

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROLOGIA
MESTRADO EM NEUROLOGIA

RAFAEL OLIVEIRA VIDON

ANÁLISE CLÍNICA E NEUROFISIOLÓGICA DE PACIENTES COM NEUROPATIA DE CHARCOT-MARIE-TOOTH

RIO DE JANEIRO
2025

RAFAEL OLIVEIRA VIDON

ANÁLISE CLÍNICA E NEUROFISIOLÓGICA DE PACIENTES COM NEUROPATIA DE CHARCOT-MARIE-TOOTH

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Orientadora: Profª. Drª. Márcia Maria Jardim Rodrigues

RIO DE JANEIRO
2025

Catalogação informatizada pelo(a) autor(a)

V654

Vidon, Rafael Oliveira
Análise clínica e neurofisiológica de pacientes com neuropatia de Charcot-Marie-Tooth / Rafael Oliveira Vidon. -- Rio de Janeiro : UNIRIO, 2025.
115 f.

Orientadora: Márcia Maria Jardim Rodrigues.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Neurologia, 2025.

1. Charcot-Marie-Tooth. 2. Neuropatia periférica hereditária. 3. Genótipo-fenótipo. I. Rodrigues, Márcia Maria Jardim, orient. II. Título.

RAFAEL OLIVEIRA VIDON

ANÁLISE CLÍNICA E NEUROFISIOLÓGICA DE PACIENTES COM NEUROPATIA DE CHARCOT-MARIE-TOOT

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Aprovada em: 19/12/2025.

BANCA EXAMINADORA

Profª. Drª. Márcia Maria Jardim Rodrigues
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

Profª. Drª. Glenda Corrêa Borges de Lacerda
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Profª. Drª. Izabela Jardim Rodrigues Pitta
Universidade Federal Fluminense - UFF

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes incluídos neste estudo, pela confiança e pela inestimável colaboração, sem a qual esta pesquisa não seria possível. São eles que, com suas histórias e experiências, nos ensinam e inspiram o avanço do conhecimento.

Aos meus pais, base da minha trajetória, e à minha mãe, cuja lembrança segue como fonte de força e inspiração.

À minha família, pelo apoio constante e pela compreensão ao longo desta jornada. À minha esposa e aos meus filhos, pela essencial presença e incentivo incondicional.

À Professora Márcia Maria Jardim Rodrigues, pela orientação, e pelos ensinamentos que permitiram a realização deste trabalho.

À Dra. Caroline Bittar, pela parceria na integração com o Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, pela organização e registro dos dados, além do entusiasmo e disposição para compartilhar conhecimento.

Aos profissionais dos serviços de Neurofisiologia e Eletroneuromiografia dos Hospitais Universitários Pedro Ernesto (HUPE/UERJ) e Gaffrée e Guinle (HUGG/UNIRIO), pelo trabalho conjunto, pela cooperação e compromisso com a pesquisa.

Aos colegas neurologistas e neurofisiologistas, pelo apoio e pela contribuição na construção deste trabalho.

RESUMO

Introdução: A doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) é uma neuropatia periférica hereditária frequente, prevalência de 1:2.500, com manifestações clínicas e genéticas heterogêneas. Fraqueza distal e sintomas sensitivos, geralmente iniciando nos membros inferiores, são comuns a mutações em mais de 130 genes já identificados. A idade de início, a gravidade, o modo de transmissão e os achados neurofisiológicos auxiliam na classificação das diferentes formas da doença; contudo, há ampla variabilidade fenotípica, mesmo entre indivíduos portadores da mesma mutação, e até entre membros de uma mesma família afetada. **Objetivo:** Descrever características clínicas e neurofisiológicas de pacientes com CMT acompanhados em dois centros de referência do Rio de Janeiro. **Método:** Estudo ambiperspectivo incluindo pacientes com diagnóstico genético confirmado. Foram revisados prontuários de 2018 a 2025, com coleta de dados clínicos, funcionais (CMTNSv2, NIS-LL) e neurofisiológicos. **Resultados:** Setenta e dois pacientes foram avaliados; 56 de 44 famílias tiveram confirmação genética. A duplicação no PMP22 foi a mais frequente (52,5%), seguida por deleção de PMP22 (12,5%), MPZ (10%), MFN2 (5%), GJB1 (5%), MME (1, 2.5%), PMP22point (1, 2.5%), MORC2 (1, 2.5%), PLEKHG5 (1, 2.5%), LRSAM1 (1, 2.5%), HSPB1 (1, 2.5%). A variante inédita PLEKHG5 p.Arg20Gln pode estar associada a CMT intermediária recessiva. Nove pacientes não apresentaram mutação identificada e sete tiveram variantes sem confirmação causal. **Discussão:** Os achados clínicos e neurofisiológicos observados nesta coorte são compatíveis com aqueles descritos na literatura, com predomínio de fenótipos desmielinizantes associados à duplicação no PMP22, principal causa de CMT1A. A distribuição dos genes mutados reflete o padrão esperado em grandes coortes, com participação menor, mas relevante, dos genes MPZ, MFN2 e GJB1. A identificação de uma variante inédita no gene PLEKHG5 (Arg20Gln) amplia o espectro genotípico descrito para CMT intermediária recessiva. A presença de casos com variantes de significado incerto ou sem confirmação genética também evidencia os desafios diagnósticos ainda existentes, incluindo limitações técnicas e de acesso a testes genéticos mais abrangentes. **Conclusão:** Os estudos epidemiológicos sobre CMT ainda são escassos no Brasil. Este trabalho reforça a ampla heterogeneidade clínica e genética da doença e destaca a importância de descrições de coortes nacionais para aprimorar a compreensão das correlações genótipo-fenótipo, orientar o diagnóstico e contribuir para o manejo das neuropatias hereditárias.

Palavras-chave: Charcot-Marie-Tooth. Neuropatia periférica hereditária. Genótipo-fenótipo. Eletroneuromiografia. PMP22. PLEKHG5. MPZ. GJB1. MFN2. MME. MORC2. LRSAM1. HSPB1. HARS. BAG3. HINT1.

ABSTRACT

Introduction: Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) is a common hereditary peripheral neuropathy, prevalence of 1:2.500, with heterogeneous clinical and genetic manifestations. Distal weakness and sensory symptoms, usually beginning in the lower limbs, are common to mutations in more than 130 identified genes. The age at onset, severity, mode of inheritance, and neurophysiological findings help classify the different forms of the disease; however, there is wide phenotypic variability, even among individuals carrying the same mutation and within the same affected family. **Objective:** To describe the clinical and neurophysiological characteristics of patients with CMT followed at two reference centers in Rio de Janeiro. **Methods:** Ambispective study including patients with genetically confirmed diagnoses. Medical records from 2018 to 2025 were reviewed, and clinical, functional (CMTNSv2, NIS-LL), and neurophysiological data were collected. **Results:** Seventy-two patients were evaluated; 56 from 44 families had genetic confirmation. PMP22 duplication was the most frequent variant (52.5%), followed by PMP22 deletion (12.5%), MPZ (10%), MFN2 (5%), GJB1 (5%), MME (1, 2.5%), PMP22 point mutation (1, 2.5%), MORC2 (1, 2.5%), PLEKHG5 (1, 2.5%), LRSAM1 (1, 2.5%), and HSPB1 (1, 2.5%). The novel PLEKHG5 p.Arg20Gln variant may be associated with recessive intermediate CMT. Nine patients had no identified mutation, and seven presented variants of uncertain significance. **Discussion:** The clinical and neurophysiological findings in this cohort are consistent with those described in the literature, showing a predominance of demyelinating phenotypes associated with PMP22 duplication, the main cause of CMT1A. The distribution of mutated genes reflects the expected pattern in large cohorts, with smaller but relevant contributions from MPZ, MFN2, and GJB1. The identification of a novel variant in PLEKHG5 (Arg20Gln) expands the genotypic spectrum described for recessive intermediate CMT. The presence of cases with variants of uncertain significance or without confirmed genetic diagnosis highlights the remaining diagnostic challenges, including technical limitations and restricted access to broader genetic testing. **Conclusion:** Epidemiological studies on Charcot-Marie-Tooth disease remain limited in Brazil. This study reinforces the marked clinical and genetic heterogeneity of the disease and underscores the importance of national cohort descriptions to enhance the understanding of genotype-phenotype correlations, guide diagnostic approaches, and support the management of hereditary neuropathies.

Keywords: Charcot-Marie-Tooth. Hereditary peripheral neuropathy. Genotype-phenotype correlation. Electromyography. PMP22. PLEKHG5. MPZ. GJB1. MFN2. MME. MORC2. LRSAM1. HSPB1. HARS. BAG3. HINT1.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Ilustração da variedade de alvos moleculares causadores de CMT	21
Figura 2	Diferença de morfologia, amplitude e duração dos potenciais de ação motores em pacientes com neuropatia hereditária e neuropatia aquirida	25
Figura 3	Dispersão e bloqueios de condução parciais	25
Figura 4	A escala NIS-LL	31
Figura 5	Critérios de pontuação do CMT Neuropathy Score - segunda versão (CMTNSv2)	32
Figura 6	Distribuição da frequência dos genes afetados por pacientes e por famílias	40
Figura 7	Distribuição dos padrões neurofisiológicos na coorte	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Valores de referência do estudo da condução sensitiva	34
Tabela 2	Valores de referência do estudo da condução motora	35
Tabela 3	Variantes genéticas encontradas e classificação patogênica	41
Tabela 4	Variantes genéticas encontrados com relação patogênica incerta ..	41
Tabela 5	Principais características clínicas observada na coorte	42
Tabela 6	Escores de incapacidade funcional, separados por gene acometido	43
Tabela 7	Carga elétrica do estímulo supramáximo em punhos, em nervos medianos e ulnares	45
Tabela 8	Resumo dos achados da neurocondução motora, por tipo de gene acometido	46
Tabela 9	Resumo dos achados clínicos e neurofisiológicos por tipo de variante	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAN - Academia Americana de Neurologia (*American Academy of Neurology*)

AANEM - Associação Americana de Medicina Eletrodiagnóstica (*American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine*)

AARS - Alanil-ARNt sintetase (*alanyl-tRNA synthetase*)

AARS1 - Alanil-ARNt sintetase 1

ACMG - Colégio Americano de Genética Médica e Genômica (*American College of Medical Genetics and Genomics*)

AD - Autossômica dominante

AR - Autossômica recessiva

Ax - Axonal

BAG3 - Regulador de co-chaperona da família BAG 3 (proteína BAG3)

CMAP - Potencial de ação muscular composto (*Compound Muscle Action Potential*)

CMT - Doença de Charcot-Marie-Tooth

CMT1 - Charcot-Marie-Tooth tipo 1 (forma desmielinizante)

CMT1A - Charcot-Marie-Tooth tipo 1A (duplicação do gene PMP22)

CMT2 - Charcot-Marie-Tooth tipo 2 (forma axonal)

CMT2A - Charcot-Marie-Tooth tipo 2A

CMT2F - Charcot-Marie-Tooth tipo 2F

CMTI - Charcot-Marie-Tooth intermediária

CMTNS - Escala de neuropatia de Charcot-Marie-Tooth (*Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score*)

CMTNSv2 - Escala de neuropatia de Charcot-Marie-Tooth - segunda versão

CMTX1 - Charcot-Marie-Tooth ligada ao X tipo 1

CNV - Variação no número de cópias (*copy number variation*)

COX6A1 - Subunidade 6A1 da citocromo oxidase

CPK - Creatina-fosfoquinase

De - Desmielinizante

EGR2 - Proteína de resposta de crescimento precoce 2

ELP1 - Subunidade 1 do complexo Elongator (IKBKAP)

ENMG - Eletroneuromiografia

FGD4 - Proteína FYVE, RhoGEF e PH domínio 4

FIG4 - Fosfatase 5-fosfatase FIG4

GDAP1 - Proteína associada à diferenciação induzida por gangliosídeo 1

GJB1 - Conexina 32 (*gap junction beta*-1)

HARS - Histidil-ARNt sintetase

HARS1 - Histidil-ARNt sintetase 1

HINT1 - Proteína de ligação a nucleotídeos com tríade de histidina 1

HSPB - Proteína de choque térmico beta (família HSPB)

HSPB1 - Proteína de choque térmico beta 1

HSPB3 - Proteína de choque térmico beta 3

HSPB8 - Proteína de choque térmico beta 8

HUGG - Hospital Universitário Gaffrée e Guinle

HUPE - Hospital Universitário Pedro Ernesto

IGHMBP2 - Proteína de ligação à imunoglobulina mu 2

INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial

LITAF - Fator induzido por lipopolissacarídeo e TNF

LMNA - Lamina A/C

LRSAM1 - Proteína com repetições ricas em leucina e motivo estéril alfa 1

MFN2 - Mitofusina 2

MME - Metalo-endopeptidase de membrana (neprilisina)

MORC2 - Proteína da família MORC com dedo de zinco tipo CW 2

MPZ - Proteína zero da mielina

NGS - Sequenciamento de nova geração (next generation sequencing)

NHSM - Neuropatia hereditária sensitivo-motora

NIS-LL - *Neuropathy Impairment Score - Lower Limbs* (escala de comprometimento neuropático de membros inferiores)

PDIC - Polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica

PLEKHG5 - Proteína com domínio de homologia de pleckstrina e domínio RhoGEF 5

PMP22 - Proteína periférica de mielina 22

POLG - Subunidade catalítica da DNA polimerase γ (polimerase gamma)

POLG2 - Subunidade acessória 2 da DNA polimerase γ

RETREG1 - Regulador de reticulofagia 1

SCN11A - Subunidade alfa do canal de sódio dependente de voltagem 11

SCN9A - Subunidade alfa do canal de sódio dependente de voltagem 9

SEPT9 - Septina 9

SEPTIN9 - Septina 9

SH3TC2 - Proteína com domínio SH3 e repetições tetratricopeptídicas 2

SIGMAR1 - Receptor sigma 1

SNV - Variação de nucleotídeo único (*single nucleotide variant*)

SPG11 - Espasticidade paraplégica tipo 11 (*gene spatacsin*)

SPTLC1 - Subunidade 1 da serina palmitoiltransferase

SPTLC2 - Subunidade 2 da serina palmitoiltransferase

SURF1 - Fator de montagem da citocromo c oxidase SURF1

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TRPV4 - Canal de cátions transiente do receptor potencial vaniloide 4

TTR - Transtirretina

VCM - Velocidade de condução motora

VUS - Variante de significado incerto (*variant of uncertain significance*)

WES - Sequenciamento do exoma (*whole exome sequencing*)

YARS - Tirosil-ARNt sintetase

SUMÁRIO

1	**INTRODUÇÃO**	14
2	**OBJETIVOS**	16
2.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3	**REVISÃO DA LITERATURA**	17
3.1	HISTÓRIA	17
3.2	ETIOLOGIA E FISIOPATOGENIA	19
3.3	CARACTERISTICAS GERAIS	22
3.4	NEUROFISIOLOGIA	23
3.5	GENÉTICA	26
3.6	ESCALAS DE AVALIAÇÃO NEUROLOGICA	27
4	**MÉTODOS**	29
4.1	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	29
4.2	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	29
4.3	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	30
4.4	ELETRONEUROMIOGRAFIA	33
4.5	ANÁLISE DE DADOS	35
4.6	AVALIAÇÃO GENÉTICA	35
5	**ASPECTOS ÉTICOS**	38
6	**RESULTADOS**	39
6.1	GENÉTICA	39
6.2	ACHADOS CLÍNICOS	41
6.3	NEUROFISIOLOGIA	43
6.4	TEMPO PARA O DIAGNÓSTICO	48
6.5	RESULTADOS POR MUTAÇÃO	48
6.5.1	**Duplicação do gene PMP22**	48
6.5.2	**MPZ**	49
6.5.3	**MFN2**	52
6.5.4	**Deleção do gene PMP22**	54
6.5.5	**GJB1**	54
6.5.6	**PLEKHG5**	56
6.5.7	**Mutação pontual no gene PMP22**	57
6.5.8	**MORC2**	57
6.5.9	**HSPB1**	58

6.5.10 **LRSAM1** 58
6.5.11 **MME** 59
6.6 VARIANTES ENCONTRADAS COM RELAÇÃO PATOGÊNICA INCERTA 66
6.6.1 **MME, em heterozigose** 66
6.6.2 **BAG3** 67
6.6.3 **HINT1, em heterozigose** 68
6.6.4 **HARS + COX6A1** 69
6.7 EXTRAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS NEUROFISIOLÓGICOS 69
7 **DISCUSSÃO** 71
7.1 PMP22 72
7.1.1 **Características Clínicas e Neurofisiológicas da CMT1A - Comparação com a Literatura** 73
7.1.2 **Características clínicas e neurofisiológicas do fenótipo clínico de HNPP - Comparação com a literatura** 75
7.2 MPZ 77
7.2.1 **Características clínicas e neurofisiológicas das variantes MPZ observadas - Comparação com a literatura** 78
7.2.1.1 MPZ - variante p.Ser78Leu 78
7.2.1.2 MPZ - variante p.Arg98His 79
7.2.1.3 MPZ - variante p.Ser44Cys 80
7.3 GJB1 80
7.3.1 **GJB1 - variante p.Phe235Cys** 81
7.3.2 **GJB1 - variante p.Val95Met** 82
7.4 MFN2 83
7.5 MORC2 84
7.6 LRSAM1 85
7.7 MME 86
7.8 HSPB1 88
7.9 PLEKHG5 89
7.10 BAG3 90
7.11 HARS + COX6A1 91
7.12 HINT1 92
7.13 TEMPO PARA O DIAGNÓSTICO 93
8 **CONCLUSÃO** 95
9 **CONSIDERAÇÕES FINAIS** 96

REFERÊNCIAS 97

Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Maiores de idade (HUPE) 112

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Maiores de idade (HUGG) 114

1 **INTRODUÇÃO**

A neuropatia hereditária sensitiva e motora (NHSM), denominação também usada para referir-se a doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT), faz parte do grupo de doenças genéticas em que o nervo periférico é afetado prioritariamente. Pode ser acompanhado, ocasionalmente, por envolvimento de nervos cranianos, sistema nervoso central ou manifestações em diversos sistemas além do sistema nervoso.

A pesquisa busca uma maior compreensão das características da história clínica e neurofisiológicas em população atendida no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Universidade Estadual Rio de Janeiro e Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG), Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.

CMT é uma das doenças hereditárias mais comuns, afetando cerca de 1 em cada 2.500 pessoas em todo o mundo (Barreto *et al*., 2016), sendo mais frequente do que neuropatias aquiridas como as polirradiculoneuropatias desmielinizantes inflamatórias crônicas (PDIC), com uma prevalência estimada de 0.8-8.9 por 100000 pessoas (Broers *et al.*, 2019). Apesar de frequente, pacientes portadores da doença podem levar muitos anos até ter o diagnóstico confirmado.

A definição da etiologia da neuropatia hereditária é de fundamental importância, uma vez que as neuropatias periféricas são causas comuns de acometimento neurológico e a sua investigação demanda muitas consultas e realização de vários exames ao longo dos anos. Estudo conduzido no Japão (Kitani-Morii *et al.*, 2020), mostrou que 42% da amostra analisada obteve seu diagnóstico após os 50 anos de idade, mesmo que 91% dos pacientes já apresentassem sintomas relacionados a neuropatia desde as duas primeiras décadas de vida.

Este trabalho pretende aumentar o conhecimento através da correlação genótipo-fenótipo em população portadora de neuropatia hereditária, e com isso, identificar grupos de pacientes com alta suspeição para neuropatia hereditária, a fim de selecionar com maior precisão e celeridade possível candidatos para o estudo genético.

Foi utilizada uma ferramenta desenvolvida em Python para a análise dos dados. O programa extrai os valores neurofisiológicos do banco de dados dos exames, permitindo a classificação dos tipos de neuropatia e a análise de demais parâmetros da eletroneuromiografia. Os resultados são integrados aos dados clínicos dos

pacientes, possibilitando a avaliação conjunta das informações clínicas e neurofisiológicas.

O uso dessa ferramenta como apoio às descrições dos achados da eletroneuromiografia foi uma das motivações para o desenvolvimento deste estudo. Em discussão com a orientadora do projeto, foi proposta a aplicação do programa de ciência de dados em uma população com neuropatia hereditária - condição prevalente, porém ainda pouco caracterizada em estudos descritivos na cidade do Rio de Janeiro.

Diante da alta prevalência da doença, e da alta morbidade da doença faz-se importante o reconhecimento de suas manifestações fenotípicas, em especial de características epidemiológicas, clínicas e neurofisiológicas a fim de possibilitar o pronto reconhecimento, e assim permitir o planejamento das abordagens terapêuticas e o aconselhamento genético dos pacientes e de suas famílias.

2 **OBJETIVOS**

Descrever características clínicas e neurofisiológicas de pacientes com neuropatia hereditária sensitiva e motora em dois centros de referência.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) Descrever a frequência das diferentes mutações genéticas identificadas nos pacientes com neuropatia hereditária sensitivo-motora.

b) Avaliar o perfil clínico dos pacientes com diagnóstico de polineuropatia sensitivo-motora hereditária.

c) Correlacionar os achados neurofisiológicos dos pacientes com a variante específica.

d) Correlacionar os achados clínicos e neurofisiológicos da variante específica com descrições já relatadas em literatura médica.

e) Utilizar um software, em linguagem de programação Python, como ferramenta na identificação e classificação da neuropatia sensitivo-motora neste grupo de pacientes com neuropatia hereditária.

