UNIRIO - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS)

Escola de Medicina e Cirurgia (EMC)

CAROLINA RODRIGUES SANTARÉM PEREIRA

Esclerose Lateral Amiotrófica associada à mutação no gene VAPB: relato de caso

Rio de Janeiro

2024

CAROLINA RODRIGUES SANTARÉM PEREIRA

Esclerose Lateral Amiotrófica associada à mutação no gene VAPB: relato de caso

Trabalho de Conclusão do Curso de graduação apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO.
Área de Concentração: Neurologia

Orientadora: Profª. Drª. Karina Lebeis

Rio de Janeiro

2024

CAROLINA RODRIGUES SANTARÉM PEREIRA

Esclerose Lateral Amiotrófica associada à mutação no gene VAPB: relato de caso

Trabalho de Conclusão do Curso de graduação apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO.
Área de Concentração: Neurologia

Rio de Janeiro, 26 de agosto de 2024

Banca examinadora:

_____

Prof.ª Drª Denise Hack Nicaretta

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO

_____

Drª Melina da Silva Bernardes

HUGG/ EBSERH

_____

Dr. Max Rogério Freitas Ramos

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

AGRADECIMENTOS

A realização deste Trabalho de Conclusão de Curso foi um desafio enriquecedor que não seria possível sem o apoio e a colaboração de várias pessoas a quem expresso minha sincera gratidão, ainda mais levando em consideração a área escolhida, a neurologia, com sua grande riqueza e complexidade.

Primeiramente, agradeço a Deus, pela força, saúde e sabedoria concedidas ao longo desta jornada acadêmica.

Aos meus pais, Ricardo e Fátima, pelo amor incondicional, apoio emocional e incentivo constante. Vocês sempre acreditaram no meu potencial e me proporcionaram as condições necessárias para que eu pudesse alcançar meus objetivos. Além claro, do meu irmão caçula, Jaime, pelo carinho e risadas sinceras durante esses anos de graduação.

Aos meus amigos, por estarem ao meu lado, oferecendo apoio, conselhos e momentos de descontração que foram fundamentais para manter o equilíbrio durante a realização deste trabalho, sem eles nada disso seria possível.

Agradeço especialmente à minha orientadora, Karina, pela orientação, paciência e dedicação ao longo de todo o processo. Seus conhecimentos e conselhos foram imprescindíveis para o desenvolvimento deste TCC.

Aos professores e médicos pelos quais eu passei no decorrer do curso, pelos ensinamentos e pela inspiração que contribuíram significativamente para minha formação acadêmica e profissional.

À UNIRIO, por fornecer um ambiente de aprendizado e crescimento pessoal e profissional.

Por fim, agradeço especialmente à paciente do caso, por compartilhar e confiar a mim seu caso, possibilitando contribuir para os futuros pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica.

RESUMO

Esclerose Lateral Amiotrófica associada à mutação no gene VAPB: relato de caso

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é doença neurodegenerativa que afeta os neurônios motores, levando à fraqueza muscular progressiva. Este trabalho apresenta o caso de uma paciente do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle com ELA familiar, associada à mutação no gene VAPB, a mutação genética mais comum relacionada à ELA no Brasil. A paciente, diagnosticada aos 45 anos, apresentou sintomas progressivos como fraqueza muscular, câimbras, disfagia, necessidade de ventilação assistida e cadeira de rodas. O manejo multidisciplinar incluiu intervenções como traqueostomia, gastrostomia, uso de medicações e apoio psicológico e fonoaudiológico, melhorando sua qualidade de vida. A pesquisa enfatiza a importância do diagnóstico precoce e instituição de medidas terapêuticas adequadas para melhorar a qualidade de vida dos pacientes

Palavras-chave: Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), Doença neurodegenerativa, Gene VAPB.

ABSTRACT

Amyotrophic Lateral Sclerosis Associated with VAPB Gene Mutation: Case Report

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease that affects motor neurons, leading to progressive muscle weakness. This report presents the case of a patient from the Gaffrée and Guinle University Hospital with familial ALS, associated with a mutation in the VAPB gene, the most common genetic mutation related to ALS in Brazil. The patient, diagnosed at 45 years of age, exhibited progressive symptoms such as muscle weakness, cramps, dysphagia, the need for assisted ventilation, and wheelchair use. Multidisciplinary management included interventions such as tracheostomy, gastrostomy, medication use, and psychological and speech therapy support, improving her quality of life. The research emphasizes the importance of early diagnosis and institution of appropriate therapeutic measures to improve the quality of life of patients.

