de neuropatia por compressão e uma polineuropatia não esclarecida ou um episódio de neuropatia por compressão e história familiar de neuropatia parece ser mais sensata.

As neuropatias periféricas hereditárias no geral fazem diagnóstico diferencial com a HNPP, mas devido ao seu elevado número irei apenas referir em seguida a Neuroalgia Amiotrófica Hereditária (NAH) e a doença de Charcot-Marie-Tooth.

A NAH é uma neuropatia sensitivo-motora periférica com transmissão hereditária autossómica dominante. A idade de início costuma situar-se na segunda e terceira décadas. A apresentação clínica caracteriza-se por episódios transitórios de plexopatia braquial com fraqueza muscular e atrofia. Em quase todos os casos a plexopatia é precedida por dor severa a nível do braço afectado. Em raros casos podem verificar-se estes sintomas ao nível do plexo lombossagrado. A paralisia isolada dos nervos cranianos tal como o envolvimento do nervo frénico também se verificam em doentes com NAH. Na maioria dos indivíduos estão presentes sintomas do foro sensitivo que podem incluir hipoestesia e parestesias, embora estes sejam menos proeminentes que os motores (Stögbauer et al., 2000).

Em algumas famílias, características dismórficas *minor* podem estar associadas com a NAH: hipotelorismo, baixa estatura, *epicantus*, úvula bífida ou fenda do palato.

Electrofisiologicamente estes doentes apresentam velocidades de condução nervosa normais ou ligeiramente diminuídas no membro afectado. Nos nervos não afectados não se encontram alterações electrofisiológicas.

Histológicamente, verificam-se características de degeneração axonal distalmente ao segmento do plexo braquial afectado.



As alterações genéticas relacionadas com a NAH devem-se a mutações ao nível do gene SEPT9, situado no cromossoma 17q25, o único que comprovadamente se relaciona com a doença.

A CMT é outra doença que se enquadra no diagnóstico diferencial da HNPP, sendo muitas vezes diagnosticada erroneamente nestes doentes. Esta é a doença neuromuscular mais frequente e tem uma prevalência na população geral de 1:3300 indivíduos. Trata-se de uma polineuropatia sensitivo-motora com envolvimento dos nervos periféricos, comprometendo tanto a componente motora como sensitiva. Os indivíduos com esta doença apresentam uma neuropatia motora distal, simétrica e lentamente progressiva dos membros superiores e inferiores. Geralmente estas manifestações iniciam-se entre a primeira e terceira décadas de vida e resultam em fraqueza e atrofia dos músculos das mãos e sobretudo dos pés. Frequentemente estes doentes apresentam deformidades dos pés, nomeadamente *pes cavus*. Não obstante esta neuropatia ser na maioria dos casos indolor, em alguns pacientes ela pode estar presente. Os reflexos tendinosos encontram-se diminuídos ou abolidos.

A CMT é uma neuropatia hereditária que contempla vários tipos (1, 2, Intermédia, 4,e X) e dentro desses, inúmeros subtipos. Esta classificação relaciona-se com a severidade da apresentação clínica e modo de transmissão hereditária da doença.

A CMT1 é uma neuropatia periférica desmielinizante, de transmissão autossómica dominante. A sua apresentação clínica é a típica dos doentes com CMT: fraqueza e atrofia muscular distal, diminuição da condução nervosa motora e sensitiva (5-30 m/s). Normalmente tem um curso progressivo lento e os doentes apresentam *pes cavus* e pé pendente, bilateralmente. As primeiras manifestações costumam ocorrer entre os 5 e os 25 anos, raramente os indivíduos ficam limitados a deslocação em cadeira de rodas e não há alteração na esperança média de vida. Este grupo da CMT é o mais comum, representando cerca de metade dos doentes com esta doença.

A CMT2 é uma neuropatia periférica axonal. A sua transmissão é igualmente autossómica dominante e os seus aspectos clínicos sobrepõem-se à de tipo 1, embora na CMT2 os pacientes se apresentem normalmente menos afectados. A velocidade de condução nervosa geralmente não se encontra diminuída e, se tal se verificar, será pouco acentuada (35-48 m/s). Os nervos periféricos também não apresentam alterações histológicas relevantes.