3 **REVISÃO DA LITERATURA**

3.1 HISTÓRIA

A descrição original da doença de Charcot-Marie-Tooth remonta ao final do século XIX, quando Jean-Martin Charcot e Pierre Marie, na França, e Howard Henry Tooth, na Inglaterra, publicaram de forma independente suas observações sobre uma neuropatia hereditária de evolução crônica, caracterizada por fraqueza e atrofia distal.

Há, entretanto, relatos anteriores aos de Charcot, Marie e Tooth, que descreviam quadros clínicos similares, compatíveis com neuropatia sensitiva-motora hereditária. Virchow em 1855 relatou o caso de um jovem de 21 anos com fraqueza progressiva em membros inferiores, evoluindo de uma fraqueza leve até a paraplegia, e que após a sua morte, a autópsia do nervo Tibial revelou espessamento neural, com menor quantidade de fascículos e fibras nervosas.

Além da descrição de Virchow, existiram outros importantes relatos, como o de Eichhorst (1873), que descreveu seis gerações de indivíduos da mesma família com a doença, e quase teve a doença batizada com o seu nome (Kazamel; Boes, 2015).

Em 1886, Jean Martin Charcot e Pierre Marrie publicaram uma pesquisa com 5 casos de jovens de 7 a 25 anos (Charcot; Marie, 1886). Atrofia distal dos membros inferiores, pés cavos, dedos em martelo, mão em garra e marcha escarvante foram relatadas, além de manifestações autonômicas nas extremidades, como alteração da coloração e temperatura da pele.

No mesmo ano, Howard Henry Tooth publicou na Inglaterra um estudo (Tooth, 1886) com a descrição clínica e patológica de 5 pacientes de idades variando de 7 a 49 anos, com fraqueza muscular progressiva nos membros inferiores, sobretudo em músculos inervados pelo nervo Fibular. Diante destes achados, nomeou a condição como atrofia muscular progressiva do tipo peroneal.

Apesar de não serem os primeiros a descreverem, a robustez de seus relatos na comparação com os que os precederam, fez com que a doença, já ao final do século XIX, recebesse o nome de Charcot-Marie-Tooth (Sturtz; Chazot; Vandenberghe, 1992).

Naquela época, ainda não havia consenso sobre a localização anatômica do acometimento responsável pelos sintomas. Os estudos anatomopatológicos de Charcot-Marie e de Friedreich revelaram anormalidades nos nervos periféricos,

incluindo atrofia axonal e hiperplasia das células de Schwann, e anormalidades na medula espinhal. Charcot e Marie supunham que a patologia pudesse ter origem medular, apesar de considerar a localização no sistema nervoso periférico. Citação de seu artigo: "*Is this a myelopathy? or multiple peripheral neuritis? Here, we must say, the question is more complicated, especially in the presence of cases with either pain or varied sensory disorders; although, up to a certain point, we prefer the hypothesis of myelopathy, it seems difficult to come to a firm conclusion*" (Sturtz; Chazot; Vandenberghe, 1992). Henry Tooth já propunha que a doença era decorrente de um distúrbio primário do sistema nervoso periférico.

Foi somente em 1956, que Lambert observou a redução da velocidade de condução motora em pacientes com o diagnóstico de CMT (Lambert *et al*., 1956), e nos anos subsequentes notou-se que essa redução da velocidade de condução motora era verdade para boa parte dos pacientes, porém muitos pacientes diagnosticados com CMT tinham velocidades de condução motora normais.

Em 1968, após um estudo retrospectivo de cinco anos, (Dyck, 1975; Dyck; Lambert, 1968), lança as bases para a atual classificação da doença, levando em consideração o padrão de hereditariedade, história natural, estudos de eletrofisiologia e anatomopatológicos. Identificaram dois subtipos principais, baseando-se nos achados patológicos e neurofisiológicos, dividindo-a em 2 grupos principais: CMT tipo 1, desmielinizante, com hipertrofia do nervo e velocidade de condução reduzida (<35m/s), e CMT tipo 2, axonal, com degeneração neuronal e velocidade de condução normal.

Posteriormente, CMT chegou a ser classificada em diferentes tipos (Dyck, 1975), de 1 a 7: CMT1 (forma desmielinizante, autossômica dominante), CMT2 (forma axonal, autossômica dominante), CMT3 (forma desmielinizante, início precoce e grave), CMT4 (herança autossômica recessiva), CMT5 (neuropatia associada a paraplegia espástica), CMT6 (neuropatia associada a atrofia óptica) e CMT7 (neuropatia associada a retinite pigmentosa).

A partir dos anos 1980, os avanços no campo da genética permitiram a identificação de mutações genéticas relacionadas às manifestações clínicas de neuropatia. Em 1989 foi descrita a relação entre CMT e mutação localizada no cromossomo 17 (Vance *et al.*, 1989). Em 1991 foi identificada a mutação no gene PMP22 como causador de CMT1A (Lupski *et al*., 1991; Raeymaekers *et al*., 1991).

Desde então, mais de 100 mutações genéticas já foram relacionadas à neuropatia hereditária (Cortese *et al.*, 2020).

Atualmente há a tendência de se incluir à sigla, a alteração genética responsável pela neuropatia (Magy *et al.*, 2018), o critério neurofisiológico (axonal, desmielinizante ou indeterminada), e o padrão de herança (autossômico dominante ou recessivo, ligado ao X dominante ou recessivo). Por exemplo, a forma CMT1A, torna-se na nova nomenclatura CMT-De-AD-PMP22, em que 'De' se refere a desmielinizante, 'AD' autossômica dominante, e 'PMP22' o gene *peripheral myelin protein 22.*

No Brasil, há relatos sobre a doença, que datam desde 1943, pela Escola Paulista de Medicina (Longo; Pupo; Giorgi, 1943) e 1944, pelo Instituto de Neurologia Deolindo Couto (Couto, 1944), Universidade Federal do Rio de Janeiro. Publicações recentes mostram a diversidade genética relacionada a CMT no Brasil (Cavalcanti *et al.*, 2023). Estudos de Wilson Marques Junior em Ribeirão Preto (Marques *et al.*, 2005), Padilha no Rio Grande do Sul (Padilha *et al.*, 2020), Figueiredo em Ribeirão Preto (Figueiredo *et al.*, 2021), e Cavalcanti em Brasília (Uchôa Cavalcanti *et al.*, 2021), apontam para uma maior frequência de duplicação do gene PMP22 (22% a 40.56%), e a seguir as mutações dos genes GJB1, MFN2, MPZ, GDAP1 como de maiores prevalência.

3.2 ETIOLOGIA E FISIOPATOGENIA

A neuropatia de CMT é um distúrbio genético, que pode ser determinada por mutações em mais de 130 genes. A maior parte das anormalidades são decorrentes da variação nos genes PMP22, GJB1, MFN2 e MPZ. Os genes envolvidos codificam proteínas envolvidas na estrutura e função da bainha de mielina ou do axônio do nervo periférico.

A *Peripheral Myelin Protein 22* (responsável pela CMT1A) é uma glicoproteína da membrana celular, expressa principalmente nas membranas das células de Schwann do sistema nervoso periférico, e desempenha importante papel na formação e na compactação da bainha de mielina (Notterpek *et al.*, 2001). A expressão aumentada dessa proteína, na duplicação do gene PMP22 (mutação mais frequente),

promove uma síntese e funcionamento anormal da bainha de mielina, alterando o crescimento e diferenciação da célula de Schwann (Li *et al.*, 2013).

Responsável pela CMT1B, CMTI e CMT3, *myelin protein zero* (MPZ) é um componente da bainha de mielina, responsável por sua compactação e estabilidade. Elas são moléculas de adesão e seu mau funcionamento leva a descompactação da bainha de mielina em modelos experimentais (Giese *et al.*, 1992). É uma proteína transmembrana contendo 219 aminoácidos, em que já foram descritas mais de 95 possíveis mutações em sua estrutura, que sabidamente, são causas de neuropatia hereditária, mais de um fenótipo são observados. Uma forma de início precoce e evolução grave, em que há atraso no desenvolvimento motor (hipotonia ao nascimento, além de atraso nos marcos de desenvolvimento motor), com muitos portadores necessitando de órteses e assistência para deambular precocemente. Há forma de início tardio, a partir da terceira ou quarta década de vida, evolução lenta, em que a maior parte dos portadores é capaz de andar ao fim da vida. Há ainda uma forma de início nas duas primeiras décadas de vida, com neuropatia desmielinizante e evolução lenta e progressiva, e gravidade variável dos sintomas. Mutações que promovem a ruptura da proteína ou ao entroncamento do domínio citoplasmático da proteína estão associados ao fenótipo precoce (Shy *et al.*, 2004).

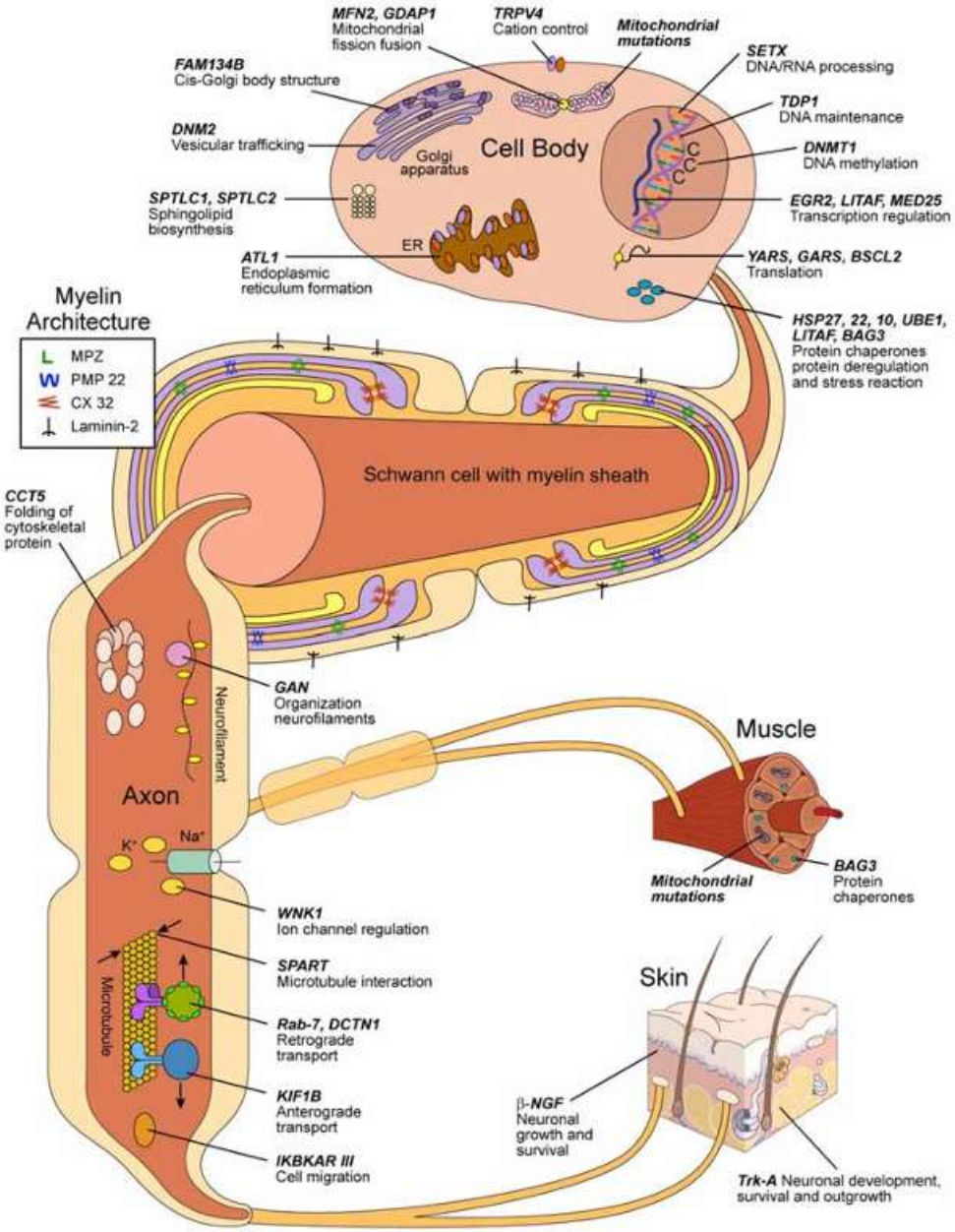
Responsável pelo fenótipo CMT2A, uma neuropatia axonal que pode estar associada a atrofia óptica, déficits auditivos e cognitivos, além de fraqueza diafragmática e de cordas vocais. A Mitofusina 2 (MFN2) é uma proteína da membrana mitocondrial, que desempenha importante papel na fusão mitocondrial. A deficiência dessa proteína leva a redução da mobilidade da mitocôndria e compromete o transporte axonal (Santel; Fuller, 2001).

CMTX, a forma de transmissão ligada ao X, afeta homens e mulheres (gene dominante), apesar de indivíduos do sexo masculino apresentar fenótipos mais graves, com redução mais acentuada da velocidade de condução nervosa. É provocada, na maioria dos casos, por mutações no gene GJB1 (CMTX1), que codifica a proteína conexina 32 (Cx32), componente da junção celular (‘*gap junction’*). Cx32 é expressa nas células de Schwann e oligodentrócitos nas regiões paranodais, e desempenha importante papel na homeostase dos axônios mielinizados (Klein, Duan; Shy, 2013).

Diversos são os mecanismos moleculares que podem promover disfunção neuronal e levar à neuropatia hereditária. Genes já descritos como causadores da

doença podem estar envolvidos na formação da bainha de mielina, na estrutura do citoesqueleto, na sinalização e transporte celular, no funcionamento de proteossomas e agregação protéica, no metabolismo da glicose. A figura 1, extraída de Klein, Duan e Shy (2013), ilustra os diversos mecanismos relacionados aos mecanismos de patogênese das neuropatias hereditárias.

Figura 1: Ilustração da variedade de alvos moleculares causadores de CMT



Os genes causadores das neuropatias hereditárias estão envolvidos em diversas funções celulares: citoesqueleto e integridade da mielina das células de Schwann (PMP22, MPZ, GJB1, SBF2); transporte axonal (KIF1A, DCTN1, HSPB1, DYNC1H1, NEFL, PRDM12); estabilidade do citoesqueleto (HSPB1, FGD4, LMNA); transporte vesicular endossomal (RAB7A, NDRG1, SH3TC2); regulação transcricional (EGR2); metilação do DNA (DNMT1); tradução proteica (HARS1, GARS1, YARS1, AARS1, BSCL2);

metabolismo de cátions divalentes (TRPV4); resposta a proteínas mal enoveladas (VCP, HSPB1, HSPB3, LMNA); dinâmica mitocondrial (MFN2, GDAP1); formação do retículo endoplasmático (ATL1, REEP1); fusão de membranas (DNM2, SPG11, RAB7A); transdução de sinal de proteínas Ras (NTRK1, DNM2, FGD4, PLEKHG5); metabolismo de esfingolipídios (SPTLC1, SPTLC2); estrutura do complexo de Golgi (RETREG1); organização dos neurofilamentos (NEFL, NEFH).

Fonte: Klein, Duan e Shy (2013).

3.3 CARACTERISTICAS GERAIS

A doença se caracteriza por perda lenta e progressiva das funções sensitivas e motoras dos nervos periféricos, com padrão de acometimento comprimento-dependente (predomínio distal). A mutação afeta a mielinização dos nervos em sua forma desmielinizante, e/ou provoca danos ao axônio ou ao corpo neuronal, na sua forma axonal. Deformidades nos pés, como pés cavos e dedos em martelo, além de atrofia em mãos, são características frequentemente observadas.

Devido às diferentes manifestações fenotípicas das diversas mutações genéticas, os sintomas podem se iniciar precocemente ao nascimento, ou até mesmo após a quarta década de vida. Em estudo recente realizado em população brasileira (Uchôa Cavalcanti *et al.*, 2021), observou-se que em cerca de 52% dos casos, os sintomas se manifestaram na primeira década de vida.

A intensidade de manifestação clínica também é variável. Há formas mais graves, como na CMT2A, em que há a necessidade de auxílio para deambular precocemente e a maior parte dos pacientes se tornam dependentes da cadeira de rodas antes dos 20 anos de idade (Feely *et al.*, 2011). Há subtipos leves, em que o paciente é capaz de andar sem auxílio até o fim da vida. Na forma mais frequente de CMT, duplicação do gene PMP22, uma minoria (em torno de 3-5%) dos pacientes estará restrita à cadeira de rodas ao fim da vida. A expectativa de vida, geralmente, não é afetada.

Algumas informações da história clínica podem nos fornecer indícios para a possibilidade da neuropatia hereditária (Klein, Duan; Shy, 2013): quedas frequentes na infância, criança geralmente rotulada de ‘desastrada’ ou ‘desajeitada’; frequentes entorses de tornozelo, fraturas de pé e tornozelos na infância; ser de forma consistente a criança mais lenta nas brincadeiras; presença de calos e deformidades em pés, recorrentes paroníquias ou úlceras em pés, muitas vezes indolores; histórico de cirurgia ortopédica. Ao exame físico, é importante se atentar para pé caído, pé cavo

ou varo, dedos em martelos, pernas em ‘garrafa de champagne invertida’ devido à atrofia muscular de pernas com preservação de musculatura de coxas. Outros sinais a serem observados, são a presença de úlceras no pé, nervos palpáveis e hipertrofiados e perda sensitiva importante desacompanhada de sintomas positivos como parestesia ou dor neuropática.

O estabelecimento de uma história familiar positiva é a principal pista diagnóstica para a realização do diagnóstico da neuropatia hereditária. Perguntas sobre necessidade de auxílio na deambulação, ou dificuldades locomotoras que afetem familiares é de extrema importância. Muitas vezes o paciente não tem informações sobre seu histórico familiar ou é o primeiro de sua família a apresentar a doença. Isso, pode decorrer de manifestação subclínica ou leve em outros membros familiares, padrão de herança autossômica recessiva (geralmente associado a populações com maiores taxas de casamentos consanguíneos), ou mutações patogênicas heterozigóticas *de novo* em genes associados com herança autossômica dominante ou herança ligada ao X. Estudo conduzido em população alemã (Rudnik-Schöneborn *et al.*, 2016), em que 1206 pacientes foram investigados, observou-se mutações *de novo* em 1.3% dos indivíduos portadores de duplicação do gene PMP22, e em 25% dos indivíduos com variantes MPZ.

3.4 NEUROFISIOLOGIA

Estudos neurofisiológicos, através principalmente da eletroneuromiografia, são de grande utilidade na avaliação do sistema nervoso periférico, pois permitem confirmar o diagnóstico da neuropatia, estimar prognóstico, além de classificar de acordo com a velocidade de condução motora, como subtipo desmielinizante, axonal ou intermediário.

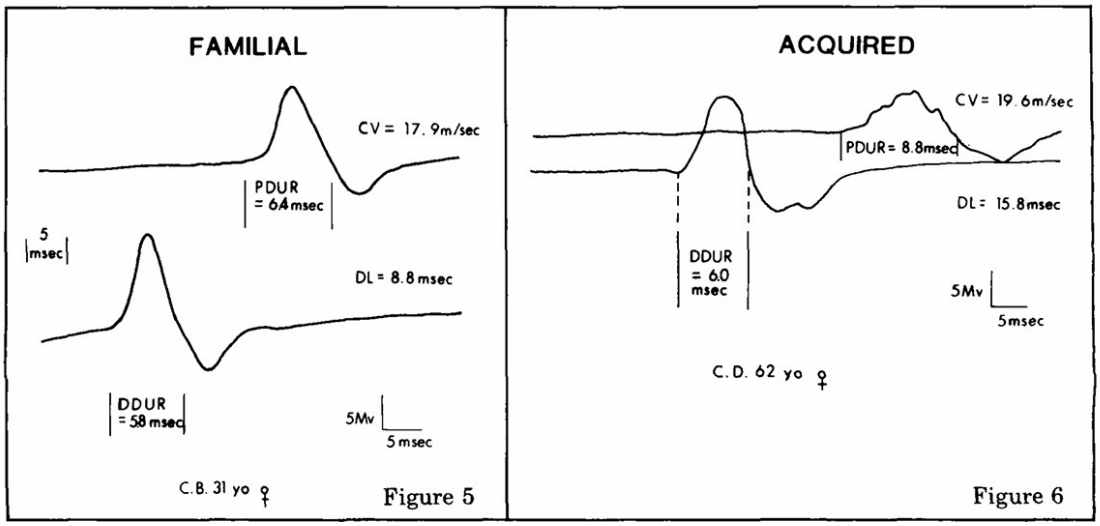
Os dados da latência distal, amplitude, velocidade de condução, duração e morfologia de potenciais da condução sensitiva e motora são importantes parâmetros a serem analisados. Neuropatias desmielinizantes cursam com redução das velocidades de condução nervosas, prolongamentos de latências. Redução das amplitudes dos potenciais associada a manutenção das velocidades de condução indicam padrão axonal de acometimento.

A velocidade de condução motora no nervo Ulnar no segmento do antebraço foi padronizada para classificar as neuropatias desmielinizantes e axonais. Velocidade de condução motora menor que 38 m/s (na presença de amplitude distal maior do que 0.5 mV) é considerada desmielinizante, entre 38 e 45 m/s é a forma intermediária, e velocidades acima de 45m/s indicam processo primariamente axonal. Mais recentemente, a velocidade de condução no antebraço foi categorizada em muito reduzida (< 15 m/s), reduzida (15-35 m/s), intermediária (35-45 m/s, ou mesmo 25-45 m/s), e normal (>45 m/s). Pacientes avaliados tardiamente no curso da doença podem apresentar respostas abolidas, tornando essa diferenciação mais complicada.