Keywords: Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), Neurodegenerative Disease, VAPB gene

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica
HUGG	Hospital Universitário Gaffrée e Guinle
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
BiPAP	*Bilevel Positive Airway Pressure*
ENMG	Eletroneuromiografia
DM2	Diabetes Mellitus do Tipo 2
TQT	Traqueostomia
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
GTT	Gastrostomia
NMI	Neurônio Motor Inferior
ELA8	Esclerose Lateral Amiotrófica do tipo 8
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
MMII	Membros inferiores
MMSS	Membros superiores
USP	Universidade de São Paulo
MID	Membro inferior direito

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Mecanismos envolvidos na fisiopatologia da ELA. _____11
Figura 2: Paciente em cadeira motorizada e com TQT fazendo bordado, sua principal atividade de lazer._____19

SUMÁRIO

1. **INTRODUÇÃO 10**
2. **OBJETIVO 14**
3. **JUSTIFICATIVA 15**
4. **MÉTODO 16**
5. **RELATO DE CASO 17**
6. **DISCUSSÃO 20**
7. **CONCLUSÃO 23**
8. **CONSIDERAÇÕES FINAIS.....24**
9. **REFERÊNCIAS.....25**

ANEXO.....28

1.INTRODUÇÃO

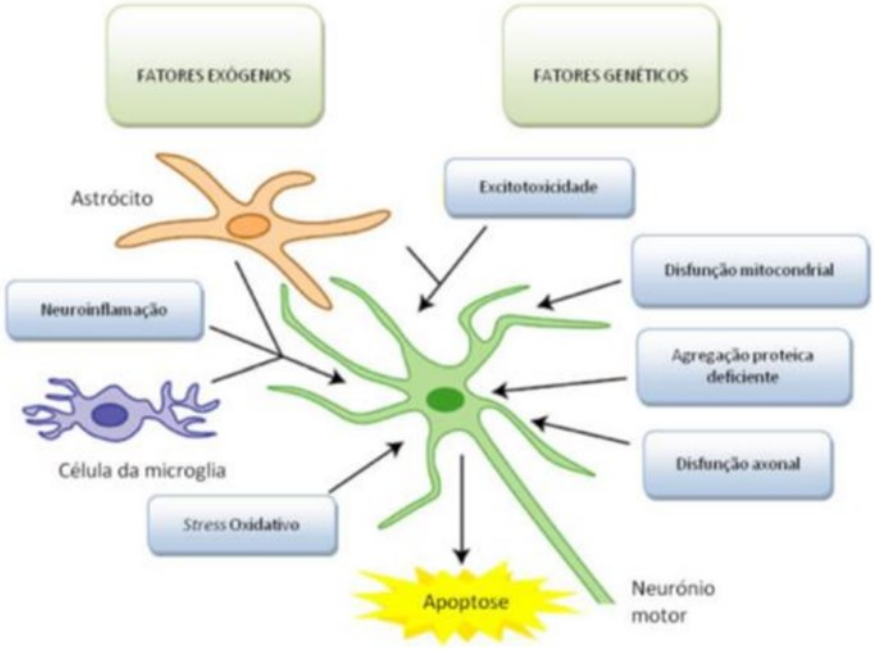
A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é um tipo de doença neurodegenerativa, progressiva do neurônio motor. Há morte de neurônios motores superiores e inferiores, podendo ocorrer perda seletiva da função de um dos dois inicialmente, porém, na progressão da doença, há a perda de ambos os segmentos do neurônio motor, o que inclusive contribui para o diagnóstico da doença. A morte de neurônios motores inferiores resulta em denervação, com consequente atrofia das células musculares correspondentes, justificando o termo “amiotrófica” que dá nome a doença. (1)

Sua fisiopatologia é diversa, não tendo um único mecanismo de alteração celular e bioquímica que leva a degeneração dos neurônios motores. Nas últimas décadas diversas hipóteses, complementares entre si, tem surgido de maneira a tentar elucidar como essa degeneração se dá. (2)

Dentre os mecanismos, encontramos a alteração genética da proteína SOD1, como também a mutação de outras proteínas, e a partir dela pode-se descrever o processo de estresse oxidativo e como ele leva a morte neuronal. A proteína em questão é um potente antioxidante, que protege as células dos radicais livres, e ao ser mutada ela tem seu funcionamento desregulado, deixando de proteger os neurônios e acarretando em sua morte. Além disso, o glutamato, conhecido por ser capaz de causar dano celular em concentrações mais elevadas, tem níveis alterados tanto no plasma quanto no líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes portadores de ELA, o que leva a morte dessas células por excitotoxicidade. (2)

Há ainda um desequilíbrio nos astrócitos e nas micróglias, células que participam da sustentação do sistema nervoso, fornecendo um suporte físico, imune e trófico para as células nervosas, e seu desequilíbrio deixa os neurônios vulneráveis a morte celular. Ademais parece haver disfunção mitocondrial, axonal e neurovascular (2), sendo todos esses processos demonstrados na figura 1 a seguir.