A CMT Intermédia apresenta alterações sobreponíveis aos tipos 1 e 2, com compromisso axonal e da mielina. A transmissão é igualmente autossómica dominante e a velocidade de condução nervosa situa-se em valores que abarcam o espectro dos dois tipos precedentes (25-50 m/s).

A CMT4 tem uma apresentação clínica típica da CMT e é distinguível dos tipos atrás referidos pelo modo de transmissão recessivo.

A CMTX, por estar relacionada com uma transmissão ligada ao cromossoma X é uma neuropatia que afecta apenas os indivíduos do sexo masculino. Além do fenótipo típico de CMT podem verificar-se neste tipo podem outras alterações: surdez, atraso mental, neuropatia do nervo óptico, espasticidade e sinais extrapiramidais.

Dentro de cada tipo existem vários subtipos e a sua distinção só é possível através da realização de testes genéticos. No caso do tipo mais comum de CMT, o 1, o subtipo responsável por entre 70 a 80% dos casos é o CMT1A, que tem na duplicação do gene PMP22 a sua patogenia. As bases de diagnóstico genético da HNPP são por isso muito semelhantes às do subtipo mais frequente da CMT.

Em seguida, apresenta-se um quadro que resume estas neuropatias hereditárias.

**Tabela II** – Características das doenças neuromusculares: HNPP, HNA e CMT.

	HNPP	HNA	CMT				
			CMT1	CMT2	CMT Intermédia	CMT4	CMTX
<b>Início da doença</b>	2ª e 3ª décadas	2ª e 3ª décadas	1ª – 3ª décadas				
<b>Manifestações clínicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- mononeuropatia por paralisia</li> <li>- indolor</li> <li>- nos locais de compressão</li> <li>- factores precipitantes: traumatismos repetidos, exercício extenuante, estiramento, actos cirúrgicos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Plexopatia braquial uni ou bilateral;</li> <li>- dor severa que precede o início da fraqueza muscular em dias a semanas;</li> <li>- deficits motores são predominantes</li> <li>- número de episódios muito variável ( 1 a 20)</li> <li>- factores precipitantes: infecções, imunizações, cirurgias, parto, exercício extenuante do membro afectado, exposição ao frio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- neuropatia periférica motora distal dos membros superiores e inferiores;</li> <li>- simétrica;</li> <li>- lentamente progressiva</li> <li>- fraqueza e atrofia dos músculos das mãos e pés</li> <li>- <i>pes cavus</i> e pé pendente, bilateralmente</li> </ul>				
				Manifestações mais ligeiras	Características mistas entre tipo 1 e 2		
<b>Transmissão Hereditária</b>	AD	AD	AD	AD	AD	AR	ligada ao X
<b>Exame Clínico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nos locais afectados:</li> <li>- paralisias</li> <li>- parestesias</li> <li>- atrofia muscular</li> <li>- diminuição dos reflexos tendinosos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anormalidades multifocais distribuídas desigualmente</li> <li>- fraqueza e atrofia muscular</li> <li>- diminuição dos reflexos tendinosos</li> <li>- perda sensitiva em 80% dos casos</li> <li>- maiores alterações da componente motora</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- fraqueza e atrofia dos músculos das mãos e pés</li> <li>- <i>pes cavus</i> e pé pendente, bilateralmente;</li> <li>- diminuição da amplitude de dorsiflexão dos pés;</li> <li>- marcha atáxica;</li> <li>- sinal de Romberg positivo;</li> </ul>				