A escolha para a avaliação da velocidade de condução motora pode ser o nervo Ulnar ou o nervo Mediano, no segmento do antebraço. As neuropatias hereditárias apresentam desmielinização que acomete os nervos de forma difusa e relativamente uniforme, assim ambos os nervos manifestam as alterações características da doença. A opção pelo estudo do nervo ulnar pode oferecer algumas vantagens práticas, como a menor incidência de neuropatias compressivas ao longo de seu trajeto, especialmente no segmento distal, e a menor frequência de anastomoses, como a de Martin-Gruber, frequentemente observada no nervo mediano. Essas condições, em alguns casos, podem dificultar a interpretação dos achados neurofisiológicos.

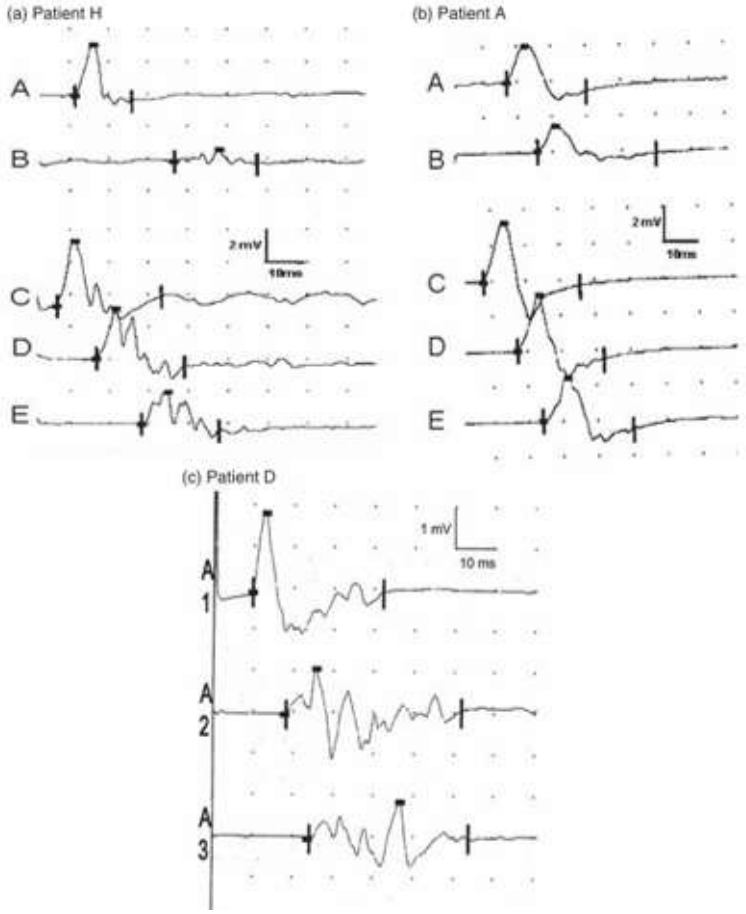
Por ser uma doença que compromete toda a extensão do nervo periférico, as alterações neurofisiológicas exibem um padrão uniforme, isto é, uma velocidade de condução reduzida em todos os segmentos avaliados, com amplitude, duração e morfologia dos potenciais semelhantes nos diversos sítios de estimulação, distal e proximalmente. Esse padrão descrito é altamente sugestivo de neuropatia hereditária em detrimento das neuropatias adquiridas como a PDIC, que tende a afetar de forma desigual a extensão do nervo, podendo haver desmielinizações focais, que são traduzidas na ENMG, como presença de bloqueio de condução motor, dispersão temporal aos estímulos proximais, com potenciais motores compostos de morfologia polifásica (Lewis; Sumner, 1982) (Figura 2). Porém, estudos já mostraram que a presença de bloqueios de condução e dispersão temporal não são suficientes para classificar a neuropatia como adquirida. Esses achados já foram observados em CMT (Figura 3) (Capasso *et al.*, 2004; Duan *et al.*, 2021; Murphy *et al.*, 2011b, Yger *et al.*, 2012).

Figura 2: Diferença de morfologia, amplitude e duração dos potenciais de ação motores em pacientes com neuropatia hereditária e neuropatia aquirida



Fonte: Lewis e Sumner (1982).

Figura 3: Dispersão e bloqueios de condução parciais



(a) Paciente H: potencial de ação muscular composto (CMAP) registrado do nervo mediano no punho (A) e no cotovelo (B). Nota-se bloqueio parcial de condução e dispersão do CMAP proximal. CMAP registrado do nervo ulnar estimulado no punho (C), abaixo do cotovelo (D) e no cotovelo (E). Observa-

se bloqueio parcial de condução e dispersão no cotovelo.b) Paciente A: CMAP registrado do nervo mediano no punho (A) e no cotovelo (B). Nota-se bloqueio parcial de condução associado à dispersão do CMAP proximal. CMAP registrado do nervo ulnar estimulado no punho (C), abaixo do cotovelo (D) e no cotovelo (E). Nota-se bloqueio parcial de condução na linha E. (c) Paciente D: CMAP registrado do nervo ulnar estimulado no punho (A1), abaixo do cotovelo (A2) e no cotovelo (A3). Observa-se dispersão do CMAP nas linhas A1, A2 e A3.

Fonte: Yger e colaboradores (2012).

A redução das amplitudes motoras distais é a característica principal nas neuropatias hereditárias axonais, mas também ocorre nas neuropatias desmielinizantes, e está relacionada a degeneração axonal secundária e à maior incapacidade funcional (Pareyson; Scaioli; Laurà, 2006).

A velocidade de condução também está relacionada a prognóstico. Em estudo em população portadora de duplicação do gene PMP22 (CMT1A) foi observado que pacientes com velocidade de condução nervosa muito reduzida exibem maior redução das amplitudes motoras distais e apresentam maiores déficits e incapacidade neurológica, quando comparados com outras pessoas afetadas na mesma família (Dyck; Karnes; Lambert, 1989).

3.5 GENÉTICA

O diagnóstico genético específico pode ter implicações práticas para o indivíduo portador de CMT, apesar de não haver, no momento, terapias capazes de modificar o curso da doença. Informar sobre a história natural da doença, antecipar possíveis sintomas, orientar sobre o planejamento familiar, atividade física, e aconselhamento genético são exemplos de como conhecer o diagnóstico impacta a vida dos pacientes e dos familiares.

O diagnóstico geneticamente confirmado pode evitar tratamentos dispendiosos e desnecessários, quando há hipótese de neuropatia adquirida imuno mediada. Estudo europeu de 2021 (Hauw *et al.*, 2021) mostrou que entre uma amostra de 1104 pacientes com Polirradiculoneuropatia Inflamatória Crônica (PDIC), 35 pacientes (3.2%) eram na verdade portadores de CMT. O custo de tratamento com Imunoglobulina Humana para esses 35 pacientes supera o custo para o estudo

genético de todos os 1104 pacientes. Concluindo que o neurologista não deveria hesitar em solicitar um estudo genético em pacientes com suspeita de PDIC.

Os testes genéticos para a doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) evoluíram desde a descoberta da duplicação do gene PMP22 em 1991. Inicialmente, métodos de teste convencionais eram utilizados, com algoritmos priorizando genes candidatos com base em características clínicas e neurofisiológicas.

O desenvolvimento do sequenciamento de próxima geração (NGS), oferece uma alternativa mais econômica e de maior rendimento. O teste permite avaliar em paralelo uma vasta amostra de material genético e vem modificando a abordagem para a avaliação genética em CMT. Essa estratégia pode ser aplicada a um set de genes (painéis), ao exoma, ou ao genoma. A técnica NGS é excelente para detectar mutações do tipo mudança única de nucleotídeo, SNV (*single nucleotide variants*), mas tem limitações para detectar rearranjos estruturais complexos do DNA (inversões, translocações), grandes deleções ou duplicações, expansões de repetições, alterações em regiões de pseudogenes.

O teste de painel NGS é frequentemente preferido devido ao seu custo comparável e abordagem abrangente. Tem a desvantagem de não observar mutações novas ainda não descritas. A técnica NGS através do exoma ou genoma geralmente são utilizados quando os painéis não mostram mutações.

3.6 ESCALAS DE AVALIAÇÃO NEUROLOGICA

Na avaliação clínica, é importante uma avaliação objetiva, a fim de graduar os diferentes níveis de morbidade e incapacidade, que permita o melhor entendimento da evolução da doença e até mensurar respostas aos tratamentos, quando disponíveis.

A escala *Neuropathic Impairment Score - Lower Limbs* NIS-LL (Bril,1999) (Figura 4) é uma ferramenta quantitativa criada para mensurar incapacidade em pacientes com neuropatia diabética, focando em membros inferiores. Inclui avaliação motora (força em quadril, joelho, tornozelo e hálux), testes sensoriais (tato, dor, vibração, posicionamento segmentar) e reflexos tendinosos (patelar e aquileu). A avaliação é bilateral, enfatiza a função motora e por priorizar a medida da força muscular se tornou útil para mensurar as funções neurológicas dos pacientes com

neuropatia hereditária. A escala é aplicada bilateralmente para cada modalidade testada, indo de 0 a 88 pontos para a ausência de toda atividade motora, sensitiva e reflexa nos membros inferiores. A força muscular é avaliada em uma escala de 0 a 4 pontos. A pontuação não é isenta de subjetividade, e pode haver diferenças entres os examinadores. Testes de sensibilidade para toque, pressão, picada, vibração e posição segmentar no hálux. A pontuação máxima para testes sensitivos é 16. O escore de reflexos mede a resposta reflexa no tendão patelar e no tendão aquileu, pontuando de 0 a 2 (normal, diminuído ou ausente).

A escala Charcot-Marie-Tooth Neuropathic Score (CMTNS), segunda versão (Murphy *et al.*, 2011a) (Figura 5), foi criada para avaliar o grau de incapacidade neurológica em pacientes com CMT. A escala pontua com mais ênfase os déficits motores, que são mais pronunciados que os déficits sensitivos nos portadores de CMT. São avaliados sintomas sensitivos nos membros inferiores, sintomas motores em membros inferiores, exame da sensibilidade ao toque e vibratória, exame da força em membros superiores e inferiores, e parâmetros neurofisiológicos (eletroneuromiografia) de amplitude de potenciais de ação motores compostos em nervos Ulnar ou Mediano, e de amplitudes de potenciais de ação sensitivos em Ulnar ou Radial. Cada avaliação é pontuada em uma escala de 0 a 4 pontos, refletindo a gravidade do comprometimento. Os pacientes são classificados como leves (CMTNS ≤ 10), moderados (CMTNS 11-20) ou graves (CMTNS > 20).

Em sua segunda versão são implementadas instruções para garantir que os pacientes sejam questionados da mesma maneira a cada avaliação. Sintomas sensitivos distinguem aqueles que se estendem até a panturrilha distal ou à panturrilha proximal. Imagens foram introduzidas para padronizar a pontuação. Sintomas motores nas pernas incluem o uso de palmilhas, e história de cirurgias ortopédicas no tornozelo e pé. Sintomas motores refletem afazeres diários, como dificuldade com botões ("dificuldade leve com botões" e "dificuldade grave ou incapaz de fazer botões") e habilidade para cortar alimentos. Testes de sensibilidade à picada foram padronizados, exigindo o uso de um Neurotip. O teste de vibração utiliza um diapasão Rydel-Seiffer para garantir consistência. A força nas extremidades inclui também a flexão plantar do tornozelo. A força nos braços avaliada pelo primeiro interósseo dorsal pelo músculo abdutor curto do polegar. Avaliação neurofisiológica está presente através do potencial de ação muscular composto (CMAP) ulnar ou mediano, e o potencial de ação sensitivo radial ou ulnar.

4 **MÉTODOS**

O projeto consiste em analisar retrospectiva e prospectivamente através de um banco de dados clínicos e neurofisiológicos de pacientes com o diagnóstico sindrômico de polineuropatia sensitivo-motora, que são atendidos pelo ambulatório de doenças neuromusculares do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) e Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG), e que foram submetidos ao estudo genético para confirmação da doença. Os dados coletados referem-se a atendimentos realizados entre os anos de 2018 e novembro de 2025.

4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

a) Pacientes com sinais e/ou sintomas compatíveis polineuropatia (sensitivo, motora ou sensitivo-motora) ou fenótipo de neuropatia com susceptibilidade a paralisia por pressão, e diagnóstico genético confirmado.

4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

a) Pacientes com testes genéticos negativos, ou com resultados que não possam ter uma clara evidência da mutação ser causadora da síndrome clínica.

b) Pacientes que tenham outra doença associada que possa justificar os sintomas. Condições que pode promover sintomas de déficits sensitivos ou motores de predomínio distal: medula ancorada, polineuropatia diabética, polirradiculoneuropatias inflamatórias, polineuropatia amiloidótica familiar, neuropatias tóxicas, neuropatias infecciosas, polineuropatias carências, etilismo crônico.

c) Pacientes que tenham se recusado a participar do estudo.

Os pacientes incluídos no estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexos A e B).

4.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Serão coletados no prontuário dos pacientes dados referentes a:

- Sexo;
- Idade;
- História familiar: se presente, e qual a relação de parentesco;
- História de consanguinidade;
- Idade de início dos sintomas: definido como a idade em que os pais notaram alguma anormalidade motora nos filhos, ou a idade em que os pacientes ficaram cientes de suas deficiências motoras ou sensitivas (Yoshimura *et al.*, 2019a);
- Manifestação inicial: motora, sensitivo-motora ou sensitiva;
- Simetria de sintomas;
- Padrão de predomínio distal ou proximal;
- Presença de deformidades esqueléticas (pé cavo, plano ou varo, pernas em garrafa de champagne, escoliose)
- Alteração cognitiva;
- Sintomas de nervos cranianos: déficit auditivo, visual.
- Necessidade de auxílio para andar (uso de órteses, bengala, cadeira de rodas).

Os pacientes reavaliados, e se submeteram a exame neurológico para obtenção de informações sobre marcha; avaliação de nervos cranianos; sensibilidades táteis, térmicas, dolorosas, vibratórias e proprioceptiva nos quatro membros; força muscular nos quatro membros (de acordo com a escala *Medical Research Council*); e reflexos tendinosos profundos.

As escalas para mensurar o grau de incapacidade neurológica utilizadas serão a NIS-LL (Figura 4) e CMT *neuropathy score (second version)* (Figura 5).

Figura 4: A escala NIS-LL

NIS-LL score	Muscle power grading
0	normal
1	25% weak
2	50% weak
3	75% weak
3.25	movement against gravity
3.50	movement with gravity eliminated
3.75	muscle flicker, no movement
4	paralysis

Muscle groups tested
Hip flexion
Hip extension
Knee flexion
Knee extension
Ankle dorsiflexion
Ankle plantar flexion
Toe extension
Toe flexion

Scoring methodology
0–4 points per side per muscle group; total of 64 points if paraplegic

The power of each muscle group is evaluated bilaterally [14–16].

NIS-LL score	Sensory/reflex activity grading
0	normal
1	decreased
2	absent

Sensory stimuli are applied to each side of the dorsal surface of the great toe at the terminal phalanx [14–16].

Reflexes tested	*Modalities tested*
Quadriceps	Touch pressure
Ankle	Pinprick
	Vibration (165 Hz) tuning fork
	Joint position
Scoring methodology	
0–2 points per side per reflex; total of 8 possible points if areflexic	0–2 points per side per modality; total of 16 points if lacking all sensation at the great toe
Age-adjusted scoring: decreased ankle reflexes are considered normal for patients aged 50–69 years and scored as 0 and absent reflexes for patients >70 years are considered normal and scored as 0	

For reflexes, stimuli are applied to the quadriceps and ankle tendons bilaterally [14–16].

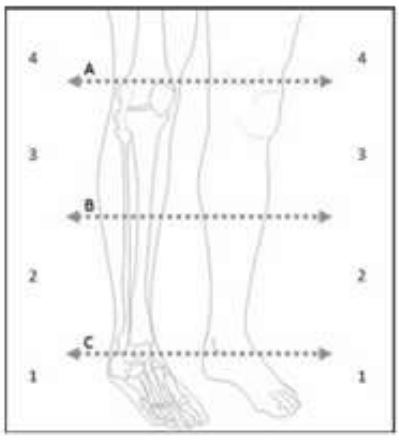
A escala avalia força muscular, reflexos e sensibilidade nos membros inferiores, atribuindo pontuação de acordo com o grau de comprometimento motor e sensitivo.

Fonte: Bril (1999).

Figura 5: Critérios de pontuação do CMT Neuropathy Score - segunda versão (CMTNSv2)

Parameter	0	1	2	3	4
Sensory symptoms*	None	Symptoms below or at ankle bones	Symptoms up to the distal half of the calf	Symptoms up to the proximal half of the calf, including knee	Symptoms above knee (above the top of the patella)
Motor symptoms (legs)†	None	Trips, catches toes, slaps feet Shoe inserts	Ankle support or stabilization (AFOs) Foot surgery‡	Walking aids (cane, walker)	Wheelchair
Motor symptoms (arms)	None	Mild difficulty with buttons	Severe difficulty or unable to do buttons	Unable to cut most foods	Proximal weakness (affect movements involving the elbow and above)
Pinprick sensibility§,¶	Normal	Decreased below or at ankle bones	Decreased up to the distal half of the calf	Decreased up to the proximal half of the calf, including knee	Decreased above knee (above the top of the patella)
Vibration‖	Normal	Reduced at great toe	Reduced at ankle	Reduced at knee (tibial tuberosity)	Absent at knee and ankle
Strength (legs)#	Normal	4+, 4, or 4− on foot dorsiflexion or plantar flexion	≤3 on foot dorsiflexion or ≤3 on foot plantar flexion	≤3 on foot dorsiflexion and ≤3 on plantar flexion	Proximal weakness
Strength (arms)#	Normal	4+, 4, or 4− on intrinsic hand muscles**	≤3 on intrinsic hand muscles**	≤5 on wrist extensors	Weak above elbow
Ulnar CMAP (median)	≥6 mV (≥4 mV)	4–5.9 mV (2.8–3.9)	2–3.9 mV (1.2–2.7)	0.1–1.9 mV (0.1–1.1)	Absent (absent)
Radial SAP amplitude, antidromic testing	≥15 μV	10–14.9 μV	5–9.9 μV	1–4.9 μV	<1 μV

AFO, ankle-foot orthoses; CMAP, compound muscle action potential; SAP, sensory action potential.
*Use the picture below to discriminate the level of the symptoms.
†Uses aid *most of the time*. The patient was prescribed to wear/use or should be wearing/using the aid in the examiner's opinion (see written instructions, Table S2).
‡See written instructions for details of eligible foot surgery.
§Abnormal if patient says it is definitely decreased compared to a normal reference point.
‖Use Rydel-Seiffer tuning fork. Definition of normal: ≥5.
¶Limb strength scores refer to MRC grade.
**Intrinsic hand muscles strength assessment: test only abductor pollicis brevis (APB) and first dorsal interosseus (FDI), then choose the stronger to give the score.



Fonte: Adaptado de Murphy e colaboradores (2011a).

4.4 ELETRONEUROMIOGRAFIA

As informações neurofisiológicas da eletroneuromiografia (ENMG) foram retiradas do banco de dados do ambulatório de doenças neuromusculares do HUPE e HUGG. Aqueles avaliados presencialmente, foram submetidos a nova ENMG.

Os pacientes avaliados presencialmente durante o período da pesquisa foram submetidos a nova eletroneuromiografia, realizada pelo próprio autor do estudo. As demais eletroneuromiografias analisadas foram executadas previamente por neurofisiologistas clínicos habilitados do Hospital Universitário Pedro Ernesto, seguindo rotina do serviço, descrita a seguir. Exames de eletroneuromiografia realizados fora dos centros participantes foram aceitos para fins de classificação neurofisiológica, entre os padrões axonal e desmielinizante. Esses exames externos não tiveram seus parâmetros incluídos nas análises quantitativas e comparativas do estudo.

Os exames de eletroneuromiografia foram realizados utilizando equipamentos Nihon Kohden (modelos MEB-2200 e MEB-2300), seguindo protocolos padronizados de condução nervosa e sensitiva.

Os estudos de neurocondução sensitiva e motora da ENMG consistem na utilização de estímulos elétricos na superfície corporal no trajeto dos nervos periféricos, e captação dos sinais através de eletrodos de superfície. A neurocondução sensitiva nos membros superiores é realizada em nervos Medianos, Radiais e Ulnares, com estímulos antidrômicos em punhos e captação em dígitos e tabaqueira anatômica (nervo radial). Em estudos realizados no HUPE, também foram utilizadas a técnica de obtenção ortodrômica, com estímulos em dígitos, e captação em punhos. Estudo da neurocondução sensitiva em membros inferiores é realizada com estímulos antidrômicos em nervos Fibulares superficiais e Surais direitos e esquerdos. Neurocondução motora em membros superiores feita através de nervos Medianos (estímulo em punho e cotovelo, captação em músculo Abdutor curto do polegar) e Ulnares (estímulo em punho, abaixo e acima do cotovelo, e captação em músculo Abdutor do dedo mínimo).