Figura 1 – Mecanismos envolvidos na fisiopatologia da ELA



Fonte: Fonte: Adaptado de CAVACO, S. G., 2016.

A ELA é considerada uma patologia das proteínas, uma vez que tanto na forma esporádica quanto na forma familiar há um acúmulo de agregados proteicos insolúveis e anormais, tendo origem genética, nas mutações já expostas, ou por um rearranjo posterior. Entretanto, parece haver um papel imunológico na patologia, sendo cada vez mais investigada sua influência no avanço da doença. (3)

As manifestações clínicas da ELA são variadas, dependendo do comprometimento causado pela doença. O primeiro sintoma típico é a fraqueza assimétrica, progressiva, e em geral distal em um dos membros. Podem ocorrer também cãibras, associadas à fasciculações, fraqueza nas mãos, predominantemente na extensão, dificuldade de mastigação e deglutição e espasticidade com preservação da função sensitiva e esfincteriana. Em cerca de 10% dos casos pode haver comprometimento da função cognitiva com características de demência frontotemporal. (1)

O diagnóstico é feito pela observação do acometimento simultâneo do primeiro e segundo neurônios motores, com fraqueza progressiva e exclusão de diagnósticos diferenciais. Sendo uma doença sabidamente intratável, é importante que se excluam diagnósticos diferenciais de possíveis causas

tratáveis de disfunção dos neurônios motores. Os diagnósticos diferenciais da ELA são complexos e requerem a exclusão de várias outras condições neurológicas que apresentam sintomas semelhantes. Entre essas condições estão a esclerose múltipla, a neuropatia periférica, a miastenia gravis, as doenças musculares (como a distrofia muscular), e as doenças do neurônio motor (como a paralisia bulbar progressiva). Além disso, doenças metabólicas e infecciosas também devem ser consideradas durante o processo de diagnóstico. A utilização de exames complementares, de imagem e laboratoriais específicos é essencial para diferenciar a ELA dessas outras condições e confirmar o diagnóstico. (4)

A ELA pode ser esporádica ou familiar (herança autossômica dominante), sendo indistinguíveis apenas pela evolução clínica. (1) Dos casos de ELA, 90% são esporádicos e 10% são familiares. (7)

Na grande maioria dos casos familiares de ELA são identificadas as causas genéticas e em 10% dos casos esporádicos também, existindo a possibilidade de serem monogênicos ou oligogênicos. Dentre esses genes encontramos o VAPB, relacionado ao tráfego de endossomos e sinalização celular, responsável pela ELA familiar denominada ELA8. A mutação neste gene é a forma genética mais comum no Brasil enquanto as mutações nos genes C9orf72 e SOD1 são as mais comuns no mundo. (7)

Em 1962, Nunjo Finkel, um renomado neurologista brasileiro, descreveu pela primeira vez 4 casos de uma família com uma manifestação atípica da doença do neurônio motor no sudeste brasileiro, na cidade de Guarani, em Minas Gerais. Os pacientes apresentavam uma atrofia lentamente progressiva e uma fraqueza proximal, associada com uma lordose lombar, protrusão abdominal e tremor postural. Ele associou a atrofia como neurogênica e não miogênica, pela presença de fasciculações nesses pacientes. (8)

Após quase 40 anos após a descrição de Finkel, um grupo de pesquisadores da Universidade de São Paulo (USP) descreveram a mutação VAPB em 24 indivíduos de 7 famílias afetadas pela doença do neurônio motor, e desses indivíduos, 8 deles e de 3 famílias, tinham o fenótipo descrito por Finkel, da ELA de início tardio. Mais tarde esse tipo de ELA seria denominada ELA 8, um subtipo raro, autossômico e dominante da ELA familiar, que foi originalmente identificado em famílias brasileiras. (8)

Não há tratamento capaz de reverter o processo patológico na ELA. Os fármacos riluzol e edaravone foram aprovados apenas como produtores de um discreto aumento da sobrevida de aproximadamente 3 a 6 meses. Há alguns estudos experimentais em andamento em relação a pequenas moléculas, células tronco e imunossupressão.