<b>Curso e Severidade</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- episódica com intervalos livres de doença</li> <li>- aumento do número de crises com a idade</li> <li>- aumento da probabilidade de défices permanentes proporcional ao nº de crises</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- exarcebações e remissões com intervalos livres de doença</li> <li>- recuperações incompletas com persistência de déficits neurológicos sobretudo aquando de episódios repetidos no mesmo membro</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- progressão lenta e gradual sem remissões</li> </ul>				
<b>Dados Electro-fisiológicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- diminuição da velocidade de condução nervosa nos segmentos nervoso afectados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- electromiografia revela sinais de desnervação ou reinervação nos músculos afectados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- diminuição acentuada da velocidade de condução nervosa (5-30 m/s)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- velocidade de condução nervosa normal ou ligeiramente diminuída (35-48 m/s)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- velocidade de condução nervosa geralmente diminuída (20-50 m/s)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- idêntica à CMT1</li> </ul>	
<b>Genética Molecular (genes envolvidos)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- deleção ou mutação sequencial do gene PMP22</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- mutação no gene <i>SEPT9</i> no cromossoma 17q25</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1A - <i>PMP22</i></li> <li>1B - <i>MPZ</i></li> <li>1C - <i>LITAF</i></li> <li>1D - <i>EGR2</i></li> <li>1E - <i>PMP22</i></li> <li>1F - <i>NEFL</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>KIF1B, MFN2, RAB7, LMNA, GARS, NEFL, HSPB1, MPZ, GDAP1, HSPB8</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>DNM2, YARS</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>GDAP1, MTMR2, SBF2, SH3TC2, NDRG1, EGR2, PRX, FGD4, FIG4</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>GJB1, PRPS1</i></li> </ul>

## PREVENÇÃO E TRATAMENTO DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A HNPP não tem na actualidade tratamento. No entanto os seus sintomas podem ser tratados e principalmente prevenidos. Esta doença é uma neuropatia de características muito particulares, em que os factores ambientais têm maior importância, o que a torna uma neuropatia hereditária diferente. Assim, a educação do indivíduo afectado e dos seus familiares tem um papel fundamental na prevenção dos episódios de crise.

O indivíduo afectado com HNPP deve estar consciente para as actividades que podem induzir e/ou agravar o estado da doença. Logo, ele deve saber que não deve realizar qualquer actividade que exija movimentos repetitivos prolongados, se sentir paralisia num membro ou de uma parte deste (dedos da mão, por exemplo), tremores, adormecimento, fraqueza muscular ou parestesias. Esta atitude deve ser tomada, mesmo sabendo-se que pode não ser suficiente para evitar lesões nervosas. Por vezes, a sintomatologia não surge no decorrer de uma actividade, mas é importante o doente saber o que fez nos minutos, horas ou mesmo dias antes para se proceder à sua identificação.

A actividade que desencadeou as manifestações deve ser reduzida do quotidiano do doente, se tal não for possível deverão arranjar-se estratégias que diminuam o seu impacto. A redução do tempo de execução, bem como da frequência devem ser implementadas, a ajuda de terceiros ou a introdução de utensílios que ajudem à actividade devem ser utilizadas, se houver viabilidade.

Existem várias posturas e movimentos que são passíveis de causar lesão nervosa e serão referenciados em seguida tendo em conta o nervo em questão.

O plexo braquial é um conjunto de nervos e, por isso, os fenómenos compressivos podem ocorrer num maior número de pontos: entre os músculos escalenos, ao nível da primeira costela e inferiormente ao músculo peitoral menor. Apesar da existência de todos

estes pontos susceptíveis pensa-se que as manifestações ao nível do plexo braquial devem estar sobretudo relacionadas com fenómenos de estiramento. Formas de evitar alterações a este nível incluem: manutenção da flexibilidade do pescoço, dorso e ombros; respiração adequada, com utilização preferencial do músculo diafragmático e não dos músculos acessórios; evitar o trabalho repetido com o membro superior acima da altura da cabeça; não utilização de malas de transporte com alça que se apoie nos ombros; na secretária, objectos colocados a curto alcance, sem necessidade de apoio dos cotovelos e pulsos em posição neutra.

O nervo mediano tem como ponto de lesão mais comum o túnel cárpico, ao nível do tendão dos flexores no punho. Exercícios repetidos como pinçar e dobrar o pulso são particularmente susceptíveis de causar lesão do nervo e por isso desaconselháveis. Os utensílios devem ter cabos largos de forma a que não haja necessidade de fechar muito os dedos das mãos (figura 11). Facas anguladas de forma a manter o punho em posição neutra podem ajudar as tarefas na cozinha, tal como o uso de batedeiras ou outros aparelhos eléctricos. Os teclados de computador tal como os ratos devem ter forma ergonómica e base de suporte correcta, sobretudo para os doentes que dispensam muito tempo no seu uso. A utilização de talas que fixam a articulação em posição neutra pode ser vantajosa, sobretudo durante a noite em que as posturas não são controladas (figura 12).