Neurocondução motora em membros inferiores através de nervos Fibulares (estímulo em distal de perna, abaixo e acima da cabeça da fíbula, captação em músculo Extensor curto dos dedos) e tibiais (estímulo em posterior a maléolo medial e fossa poplítea, e captação em músculo Abdutor do hálux).

Dados a serem analisados da neurocondução sensitiva:

- Amplitude sensitiva (pico a pico);
- Velocidade de condução sensitiva.

Dados a serem analisados da neurocondução motora:

- Latência motora distal;
- Duração motora distal;
- Amplitude motora distal;
- Velocidade de condução motora;
- Amplitude motora proximal;
- Duração motora proximal;
- Presença de bloqueio de condução;
- Presença de dispersão temporal.

Dispersão temporal proximal-distal será analisada de duas formas diferentes. A primeira, baseada no consenso da Academia Americana de Neurologia (AAN) (Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force, 1991) que define dispersão temporal como aumento de 15% da duração do potencial motor composto proximal, com redução de 20% na amplitude proximal em relação à distal. A segunda forma para avaliar presença de dispersão temporal, definida peça Associação Americana de Medicina Eletrodiagnóstica (AANEM) (Olney, 1999), define como aumento de 130% da duração do potencial motor composto proximal em relação ao distal.

Bloqueio de condução é estabelecido como redução maior que 50% da amplitude ou da área motora proximais, em relação à amplitude e áreas distais.

Tabela 1: Valores de referência do estudo da condução sensitiva

	Latência (ms)	**Amplitude(μV)**	**Velocidade de condução (m/s)**
Nervo mediano	<3,4	>15,0	>42,0
Nervo ulnar	<3.1	>10,0	>43,0
Nervo radial	<2,4	>15,0 (tabaqueira anatômica), >8,0 (dedo I)	>41,0
Nervo sural	<3,5	>6,0	>38,0
Nervo fibular superficial	<3,5	>6,0	>38,0

Tabela 2: Valores de referência do estudo da condução motora

	Latência motora distal (ms)	Amplitude (mV)	Velocidade de condução (m/s)
Nervo mediano	>4,0	>4,0	50
Nervo ulnar	>3,2	>4,0	50
Nervo fibular	>5	>2,0	40,0
Nervo tibial	>5,5	>3,5	40,0

4.5 ANÁLISE DE DADOS

Os dados analisados foram processados com o intuito de se elaborar um programa, na linguagem de programação Python, que permitirá a extração dos dados do exame de eletroneuromiografia, análise e o reconhecimento da suspeição do diagnóstico de neuropatia hereditária.

4.6 AVALIAÇÃO GENÉTICA

A avaliação genética dos pacientes foi realizada por meio de testes moleculares conduzidos em diferentes períodos do estudo, utilizando, em sua maioria, painéis multigênicos para investigação de neuropatias hereditárias. Parte dos exames foi realizada em laboratórios privados, e a testagem genética foi oferecida aos pacientes das instituições no contexto de programas de pesquisa voltados à investigação de amiloidose familiar. Parte dos testes foi oferecida gratuitamente às instituições, como ações promocionais de laboratório. Outros exames foram realizados em instituições públicas ou por meio de diferentes laboratórios privados, conforme disponibilidade e acesso dos pacientes.

Vinte e cinco pacientes foram avaliados no laboratório Mendelics, no período de fevereiro de 2020 a novembro de 2022, por meio de painel multigênico para neuropatias hereditárias. O método empregado consistiu na captura das regiões-alvo utilizando sondas específicas, seguida de sequenciamento de nova geração (NGS) com tecnologia Illumina. O alinhamento das leituras e a identificação de variantes foram realizados por protocolos próprios de bioinformática, tendo como referência a versão GRCh38 do genoma humano. Os arquivos BAM alinhados foram adicionalmente processados pelo software ExomeDepth, um pacote de análise

bioinformática em linguagem R, destinado à identificação de variações no número de cópias (CNVs). A análise médica foi orientada pelas informações clínicas que motivaram a realização do exame, e a frequência alélica das variantes foi avaliada com base no banco de dados gnomAD. O método foi desenvolvido e validado pelo próprio laboratório.

Os genes analisados nesse painel incluíram: AAAS, AARS1, ABHD12, AIFM1, AP1S1, ATL1, ATL3, ATP1A1, ATP7A, BSCL2, CADM3, CCT5, CHCHD10, COA7, COX6A1, CTDP1, DCAF8, DCTN1, DGAT2, DHH, DHTKD1, DMXL2, DNAJB2, DNM2, DNMT1, DST, DYNC1H1, EGR2, ELP1, EXOC4, FBLN5, FBXO38, FGD4, FIG4, GAN, GARS1, GBE1, GDAP1, GJB1, GNB4, GSN, HARS1, HINT1, HK1, HSPB1, HSPB3, HSPB8, IARS2, IGHMBP2, INF2, JAG1, JPH1, KARS1, KIF1A, KIF1B, KLC2, LITAF, LMNA, LRSAM1, MARS1, MCM3AP, MED25, MFN2, MME, MORC2, MPZ, MT-TV, MTMR2, MTRFR, MYH14, NAGLU, NDRG1, NEFH, NEFL, NGF, OPA1, PDK3, PDXK, PLEKHG5, PMP2, PMP22, PNKP, POLG, POLR3B, PRDM12, PRPS1, PRX, RAB7A, REEP1, RETREG1, RNF170, SBF1, SBF2, SCN10A, SCN11A, SCN9A, SCO2, SCP2, SH3TC2, SIGMAR1, SLC12A6, SLC25A46, SNAP29, SORD, SOX10, SPG11, SPTBN4, SPTLC1, SPTLC2, SURF1, TBCE, TDP1, TFG, TRIM2, TRPV4, TTR, UQCRC1, VCP, VWA1, WNK1 e YARS1.

Quinze pacientes foram avaliados entre julho de 2023 e julho de 2024 no laboratório Fleury, por meio de painel multigênico para neuropatias hereditárias. O método incluiu extração e fragmentação do DNA genômico, seguida de indexação, captura com kit específico e enriquecimento das regiões de interesse. O sequenciamento de nova geração foi realizado em plataforma Illumina. O alinhamento e a detecção de variantes tiveram como referência a versão GRCh37 do genoma humano, utilizando pipeline germinativo customizado (versão 3.10). A interpretação das variantes foi realizada considerando o quadro clínico do paciente e seguindo o protocolo de classificação de variantes do Colégio Americano de Genética Médica (ACMG).

O painel contemplou 98 genes: AARS1, AIFM1, APOA1, ASAH1, ATL1, ATL3, ATP1A1, ATP7A, BAG3, BICD2, BSCL2, CHCHD10, COX6A1, CYP27A1, CYP7B1, DCTN1, DHTKD1, DNAJB2, DNM2, DNMT1, DRP2, DST, DYNC1H1, EGR2, ELP1, EXOSC9, FBLN5, FBXO38, FGD4, FIG4, GAN, GARS1, GDAP1, GJB1, GLA, GNB4, GSN, HARS1, HEXA, HINT1, HMBS, HSPB1, HSPB8, IGHMBP2, INF2, KIF1A, KIF5A, LITAF, LMNA, LRSAM1, MARS1, MCM3AP, MED25, MFN2, MME, MORC2,

MPZ, MTMR2, NDRG1, NEFH, NGF, NTRK1, PDK3, PLEKHG5, PMP2, PMP22, POLG, POLG2, PRPS1, PRX, RAB7A, REEP1, RETREG1, SBF1, SBF2, SCN11A, SCN9A, SEPT9, SH3TC2, SIGMAR1, SLC12A6, SLC25A46, SLC52A2, SLC52A3, SLC5A7, SPG11, SPTLC1, SPTLC2, SURF1, TFG, TRIM2, TRPV4, TTR, UBA1, VAPB, VRK1, WNK1 e YARS1.

Cinco pacientes foram submetidos à análise genética no laboratório Invitae, entre abril de 2020 e julho de 2021, por meio de painel multigênico utilizando metodologia de sequenciamento de nova geração (NGS), com abordagem semelhante à descrita para os demais painéis multigênicos.

Seis pacientes realizaram testes genéticos na Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, entre 2014 e 2022. A investigação de alterações no gene PMP22 foi realizada por meio da técnica de MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification), utilizando o kit P405-A1 (MRC-Holland), com análise no sistema ABI 3130 XL e interpretação no software GeneMapper versão 4.0 (Applied Biosystems). Para a pesquisa de mutações no gene GJB1, foi empregada inicialmente a técnica de cromatografia líquida desnaturante de alta performance (dHPLC), seguida de sequenciamento direto do fragmento alterado no sistema ABI 310XL (Applied Biosystems). A análise foi realizada com os softwares Sequencing Analysis (v5.2) e SeqScape (v2.5), com consulta ao banco de dados CMT Mutations Database (http://www.molgen.ua.ac.be/cmtmutations).

Quatro pacientes obtiveram diagnóstico molecular em diferentes laboratórios privados, por meio da quantificação do gene PMP22 utilizando a técnica de MLPA.
Um paciente teve o diagnóstico molecular estabelecido através do Projeto Genoma da Universidade de São Paulo.

5 **ASPECTOS ÉTICOS**

A proposta de trabalho foi submetida à comissão de ética em pesquisa associada ao HUPE/UERJ e ao HUGG/UNIRIO, e recebeu parecer favorável para a sua realização. Os números CAE são: 82500424.6.0000.5259 (HUPE/UNIRIO) e 82500424.6.3001.5258 (HUGG/UNIRIO). Os números dos pareceres são 7.079.101(HUPE/UNIRIO) e 7.351.577 (HUGG/UNIRIO).

6 **RESULTADOS**

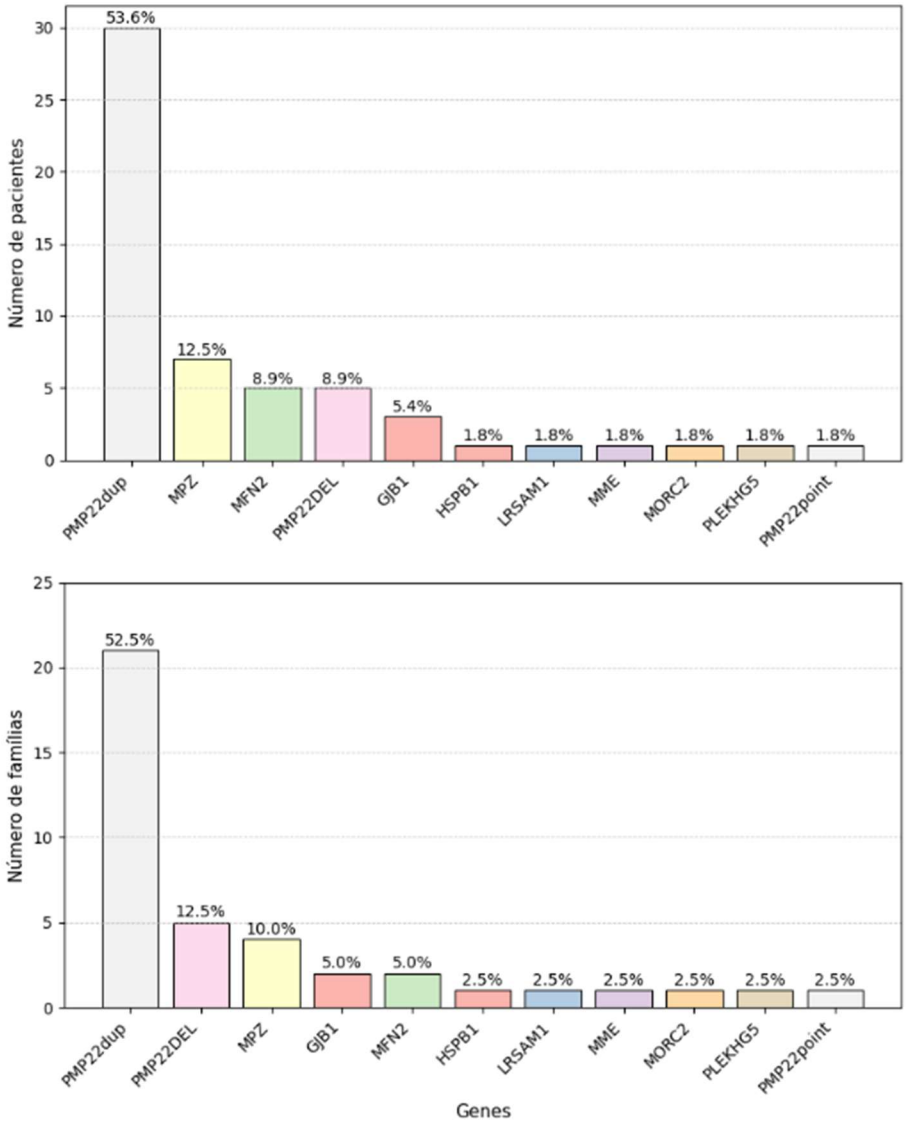
Foram analisados dados de atendimentos médicos realizados entre novembro de 2018 e julho de 2025. Total de 72 pacientes testados geneticamente de 54 famílias, 33 do sexo masculino e 39 do sexo feminino. Cinquenta e seis (56) tiveram o diagnóstico etiológico da mutação genética, 22 do sexo masculino e 34 do sexo feminino, de quarenta (40) famílias não relacionadas. Nove (9) testaram negativo para o painel NGS, enquanto 5 famílias tiveram teste genético positivo, mas não foi possível estabelecer uma correlação evidente entre genótipo-fenótipo.

Dentre essas 5 famílias, três (3) pacientes da mesma família (1 sintomático e 2 descendentes assintomáticos até então) são portadores de mutação no gene BAG3, dois (2) pacientes não relacionados têm mutações em heterozigose no gene MME, um (1) possui mutação em heterozigose no gene HINT1, e um (1) possui duas mutações de significado incerto nos genes HARS1 e COX6A1. Os casos serão relatados abaixo.

6.1 GENÉTICA

Considerando os casos-índex, a mutação genética mais frequente foi a duplicação do gene PMP22 (21, 52.5%), seguida por deleção do PMP22 (5, 12.5%), MPZ (4, 10%), MFN2 (2, 5%), GJB1 (2, 5%), MME (1, 2.5%), PMP22point (1, 2.5%), MORC2 (1, 2.5%), PLEKHG5 (1, 2.5%), LRSAM1 (1, 2.5%), HSPB1 (1, 2.5%) (Figura 6).

Figura 6: Distribuição da frequência dos genes afetados por pacientes e por famílias



Fonte: elaboração própria.

Foram identificados 9 diferentes genes e 15 diferentes variantes causadores da neuropatia.

A tabela a seguir sumariza os achados genéticos.

Tabela 3: Variantes genéticas encontradas e classificação patogênica

Gene /	n	%	variante / (n)	Classificação ACMG*
PMP22	21	52,5	Duplicação (CNV) / (21)	Patogênica
PMP22	5	12,5	Deleção (CNV) / (5)	Patogênica
MPZ	4	10,0	p.Arg98His (2) p.Ser78Leu (1) p.(Ser44Cys) (1)	Patogênica Patogênica Provavelmente patogênica
MFN2	2	5,0	p.Thr105Met (1) p.Arg280His (1)	Patogênica Patogênica
GJB1	2	5,0	p.Phe235Cys (1) p.Val95Met (1)	patogênica Provavelmente patogênica
MORC2	1	2,5	p.Arg252Trp	patogênica
PMP22point	1	2,5	c.178+2T>C	Provavelmente patogênica
PLEKHG5	1	2,5	p.(Arg20Gln), homozigose	VUS
MME	1	2,5	p.Pro156Leufs*14, homozigose	Patogênica
LRSAM1	1	2,5	p.Gln698_Gln701del	Patogênica
HSPB1	1	2,5	p.Pro39Leu	Patogênica

* *Classificação ACMG segundo critérios do American College of Medical Genetics and Genomics.*

Tabela 4: Variantes genéticas encontrados com relação patogênica incerta

Gene /	n	variante / (n)	Classificação ACMG*
BAG3	1	Glu239Glyfs*16, heterozigose	Provavelmente patogênica
HARS1 **COX1**	1	Gly276Val, heterozigose Arg17His, heterozigose	VUS VUS
HINT1	1	Ile5Aspfs*30 heterozigose	VUS
MME	2	p.Arg68* heterozigose p.Trp182* heterozigose	Provavelmente patogênica Provavelmente patogênica

* *Classificação ACMG segundo critérios do American College of Medical Genetics and Genomics.*

6.2 ACHADOS CLÍNICOS

Foram obtidos dados de 56 pacientes entre 11 e 82 anos, 34 mulheres e 22 homens. A idade de início dos sintomas, em média, de toda a amostra, foi de 23.4 anos, variando desde a instalação no primeiro ano de vida, até o início aos 70 anos. História familiar foi positiva em 78%. Fruto de casamento consanguíneo foi registrado em 2 indivíduos (3.5 %), e estão relacionados a mutação de herança autonômica recessiva (MME, PLEKGH5). Outros dois pacientes que têm história de consanguinidade tiveram resultados negativos para o painel NGS.

O sintoma inicial observado como mais comum foi a perda de força e/ou atrofia muscular em 34 pacientes (60.7%), em 13 (23.2%) os sintomas iniciais incluíam sintomas sensitivos associado aos déficits de força (sensitivo-motor), e em 5 pacientes

(7.1%) os sintomas iniciais eram apenas sensitivos (hipoestesia, parestesia ou dor neuropática), em 1 paciente o sintoma sensitivo inicial incluía ataxia sensitiva.

Padrão de predomínio distal nos membros inferiores foi observado em 46 pacientes (82.1%), sendo 4 (7.4%) assintomáticos. Em 6 indivíduos (10.4%) os sintomas não apresentaram o padrão comprimento dependente, os seis eram portadores do fenótipo de neuropatia com suscetibilidade a paralisia por pressão (5 com deleção no PMP22 e 1 com mutação pontual no PMP22).

Deformidade em pés (pé cavo ou plano) estava presente em 42 (75 %) dos casos.

Dor neuropática está presente em 34 pacientes (60.7%), geralmente se manifestando no decorrer do curso da doença, e não como manifestação inicial.

Na avaliação dos reflexos tendinosos profundos, notou-se reflexos globalmente abolidos ou reduzidos em 36 dos pacientes (64.2%). Reflexos aquileus reduzidos ou abolidos foi verificado em 52 (92.8 %) dos avaliados.

A necessidade do uso de órtese para auxílio de pé caído ocorreu em 18 de 56 pacientes (32%), 9 (16%) contam com ajuda de bengala ou andador, e 3 (4.3%) precisam do auxílio de cadeira de rodas. A tabela a seguir sumariza os achados clínicos.

Tabela 5: Principais características clínicas observada na coorte

Característica clínicas	
homem/mulher	22/33 (39.3%/58.9%)
História familiar	78.6% (44/56)
Idade de início	23.4 (18.5; 0.0–70.0)
Sintoma inicial	motor 60.7% (34/56); sensitivo-motor 23.2% (13/56); sensitivo 7.1% (4/56); assintomático 7.1% (4/56)
Deformidade em pé	75% (42/56)
Dor neuropática	60.7% (34/56)
Órteses para pé caído	32.1% (18/56)
Necessidade de andador ou bengala	16.1% (9/56)
Necessidade do uso de cadeira de rodas	5.4% (3/56)

CMTNSv2 e NIS-LL foram utilizados na avaliação de incapacidade funcional de 30 pacientes. CMTNSv2 variou de escore 3 (portadores de mutação genética, mas assintomático), até 36 (incapacidade grave), com mediana de 12 (incapacidade moderada), a maior parte dos pacientes avaliados situaram-se entre as faixas leve e moderada de acometimento. NIS-LL variou de 8 até 76, com mediana de 34.

A tabela a seguir sintetiza os escores de incapacidade funcional, por tipo de gene mutado.

Tabela 6: Escores de incapacidade funcional, separados por gene acometido

	Gene	n	CMTNSv2	NIS-LL
0	PMP22dup	18	13.4 (7.3; 4.0–31.0)	35.3 (21.4; 8.0–76.0)
1	MPZ	4	8 (4.5; 3.0–14.0)	22.5 (16.8; 6.0–45.0)
2	PMP22DEL	3	8.7 (4.2; 4.0–12.0)	13.8 (3.6; 10.0–17.2)
3	GJB1	2	24.5 (16.3; 13.0–36.0)	51.0 (19.8; 37.0–65.0)
4	MFN2	2	15.0 (9.9; 8.0–22.0)	39.0 (38.2; 12.0–66.0)
5	LRSAM1	1	12.0	32
6	PLEKHG5	1	13.0	50.5
7	Total	30	13.3 (7.6; 4.0–36.0)	34.1 (20.7; 8.0–76.0)

Legenda: CMTNSv2: 0-10 (leve), 11-20 (moderado), >20 (grave), média (desvio padrão; mínimo-máximo); nan = não se aplica.

6.3 NEUROFISIOLOGIA

Dos 56 pacientes da amostra, estão disponíveis dados de 48 eletroneuromiografias, há ainda o relato parcial dos 8 pacientes restantes, sobre o caráter da neuropatia (axonal ou desmielinizante). Trinta e um exames foram feitos pelo autor do trabalho, dezessete por neurofisiologistas clínicos do Hospital Universitário Pedro Ernesto.