A assistência em relação a esses pacientes é feita através de recursos de reabilitação com equipe multidisciplinar para assistência respiratória com fisioterapia, manejo da disfagia com fonoaudiologia, além de suporte nutricional e psicológico. Em estágios avançados podem ser necessários procedimentos invasivos como traqueostomia e gastrostomia. (1)

Por todos os motivos expostos anteriormente, fica evidente que o paciente portador de ELA evoluiu com limitação para realização de suas atividades do dia a dia como antes da progressão da doença, o que pode levar a distúrbios psicológicos, com sintomas depressivos e de irritabilidade. (5)

Ademais, a necessidade de melhora na qualidade de vida desses pacientes é evidente, e alguns dos tratamentos mais promissores em relação a doença é o realizado com células tronco. Essas células são capazes de se diferenciar em vários tipos de tecidos, incluindo as células afetadas pela ELA, parecendo ser capazes de migrar para o local de degeneração e oferecendo reposição das células perdidas, melhorando assim a progressão da doença. (6)

A escolha desse tema se deve à importância de melhorar o entendimento e o reconhecimento dos casos de ELA envolvendo o gene VAPB, que é o mais comum no Brasil. Há uma escassez de descrições em artigos científicos sobre essa variação genética específica, o que torna fundamental a realização de mais estudos. O aprofundamento no estudo do gene VAPB pode proporcionar avanços significativos no diagnóstico precoce, no manejo clínico e no desenvolvimento de terapias específicas para a população brasileira afetada por essa forma particular de ELA.

2.OBJETIVO

Relatar o caso de uma paciente do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) portadora de ELA familiar relacionada a mutação do gene VAPB, enfatizando os aspectos clínicos e multidisciplinares desta doença.

3.JUSTIFICATIVA

A ELA é uma doença diversa geneticamente, tendo vários processos patológicos envolvidos na morte de neurônios motores, e, dependendo da população em estudo, diversas mutações conhecidamente causadoras da doença podem ser encontradas.

A mutação no gene VAPB, relacionada a ELA familiar, é a mais comum no Brasil, apesar de ser uma mutação rara (7). Dessa forma, a análise do caso da paciente em questão permite ressaltar os aspectos clínicos para o reconhecimento precoce desta condição permitindo a instituição de acompanhamento multidisciplinar. Este tipo de acompanhamento é fundamental para melhorar a qualidade de vida dos pacientes tendo em vista tratar-se de condição sem tratamento definitivo.

4.MÉTODO

O relato de caso foi feito através do método CARE (*Case Report*), com um guideline que avalia algumas informações do paciente, como identificação e início dos sintomas, os achados clínicos do caso, sua linha do tempo, a avaliação do diagnóstico, as intervenções terapêuticas realizadas na paciente, o acompanhamento e resultados, quando presentes, a discussão do caso, as perspectivas da paciente e o consentimento informado que deve ser solicitado ao paciente. (9)

O prontuário da paciente foi utilizado para obtenção dos dados necessários a realização do CARE. Este trabalho foi iniciado após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do HUGG (CAAE: 32222920.7.0000.5258) e os dados da paciente coletados após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

5.RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 51 anos, natural de Duque de Caxias (RJ) e moradora do município de Niterói (RJ), trabalhou como professora até ter o diagnóstico de ELA. É relatado em sua admissão no HUGG, que em 2015 apresentou queda da própria altura. Em 2016 iniciou fraqueza muscular em membro inferior direito (MID), além de perceber dificuldade em levantar-se de cadeiras, notando que a força era pior na região proximal dos membros inferiores (MMII). Referia também câimbras por todo corpo. Nesse mesmo período, deambulava com dificuldade, precisando do apoio da cadeira de rodas por muitas vezes, além de dificuldade com os movimentos finos das mãos. Referia leve disfagia, dispneia e roncos noturnos. Negava emagrecimento ou demais sintomas. Procurou atendimento médico em 2016 quando foi realizada primeira eletroneuromiografia (ENMG) que não mostrou alterações. Em 2017, com a progressão do quadro motor, foi realizada nova ENMG que evidenciou comprometimento de segundo neurônio motor em 3 segmentos corporais (cervical, torácico e lombar) não havendo acometimento do segmento bulbar. Em 2018, como já havia histórico familiar semelhante, foi realizado exame genético que comprovou a presença de mutação no gene VAPB confirmando o diagnóstico aos 45 anos de idade.

Em história patológica pregressa, negava demais comorbidades e estava em uso regular de pregabalina 75mg, 2 comprimidos à noite. Na história fisiológica, relatou 3 partos cesários, menstruação regular e vacinação anual contra Influenza em dia. Negou etilismo ou tabagismo no histórico social, citou o bordado como atividades de lazer e sono satisfatório. Em história familiar, relatou que o pai e tia paterna já tinham diagnóstico de ELA, ambos falecidos.

A época da admissão no HUGG (10/01/2020), o seu exame neurológico era o seguinte:

Força:

4 - abdução de ombros

4 + flexão do braço esquerdo

4 - abdução dos dedos

4 + flexão do quadril bilateralmente

Restante dos grupamentos musculares sem alterações.