O nervo ulnar tem como pontos críticos o cotovelo e o punho. A compressão ao nível do cotovelo pode ser gerada pela flexão repetida ou sustida dessa articulação a mais de 90° ou por apoio repetido no mesmo. O uso de protecções almofadadas, o evitar do apoio nos cotovelos ou a utilização de talas que impeçam uma flexão pronunciada da articulação podem ajudar à prevenção de sintomatologia. A título de exemplo, o doente pode utilizar auriculares para as chamadas telefónicas mais longas e almofadas para suportar o cotovelo enquanto lê. A nível do punho, os fenómenos de compressão podem surgir quando se realizam forças

repetidas com a mão em extensão, sobretudo em actividades como andar de bicicleta, o uso de bengala, a empurrar ou elevar pesos.

O nervo radial costuma ser afectado ao nível da goteira humeral. Tal pode ser causado por descanso do membro em superfícies rígidas como as costas de uma cadeira, o uso incorrecto de muletas, ou simplesmente o segurar prolongado de um bebé. Outro sítio de possível compressão do nervo radial é na face anterior da extremidade proximal do antebraço sob o músculo supinador. Uma das causas das crises a este nível é o carregar de sacos ou de objectos de elevado peso. A prática de desportos de raquetes como o ténis ou o badminton está contra-indicada.

O nervo fibular, o mais frequentemente afectado, tem como ponto de eleição para lesão a cabeça da fíbula. A compressão pode ocorrer por manutenção em posição de pernas cruzadas ou mesmo utilização de meias apertadas que fiquem ao nível do joelho. A postura repetida em apoio sobre os joelhos é um grande indutor da doença a este nível. Também fenómenos de estiramento por instabilidade ao nível do tornozelo podem originar lesões, por isso a utilização de ligaduras ou calçado alto que fixem a articulação podem ser recomendadas.

O nervo tibial posterior também pode estar afectado, sobretudo na zona do maléolo medial da tíbia, onde se encontram inúmeros tendões. O uso exagerado dos músculos a que esses tendões correspondem pode levar à sua inflamação e posterior compressão nervosa.

A aprendizagem sobre as actividades indutores de episódios de paralisia não deve seguir um modelo de tentativa e erro da parte do doente, é por isso importante que este saiba quais as actividades que reconhecidamente podem desencadear crises na maioria dos indivíduos com HNPP.

Os princípios para reduzir a probabilidade de neuropatias por compressão assentam nas seguintes bases:

- 1) Redução de posição extrema e disfuncional sobre a articulação através da adaptação das ferramentas, da posição dos membros ou o próprio corpo de forma a que a articulação se mantenha em posição correcta
- 2) Redução da força, evitando excessos, com utilização de aparelho com força própria em vez da manual. Não utilizar as mãos como estabilizadoras dos objectos. Dispersar a força pelo maior número de músculos possível.
- 3) Redução das repetições, tentando variar as tarefas e intercalá-las com intervalos de descanso.

Existem outros factores que podem desencadear a doença. A perda rápida de peso poderá resultar no aparecimento de neuropatias em doentes com HNPP (Lane et al., 2001). Assim, se houver necessidade de proceder a um programa de redução de peso, este deverá ser bem planeado e acompanhado de perto. Os actos cirúrgicos, particularmente aqueles que se situam nos locais mais susceptíveis a lesões nervosas são também um factor predisponente para a doença. A administração de fármacos neurotóxicos também pode induzir ou piorar a doença. Kalfakis et al. (2002) desenvolveram um estudo que relacionam uma maior predisposição dos doentes com alterações do gene PMP22, como é caso da HNPP, a desenvolver uma neuropatia periférica mais exuberante com a administração de vincristina e defendem a realização de testes genéticos para detecção de alterações nesse gene a todos os doentes oncológicos que tenham indicação para iniciar o fármaco.