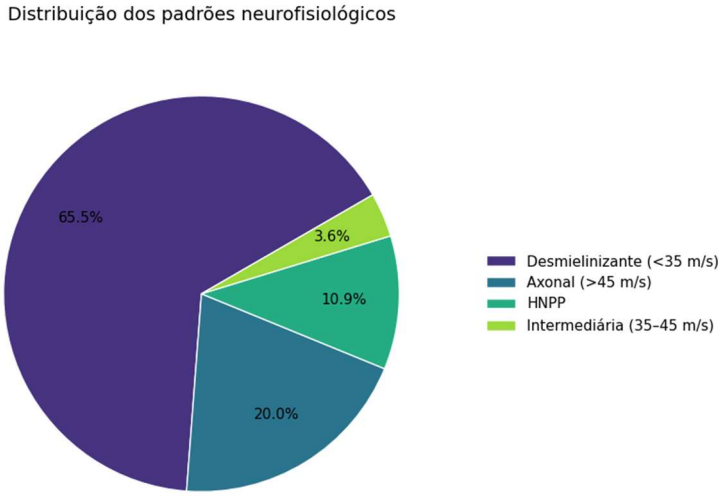
Trinta e seis pacientes (65.4%) foram classificados como portadores de neuropatia desmielinizante, com velocidade de condução motora (VCM) de nervo Mediano e/ou Ulnar em antebraço menor do que 35 m/s; onze (20 %) com neuropatia axonal, VCM maior do que 45 m/s; e 2 (3.6%) com neuropatia com velocidade de condução motora intermediária, entre 35 e 45 m/s. Em uma paciente, todos os nervos avaliados eram inexcitáveis, apesar de relatos anteriores apontarem para natureza desmielinizante da neuropatia.

Dentre as neuropatias classificadas como desmielinizantes encontramos mutações nos genes PMP22, MPZ e GJB1. Neuropatia axonais são representadas pelos genes MFN2, MPZ, MORC2, MME, LRSAM1, HSPB1. As neuropatias intermediárias foram vistas em mutações nos genes GJB1 e PLEKHG5.

Seis pacientes apresentavam o fenótipo de HNPP (10.9%). Cinco desses pacientes (todos portadores de deleção no gene PMP22) apresentavam velocidade de condução motora normal, maior do que 45 m/s; e o paciente com mutação pontual

no gene PMP22 e fenótipo HNPP apresentava redução moderada das velocidades de condução motora em antebraços (37 a 41 m/s em nervos medianos). A figura 7 mostra os diferentes padrões neurofisiológicos encontrados.

Figura 7: Distribuição dos padrões neurofisiológicos na coorte



Fonte: elaboração própria.

A análise da duração do CMAP distal em nervos Medianos e Ulnares demonstrou valores maiores para as neuropatias classificadas como desmielinizantes, com valor médio 8,24 ± 2,08 ms (mediana 8,30 ms; mínimo 3,45 ms; máximo 17,90 ms; *n* = 109). Os pacientes com padrão intermediário apresentaram média de 6,37 ± 1,01 ms, enquanto aqueles com padrão axonal apresentaram valores mais baixos, com média de 5,38 ± 0,71 ms (mínimo 3,27 ms; máximo 6,81 ms). Quando analisados pela mutação genética, os maiores valores médios foram observados no grupo PMP22dup, com média de 8,64 ± 2,03 ms (mediana 8,57 ms; mínimo 3,45 ms; máximo 17,90 ms; *n* = 90). Os demais grupos apresentaram valores médios inferiores, GJB1 (7,10 ± 0,69 ms), PLEKHG5 (6,23 ± 0,21 ms), MPZ (5,92 ± 1,01 ms) e PMP22point (5,98 ± 0,79 ms). Valores mais baixos foram observados nas neuropatias axonais MORC2 (4,50 ± 0,55 ms) e HSPB1 (5,40 ± 0,44 ms).

Bloqueio de condução, definido como queda maior de 50% de amplitude motora proximal em relação a proximal foi observado em 4 pacientes, 4 (2.5%) dos 160 nervos avaliados nos membros superiores, e podem estar relacionados a estímulo elétrico proximal insuficiente para obtenção das respostas supramáximas. Esse achado foi

encontrado em 3 pacientes portadores de duplicação no gene PMP22, e 1 com mutação pontual no gene PMP22.

Dispersão temporal, aumento superior a 130% da duração proximal em relação a duração distal, foi observado em 3 pacientes, 9 dos 160 nervos (5.62%) avaliados nos membros superiores; um paciente é portador de mutação no gene GJB1 e dois são de portadores de mutação no gene MPZ.

Foram registradas as intensidades de carga elétrica necessárias para a obtenção de potenciais de ação motores compostos supramáximos, com estimulação nos punhos. Observou-se que as neuropatias de padrão desmielinizante apresentaram necessidade significativamente maior de intensidade de estímulo, quando comparadas às formas axonais. As formas intermediárias exibiram valores intermediários entre os padrões axonal e desmielinizante, enquanto os casos classificados como HNPP apresentaram valores próximos aos observados nas neuropatias axonais.

Tabela 7: Carga elétrica do estímulo supramáximo em punhos, em nervos medianos e ulnares

Classe neurofisiológica	**n**	**Carga do estímulo mA**
Axonal	30	17.9 (5.8, 6.8 - 32)
Desmielinizante	106	50.4 (20.8, 0.8 - 100)
HNPP	20	24.7 (6, 13.2 - 100)
Intermediaria	8	40.2 (5.6, 33.4 - 49)

Legenda: Média (desvio-padrão, mínimo-máximo).

Tabela 8: Resumo dos achados da neurocondução motora, por tipo de gene acometido

Gene	Mediano	Ulnar	Tibial	Bloqueio de condução[1]	Dispersão temporal[1]
PMP22dup	A: 3.64 (0.00-9.70, n=25) LD: 9.60 (4.73-12.40, n=25) VCM: 20.49 (11.75-26.20, n=25) DD: 8.82 (5.43-13.60, n=24)	A: 4.07 (0.23-10.88, n=24) LD: 7.46 (4.80-12.35, n=25) VCM: 20.34 (12.30-26.95, n=25) DD: 8.61 (5.90-14.38, n=24)	A: 0.65 (0.00-4.98, n=22) VCM: 25.78 (15.5-32.2, n=3)	3/26	0/26
PMP22del	A: 7.14 (3.76-11.5, n=5) LD: 5.99(4.86-6.99, n=5) VCM: 46.3 (42.6-50.5, n=5) DD: 5.79 (4.85-6.57, n=4)	A: 8.02 (4.5-9.3, n=5) LD: 3.82 (3.06-4.88, n=5) VCM: 49.84 (46.40-52.90, n=5) DD: 5.91 (5.21-6.99, n=4)	A: 4.85 (0.73-10.95, n=5) VCM: 32.20 (32.20-32.20, n=1)	0/5	0/5
PMP22point	A: 10.45 (10.45-10.45, n=1) LD: 6.64 (6.64-6.64, n=1) VCM: 39.50 (39.50-39.50, n=1) DD: 6.33 (6.33-6.33, n=1)	A: 6.26 (6.26-6.26, n=1) LD: 5.10 (5.10-5.10, n=1) VCM: 37.90 (37.90-37.90, n=1) DD: 5.62 (5.62-5.62, n=1)	A: 3.82 (3.82-3.82, n=1) VCM: 34.9 (n=1)	1/1	0/1
MPZ	A: 6.60 (1.47-13.13, n=6) LD: 6.16 (3.46-8.75, n=6) VCM: 30.82 (16.65-51.95, n=6) Dur dist: 6.04 (5.12-6.75, n=6)	A: 5.83 (0.96-10.98, n=6) LD: 4.84 (2.94-6.25, n=6) VCM: 32.60 (19.95-54.25, n=6) DD: 6.04 (5.18-6.90, n=6)	A: 1.69 (0.16-4.55, n=6) VCM: 26.43 (13.00-38.50, n=6)	0/6	2/6
MFN2	A: 5.59 (4.32-6.30, n=3) LD: 4.26 (4.16-4.32, n=3) VCM: 53.98 (52.65-54.73, n=3) DD: 5.43 (4.83-6.22, n=3)	A: 5.17 (2.17-9.57, n=3) LD: 2.89 (2.35-3.39, n=3) VCM: 56.20 (44.50-63.64, n=3) DD: 5.61 (3.27-7.70, n=3)	A: 3.19 (0.00-6.39, n=2)	0/3	0/3
GJB1	A: 1.97 (0.00-3.94, n=2) LD: 5.01 (n=1) VCM: 35.65 (n=1) DD: 6.84 (n=1)	A: 1.80 (0.00-3.60, n=2) LD: 3.99 (n=1) VCM: 32.72 (n=1) DD: 7.37 (n=1)	A: 0.00 (0.00-0.00, n=2)	0/2	1/2
PLEKHG5	A: 8.23 (n=1) LD: 4.91 (n=1) VCM: 37.70 (n=1) DD: 6.31 (n=1)	A: 5.98 (n=1) LD: 3.63 (n=1) VCM: 39.00 (n=1) DD: 6.15 (n=1)	A: 0.00 (n=1)	0/1	0/1
MME	A: 1.25 (n=1) LD: 4.53 (n=1) VCM: 45.60 (n=1) DD: 5.10 (n=1)	A: 2.05 (n=1) LD: 3.45 (n=1) VCM: 46.25 (n=1) DD: 5.98 (n=1)	A: 0.00 (n=1)	0/1	0/1

Gene	Mediano	Ulnar	Tibial	Bloqueio de condução[1]	Dispersão temporal[1]
MORC2	A: 2.85 (n=1) LD: 3.75 (n=1) VCM: 54.30 (n=1) DD: 4.75 (n=1)	A: 4.15 (n=1) LD: 2.25 (n=1) VCM: 61.10 (n=1) DD: 4.25 (n=1)	A: 3.55 (n=1)	0/1	0/1
LRSAM1	A: 9.37 (n=1) LD: 4.54 (n=1) VCM: 51.47 (n=1) DD: 5.90 (n=1)	A: 8.97 (n=1) LD: 3.54 (n=1) VCM: 53.90 (n=1) DD: 5.83 (n=1)	A: 0.40 (n=1)	0/1	0/1
HSPB1	A: 6.27 (n=1) LD: 3.60 (n=1) VCM: 47.18 (n=1) DD: 5.76 (n=1)	A: 8.44 (n=1) LD: 2.97 (n=1) VCM: 49.72 (n=1) DD: 5.04 (n=1)	A: 0.22 (n=1) VCM: 37.09 (37.09-37.09, n=1)	0/1	0/1

Legenda: Média (mínimo-máximo, n). A= amplitude distal, LD= latência distal, VCM: velocidade de condução motora, DD: duração de CMAP distal. 1: número de pacientes com bloqueio de condução ou dispersão temporal/total de pacientes por gene afetado.

6.4 TEMPO PARA O DIAGNÓSTICO

Definido como o tempo decorrido do início da manifestação dos sintomas da neuropatia até a data da confirmação da mutação genética, o tempo médio para o diagnóstico da amostra (n=51) estudada foi de 23.7 anos, mínimo de 2.4 anos e máximo de 59.7 anos.

A análise do tempo para diagnóstico entre as diferentes classes (desmielinizante, axonal, intermediária ou HNPP) não demonstrou diferenças significativas entre elas. Para as neuropatias desmielinizantes o tempo médio para o diagnóstico foi de 25.7 anos (mínimo de 2.5, e máximo de 59.7 anos), 17.5 anos para neuropatias axonais (mínimo de 2.4 e máximo de 28.9 anos), 23.4 anos para fenótipo de HNPP (mínimo de 7 e máximo de 42 anos), e 15.1 anos para neuropatias intermediárias (mínimo de 2.5 e máximo de 27.8 anos).

6.5 RESULTADOS POR MUTAÇÃO

6.5.1 **Duplicação do gene PMP22**

A mutação mais frequentemente observada foi a duplicação do gene PMP22, responsável por 52.5% (21/40) dos casos-índex, totalizando 30 pacientes. História familiar positiva foi encontrada em 83.3% (25/30).

A idade de manifestação dos sintomas variou de 0 a 64 anos, com média de 22.5 anos e mediana de 14 anos. Três pacientes se declararam assintomáticas, com diagnóstico feito a partir da confirmação de familiares, e negavam sintomas ou limitações relacionados a falta de força ou sensibilidade distais, ou mesmo entorses, quedas, e dificuldades em práticas esportivas. Os pacientes assintomáticos foram avaliados com idade de 15, 19 e 25 anos. Apesar de assintomáticos, esses pacientes apresentavam reflexos tendinosos abolidos, redução de sensibilidade vibratória em hálux e CMTNSv2 de 6, 9, 4, respectivamente. Não foi observado pés cavos nos pacientes assintomáticos. A neurofisiologia, nesses pacientes, demonstrou velocidades de condução motoras reduzidas nos membros superiores (20-26 m/s) potenciais de ação sensitivos abolidos.

O sintoma inicial foi relacionado a dificuldade motora em 96.2% (26/27), associado a sintomas sensitivos em 25.9% (7/27), enquanto em 3,7% (1/27) o sintoma inicial percebido pelo paciente foi sensitivo (hipoestesia em pés). Sintomas de predomínio distal, em um padrão comprimento-dependente foi observado em 100% (27/27) dos pacientes sintomáticos, pé cavo em 86.6% (26/30). Relatavam sintomas simétricos 88% (24/27). Reflexo Aquileu reduzido ou abolido foi notado em 93,3% (28/30), em dois (7.6%) pacientes os reflexos eram normais, inclusive em aquileus. Dor neuropática em 66.7% (20/30), geralmente desenvolvida no decorrer da doença, e não como manifestação inicial.

Escores de incapacidade funcional (CMTNSv2 e NIS-LL) foram disponíveis em 17 pacientes. CMTNSv2 mostrou variação de 4 (leve) a 31 (grave), média de 13.4 e mediana de 12. NIS-LL variou de 8 a 76, média de 34.8 e mediana de 36.

A necessidade do uso de órtese para tratamento de pé caído foi observada em 33.3% (10/30), auxílio de bengala para deambulação em 10% (3/30), e uma paciente (3.3%) estava restrita à cadeira de rodas.

Em relação aos achados da neurofisiologia, todos os pacientes apresentavam polineuropatia nas faixas desmielinizantes, com velocidades de condução motora em membros superiores, no segmento do antebraço, com média de 20.3 m/s, mínima de 10.8 m/s e máxima de 28.2 m/s, com desvio padrão de 4.3. Neurocondução sensitiva em membros inferiores revelou potenciais abolidos de nervos Surais em 94% (16/17) dos casos, incluindo em uma paciente assintomática.

6.5.2 **MPZ**

Mutações no gene MPZ foram encontradas em 6 pacientes, 4 casos-índex. Quatro pacientes foram classificados neurofisiologicamente como CMT1B (desmielinizante) e 2 (da mesma família) como CMT2I (axonal).

O caso-index da família portadora da variante Ser78Leu foi referido ao serviço de neuromuscular do HUPE, com o possível diagnóstico de polirradiculoneuropatia inflamatória desmielinizante crônica. Tratava-se de mulher de 54 anos, que iniciara aos 49 de idade, sintomas de dificuldade na deambulação, caracterizado por desequilíbrio, acompanhado de dor neuropática em pés. Ao exame notavam-se pés cavos, ataxia sensitiva, marcha com necessidade de auxílio de bengala, reflexos

abolidos em membros inferiores, força grau 4 em segmentos distais dos membros superiores, pior em dorsiflexão dos pés. Relatava atraso para andar, só sendo capaz aos 3 anos de idade. Não havia história familiar, até então, de neuropatia. A neurocondução revelou nervos inexcitáveis em membros inferiores, e amplitudes motoras significativamente reduzidas em nervos Medianos e Ulnares, assimétrico, com velocidades de condução motora significativamente reduzidas (13 m/s a 26 m/s). Dispersão temporal aos estímulos proximais e perda da morfologia habitual dos potenciais de ação motores compostos foram notados. O exame do líquor demonstrou dissociação proteína-citológica, com 72 mg/dl de proteínas. A partir desses achados, aventou-se a possibilidade de CIDP, e iniciou pulsoterapia com metilprednisolona, sem resposta terapêutica. Submetida a avaliação genética, foi identificada a mutação no gene MPZ, variante p.Ser78Leu ENST00000533357 em heterozigose. A paciente tem dois filhos portadores da mesma mutação. Disponíveis dados do filho de 27 anos, que notou dificuldade nos esportes desde a infância, com muitas quedas. Pés cavos, marcha atípica, arreflexia e paresia leve de dorsiflexão dos pés foram vistos no exame neurológico. A eletroneuromiografia revelou padrão desmielinizante, com velocidades de condução em membros superiores variando de 20-28 m/s.

Foi identificada a variante p.Arg98His ENST00000533357 em heterozigose em dois indivíduos não relacionados, um do sexo masculino e uma do sexo feminino. A variante foi classificada como patogênica. O caso do paciente masculino iniciou sintomas aos 4 anos de idade, com pé torto, sendo prescrito botas ortopédicas. Não desempenhava bem atividades como corridas e esportes na infância, na adolescência notou atrofia nos pés e pernas, assimétrica. Havia história familiar positiva em mãe, com sintomas mais leves. Atualmente, aos 40 anos, necessita do auxílio de órteses para tratamento de pé caído, apresenta grau de incapacidade moderada, pontuando 14 no CMTNSv2 e 45 na NIS-LL. A eletromiografia mostrou demonstrou velocidades de condução motora na faixa desmielinizante (19 a 22 m/s) em membros superiores, e neurocondução sensitiva e motora com respostas abolidas em membros inferiores.

Outra paciente portadora da mesma mutação p.Arg98His procurou atendimento médico aos 38 anos de idade devido a parestesias em mãos, em que se suspeitava Síndrome do Túnel do Carpo. Apesar de negar maiores limitações funcionais, dizia que notara por volta dos 15 anos de idade, grande dificuldade em se engajar em brincadeiras que exigissem corrida ou em práticas esportivas, se dizendo mais lenta e propensa a quedas. Havia uma possível história familiar para neuropatia

hereditária, mãe com atrofia em extremidades dos membros inferiores, sem perda funcional, e prima com atrofia nas pernas e dificuldades na deambulação. Ao exame, apresentava pé cavo, força discretamente reduzida em dorsiflexão de pés (grau 4 +), e diminuição de sensibilidade vibratória em hálux. CMTES de 4, CMTNSv2 de 8, e NIS-LL de 12, caracterizando um grau leve de comprometimento. Neurofisiologia mostrou velocidades de condução motora reduzidas, 22 a 27 m/s.

A variante NM_000530.8: c.131C>G: p. (Ser44Cys), classificada como provavelmente patogênica, foi identificada em paciente do sexo feminino que iniciou aos 52 anos, sintomas de parestesias em pés e sensação de desequilíbrio. Avaliação aos 71 anos, demonstrou arreflexia em membros inferiores, diminuição da sensibilidade vibratória, tátil e dolorosa em pés até terço distal de pernas e redução discreta da força para dorsiflexão de pés (grau 4 +). A marcha era atípica e não se notavam pés cavos. CMTNSv2 de 7 e NIS-LL de 14 caracterizavam grau de incapacidade leve. A neurofisiologia demonstrou padrão axonal, com velocidades de condução em membros superiores na faixa de 49 a 55 m/s, com diminuição de amplitudes sensitivas e motoras nos membros inferiores. A paciente tem uma família de 54 anos, portadora da variante, que iniciou aos 50 anos, sintomas de parestesias distais em pés, incapacidade funcional leve (CMTNSv2 de 3), e eletroneuromiografia normal, exceto por prolongamento discreto de ondas F em nervos Tibiais.

Considerando os pacientes com dados disponíveis e portador de qualquer variante na mutação do gene MPZ, temos história familiar positiva em 100% (6/6), idade média de início dos sintomas de 24.1 (mínimo de 4 e máximo de 52 anos). Sintoma inicial relacionado a queixas motoras em 83% (5/6), associado a sintomas sensitivos em 16.7% (1/6) e sintomas apenas sensitivos em 16.7% (5/6). Deformidade em pés foi observada em 83% (5/6), sintomas simétricos em 83% (5/6), reflexo aquileus abolidos ou reduzidos em 100%, dor neuropática em 66.7% (4/6), necessidade do uso de órtese para pé caído em 13.7% (1/6) e necessidade de auxílio de bengala em 13.7% (1/6).

A neurofisiologia demonstrou duas variantes desmielinizantes, e uma variante em paciente com início tardio com neuropatia axonal. As neuropatias desmielinizantes se relacionaram a início dos sintomas em idade mais precoce, que podem se manifestar como uma dificuldade em realizar atividades esportivas na infância e adolescência. O caso índex da variante Ser78Leu notou os sintomas aos 49 anos, mas já apresentava sinais de cronicidade como pés cavos e atrofia de perna.

6.5.3 **MFN2**

Cinco pacientes de duas famílias foram diagnosticados como portadores de CMT devido à mutação no gene da mitofusina 2. A variante c.839G>A (p.Arg280His) em heterozigose, classificada como patogênica pela ACMG. Outra variante p.Thr105Met ENST00000235329 em heterozigose foi também classificada como patogênica pela ACMG.