Reflexos:
Normais em membros superiores (MMSS)
Abolido em patelar e Aquileu bilateralmente
Ausência de reflexos patológicos.

Tônus: normal
Coordenação: normal
Sensibilidade: tátil, dolorosa e profunda sem alterações
Nervos cranianos: sem alterações

Em exame físico mais recente a força em membros inferiores evoluiu para grau 2 em todo membro inferior esquerdo e grau 3 em todo membro inferior direito. Membro superior esquerdo e direito com força grau 0 para abdução dos braços, porém mantida em 4+ para flexão dos braços e 4- para abdução dos dedos. Força grau 4 em membros superiores.

Apresenta também tremor de ação bilateral e miofasciculações de língua, além da diminuição progressiva da força, acarretando em maior dificuldade para bordar.

A doença progrediu desde o início dos sintomas, levando a necessidade de uso do BiPAP e levando a paciente a não mais deambular, precisando do uso constante da cadeira de rodas.

Por escolha da paciente não foi feito o uso do fármaco riluzol.

Em 2021, deu início ao uso da Metformina, em razão de pré diabetes mellitus do tipo 2 (DM2). Em novembro do mesmo ano passou por internação por pneumonia, na qual foi submetida à traqueostomia (TQT) e gastrostomia (GTT).

Atualmente passa a maior parte do dia na cama, utilizando a cadeira de rodas motorizada em algumas situações. Sente que a fraqueza progrediu, porém sem outras queixas. Em uso regular de pregabalina, escitalopram e janumet (sitagliptina e metformina). Mantém sono e humor adequados e sem alterações na GTT e na TQT. Se mantém durante o dia todo com o BiPAP.

É acompanhada em regime de internação domiciliar com atendimento multidisciplinar incluindo fisioterapia, fonoaudiologia e nutrição. Comparece ao

ambulatório em consultas regulares com progressão lenta do quadro clínico e sempre acompanhada de familiares.

A paciente tem como atividade de lazer o bordado, que torna seus dias mais produtivos e estimula a habilidade com as mãos, melhorando seu bem estar fisicamente e psicologicamente, como ilustra a figura 2 a seguir.

Figura 2 – Paciente em cadeira motorizada e com TQT fazendo bordado, sua principal atividade de lazer.



Foto divulgada com autorização da paciente.

6.DISCUSSÃO

A ELA é considerada uma doença rara, com pouco mais de 1 caso para cada 100.000 pessoas. A exceção se encontra em um foco no Pacífico Ocidental, onde a doença assumiu uma forma epidêmica, porém ela tem uma frequência similar em todo o mundo. Sua incidência é de 1,5-2,6 / 100.000 / ano e a prevalência de 0,8-8,5 / 100.000. (10) Além disso, como é o caso da paciente, ela é uma doença que possui maior incidência entre os caucasianos do que entre não caucasianos. (11)

O diagnóstico da ELA é feito clinicamente, já que não existem biomarcadores da doença, o *Gold Coast Diagnostic Criteria* (anexo) é o protocolo mais recente para a realização desse diagnóstico. Podem ser feitos também exames de neuroimagem, para que se excluam alterações estruturais e lesões que poderiam estar causando o quadro clínico em curso, além de ENMG para confirmar comprometimento de NMI. (12,13) A paciente apresentava doença motora progressiva, comprometimento de primeiro e segundo neurônios motores nos MMSS estando de acordo com o critério *Gold Coast,* associado à ENMG com acometimento de 3 segmentos corporais.

A Esclerose Lateral Amiotrófica do tipo 8 (ELA8) é uma forma da ELA familial que é causada pela mutação no gene VAPB, autossômica e dominante. A proteína VAPB faz parte de muitos processos celulares, sugerindo que a mutação P56s na proteína diminui sua interação com a Tubulina e GAPDH, que são duas outras proteínas. Elas são envolvidas na patologia de outras doenças neurodegenerativas, podendo ser pontos chaves para desvendar a patologia por trás da ELA8 e outras doenças que acometem o neurônio motor. (14)

Ao abordar o caso da paciente em questão, relacionamos sua doença à mutação do gene VAPB, como já citado no caso pelo teste genético realizado, que é o gene mais comum relacionado à ELA no Brasil, apresentando um fenótipo particular, revelando alterações motoras e não motoras. Ao observarmos especificamente essa mutação, há predomínio de acometimento de neurônio motor inferior (NMI), com uma evolução que ocorre lentamente e fraqueza proximal simétrica. Câimbras, tremores, disautonomia, manifestações cognitivas e comportamentais fazem parte das alterações não motoras, sendo frequentes também. (15) Na paciente em questão predominavam sintomas

motores proximais, hipo ou arreflexia caracterizando os sinais de NMI e tremor de ação.