Para os doentes diagnosticados com HNPP e ainda sem manifestações clínicas da doença (história familiar positiva com confirmação diagnóstica precoce) estes conselhos poderão servir para prevenir o aparecimento de sintomas e a atrasar sua evolução.

O programa fisioterapêutico destes doentes deve ser bem delineado. Deverá iniciar-se com um programa de baixo impacto que foque a postura, respiração, relaxamento e movimentos lentos e controlados.



As estratégias de reabilitação para desenvolvimento de força e resistência muscular, bem como para evitar contracturas musculares e rigidez articular devem ser aplicadas nos casos de evolução progressiva e quando se espera uma recuperação demorada. Mesmo não se conseguindo avaliar a melhoria que o exercício possa ter na capacidade funcional, a terapia ocupacional e o exercício resistido progressivo podem aumentar a força e diminuir a fadigabilidade dos músculos em recuperação. Aparelhos mecânicos em conjunto com mobilização articular são úteis para prevenir deformidades e problemas articulares.

A utilização de talas de estabilização dos tornozelos pode ser equacionada quando houver lesão do nervo fibular com marcado pendente (figura 13). Também não deve ser deixado ao acaso o tipo de calçado a utilizar, este deverá ser confortável, leve, macio e com boa base de sustentação particularmente nos doentes com deformidades nos pés (*pes cavus*).

A realização de descompressão cirúrgica é muito discutível. A sua execução ao nível do nervo mediano, com um procedimento semelhante ao realizado nos doentes com Síndrome do Túnel Cárpico, pode até resultar no alívio total dos sintomas. Mas, tendo em conta a extrema susceptibilidade do nervo a lesões que possam piorar o prognóstico, este procedimento é considerado de elevado risco e não tem indicação (Lazar et al. 2007).

Um diagnóstico atempado é importante pois pode melhorar o prognóstico através da elaboração de um programa fisioterapêutico e de aconselhamento para comportamentos motores que evitem os traumatismos.



**Figura 11** – Colher adaptada que pode ser usada pelos doentes com HNPP.



**Figura 12** – Tala de estabilização do punho.



**Figura 13** – Ortótese que impede a queda do pé e estabiliza a articulação do tornozelo.

## ACONSELHAMENTO GENÉTICO

O aconselhamento genético é um processo que visa transmitir informações a um indivíduo e seus familiares sobre a natureza, modo de transmissão e implicações de uma doença genética, ajudando-os a tomar decisões do foro médico e pessoal e assim permitir-lhes tomar decisões acerca de reprodução, questões financeiras e planeamento da carreira profissional.

O aconselhamento genético neste caso deve ter em conta não só a existência da doença, mas também as suas características clínicas, como severidade dos sintomas, início da doença, intervalo entre crises, etc.

O estudo dos familiares em risco de um indivíduo com HNPP é importante, pois permite efectuar um diagnóstico precoce (ainda antes de ocorrerem sintomas), podendo instituir-se medidas que retardem o aparecimento da doença. Além disso, há a possibilidade de esse estudo conseguir evidenciar um padrão sintomatológico numa determinada família, permitindo complementar o aconselhamento genético quanto a futura descendência e familiares em risco. A existência de familiares assintomáticos ou com manifestações frustres da doença poderá ser tida como um bom indicador e vice-versa.

Os testes não se realizam em indivíduos em risco com menos de 18 anos, a menos que apresentem sintomas.

Nos casos de aparente mutação *de novo* é importante excluir as razões não-médicas: falsa paternidade/maternidade e adopção não revelada.

Na HNPP sabe-se que em 80% dos casos existe transmissão hereditária da doença, ficando a responsabilidade dos restantes casos atribuída às mutações *de novo* (Infante et al., 2001).

A transmissão é feita de modo autossómico dominante, assim, se apenas um dos membros de um casal for afectado pela doença, a probabilidade de transmiti-lo à

descendência é de 50%. Se ambos os membros do casal forem portadores da mutação, apenas 25% da descendência será saudável.