O caso-índex portador da variante Arg280His corresponde a uma mulher que iniciou sintomas por volta de 7 anos, quando notou que não conseguia acompanhar as crianças da mesma idade em brincadeiras que envolvessem corrida, com muitas quedas e tropeços. Quadro de lenta evolução, iniciou sintomas sensitivos e dor neuropática em extremidades dos membros inferiores na adolescência. O desenvolvimento psicomotor foi adequado, andou no tempo certo, cognição normal. Mãe com pé cavo e sintomas neuropáticos leves, e tio materno (primo da mãe) com pé cavo e atrofia dos membros inferiores foram diagnosticados a partir da investigação do caso-índex. Aos 40 anos de idade a paciente-índex apresenta marcha escarvante, instável, andando somente com auxílio de bengala ou de terceiros. É incapaz de permanecer na ponta de pés ou calcanhares. Os pés são cavos e há significativa atrofia distal das pernas, com deformidade em ‘perna em garrafa de champanhe invertida’, há discreta atrofia de interósseos de mãos. A força muscular é gravemente reduzida em segmentos distais dos membros inferiores (grau 0 para dorsiflexão e grau 1 para flexão plantar de pés), força reduzida em segmentos proximais dos membros inferiores (grau 4 para extensão de pernas e grau 4+ para flexão de coxas); em membros superiores a força é reduzida na abdução dos dedos e abdução do polegar (grau 4). Arreflexia generalizada, e déficits sensitivos para todas as modalidades em pés – sensibilidade tátil, dolorosa, vibratória e de posicionamento segmentar. CMTNSv2 de 22 e NIS-LL de 66, configurando um grau de incapacidade grave. A neurofisiologia demonstrou respostas sensitivas e motoras abolidas em membros inferiores, neurocondução sensitiva abolida em membros superiores e neurocondução motora demonstrando amplitudes discretamente reduzidas, com velocidade de condução motora normal (54 – 60 m/s).

A mãe da paciente-índex é portadora da mesma variante no gene MFN2, foi diagnosticada a partir da filha, e apresenta sintomas mais leves. Na história, ela diz ter notado aos 48 anos de idade, tropeços, maior chance de quedas, associado a

parestesias e dor neuropática em pés. Na avaliação aos 58 anos de idade, notavam-se pés discretamente cavos, marcha atípica, sendo capaz de andar na ponta de pés e calcanhares, reflexos normativos em membros superiores e patelares, com aquileus reduzidos. Paresia leve na dorsiflexão de pés (grau 4+) e déficits sensitivos tátil, dor e vibração em pés. Grau de incapacidade leve, com CMTNSv2 de 8 e NIS-LL de 12. A neurofisiologia demonstrou respostas sensitivas de amplitudes reduzidas em nervos Surais, velocidade de condução motora normal em membros superiores. O tio materno da paciente índex, portador da mesma mutação, iniciou os sintomas aos 26 anos, com entorses de tornozelo, dificuldade na deambulação e atrofia distal dos membros inferiores e mãos.

A outra família é portadora da variante p.Thr105Met ENST00000235329 em heterozigose. O caso índex iniciou sintomas na infância, notou aos 14 anos “pouco desenvolvimento nas pernas”, com atrofia nas extremidades dos membros inferiores, dificuldade na deambulação e muitas quedas. Aos 42 anos, necessita de auxílio de bengala e órtese para os pés, apresenta deformidade de pé equino e cavo, tem os reflexos tendinosos profundos normais, com aumento de área reflexora. Apesar de não haver sintomas sensitivos, nota-se redução da sensibilidade tátil, térmica e vibratória em pés. A força é grau 2 em dorsiflexão dos pés, grau 4- proximal dos membros inferiores, e grau 4 em mãos. A neurofisiologia demonstrou respostas sensitivas e motoras abolidas nos membros inferiores. Potenciais sensitivos muito reduzidos ou ausentes nos membros superiores. Em relação a condução motora nos membros superiores notou-se maior acometimento em nervos Ulnares, com redução de amplitudes e moderada redução da velocidade de condução (39-42 m/s). Neurocondução motora foi normal nos nervos Medianos. Ressonância do crânio sem anormalidades. O filho desse paciente, iniciou sintomas aos 6 anos, com dificuldade para andar e muitas quedas. Aos 16 anos, necessita do auxílio de órteses para os pés.

Considerando todas as variantes encontradas no gene MFN2, observamos história familiar positiva em 100% (5/5), idade mediana de início dos sintomas de 14 anos (mínima de 6 e máxima de 48 anos). Sintoma inicial relacionado a queixas motoras em 100% (5/5), associado a sintomas sensitivos em 20% (1/5). Deformidade em pés foi observada em 80% (4/5), sintomas simétricos em 100% (5/5), reflexo aquileus abolidos ou reduzidos em 80% (4/5), 1 paciente com reflexos normais; dor

neuropática em 60% (3/5), necessidade do uso de órtese para pé caído em 60% (3/5) e necessidade de auxílio de bengala em 40% (2/5).

A neurofisiologia demonstrou padrão axonal de acometimento em 4/5 (80%), se considerarmos a redução de velocidade de condução de motora em Ulnares na faixa intermediária (39-42 m/s). Potenciais de ação sensitivos estavam abolidos nos membros inferiores em todos os avaliados.

6.5.4 **Deleção do gene PMP22**

A mutação de deleção no gene PMP22 foi identificada em 5 pacientes não relacionados. A mutação é relacionada a neuropatia hereditária com susceptibilidade paralisia por pressão (HNPP, sigla em inglês). História familiar foi observada em 20% (1/5), e idade de início dos sintomas com grande variabilidade, mediana de 23 anos (mínima de 10, máxima de 70 anos). Os sintomas iniciais incluíam episódios de paresia 80% (4/5), associada a parestesias em (40%) ou parestesias apenas em 20% (1/5). Eram afetadas determinadas parte do corpo, em um padrão não comprimento-dependente e assimétrico. Nenhum paciente necessitava de auxílio de órteses, bengalas ou andadores. Os reflexos tendinosos profundos de aquileus eram reduzidos ou abolidos em 100% dos casos, e os escores de incapacidade revelou comprometimento leve ou moderado (CMTNSv2 disponíveis em três pacientes pontuavam 4, 10 e 12, e NIS-LL de 10, 14 e 17.25).

Apesar de não haver sintomas de parestesias de padrão distal nos membros inferiores, a neurocondução sensitiva foi abolida em nervos Surais e Fibulares Superficiais em 80% (4/5), e na neurocondução motora em membros superiores, as velocidades de condução motora nos segmentos dos antebraços eram normais ou discretamente reduzidas, com lentificação focal nos sítios de compressão em punhos e cotovelos.

6.5.5 **GJB1**

CMT ligado ao X, por mutação no gene GJB1 foram observados em três pacientes, de duas famílias não relacionadas. A variante c.283G>A: p.Val95Met foi

encontrada em uma família, a partir de indivíduo masculino em hemizigose (100,0%), e posteriormente em sua mãe, em heterozigose. A variante c.704T>G (p.Phe235Cys) foi encontrada em mulher em heterozigose.

O caso índex da família portadora da variante Val95Met é o de um jovem do sexo masculino, que iniciou sintomas aos 16 anos. Foi notado pela família e amigos que ele estava “andando diferente”, e com dificuldades para elevação dos pés, com muitos tropeços e quedas. Negava sintomas sensitivos ou dor neuropática. Havia história familiar positiva para neuropatia em tio materno, com mãe sem queixas neuropáticas, porém com pés cavos. Ao exame, pés cavos, atrofia em garrafa de champanhe invertida, marcha escarvante bilateral, incapaz de permanecer na ponta dos pés ou tornozelos. Os reflexos tendinosos profundos eram ausentes globalmente, força muscular grau 2 em dorsiflexão dos pés, grau 5 proximal de membros inferiores, grau 4 distal dos membros superiores e grau 5 proximal dos membros superiores. Na sensibilidade, havia redução de sensibilidade tátil, dolorosa e vibratória em pés. CMTNSv2 de 13 e NIS-LL de 37, mostrando um grau moderado de incapacidade. A eletroneuromiografia mostrou polineuropatia de predomínio motor, com respostas motoras ausentes em membros inferiores, e amplitudes sensitivas de nervos Surais discretamente reduzidas. As velocidades de condução motora eram moderadamente reduzidas (30 – 36 m/s), com dispersão temporal aos estímulos proximais. A mãe do paciente índex, é portadora da mesma variante, em heterozigose, não tinha queixas relacionadas a neuropatia periférica, e não quis ser avaliada através da eletroneuromiografia.

A paciente portadora da variante c.704T>G p.Phe235Cys em heterozigose é uma mulher, que iniciou os sintomas na infância, aos 5 anos de idade, com dificuldade para correr, com muitas quedas e tropeços. Aos 10 anos foi submetida a cirurgia para correção de pé-torto. Quadro progressivo, por volta dos 38 anos iniciou sintomas sensitivos de parestesias e dor neuropáticas, e aos 40 anos, incapacidade grave para locomoção, necessitando do uso de cadeira de rodas. Ao exame, eram notados na inspeção pés cavos e pernas em garrafa de champanhe invertido, e a paciente era incapaz de permanecer de pé sem auxílio. Força muscular grau 4- proximal de membros superiores e inferiores, e grau 2 em segmentos distais dos membros superiores e inferiores. Os reflexos eram abolidos e havia redução de sensibilidade tátil, dolorosa e vibratória até coxas, e redução da noção de posicionamento segmentar nos pés. CMTNSv2 de 36 e NIS-LL de 65 apontam para um grau de

incapacidade grave. Eletroneuromiografia aos 42 anos exibiu nervos sensitivos e motores inexcitáveis nos 4 membros. Havia um relato de eletroneuromiografia realizada em outro serviço, descrevendo velocidades de condução motora reduzidas na faixa desmielinizante.

6.5.6 **PLEKHG5**

A variante c.59G>A: p.Arg20Gln em homozigose foi identificada como causadora de polineuropatia sensitivo-motora em um homem, filho de pais consanguíneos (primos de primeiro grau), que iniciou os sintomas por volta de 12 anos: quedas frequentes, tropeços e entorses de tornozelo. Sintomas evoluíram, e aos 16 anos já apresentava paresia de dorsiflexão de tornozelo. Eletroneuromiografia dessa época revelou abolição das respostas sensitivas e motoras nos membros inferiores, amplitudes motoras normais em membros superiores e velocidade de condução motora na faixa indeterminada (35 – 40 m/s em nervos ulnares nos segmentos de antebraços). Foi submetido a biópsia de nervo sural (resultado não disponível) e recebeu o diagnóstico de polineuropatia sensitivo motora hereditária aos 22 anos, sem confirmação genética até então.

Atualmente, aos 40 anos, necessita do uso de órteses para tratamento de pés caídos, e iniciou, por volta dos 30 anos, sintomas sensitivos de parestesias em bota, até joelhos. Está em uso de medicações para o alívio de dor neuropática. Na inspeção, notam-se pés cavos e atrofia distal dos membros inferiores. Apesar da marcha escarvante, ele deambula sem necessidade de auxílio extra ou de bengalas. Força muscular grau 2 em dorsiflexão de pés, grau 4 em extensão do joelho, e grau 5 em flexão de coxas e em membros superiores. Reflexos tendinosos profundos eram abolidos globalmente. As sensibilidades tátil, dolorosa e a vibratória são reduzidas até os joelhos. CMTNS de 13, NIS-LL de 50.5 e PND de 2, um grau de incapacidade moderado.

Ele tem duas irmãs que não apresentam sintomas de neuropatia, porém uma tem doença na retina, e a outra está em investigação de possível doença genética na pele.

O caso apresentado é de uma polineuropatia de predomínio motor à instalação, velocidade de condução motora na faixa intermediária (35-45 m/s), e de transmissão autossômica recessiva.

6.5.7 **Mutação pontual no gene PMP22**

Fenótipo clínico de HNPP foi observada em portador de uma mutação em região de splice c.178+2T>C ENST00000312280. O paciente do sexo masculino, iniciou sintomas aos 20 anos de mão caída após dormir sobre o braço. Melhora após algumas semanas. Outros episódios de pé caído, mão caída, fraquezas, principalmente ao dormir alcoolizado. Sintomas duravam dias ou semanas, e por vezes não melhoravam por completo. Negava dor neuropática e sintomas sensitivos nesses episódios. Pai com incapacidade de levantar os braços (possível plexopatia braquial) e dedos em martelo. Aos 63 anos de idade, o paciente tem marcha atípica, fraqueza em território de nervos Ulnares bilateralmente, com atrofia de interósseo, assimétrico, hipoestesia tátil, dolorosa e vibratória em pés, os reflexos tendinosos são ausentes em aquileus, demais são normais. A eletroneuromiografia revelou potenciais de ação sensitivos abolidos nos membros inferiores, potenciais motores presentes nos membros inferiores, assimétricos em nervo Fibulares. Os potenciais sensitivos eram ausentes em nervos Ulnares, que na condução motora demonstrava redução de velocidade de condução motora nos segmentos dos cotovelos (28 e 25 m/s), e velocidades de condução motora reduzidas nos segmentos dos antebraços (31.9 e 42 m/s). Em nervos medianos as latências distais eram prolongadas (5.9 e 7.4 ms), com redução moderada da velocidade de condução motora em antebraços (37 e 42 m/s).

6.5.8 **MORC2**

Foi identificada a variante p.Arg252Trp ENST00000397641 em heterozigose no gene MORC2, em uma paciente do sexo feminino, que iniciou sintomas aos 8 anos. Nessa idade, a paciente percebeu dificuldade para prática de atividades físicas, muitas quedas, tropeços. A partir da adolescência notou parestesias e dor em queimação em pés, de predomínio noturno. História familiar presente em pai, com

sintomas semelhantes e dificuldade para deambulação. Aos 28 anos, apresenta atrofia muscular em segmentos distais dos membros inferiores e superiores, tem a marcha escarvante, reflexos tendinosos reduzidos globalmente, hipoestesia tátil, dolorosa e vibratória em extremidades dos membros inferiores, força grau 2 para dorsiflexão dos pés, e força grau 4 proximal dos membros inferiores e superiores, e grau 4 distal dos membros superiores.

A eletroneuromiografia mostrou potenciais sensitivos abolidos nos membros superiores e inferiores, potenciais de ação motores compostos de amplitudes reduzidas, com redução assimétrica e mais acentuada em membros superiores, com velocidades de condução motora normais.

6.5.9 **HSPB1**

Foi identificada a variante Pro39Leu. O paciente do sexo masculino iniciou aos 65 anos, sintomas câimbras, dificuldade na marcha, e parestesias em pés até terço médio de pernas. Pai acamado, não sabe a causa. O exame aos 67 anos, revelou atrofia distal dos membros inferiores, marcha atípica, é capaz de andar na ponta dos pés e dos calcanhares. Sinal de Romberg presente. Força grau 4 para extensão dos hálux, restante grau 5. Hiperreflexia em membros superiores e patelares, reflexo ausente em tendão Aquileu. Hipoestesia tátil, dolorosa e vibratória reduzida até terço médio de perna.

A eletroneuromiografia revelou uma polineuropatia sensitivo-motora, de predomínio motor, padrão axonal. Os potenciais sensitivos eram apenas discretamente reduzidos em nervos Surais (amplitudes de 5 uV, referência > 6uV).

6.5.10 **LRSAM1**

A variante c.2093_2104del(p.Gln698_Gln701del) em heterozigose foi identificada a paciente feminino, que iniciou sintomas aos 38 anos, parestesias em pés até joelhos, evoluindo com dificuldade na deambulação, por desequilíbrio e muitas quedas da própria altura. Não havia história de dificuldade de práticas esportivas na infância ou adolescência. Tem história familiar positiva para neuropatia em pai, irmãos

e irmã. Aos 62 anos, a paciente necessita de auxílio de bengala para deambulação, a marcha é talonante, e na avaliação da estática se observa sinal de Romberg presente, e incapacidade para andar em Tandem. Os reflexos aquileus são abolidos, enquanto os demais são vivos. A força muscular é reduzida em dorsiflexão dos hálux (grau 4-) e pés (grau 4). A sensibilidade é reduzida em pernas até joelhos, nas modalidades tátil, dolorosa, vibratória e noção de posicionamento segmentar. CMTNSv2 de 12, e NIS-LL de 30.

A eletroneuromiografia mostrou uma polineuropatia sensitivo-motora, padrão axonal. Os potenciais sensitivos dos membros inferiores eram abolidos em membros superiores, e tinham amplitudes reduzidas nos membros superiores. A neurocondução motora mostrou potenciais motores de amplitudes reduzidas em membros inferiores, normais em membros superiores, com velocidades de condução motora normais.

6.5.11 **MME**

A mutação c467del:p.(Pro156Leufs*14) em homozigose foi encontrada em paciente do sexo feminino, filha de casamento consanguíneo (pais primos de primeiro grau), que iniciou os sintomas, aos 48 anos, de fraqueza distal dos membros inferiores, com muitas quedas e sensação de tremores nos membros inferiores, evoluiu com fraqueza em mãos após 5 anos do início do quadro. A partir dos 66 anos, necessitou do auxílio de cadeiras de rodas para locomoção. Aos 73 anos, a paciente é capaz de permanecer de pé apenas com apoio bilateral, tem atrofia de pernas e de musculatura de mãos, os reflexos tendinosos são ausentes em aquileus, reduzidos em patelares e normais em membros superiores. A força muscular é grau 0 distal dos membros inferiores, grau 4 para flexão de coxas, e grau 4 em mãos. A sensibilidade tátil, dolorosa e vibratória é reduzida em pernas até joelhos, e reduzida em mãos até cotovelos.

Eletroneuromiografia aos 68 anos, mostrou polineuropatia sensitivo-motora grave, padrão axonal. Os potenciais sensitivos eram abolidos globalmente, potenciais motores ausentes em membros inferiores, e amplitudes motoras muito reduzidas em membros superiores, com velocidades de condução motora na faixa axonal (45-46 m/s).

Tabela 9: Resumo dos achados clínicos e neurofisiológicos por tipo de variante

Gene	Variante (classificação ACMG)	n	Neurofisiologia	F/M[1]	Idade avaliação[2]	Idade início[2]	Anos para o diagnóstico[2]	Sintoma inicial	Dados clínicos	Escores de incapacidade[3]
PMP22	Duplicação (patogênica)	30	desmielinizante (100%)	21/8	46.4 (11.6–75.3)	20.1 (0.0–64.0)	25.6 (0.2–59.8)	motor (63%), sensitivo-motor (23%), sensitivo (3%), assintomatico (10%),	história familiar: 83% deformidade: 86.7% dor neuropática: 66.7% órtese: 30% andador/bengala: 10% cadeira de rodas: 3.3%	CMTNSv2: 13.4 (7.3, 4.0–31.0) NIS-LL: 35.3 (21.4, 8.0–76.0)
	Deleção (patogênica)	5	hnpp (100%) (pnp sm axonal e desmielinizações focais)	1/4	54.4 (33.8–82.9)	34.2 (10.0–70.0)	19.6 (7.1–33.2)	motor (40%), sensitivo-motor (40%), sensitivo (20%),	História familiar: 20% deformidade: 20% dor neuropática: 40%	CMTNSv2: 8.7 (4.2, 4.0–12.0) NIS-LL: 13.8 (3.6, 10.0–17.2)
	c.178+2T>C (provavelmente patogênica)	1	hnpp (100%) (pnp sm intermediária e desmielinizações focais)	0/1	62.6	20.0	42.7	motor	História familiar: 100% deformidade: 0% dor neuropática: 0%	NA

Gene	Variante (classificação ACMG)	n	Neurofisiologia	F/M[1]	Idade avaliação[2]	Idade início[2]	Anos para o diagnóstico[2]	Sintoma inicial	Dados clínicos	Escores de incapacidade[3]
MPZ	p.Ser78Leu (patogênica)	3	desmielinizante (100%)	1/2	39.7 (27.3–54.8)	24.7 (10.0–49.0)	15.7 (8.3–22.0)	motor (67%), sensitivo-motor ataxico (33%)	História familiar: 100% deformidade: 100% dor neuropática: 66.7% órtese: 0 andador/bengala: 33.3% cadeira de rodas: 0	NA
	p.Ser44Cys (provavelmente patogênica)	2	axonal (100%)	2/0	62.1 (52.4–71.8)	51.5 (51.0–52.0)	9.1 (1.2-18)	sensitivo (100%)	História familiar: 100% deformidade: 0 dor neuropática: 100%	CMTNSv2: 5.0 (2.8, 3.0–7.0) NIS-LL: 10.0 (5.7, 6.0–14.0)
	p.Arg98His (patogênica)	2	desmielinizante (100%)	1/1	39.9 (38.2–41.6)	9.5 (4.0–15.0)	23.2	motor (100%)	História familiar:100% Deformidade: 100% Dor neuropática: 50% Órtese: 50%	CMTNSv2: 11.0 (4.2, 8.0–14.0) NIS-LL: 34.5 (14.8, 24.0–45.0)

Gene	Variante (classificação ACMG)	n	Neurofisiologia	F/M[1]	Idade avaliação[2]	Idade início[2]	Anos para o diagnóstico[2]	Sintoma inicial	Dados clínicos	Escores de incapacidade[3]
GJB1	p.Val95Met (provavelmente patogênica)	2	intermediaria (50%)	1/1	32.5 (18.5–46.5)	16.0	2.5	motor (50%), \ assintomatico (50%),	História familiar: 100% deformidade: 50% dor neuropática: 0 órtese: 50% andador/bengala: 0 cadeira de rodas: 0	CMTNSv2: 13.0 NIS-LL: 37.0
	p.Phe235Cys (patogênica)	1	Desmielinizante (100%)	1/0	44.1	5.0	33.0	motor	História familiar: 100% deformidade: 100% dor neuropática: 100% órtese: 100% andador/bengala: 100% cadeira de rodas: 100%	CMTNSv2: 36.0 NIS-LL: 65.0