O riluzol, medicamento oral de ação antiglutamatérgica, foi o primeiro medicamento aprovado para ELA, e em um estudo randomizado se provou capaz de aumentar a sobrevida dos pacientes da forma grave da doença em 35%. (16) Apesar de poucos efeitos colaterais, alguns trabalhos seguintes demonstraram que o riluzol tem pouco efeito na progressão da doença. (17) Por este motivo a paciente optou por não fazer uso dessa medicação.

Outro fármaco, o edaravone, representa avanço no manejo dessa doença neurodegenerativa. O edaravone, atuando como um agente antioxidante, ajuda a reduzir o estresse oxidativo nos neurônios motores, um dos principais mecanismos de dano na doença. Estudos clínicos demonstraram que o edaravone pode retardar a progressão da ELA, particularmente em pacientes nos estágios iniciais da doença. A eficácia do medicamento foi estabelecida por meio de ensaios clínicos rigorosos que mostraram uma desaceleração na deterioração funcional dos pacientes. A aprovação do edaravone no Brasil oferece uma nova esperança para os pacientes, complementando o uso do riluzol e proporcionando alternativa terapêutica para melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados pela ELA. (18)

Com a progressão da ELA, os pacientes percebem fraqueza muscular crescente, que se inicia geralmente nos membros e se espalha para outras partes do corpo, eventualmente afetando a capacidade de fala, deglutição e respiração. Estudos indicam que a progressão da doença pode variar significativamente entre os indivíduos, com alguns apresentando um declínio rápido, enquanto outros uma progressão mais lenta. Fatores como a idade de início, o sexo, a presença de mutações genéticas específicas e o fenótipo clínico influenciam a taxa de progressão da ELA. (18) A ELA8, relacionada ao gene VAPB tem uma progressão mais lenta, como bem ilustrado pelo caso da paciente.

O suporte terapêutico na ELA é fundamental para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, dado o caráter progressivo e debilitante da doença. Entre as intervenções mais comuns estão a GTT e o uso de BiPAP. A GTT é indicada quando a disfagia compromete a nutrição e a hidratação do paciente, prevenindo a perda de peso e a desnutrição ou quando há risco de broncoaspiração. (19) O

BiPAP, por sua vez, é utilizado para ajudar na função respiratória, especialmente durante o sono, ao fornecer pressão positiva nas vias aéreas, facilitando a troca gasosa e reduzindo os sintomas respiratórios. (20) Esses métodos de suporte são essenciais, pois, além de prolongarem a sobrevida do paciente, contribuem significativamente para a manutenção do conforto e bem-estar dos pacientes com ELA (21). Ambas intervenções foram feitas na paciente, levando a uma melhora na qualidade de vida da mesma.

Levando-se em consideração todos os aspectos que envolvem a doença é necessário que seja discutido o aconselhamento familiar, sendo que o aconselhamento genético na ELA desempenha um papel crucial no manejo da doença, especialmente devido ao componente hereditário presente em uma porcentagem significativa dos casos. (22,23) A ELA8 é um desses casos, e sua descoberta precoce por meio do teste genético pode levar a esse aconselhamento correto.

7.CONCLUSÃO

A paciente em questão apresenta um caso típico de Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) do tipo 8, com uma mutação genética no gene VAPB. Os sinais e sintomas que a paciente apresenta que são típicos dessa mutação são: fraqueza proximal principalmente de MMII, simétrica, hipo ou arreflexia (sinal de comprometimento de NMI), tremor de ação e progressão lenta do quadro clínico. Desde os primeiros sintomas em 2016, a paciente tem experimentado uma progressão gradual da fraqueza muscular, evoluindo para dependência completa de cadeira de rodas e ventilação não invasiva com BiPAP. A história detalhada da paciente, juntamente com a confirmação genética, ilustra a complexidade da ELA e a importância de um diagnóstico precoce, especialmente em casos familiares.

O manejo da doença tem sido multidisciplinar, com intervenções importantes como a traqueostomia e a gastrostomia, que melhoraram significativamente a qualidade de vida da paciente. O uso de medicações como a pregabalina e escitalopram, além do acompanhamento psicológico, fonoaudiológico e por fisioterapia motora e respiratória tem sido essencial para o manejo dos sintomas e suporte emocional.

8.CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar dos avanços no entendimento e tratamento da ELA, a doença continua sendo progressiva e fatal. Este caso destaca a necessidade contínua de pesquisas para desenvolver terapias mais eficazes e, eventualmente, uma cura. A experiência da paciente e o manejo de sua condição sublinham a importância do suporte integral, envolvendo não apenas intervenções médicas, mas também apoio psicológico, social e familiar.