O grau de penetrância da HNPP é desconhecido, sabe-se contudo que não é de 100%, logo um diagnóstico genético positivo não corresponde necessariamente a manifestação sintomatológica da doença.

Não existem dados que afirmem ou neguem a presença de mosaicismo gonadal para a HNPP.

A qualidade de vida nestes doentes também não é significativamente influenciada, porque os défices produzidos por esta doença se caracterizam habitualmente por serem focais e transitórios. Aliás, nem a preocupação de ser afectado por uma doença neurológica hereditária com os déficits transitórios a ela associados se reflecte na deterioração dos aspectos mentais da avaliação da qualidade de vida. Estas conclusões foram tiradas por Padua et al. (2007) que utilizaram *the Medical Outcome Study 36-item Short Form (SF-36)*, um método de medição da qualidade de vida, largamente utilizado em várias outras doenças. Nos vários parâmetros avaliados, tanto físicos como psicológicos (funcionamento físico, repercussão física, dor corporal, saúde geral, vitalidade, funcionamento social, repercussão emocional e saúde mental), os doentes com HNPP revelaram resultados absolutamente normais à excepção da categoria de funcionamento físico, ainda assim, este facto não se mostrou determinante ao ponto de influenciar a sua normal actividade do dia-a-dia (repercussão física e repercussão emocional). Sabe-se da diversidade de reacções que uma mesma doença pode ter em diferentes pessoas, portanto não é sensato extrapolar estas conclusões a todos os doentes. Contudo, a comunicação deste estudo na altura do diagnóstico pode ajudar o doente a encarar a doença de uma forma mais optimista.

O diagnóstico pré-natal não é comum para a HNPP. A sua indicação para o diagnóstico precoce da doença não é plausível, porque não há possibilidade de efectuar

medidas preventivas *in útero*. Também a interrupção da gravidez por diagnóstico de HNPP não se justifica e, por isso, o diagnóstico pré-natal não deve ser realizado nestes casos (Lazar et al., 2007 e Palau et al., 2002).

Existe ainda assim a possibilidade de o casal recorrer a métodos de diagnóstico pré-implantatório caso não desejam ter descendentes afectados.

## CONCLUSÃO

A HNPP é uma doença neurológica com relativa prevalência (16/100 000), apesar de os estudos que a caracterizam serem pouco numerosos.

Tem na sua base genética uma mutação ao nível de um gene (PMP22), o mesmo que está na base da doença neuromuscular mais comum (CMT1A)

As manifestações clínicas são ligeiras a moderadas e estão presentes numa percentagem indeterminada de indivíduos (não existem dados sobre a sua penetrância). Caracterizam-se pela focalização (zonas susceptíveis a compressão nervosa), transitoriedade e dependência de factores ambientais indutores.

Os achados electrofisiológicos são bastante característicos, o atraso das velocidades de condução e nervosa e o aumento da latência muscular distal são alterações que se verificam no nervo afectado. Estes dados em conjunto com a clínica permitem orientar o diagnóstico da HNPP com grande segurança (confirmado por testes genéticos).

O tratamento nesta doença é possível sob a forma de prevenção, tornando-a um caso *sui generis* entre as neuropatias hereditárias. Os doentes devem estar bem alertados para as actividades que podem induzir lesão e devem proceder a um programa de orientação de rotinas para evitar esforços prolongados e repetidos. O diagnóstico precoce aumenta a efectividade destas medidas.

A qualidade e esperança média de vida não se encontram diminuídas nos doentes com HNPP.

Neste artigo estão compilados vários aspectos da doença, com informação obtida em diferentes áreas, o que permite a compreensão da HNPP de uma forma clara e global.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Andersson PB, Yuen E, Parko K, So YT. (2000). Electrodiagnostic features of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neurology* , 54(1):40-4.

Bayrak AO, Battaloglu E, Turker H, Baris I, Oztas G. (2008). Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) in childhood: A case study emphasizing the relevance of detailed electrophysiological examination for suspected HNPP in the first decade. *Brain Dev* , 64(8):445-446.