Gene	Variante (classificação ACMG)	n	Neurofisiologia	F/M[1]	Idade avaliação[2]	Idade início[2]	Anos para o diagnóstico[2]	Sintoma inicial	Dados clínicos	Escores de incapacidade[3]
MFN2	p.Arg280His (patogênica)	3	axonal (100%)	2/1	49.9 (40.2–58.1)	27.0 (7.0–48.0)	15.6 (5.9–25.3)	motor (67%), sensitivo-motor (33%)	História familiar: 100% deformidade: 66.7% dor neuropática: 100% órtese: 33.3% andador/bengala: 33.35 cadeira de rodas: 0	CMTNSv2: 15.0 (9.9, 8.0–22.0) NIS-LL: 39.0 (38.2, 12.0–66.0)
	p.Thr105Met (patogênica)	2	axonal (100%)	0/2	29.6 (16.4–42.8)	10.0 (6.0–14.0)	19.3 (12.1–26.4)	motor (100%)	História familiar: 100% deformidade: 1005 dor neuropática: 0 órtese: 100% andador/bengala: 50% cadeira de rodas: 0	NA
HSPB1	p. Pro39Leu (patogênica)	1	axonal (100%)	0/1	67.1	65.0	2.4	sensitivo-motor	História familiar: 100% deformidade: 100% dor neuropática: 100% órtese: 0 andador/bengala: 0 cadeira de rodas: 0	NA

Gene	Variante (classificação ACMG)	n	Neurofisiologia	F/M[1]	Idade avaliação[2]	Idade início[2]	Anos para o diagnóstico[2]	Sintoma inicial	Dados clínicos	Escores de incapacidade[3]
LRSAM1	p.Gln698_Gln701del (patogênica)	1	axonal (100%)	1/0	62.9	38.0	19.7	sensitivo-motor	História familiar: 0% deformidade: 100% dor neuropática: 100% órtese: 0 andador/bengala: 100% cadeira de rodas: 0	CMTNSv2: 12.0 NIS-LL: 32.0
MME	p.Pro156Leufs*14 (patogênica)	1	axonal (100%)	1/0	72.8	48.0	24.1	motor	História familiar: 0% deformidade: 100% dor neuropática: 0 órtese: 100% andador/bengala: 100% cadeira de rodas: 100%	NA
MORC2	p.Arg252Trp (patogênica)	1	axonal (100%)	1/0	32.3	8.0	21.1	sensitivo-motor	História familiar: 0% deformidade: 0 dor neuropática: 100% órtese: 100% andador/bengala: 0 cadeira de rodas: 0	NA

Gene	Variante (classificação ACMG)	n	Neurofisiologia	F/M[1]	Idade avaliação[2]	Idade início[2]	Anos para o diagnóstico[2]	Sintoma inicial	Dados clínicos	Escores de incapacidade[3]
PLEKHG5	p.Arg20Gln (VUS)	1	intermediaria (100%)	0/1	40.3	12.0	27.9	motor	História familiar: 0% deformidade: 100% dor neuropática: 0 órtese: 100% andador/bengala: 0 cadeira de rodas: 0	CMTNSv2: 13.0 NIS-LL: 50.5

Legenda: HNPP: neuropatia hereditária com susceptibilidade a paralisia por pressão. PNP SM: polineuropatia sensitivo-motora. 1: feminino/masculino. 2: média (mínimo-máximo). 3: média (desvio-padrão, mínimo-máximo), CMTNSv2<10: sintomas leves, 10-20: moderado, >20: grave.

6.6 VARIANTES ENCONTRADAS COM RELAÇÃO PATOGÊNICA INCERTA

Pacientes com quadro de polineuropatia sensitivo-motora, sem causas adquiridas identificáveis, tiveram resultado da avaliação genética positiva. Porém não foi possível estabelecer uma relação clara entre a síndrome clínica e as mutações encontradas. Serão apresentados, a seguir, relatos de caso de 2 pacientes com polineuropatia de predomínio motor e mutação no gene MME em heterozigose, um paciente com polineuropatia de predomínio sensitivo no gene BAG3, um paciente com neuropatia motora de início tardio portador de mutação em heterozigose HINT1 e um paciente portador de duas VUS nos genes COX1 e HARS.

6.6.1 **MME, em heterozigose**

Mutação em heterozigose no gene MME foi observada em dois pacientes com polineuropatia sensitivo-motora, axonal, de início tardio.

A variante chr3:155.116.878 G>A p.Trp182* em heterozigose (provavelmente patogênica), não descrita na literatura médica, foi observada em mulher que iniciou sintomas sensitivos de parestesias em pés aos 48 anos de idade. Os sintomas evoluíram até terço médio de pernas, e estão presentes quedas da própria altura, levando a paciente a adotar o uso de bengala. Está em uso de medicação para tratamento de dor neuropática. Aos 67 anos, a marcha é talonante, instável, necessita de bengala, sinal de Romberg presente, a força é reduzida nas dorsiflexão de hálux e pés (grau 4), restante da força é normal. CMTNSv2 de 14 e NIS-LL de 43.25.

A eletroneuromiografia aos 67 anos demonstrou polineuropatia sensitivo-motora, padrão axonal. Os potenciais sensitivos eram abolidos globalmente, neurocondução motora com potenciais ausentes ou de amplitudes muito reduzidas nos membros superiores, com neurocondução motora normal em membros superiores, com velocidades de condução motora normais.

Em outro caso de portador da mutação no MME, foi encontrada a variante C > T p.Arg68* ENST00000360490 em heterozigose (provavelmente patogênica) em paciente do sexo masculino, que iniciou sintomas sensitivos aos 60 anos. A queixa era de parestesias em pés, evoluindo com dor neuropática. Não havia sintomas motores ou dificuldade na deambulação. História familiar negativa para sintomas

neuropáticos. A marcha era atípica, força preservada, os reflexos tendinosos eram reduzidos em membros inferiores e a sensibilidade tátil e dolorosa eram reduzidas em pés até terço médio de perna, com sensibilidade vibratória normal. Investigação complementar para causas adquiridas não revelou anormalidade.

Estavam disponíveis descrição da eletroneuromiografia, que relatava polineuropatia sensitivo-motora, padrão axonal, associada a síndrome do túnel do carpo grave à direita.

6.6.2 **BAG3**

Homem, sexo masculino, 65 anos, que iniciou aos 50 anos de idade, sintomas de parestesias em dedos dos pés, evoluindo lentamente até os tornozelos (bota de cano curto). Estava presente dor neuropática em queimação e pontada, de grande intensidade, motivo que o fez procurar atendimento.

Déficit auditivo neurossensorial de início recente, principalmente para tons agudos. Não tinha queixas cardiorrespiratórias, e avaliação cardiológica não apresentou sinal de cardiomiopatia.

Ele tem duas filhas, com idades de 38 e 34 anos, portadores da mesma mutação no gene BAG3. Ambas assintomáticas, foram avaliadas clinicamente e por eletroneuromiografia. Não foram observados sinais de neuropatia ou cardiomiopatia.

O paciente é capaz de andar sozinho, sem auxílio, negava sintomas de fraqueza muscular ou de equilíbrio. Reflexos tendinosos profundos eram abolidos globalmente, com redução leve da sensibilidade vibratória e sensibilidade ao toque em pés, bem como força discretamente reduzida em extensão dos hálux e dorsiflexão dos pés. CMTNSv2 de 7, e NIS-LL de 12, caracterizando intensidade leve dos sintomas.

Avaliação laboratorial foi normal, e a dosagem de enzimas musculares não demonstrou anormalidades.

Os estudos de neurocondução sensitiva demonstraram amplitudes reduzidas em nervos Surais e Fibulares Superficiais, amplitudes discretamente reduzidas em nervos Medianos, Ulnares e Radiais, com velocidades de condução sensitivas normais.

Neurocondução motora mostrou amplitudes discretamente reduzida nos membros inferiores, com latências motoras distais e velocidades de condução motora normais. Neurocondução motora foi normal nos membros superiores. Miografia com agulha normal, sem sinais de miopatia. Portanto, observou-se um padrão de neuropatia sensitivo-motora axonal.

Ressonância magnética dos membros inferiores não demonstrou anormalidades.

Estudo genético identificou a variante c.715dup:p.Glu239Glyfs*16, em heterozigose, no exón 3 do gene BAG3.

6.6.3 **HINT1, em heterozigose**

O paciente é masculino, atualmente com 70 anos de idade, que iniciou sintomas de câimbras em membros inferiores aos 54 anos, principalmente em musculatura posterior de coxa. Ele evoluiu com perda de força nos membros inferiores, sobretudo para dorsiflexão de pés, assimétrico, pior à esquerda. O quadro foi de lenta evolução, no momento necessita do auxílio de bengala para deambulação e de órtese para elevação de pé esquerdo. Não há sintomas sensitivos, sintomas disautonômicos ou dor neuropática. Desenvolvimento motor normal, praticou esportes (futebol) até os 50 anos. História familiar ausente e negou casamento consanguíneo de progenitores. Ao exame, nota-se pé cavo, atrofia distal de membros inferiores assimétrica, mais acentuada em membro inferior esquerdo. Os reflexos tendinosos profundos são abolidos globalmente. Força muscular grau 2 para dorsiflexão de pé esquerdo, grau 3 para dorsiflexão de pé direito; grau 4 proximal de membros inferiores e distal dos membros superiores, e grau 5 proximal dos membros superiores. Na avaliação de sensibilidade, hipoestesia tátil, térmica e vibratória em extremidades dos membros inferiores, até terço distal de pernas. CMTNSv2 de 13, NIS-LL de 47 e PND 3A.

A eletroneuromiografia mostrou potenciais de ação sensitivos de amplitudes discretamente reduzidas nos membros superiores e inferiores, potenciais de ação motores compostos de amplitudes significativamente reduzidas em membro inferior esquerdo (nervos Tibial e Fibular), e velocidades de condução motora normais. Na miografia com agulha, foram observadas descargas mioquímicas em músculo vasto

medial, na forma de *dobletes*; além de fibrilações, ondas positivas e sinais de reinervação crônica em músculos proximais e distais dos membros inferiores e distais dos membros superiores.

Testagem genética através de painel NGS constatou mutação no gene HINT1, variante c.11dup:p.Ile5Aspfs*30 em heterozigose, classificada com variante de significado indeterminado. Essa variante não foi reportada na literatura científica disponível até o momento em pacientes com CMT ou neuropatias hereditárias.

6.6.4 **HARS + COX6A1**

Foram observadas duas mutações classificadas como VUS nos genes HARS (c827G>T pGly276Val) e COX6A1 (c50g>A p.Arg17His heterozigose). O paciente do sexo masculino iniciou os sintomas aos 41 anos, de parestesias em pés, associado a dificuldade na deambulação, com muitas quedas, e atrofia em segmentos distais de pernas. Aos 58 anos, necessita do uso de órteses para os pés, os pés são cavos e há atrofia em perna de garrafa de champanhe invertida, a marcha é escarvante, não anda na ponta dos pés ou calcanhares, não consegue andar em Tandem; a força é reduzida em membros inferiores (grau 2 para dorsiflexão dos pés e grau 4 para flexão das coxas) e a força é normal em membros superiores; os reflexos tendinosos são abolidos em aquileus, enquanto os demais são hipoativos; a sensibilidade tátil, dolorosa e vibratória é reduzida até joelhos, com propriocepção normal.

A eletroneuromiografia aos 59 anos, mostra polineuropatia sensitivo-motora, padrão axonal/intermediária. Os potenciais de ação sensitivos e motores são ausentes em membros inferiores. Em membros superiores nota-se discreta redução de amplitudes sensitivas, amplitudes motoras normais, com velocidades de condução motora na faixa intermediária (40 – 44 m/s).

6.7 EXTRAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS NEUROFISIOLÓGICOS

Para a extração dos dados neurofisiológicos dos exames de eletroneuromiografia realizados em aparelhos Nihon Kohden (modelos MEB-2200/2300), foi desenvolvido e empregado um script em linguagem Python. O

programa estabelece conexão com a base de dados que contém os relatórios dos exames, permitindo a extração e o processamento dos parâmetros neurofisiológicos: amplitudes, latências e velocidades dos potenciais sensitivos; amplitude, latência e duração dos potenciais motores distais e proximais; velocidades de condução motora; e latências de ondas F.

O programa realiza classificação automática das neuropatias em categorias axonal, desmielinizante, intermediária ou inexcitável, com base em parâmetros previamente estabelecidos. Também são identificadas neuropatias compressivas, síndrome do túnel do carpo, neuropatia ulnar no cotovelo e neuropatia do fibular na cabeça da fíbula, bem como avaliados critérios para bloqueio de condução e dispersão temporal.

Podem ser analisados os critérios de desmielinização para polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda (AIDP) (Uncini et al., 2012) e crônica (CIDP) (Van den Bergh, et al., 2021), permitindo, além da caracterização do padrão fisiopatológico, suporte para diagnósticos diferenciais.

O software foi registrado no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), sob o número de processo 512025001518-6.

7 **DISCUSSÃO**

O presente estudo analisou, os aspectos clínicos, neurofisiológicos e genéticos de uma coorte de pacientes com neuropatia hereditária sensitivo-motora acompanhados em dois centros universitários de referência. De forma geral, as descrições de coortes e séries de casos disponíveis na literatura médica apresentam um perfil clínico e neurofisiológico semelhante ao observado em nossa amostra.

Do ponto de vista neurofisiológico, nossos achados assemelham-se a literatura ao demonstrar que pacientes com neuropatias desmielinizantes hereditárias exigem intensidades de estímulo superiores às empregadas para a obtenção de potenciais de ação motores compostos supramáximo em neuropatias axonais e indivíduos normais. Parker e colaboradores (2016) observaram que intensidade mais elevadas são necessárias para CMT1A e CIDP, na comparação com doenças como esclerose lateral amiotrófica, síndrome do túnel do carpo e AIDP. Esse fenômeno é atribuído ao aumento do limiar de excitabilidade e à dessincronização das fibras nervosas decorrentes do comprometimento da mielina.

Essa necessidade de estímulos de maior intensidade tem implicações na interpretação de achados como bloqueio de condução e dispersão temporal, especialmente na CMT1A, em que esses achados não são esperados (Huang *et al*., 2012; Manganelli *et al*., 2016). Em nossa coorte, bloqueio de condução motora foi observado em apenas 4 nervos (2,4%) analisados em membros superiores; em três desses casos, todos em pacientes portadores de mutações no gene PMP22, esse achado deve estar relacionado à estimulação proximal insuficiente. O outro bloqueio de condução encontrado foi em paciente portador de mutação em área de splice no gene PMP22, com fenótipo de HNPP. Achado de bloqueio de mutação nessa variante foi descrito em Fusco e colaboradores (2017).

Bloqueio de condução e dispersão temporal não são considerados achados típicos da CMT1A e, devem ser interpretados com cautela. A identificação desses achados, em associação a piora clínica subaguda ou evolução atípica deve levantar a hipótese de neuropatia adquirida sobreposta.

A presença de dispersão temporal em pacientes com mutações nos genes GJB1 e MPZ, observada em nossa amostra, foi descrita em estudos prévios e reflete a heterogeneidade eletrofisiológica dessas formas de neuropatia hereditária (Pareyson; Saveri; Pisciotta, 2017; Shy *et al*., 2004). Esses achados reforçam a

importância de se considerar a neuropatia hereditária no diagnóstico diferencial com neuropatias adquiridas.

A seguir, comparamos os achados da nossa coorte com as evidências previamente descritas na literatura, buscando estabelecer relações genótipo-fenótipo de acordo com o gene e a variante identificada.

Apresentamos também a discussão de uma variante inédita no gene PLEKHG5 (p.Arg20Gln), associada a CMT autossômica recessiva intermediária (AR CMTIC). Embora classificada como variante de significado incerto (VUS), alguns fatores clínicos, familiares e moleculares sugerem um potencial efeito patogênico.

Além disso, abordaremos variantes em que não foi possível estabelecer relação causal definitiva com a doença, incluindo: duas variantes em heterozigose (uma inédita) no gene MME; uma variante em heterozigose no gene HINT1; uma variante inédita no gene BAG3 (em que a alteração estrutural sugeriria efeito mais deletério do que o fenótipo leve observado); e uma variante no gene HARS, também classificada como VUS, em paciente portador concomitante de uma variante VUS em heterozigose no gene COX6A1.

Por fim, discutiremos ainda as implicações do atraso diagnóstico e as dificuldades práticas na avaliação genética.

7.1 PMP22

A proteína da mielina periférica 22 (PMP22) é uma importante glicoproteína constituinte da bainha de mielina, sobretudo nas regiões inter-nodais, entre dois nodos de Ranvier adjacentes. É expressa nas células de Schwann e tem funções na formação e na compactação da bainha. Representa de 2 a 5% das proteínas totais do nervo periférico. Formada por 160 aminoácidos, a proteína tem 4 componentes transmembrana, 2 domínios extracelulares e 1 domínio intracelular. A expressão aumentada ou diminuída está relacionada a neuropatia. O aumento provoca neuropatia desmielinizante, CMT 1A, responsável por cerca de 50% dos casos de CMT, e 70% das formas desmielinizantes (Saporta *et al*., 2011). Aumento da expressão também é observada em mutações pontuais, CMT1E. As mutações pontuais também podem ser responsáveis por diminuir a expressão da PMP22, e levar

à neuropatia por susceptibilidade a paralisia por pressão, como na deleção do gene PMP22.

Estudos mostram que a expressão exagerada da proteína PMP22 poderia levar a má-formação e desmielinização por uma séria de motivos, Watila e Balarabe (2015), descreve que o aumento da quantidade de proteína poderia levar a uma má aderência à proteína P0, prejudicando a estabilização e a compactação da mielina. O excesso da proteína, ainda, levaria a formação de agregados intracelulares devido à inibição da degradação proteossomal, desencadeando a via de degradação lisossomal e apoptose da célula de Schwann. A morte celular e o remodelamento aberrante, conduz, então, a um processo de desmielinização e remielinização que produziria o aspecto patológico de bulbo de cebola. Com o tempo, há o dano axonal secundário, que se relaciona aos sintomas e incapacidades funcionais.

7.1.1 **Características Clínicas e Neurofisiológicas da CMT1A - Comparação com a Literatura**

Os dados de nossa coorte mostram uma variação na idade de início (0 a 64 anos, média 22,5; mediana 14 anos) que está de acordo com a literatura, que descreve a CMT1A geralmente começando na infância ou adolescência. Em coorte francesa descrita por Colamban *et al.* (2014), a média de idade dos primeiros sintomas foi de 11.6 anos. O nosso achado de mediana (14) alinha-se ao dado francês, e uma possível explicação para nossa média mais elevada (22.5) pode se relacionar ao menor tamanho de nossa amostra (n=30), em que se observou caso de evolução mais branda, com manifestação tardia.

Como sintoma inicial, observamos que dificuldades motoras distais nos membros inferiores (como pé caído, pé cavo, dificuldade para correr e tropeços) foram o sintoma inicial em 96,2% dos pacientes, enquanto apenas 3,7% iniciaram com sintomas exclusivamente sensitivos. A literatura corrobora que a fraqueza distal nos pés/tornozelos é a queixa inicial mais comum na CMT1A (Nagappa *et al.* 2020; Zhan *et al.*, 2015).

Os pacientes relatam mau desempenho em atividades esportivas na infância, frequentemente sendo os mais lentos em brincadeiras com crianças da mesma faixa etária, e muito vezes esses fatos são considerados apenas como uma característica

pessoal. Quando surgem dificuldades para caminhar, muitas vezes notados por familiares, quedas frequentes e deformidade em pé cavo os indivíduos acometidos passam a se dar conta que essa ‘característica pessoal’ pode fazer parte de uma patologia.

Padrão de acometimento comprimento-dependente foi visto em todos os pacientes sintomáticos de nossa série. Esse padrão é característico da CMT1A, observado em várias descrições de coorte, classicamente com sintomas iniciando nas extremidades dos membros inferiores. Coorte francesa (Colombam *et al*., 2014) observou possibilidade de início dos sintomas em membros superiores em até 23%, descritos como dificuldade para escrever ou para fazer movimentos manuais finos.

Pé cavo foi observado em 86% de nossa amostra, o que também está de acordo com dados de Bienfait e colaboradores (2006) em que até 90% dos pacientes apresentavam pé cavo.

No exame neurológico, o achado de redução dos reflexos tendinosos profundos é muito comum. Em nossa série, especificamente, o reflexo de Aquiles estava diminuído ou ausente em 93,3% dos pacientes (28/30). Em dois pacientes com reflexos ainda presentes (inclusive Aquileus) provavelmente representam casos menos severos ou em fases muito iniciais da doença. Mesmo pacientes assintomáticos podem apresentar arreflexia, conforme vimos em três indivíduos avaliados, evidenciando que a perda de reflexos é um sinal sensível de CMT1A.

Em 66,7% dos indivíduos (20/30) estavam presente dor de característica neuropática em algum momento da evolução da doença, não como sintoma inicial. Estudo de revisão de Azevedo e colaboradores (2018), mostrou que a dor estava presente em até 66% dos indivíduos com CMT1A, não estando relacionada a gravidade ou tempo de duração da doença, e que dor neuropática e a de origem musculo-esquelética impacta a vida dos pacientes. Ribiere e colaboradores (2012) reportaram que aproximadamente 65% dos pacientes referiam alguma dor persistente, embora nem todos os casos fossem dores neuropáticas.