A abordagem terapêutica e de suporte aplicada no caso da paciente permitiu que esta pudesse manter atividades sociais e de lazer que impactam positiva e significativamente na qualidade de vida.

É importante também ressaltar a importância do aconselhamento genético para as famílias afetadas, ajudando a entender os riscos e a planejar o futuro de maneira mais informada.

O reconhecimento precoce por meio da observação das manifestações clínicas, que neste tipo de mutação são clássicas, ajudam no direcionamento ao exame genético, e consequente instituição de manejo multidisciplinar adequado para melhoria da qualidade de vida e prognóstico dos pacientes com ELA 8 .

9.REFERÊNCIAS

1. Kasper DL, et al. Medicina Interna de Harrison. 19th ed; 2017

2. CAVACO, Silvia Guerrero; Esclerose Lateral Amiotrófica Fisiopatologia e Novas Abordagens Farmacológicas, Dissertação submetida à Faculdade de Ciências e Tecnologia do Algarve. 16 de dezembro de 2016.

3. Bendotti C, Marino M, Cheroni C, Fontana E, Crippa V, Poletti A, De Biasi S. Dysfunction of constitutive and inducible ubiquitin-proteasome system in amyotrophic lateral sclerosis: implication for protein aggregation and immune response. Prog Neurobiol. 2012 May;97(2):101-26. doi: 10.1016/j.pneurobio.2011.10.001. Epub 2011 Oct 20. PMID: 22033150.

4. MILLER, R. G.; MITCHELL, J. D.; MOORE, D. H. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012. CD001447. DOI: 10.1002/14651858.CD001447.pub3. PMID: 22419278; PMCID: PMC7055506.

5. Zanini RS, et al. ASPECTOS NEUROPSICOLÓGICOS DA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA: RELATO DE CASO. Arquivos Catarinenses de Medicina. 2015;

6. Castro APR, et al. Tratamento com células-tronco na Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA): uma revisão narrativa da literatura. Revista Eletrônica Acervo Saúde [Internet]. 2022 [citedo em 15 Mar 2023];15 DOI https://doi.org/10.25248/REAS.e11183.2022. Disponível em: *https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/11183/6671*

7. Beccari MS. A VAPB e a Esclerose Lateral Amiotrófica [Dissertação de Mestrado na Internet]. [São Paulo]: Universidade de São Paulo; 2015 [citado em 15 Mar 2023]. DOI 10.11606/D.41.2016.tde-18012016-155440. Disponível em: *https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/41/41131/tde-18012016-155440/en.php*

8. NOVIS, Luiz Eduardo; SPITZ, Mariana; TEIVE, Hélio A. G. A história por detrás da ELA tipo 8: da primeira descrição do fenótipo à descoberta da mutação VAPB. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, vol.

81, no. 8, pp. 797-805, 2023. Disponível em: https://www.scielo.br/j/anp/a/VmPWLd9vRLxYS93RQtyNWry/?lang=en. Acesso em: 18 ago. 2024.

9. CARE: Case Report Guidelines [Internet]. [place unknown]; 2023 Mar 16 [cited 2023 Mar 14]. Available from: *https://www.care-statement.org/checklist*

10. BERTAZZI, Renan Nogueira; MARTINS, Fernanda Resernde; SAADE, Samir Zacarias Zica; GUEDES, Virgílio Ribeiro. Esclerose lateral amiotrófica. Revista de Patologia do Tocantins, [S. l.], v. 4, n. 3, p. 54–65, 2017. DOI: 10.20873/uft.2446-6492.2017v4n3p54. Disponível em: https://sistemas.uft.edu.br/periodicos/index.php/patologia/article/view/3518. Acesso em: 24 jun. 2024.

11. Cronin S, Hardiman O, Traynor BJ. Ethnic variation in the incidence of ALS: a systematic review. Neurology. 2007 Mar 27;68(13):1002-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000258551.96893.6f. PMID: 17389304.

12. OLIVEIRA, Danyllo Felipe de. Estudos genéticos e funcionais sobre os genes VAPB e VRK1 em duas famílias portadoras de Esclerose Lateral Amiotrófica. 2020. Tese (Doutorado em Biologia (Genética)) - Instituto de Biociências, University of São Paulo, São Paulo, 2020. doi:10.11606/T.41.2020.tde-15122020-143559. Acesso em: 2024-07-07.

13. IZENBERG, Aaron. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Diseases. Continuum. Oct 2023; 29, v. 29, p. 1538-1558.