Beydoun SR, Sykes SN, Ganguly G, Lee TS. (2008). Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: description of seven patients without known family history. *Acta Neurol Scand* , 117(4):266-72.

Chance PF. (2006). Inherited focal, episodic neuropathies: hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and hereditary neuralgic amyotrophy. *Neuromolecular Med* , 8(1-2):159-74.

Chance PF. (2001). Molecular basis of hereditary neuropathies. *Phys Med Rehabil Clin N Am* , 12(2):277-91.

Chua SY, Lim YW, Lam KS, Low CO. (2006). Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Singapore Med J* , 47(7):625-6.

Corwin HM, Girardet RE. (Neurology). Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies mimicking hypoglossal nerve injury. 2003 , 61(10):1457-8.

de las Cuevas I, Arteaga R, García A, Herranz JL. (2000). Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies in childhood. *Rev Neurol* , 31(1):38-41.

Drakovic J, Rakocevic-Stojanovic V, Pavlovic S, Zamurovic N, Dragasevic N, Romac S, Apostolski S. (2001). Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies associated with central nervous system myelin lesions. *Eur J Neurol* , 8(6):689-92.

Dubourg O, Mouton P, Brice A, LeGuern E, Bouche P. (2000). Guidelines for diagnosis of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neuromuscul Disord* , 10(3):206-8.

Farooq MU, Martin JH, Andary MT. (2008). Unusual presentation of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj* , 3:2.

Gil-Néciga E, Franco E, Sánchez A, Donaire A, Chinchón I, Palau F. (2000). Recurrent familial brachial plexopathy as the only clinical expression of neuropathy with susceptibility to pressure. *Neurologia* , 15(4):177-81.

Goikhman I, Meer J, Zelnik N. (2003). Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies in infancy. *Pediatr Neurol* , 28(4):307-9.

György I, Biró A, Mechler F, Molnár MJ. (2008). Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies in childhood. *Ideggyogy Sz* , 61(11-12):423-5.

Hong YH, Kim M, Kim HJ, Sung JJ, Kim SH, Lee KW. (2003). Clinical and electrophysiologic features of HNPP patients with 17p11.2. *Acta Neurol Scand* , 108(5):352-8.

Horowitz SH, Spollen LE, Yu W. (2004). Hereditary neuropathy with liability to pressure palsy: fulminant development with axonal loss during military training. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* , 75(11):1629-31.

Ichikawa K, Nezu A. (2005). Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies in childhood: report of a case a brief review. *Brain Rev* , 27(2):152-4.



Infante Jon, García Antonio, Combarros Onofre, Mateo José I, Berciano José, Sedano Maria J, Gutiérrez-Rivas Eduardo J, Palau Francesc. (2001). Diagnostic strategy for familial and sporadic cases of neuropathy associated with 17p11.2 deletion. *Muscle Nerve* , 24:1149-55.

Iwasaki Y, Iguchi H, Ikeda K, Kano O. (2007). CNS involvement in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neurology* , 68(23):2046.

Jaradeh SS. (2003). Hereditary neuropathies. *J Clin Neuromuscul Dis* , 5(2):72-80.

Kalfakis N, Panas M, Karadima G, Floroskufi P, Kokolakis N, Vassilopoulos D. (2002). Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies emerging during a vincristine treatment. *Neurology* , 59(9):1470-1.

Koehler, P. (2003). Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: the first publication (1947). *Neurology* , 60(7):1211-3.

Korn-Lubetzki I, Steiner I. (2005). Hereditary neuropathy with liability to pressure palsy presenting an acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Rev Neurol (Paris)* , 161(8-9):848.

Lane JE, Foulkes GD, Hope TD, Mayorov VI, Adkinson L. (2001). Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies mimicking multifocal compression neuropathy. *J Hand Surg* , 26(4):670-4.

Lazar CC, Auquit-Auckbur I, Milliez PY. (2007). Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) in hand surgery: reminds and a warn against a usually unrecognised disease. *Ann Chir Plast Esthet* , 52(6):606-8.

Lee SS, Lee SH, Kim SW. (2005). Combined hereditary neuropathy with liability to pressure palsy and non-systemic vasculitic neuropathy. *Neurobiol Dis* , 18(3):656-68.

- Li J, Krajewski K, Shy ME, Lewis RA. (2002). Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: the electrophysiology fits the name. *Neurology* , 58(12):1769-73.
- Lynch JM, Hennessy M. (2005). HNPP presenting as sciatic neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* , 10(1):1-2.
- Meteroja P, Silander K, Kalimo H, Aula P, Meteroja A, Savontaus ML. (1997). Epidemiology of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) in south western Finland. *Neuromuscul Disord* , 7(8):529-32.
- Mouton P, Tardieu S, Gouider R, Birouk N, Maisonobe T, Dubourg O, Brice A, LeGuern E, Bouche P. (1999). Spectrum of clinical and electrophysiologic features in HNPP patients with the 17p11.2 deletion. *Neurology* , 52(7):1440-6.
- Ogawara K, Fukutake T, Kuwabara S, Asahina M, Hattori T. (2003). Raynaud's phenomenon in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Muscle Nerve* , 28(2):252-3.
- Ohkoshi N, Kohno Y, Hayashi A, Wada T, Shoji S. (2001). Acute vocal cord paralysis in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neurology* , 56(10):1415.
- Padua L, Pazzaglia C, Cavallaro T, Commodari I, Pareyson D, Quatrone A, Rizzuto N, Vita G, Tonali PA, Schenone A. (2007). Quality of life is not impaired in patients with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Eur J Neurol* , 14(1):e45-6.
- Palau F, Cuesta A, Pedrola L. (2002). Advances in the molecular genetics of the hereditary neuropathies. *Rev Neurol* , 35(3):246-53.
- Paprocka J, Kajor M, Jamroz E, Jezela-Stanek A, Seeman P, Marszal E. (2006). Hereditary neuropathy with liability to pressure palsy. *Folia Neuropathol* , 44(4):290-4.

Sander Michael D, Abbasi David, Ferguson Amanda L, Steyers Curtis M, Wang Kai, Morcuende Jose A . (2005). The Prevalence of Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsies in Patients With Multiple Surgically Treated Entrapment Neuropathies. *J Hand Surg* , 59(2):358-64.

Stögbauer F; Young P; Kuhlenbäumer G; De Jonghe P; Timmerman V. (2000). Hereditary recurrent focal neuropathies: clinical and molecular features. *Neurology* , 54(3):546-51.

Suter U, Welcher AA, Snipes GJ. (1993). Progress in the molecular understanding of hereditary peripheral neuropathies reveals new insights into the biology of the peripheral nervous system. *Trends Neurosci* , 16:50-56.

Suton Ian J, Mocoft A Paul, Lindley Victoria H, Barber Richard M, Bryon R Jane, Winer John B, Madonald Fiona. (2004). Application of multiplex ligation-dependent probe analysis to define a small deletion encompassing PMP22 exons 4 and 5 in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neuromuscul Disord* , 14(12):804-9.

Thiel Christian T, Kraus Cornelia, Rauch Anita, Ekici Arif B, Rautenstrauss Bernd, Reis André. (2003). A new quantitative PCR multiplex assay for rapid analysis of chromosome 17p11.2-12 duplications and deletions leading to HMSN/HNPP. *European Journal of Human Genetics* , 11:170-8.

Tsai YT, Kuo HC, Chu CC, Lin KP, Huang CC. (2005). Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a clinical and genetic study of a Taiwanese family. *Chang Gung Med J* , 28(1):56-63.

Vital A, Vital C, Latour P, Ferrer X, Rouanet-Larivière M, Brechenmacher C, Laguey A. (2004). Peripheral nerve biopsy study in 19 cases with 17p11.2 deletion. *J Neuropathol Exp Neurol* , 63(11):1167-72.

Wijayasari L, Batas D, Quiney N. (2006). Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and anesthesia: peri-operative nerve injury. *Anaesthesia* , 61(10):1004-6.

Winter WC, Juel VC. (2003). Hypoglossal neuropathy in hereditary neuropathy with liability to pressure palsy. *Neurology* , 61(8):1154-5.