14. MITNE NETO, Miguel. Análise in vitro da esclerose lateral amiotrófica tipo 8 e estudo genético da paraplegia espástica 4. 2011. Tese (Doutorado em Biologia (Genética)) - Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011. doi:10.11606/T.41.2011.tde-24052011-112414. Acesso em: 2024-07-12.

15. LEONI, Tauana Bernardes. Contribuição ao estudo clínico e de imagem na esclerose lateral amiotrófica familiar ligada aos genes "VAPB" e "ANXA11". 2023. 1 recurso online (103 p.) Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP. Disponível em: https://hdl.handle.net/20.500.12733/16537. Acesso em: 2 jul. 2024.

16. BENSMON, G.; LACOMBLEZ, L.; MEININGER, V. et al. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. New England Journal of Medicine, v. 330, n. 9, p. 585-591, 1994.

17. BEDLACK, R. S.; TRAYNOR, B. J.; CUDKOWICZ, M. E. Emerging disease-modifying therapies for the treatment of motor neuron disease/amyotropic lateral sclerosis. Expert Opinion on Emerging Drugs, v. 12, n. 2, p. 229-252, 2007. Disponível em: https://doi.org/10.1517/14728214.12.2.229. Acesso em: 2024-07-07.

18. BALIEIRO, J. S. A.; DIAS, K. B. Esclerose lateral amiotrófica: evidências do tratamento com Edaravone. Repositório Universitário da Ânima, 20 jun. 2021. Disponível em: https://repositorio.animaeducacao.com.br/items/7ec628e9-4f2a-456e-b5dc-257df9eb1836. Acesso em: 6 ago. 2024.

19. VAN ES, Michael A. et al. Amyotrophic lateral sclerosis. The Lancet Neurology, [s.l.], v. 16, n. 6, p. 459-480, 2017.

20. LOVISKY, Ariel; MENDES, André; FERNANDES, Paula. Gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis: Indications and complications. Journal of Neurological Sciences, [s.l.], v. 20, n. 3, p. 201-207, 2019.

21. ANDRADE, Fabiana S.; REGO, Isabela G.; PEREIRA, João R. Noninvasive ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: current perspectives. Journal of Clinical Medicine Research, [s.l.], v. 10, n. 1, p. 1-6, 2018.

22. OLIVEIRA, Adriana S. et al. Supportive care in amyotrophic lateral sclerosis: practical recommendations for multidisciplinary care. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, São Paulo, v. 78, n. 1, p. 45-55, 2020.

23. CHIO, Adriano et al. Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, [s.l.], v. 84, n. 1, p. 65-71, 2013.

ANEXO

Critério Diagnóstico Gold Coast para Esclerose Lateral Amiotrófica (13)

The Gold Coast Diagnostic Criteria for Amyotrophic Lateral Sclerosis[a]

Progressive motor impairment documented by history or repeated clinical assessment, preceded by normal motor function

AND

Presence of upper[b] and lower[c] motor neuron dysfunction in at least one body region[d] (with upper and lower motor neuron dysfunction noted in the same body region if only one body region is involved) OR lower motor neuron dysfunction in at least two body regions

AND

Investigations[e] excluding other disease processes

---

[a] Modified with permission from Shefner JM, et al, Clin Neurophysiol.[33] © 2020 Elsevier Ltd.

[b] Upper motor neuron dysfunction implies at least one of the following:

(1) Increased muscle stretch reflexes, including the presence of a reflex in a clinically weak and wasted muscle, or spread to adjacent muscles

(2) Presence of pathologic reflexes, including the Hoffman sign, Babinski sign, crossed adductor reflex, or snout reflex

(3) Increase in velocity-dependent tone (spasticity)

(4) Slowed, poorly coordinated voluntary movement, not attributable to weakness of lower motor neuron origin or parkinsonian features

[c] Lower motor neuron dysfunction in a given muscle requires either:

Clinical examination evidence of muscle weakness and wasting

OR

EMG abnormalities that must include:

Evidence of chronic neurogenic change, defined by large motor unit potentials of increased duration or increased amplitude or both, with polyphasia and motor unit instability regarded as supportive but not obligatory evidence

AND

Evidence of ongoing denervation including fibrillation potentials, positive sharp waves, or fasciculation potentials

[d] Body regions are defined as bulbar, cervical, thoracic, and lumbosacral. To be classified as an involved region with respect to lower motor neuron involvement, there must be abnormalities in two limb muscles innervated by different roots and nerves, or one bulbar muscle, or one thoracic muscle either by clinical examination or by EMG.

[e] The appropriate investigations depend on the clinical presentation and may include nerve conduction studies and needle EMG, MRI or other imaging, fluid studies of blood or CSF, or other modalities as clinically necessary.