Em relação a gravidade, dados da literatura apontam que 1 a 7% dos pacientes serão dependentes da cadeira de rodas, 3-14% necessitarão de auxílio para deambulação como bengalas ou andadores (Birouk *et al*., 1997; Marques *et al*., 2005; Verhamme *et al*., 2009). Em nossa amostra, 3.3% estavam restritos a cadeira de rodas e 10% necessitam de auxílio para deambular. Necessidade do uso de órtese para tratamento de pé caído foi observada em 33.3% (10/30). Colomban e colaboradores

(2014) descreve que até 74% dos pacientes usam dispositivos ortopédicos, como órteses para os pés, palmilhas, sapatos, dispositivos para mãos, dedos ou antebraços. Escores de incapacidade funcional, como CMTNS e CMTNSv2 apontam para graus variáveis de acometimento, variando de sintomas leves, até incapacidade grave. A média de CMTNS observada por Colomban e colaboradores (2014) foi de 15.8, não muito distante da média de 13.8 observada em nosso estudo. Importante notar que as avaliações CMTNS e CMTNSv2 têm algumas diferenças metodológicas, mas a média de incapacidade aponta para o mesmo grau moderado de acometimento.

Em relação a neurofisiologia, os dados encontrados em nossa amostra correspondem aos observados na literatura. Huang e colaboradores (2012) encontraram média de velocidade de condução motora de 21.7 e 20 m/s em nervos Medianos e Ulnares, respectivamente. Achados semelhantes ao de Manganelli e colaboradores (2016), com velocidades médias de 21 e 19.8 m/s, mínimo de 4 e máximo de 38 m/s. Potenciais de ação sensitivos abolidos em nervos Surais foi observado em 99.06% (106 pacientes) em população descrita por Huang e colaboradores (2012), em nossa amostra 94% (16/17) apresentavam nervos Surais inexcitáveis. Manganelli e colaboradores (2016) relataram potenciais sensitivos de nervos Ulnares ausentes 80.5% (215/267).

Manganelli e colaboradores (2016) avaliaram a relação entre os parâmetros neurofisiológicos e incapacidade funcional através da CMTES, e mostrou que amplitude dos potenciais motores se correlacionam com a gravidade, ou seja, quanto menor a amplitude motora, maior tende a ser a gravidade. Isso indica que o dano axonal (amplitudes baixas) é o responsável pela incapacidade funcional. Os valores de velocidade de condução motora não são indicadores confiáveis de gravidade da neuropatia.

7.1.2 **Características clínicas e neurofisiológicas do fenótipo clínico de HNPP - Comparação com a literatura**

HNPP é uma condição caracterizada por episódios de mononeuropatias nos sítios mais comuns de compressão ou provocados por pequenos traumas. São comuns os relatos de pé caído por neuropatia do Fibular na cabeça da Fíbula, mão caída por compressão do nervo Radial no nível do sulco espiral, paresia de mão por

compressão do nervo Ulnar no cotovelo ou do nervo Mediano no punho, e plexopatia braquial motivados por uso de mochilas pesadas na região da cintura escapular. Em boa parte dessas ocasiões, os sintomas mais comuns são de fraqueza muscular, por vezes associado a sintomas sensitivos. Geralmente os episódios de fraqueza são indolores.

Em revisão por Chen e colaboradores (2024), dados clínicos de 124 pacientes com HNPP mostrou que a variação genética mais frequente (77%) foi a de deleção do gene PMP22, enquanto em 7% o fenótipo de HNPP foi relacionada a mutação pontual no gene PMP22, 4.8% em mutação do tipo mudança de quadro (‘*frameshit*’) e 3.2% por mutação em sítios de ‘splice’. Mutações nesses locais interferem no corte e emenda dos pré-mRNAs para formar o mRNA maduro, assim o maquinário celular pode falhar ao remover corretamente os introns ou pode errar ao incluir ou excluir exons, resultando em um mRNA defeituoso. Isso pode levar à produção de uma proteína anormal, truncada ou ausente.

Em nossa coorte, observamos o fenótipo clínico de HNPP em 6 pacientes não relacionados, 5 (83%) por deleção do gene PMP22 e 1 (17%) por mutação em sítio de ‘splice’.

A idade da manifestação inicial, por Chen e colaboradores (2024), ocorreu entre 2 e 78 anos, com média de 26.5 anos. Apesar do pequeno número de nossa amostra, os dados são semelhantes, visto que observamos sintoma inicial surgindo entre 10 e 70 anos, com mediana de 23 anos.

Os episódios de fraqueza, em mais da metade das vezes, duram dias até meses, e têm recuperação completa, sem a necessidade de intervenção. Recorrências dos episódios são frequentes. Luigetti e colaboradores (2014) relataram 64 pacientes com HNPP, e em 56% dos casos, os pacientes se apresentaram com sintomas persistentes, como fraqueza generalizada, neuropatia crônica do Ulnar, Síndrome do Túnel do Carpo, neuropatia sensitiva crônica ou apresentações semelhantes a CMT1A.

Em relação a neurofisiologia os achados revelam que o dano ao sistema nervoso periférico é mais extenso do que as manifestações clínicas. Frequentemente é observado uma polineuropatia sensitivo-motora, superposta a neuropatias compressivas. A revisão de Chen e colaboradores (2024) revelou que (84.5%) têm latências motoras distais prolongadas, 51.5% têm amplitudes motoras reduzidas, e 78.3% têm redução da velocidade de condução motora, 67% têm redução de

amplitudes dos potenciais sensitivos. Esses achados são similares ao encontrado em nossa série.

O paciente portador da variante c.178+2T>C, em sítio doador de splicing, apresentou o fenótipo clássico de HNPP, com sintoma iniciado por volta dos 20 anos, de mão caída, seguido por vários outros episódios de mononeuropatias, alguns dos quais associado e episódios de abuso de bebida alcoólica. Aos 63 anos ele apresenta dificuldades relacionada a desequilíbrio da marcha e de força em mãos. Eletroneuromiografia revelou prolongamentos de latências motoras distais, principalmente em nervos Medianos, redução das velocidades de condução motora em nervos Ulnares nos cotovelos (25 e 28 m/s), associada a redução moderada das velocidades de condução em antebraços (34 a 42 m/s), e potenciais sensitivos ausentes nos membros inferiores. Essa mutação foi descrita por Fusco e colaboradores (2017); em criança de 4 anos com parestesias em território do nervo Radial após dormir em ônibus. A eletroneuromiografia mostrou redução leve de amplitudes sensitivas e motoras, associada a redução assimétrica de amplitude motora no nervo Radial afetado. Avaliação do pai da criança, aos 43 anos, mostrou polineuropatia sensitivo-motora desmielinizante, simétrica, com bloqueio parcial de condução em nervos Tibiais.

7.2 MPZ

Mutações no gene da proteína zero da mielina são a segunda forma mais comum de CMT do tipo desmielinizante, de transmissão autossômica dominante (Nelis *et al*., 1996; Saporta *et al*., 2011), conhecida como CMT1B. Estão descritas formas axonais, CMT2I, geralmente associado a sintomatologia mais leve e início tardio. Há, ainda, formas de início muito precoce, com sintomas de hipotonia neonatal, com velocidades de condução motora muito reduzida, chamada por alguns autores de neuropatia por hipomielinização congênita, ou síndrome de Dejerine-Sottas. Esta última, refere-se às neuropatias de início muito precoce, e não está relacionada a uma mutação genética específica.

O gene MPZ localiza-se no cromossoma 1 (1q23.3), e é expresso nas células de Schwann, e tem papel importante na estrutura da bainha de mielina. É uma

glicoproteína transmembrana, que media adesão entre as camadas da mielina, promovendo a compactação da bainha.

Mais de 200 tipos diferentes de mutação no gene MPZ já foram associados à polineuropatia hereditária. Em revisão de Sanmaneechai e colaboradores (2015), propõe que os diferentes fenótipos encontrados são quase que completamente específicos a cada mutação. A determinação do porquê uma mutação específica leva a um fenótipo em particular ainda está para ser respondida, para permitir uma melhor compreensão da patogênese dessa forma de CMT.

Indivíduos de uma mesma família têm fenótipos similares, no que diz respeito a apresentação clínica, idade de início dos sintomas, gravidade, progressão da doença e estudos de neurocondução (Sanmaneechai *et al*., 2015). Porém há relatos de mutações específicas no gene MPZ, como a Ser78Leu, que podem apresentar alta variabilidade de gravidade dos fenótipos dentro e fora da mesma família (Mazzeo *et al.*, 2008). Essa variante foi encontrada em uma família da nossa coorte, e a idade de início dos sintomas variou dos 10 (filho) aos 49 anos (mãe), essa última, foi iniciado tratamento para CIDP. Quanto mais cedo se manifestam os sintomas da doença, menor tende a ser a velocidade de condução motora (Sanmaneechai *et al*., 2015). Velocidades de condução motora muito reduzidas no nervo Ulnar (<15 m/s) são observadas em início precoce (média de idade de 4.9 anos), velocidades reduzidas (16-35 m/s) associam-se a início por volta de 18.8 anos, velocidades intermediárias (36-45 m/s) são vistas em pacientes com início médio aos 29 anos, e portadores de mutação no MPZ com velocidades normais (>45 m/s) iniciam sintomas em média aos 45 anos. O mesmo estudo mostrou que há uma tendência em relação a gravidade dos sintomas, quanto mais precoce é a manifestação inicial, maior a incapacidade funcional.

7.2.1 **Características clínicas e neurofisiológicas das variantes MPZ observadas - Comparação com a literatura**

7.2.1.1 MPZ - variante p.Ser78Leu

A proteína MPZ mutada apresenta uma troca de aminoácido no códon 78, em que a Leucina substitui Serina, afetando o domínio extracelular da proteína. Mazzeo

e colaboradores (2008) relataram grande variação fenotípica em cinco famílias italianas. Duas famílias apresentaram indivíduos com disparidade de idade de início de sintomas, e na gravidade dos sintomas. Fraqueza progressiva, e perda sensitiva distal, com muitas quedas e distúrbio grave da marcha foram observados nos casos mais graves.

Em pacientes com início tardio, a doença parece evoluir de forma mais rápida e grave (Mazzeo *et al*., 2008). Esse padrão foi observado na paciente de nossa amostra, que iniciou sintomas aos 49 anos de idade, com ataxia sensitiva importante, e devido a evolução rápida dos sintomas, associada a elevação de proteína em líquor, eletroneuromiografia com padrão desmielinizante, bloqueio de condução e perda da morfologia do CMAP, fizeram-na receber o diagnóstico de CIDP. O tratamento com pulsoterapia de metilprednisolona não mostrou benefícios.

Assim como em nossa amostra, os casos relatados por Mazzeo e colaboradores (2008), apresentavam velocidades de condução motora na faixa desmielinizante na maioria das vezes, com velocidade mínima de 10 m/s, e máxima de 41 m/s.

7.2.1.2 MPZ - variante p.Arg98His

A variante missense consiste na substituição da Arginina pela Histidina no códon 98. É uma mutação com descrições apontando para início na fase adulta, com casos relativamente mais leves. Esse fenótipo foi observado em paciente do sexo feminino, de 38 anos, que chegou ao serviço de neurofisiologia do HUPE referenciada como suspeita de Síndrome do Túnel do Carpo, devido a queixas de parestesias principalmente diante movimentos repetidos no trabalho como cozinheira. Eletroneuromiografia mostrou velocidades de condução motora na faixa de 26-27 m/s em nervos Ulnares, potenciais de ação motores de morfologia uniforme, e neurocondução abolida nos quatro membros. Apesar de sintomas leves, a paciente reportava dificuldade na prática de esportes e muitas quedas desde os 15 anos de idade.

Souayah e colaboradores (2007) descreveram caso em que paciente aos 36 anos apresentava fenótipo assimétrico, fraqueza distal discreta de dorsiflexão de pé, e abdução de dedos mínimos de mãos. A velocidade de condução motora era de 19-

20 m/s em membros superiores. Em um outro indivíduo de nossa amostra portador da mutação Arg98His, havia também uma clara assimetria, com atrofia assimétrica, grave de segmentos distais dos membros inferiores, necessidade de uso de órteses para os pés caídos, e velocidades de condução motora em torno de 20 m/s. Uma possível explicação para um fenótipo mais grave pode estar relacionada a infecção crônica pelo vírus da imunodeficiência humana.

7.2.1.3 MPZ - variante p.Ser44Cys

Essa mutação por substituição da Serina pela Cisteína no códon 44 foi observada em duas pacientes de nossa amostra, mãe e filha. A paciente índex, a mãe, iniciou sintomas aos 52 anos de idade, de parestesias e dor neuropática em pés. Aos 71 anos ela apresenta uma ataxia sensitiva, com necessidade do uso de bengalas para deambulação. A eletroneuromiografia demonstrou um padrão axonal, com velocidades de condução motora normais nos membros superiores e inferiores. A filha portadora da mutação, apresenta aos 52 anos, parestesias e dor neuropática em pés. Apresenta eletroneuromiografia normal, exceto por leve prolongamento de ondas F em membros inferiores. Apesar de presente em repositórios como ClinVar, não foi encontrado descrições clínicas dessa variante.

7.3 GJB1

Mutações no gene da junção comunicante (*gap junction*) beta-1 são a segunda causa mais comum de CMT (Fridman *et al*., 2015). O gene codifica a proteína conexina 32 (Cx32), é expressa no sistema nervoso periférico, pelas células de Schwann, e expressa no sistema nervoso central, pelos oligodentrócitos. Cx32 é uma subunidade que compõe o canal transmembrana, composto por 6 unidades, que permite o transporte intercelular de pequenas moléculas, e previne a passagem de proteínas maiores. Esse canal está presente em regões não compacta da mielina, como as regiões paranodais.

O fenótipo geralmente compreende uma polineuropatia sensitivo-motora, comprimento-dependente, com velocidades de condução motora na faixa

intermediária (35-45 m/s) nos homens afetados, enquanto mulheres afetadas tendem a apresentar velocidades variando entre as faixas intermediárias e axonais.

Desde a identificação em 1993 (Bergoffen *et al*., 1993), já foram identificadas mais de 450 mutações diferentes associadas à CMT1X, incluindo variações do tipo missense, non-sense, deleção, mudança de quadro de leitura. Mutações em áreas não codificantes do gene representaram 11.4% em estudo de Tomaselli e colaboradores (2017), o que mostra a relevância de se incluir a pesquisa de variantes genéticas em áreas intrônicas do gene GJB1. É possível, ainda, que mutações em área não codificante possa ter importância em outros genes envolvidos com doenças hereditárias.

Por ser uma mutação genética ligada ao cromossoma X, homens afetados tendem a ter fenótipo mais grave, início mais precoce, velocidades de condução mais reduzidas, e maior dano axonal do que as mulheres acometidas.

Manifestação em sistema nervoso central foram relatadas, com lesões de substância branca assintomáticas, ou até com episódios mimetizando evento vascular agudo (Tian *et al*., 2021), inclusive as lesões podem apresentar restrição a difusão na ressonância magnética. Nessa revisão Tian e colaboradores (2021) constataram que esses episódios podem se manifestar como fraqueza de face, língua ou membros, disartria, parestesias e ataxia. Os episódios duraram de minutos até 6 meses, tendem a recorrer, e podem estar relacionados a eventos predisponentes, como febre, atividade física e viagem para alta altitude. O tratamento com imunoglobulina ou corticoide não demonstrou significância estatística em relação ao tempo de recuperação dos sintomas.

Características Clínicas e Neurofisiológicas das variantes GJB1 observadas – Comparação com a Literatura:

7.3.1 **GJB1 - variante Phe235Cys**

Essa variante caracterizada pela substituição da cisteína pela fenilalanina no códon 235 foi relacionada a neuropatia sensitivo-motora grave em paciente do sexo feminino (Liang *et al*., 2005). A paciente descrita teve atraso para andar (22 meses), necessitou de botas ortopédicas e apresentava aos 14 anos, escoliose grave, paralisia da dorsoflexão dos pés, fraqueza em músculos extensores dos dedos e grave

comprometimento da sensibilidade vibratória e proprioceptiva. A mãe, portadora da mesma variante genética, era assintomática. Análise genética da mãe revelou uma inativação não aleatória do X, indicando uma inativação preferencial do alelo Cx32 mutante, em uma razão aproximada de 9 para 1, o que justificaria a não manifestação da neuropatia.

Estudo funcional indicou que essa mutação altera as propriedades voltagem-dependentes dos canais, de maneira a permitir a abertura permanente do canal (*gap junction*), o que configura um ganho de função deletério.

Essa variante foi encontrada em paciente do sexo feminino de nossa coorte, que apresenta o fenótipo mais grave de toda a amostra. Ela iniciou os sintomas na infância, aos 5 anos de idade, com necessidade de uso de botas ortopédicas, quedas frequentes, tropeços e dificuldade para correr. Aos 42 anos, a paciente é dependente do uso de cadeiras de rodas, força ausente para dorsiflexão dos pés, além de atrofia e redução de força muscular em mãos. História familiar presente em mãe, com pé cavo, dificuldade para deambular aos 71 anos de idade, porém com evolução menos grave. Aos 43 anos ela tem estudos de neurocondução sensitiva e motora com respostas abolidas globalmente, e há um relato de eletroneuromiografia na adolescência indicando uma neuropatia de caráter desmielinizante.

7.3.2 **GJB1 - variante Val95Met**

A substituição da Valina por metionina no códon 95 da proteína é uma mutação bem documentada, estando presente em várias descrições de coorte (Bone *et al*., 1995; Hong *et al*., 2017; Montenegro *et al*., 2011). Geralmente exibem o fenótipo de polineuropatia sensitivo-motora progressiva, iniciado no final da adolescência ou na vida adulta, e velocidade de condução motora na faixa intermediária. Estudos funcionais (Ressot *et al*., 1998) indicam que a neuropatia se relaciona a perda de função de proteína, com canais não funcionais.

O paciente índex apresentou início dos sintomas aos 16 anos, de alteração de marcha, paresia progressiva principalmente para dorsiflexão dos pés, pé cavo e atrofia distal de pernas. A neurocondução mostrou polineuropatia sensitivo-motora, com velocidades de condução motora na faixa intermediária. Observado, ainda, dispersão

temporal leve a moderada em nervos Medianos e Ulnares, achado que foi observado em muitas das variantes do gene GJB1 (Dupont *et al*., 2024).

A mãe do paciente índex, portadora da mutação, não apresenta sintomas de neuropatia aos 45 anos de idade, apesar do pé discretamente cavo.

7.4 MFN2

Mitofusina-2 (MFN2) é uma proteína que se localiza na membrana mitocondrial, essencial para fusão mitocondrial. A perda de sua função impacta o transporte axonal e a homeostase do cálcio, através do contato entre a mitocôndria e o retículo endoplasmático (Balo *et al.*, 2007; Misko *et al*., 2010).

Mutações no gene da MFN2 foi relacionado a forma axonal mais frequente, CMT2A, em 2004 (Zuchner *et al*., 2004). Corresponde a 30-40% das formas axonais de CMT, e cerca de 4-7% do total de CMT confirmada geneticamente (Fridman *et al.*, 2015; Murphy *et al*., 2012; Saporta *et al*., 2011). A idade de início dos sintomas tende a ser mais precoce, nas primeiras duas décadas de vida, e ter uma evolução mais grave. Algumas variantes tendem a ter um fenótipo mais graves, localizam-se frequentemente no domínio GTPase da proteína, com algumas variantes específicas responsáveis pelos fenótipos mais graves (p.Arg94, p.Arg104, p.Leu248, p.Arg364, p.Trp740) (Pipis *et al*., 2020). A maior parte dos pacientes não tem atraso dos marcadores de desenvolvimento motor aos 15 meses, por vezes têm desenvolvimento precoce. Porém, após o início, a evolução tende a ser mais rápida, com escores mais elevados de incapacidade, necessidade de uso de órteses, perda da destreza e membros superiores, e necessidade do uso de cadeira de rodas. São descritos escoliose, perda auditiva, atrofia óptica e paralisia de cordas vocais. Manifestação em sistema nervoso central, com alterações em substância branca e atrofia medular/hidromielia (Bombelli *et al.*, 2014).

Uma família de nossa coorte tinha a variante Thr105Met, localizado no domínio GTPase da MFN2. Pai e filho apresentam fenótipo semelhante, com início dos sintomas antes de 15 anos, predomínio motor, pé caído, e necessidade do uso de órtese para os pés, o filho aos 16 anos de idade. O pai apresentava reflexos vivos, podendo indicar envolvimento do sistema nervoso central, apesar de ressonância magnética de crânio normal.

A paciente índex da família portadora da variante Arg280His, também no domínio GTPase, apresentou início dos sintomas aos 7 anos, com evolução grave, e aos 40 anos necessita de órteses e bengala para deambulação, tem incapacidade grave (CMTNSv2 de 22). A mãe e o tio, portadores da mutação, apresentaram início mais tardio, aos 48 e 26 anos, e evolução menos grave, conseguindo deambular sem auxílio aos 58 e 51 anos de idade, a mãe pontuou 12 na escala CMTNSv2. Essa diferença de fenótipo, que pode variar desde casos leves a casos graves, dentro da mesma variante e da mesma família foi observada em coorte coreana (Choi *et al*., 2015), sugerindo que outros fatores, ambientais ou genéticos, podem influenciar o fenótipo e a penetrância da mutação.

7.5 MORC2

O gene da família microrquidia CW-type dedo de zinco (*microrchidia family CW-type zinc finger 2 gene*, MORC2) foi identificado como causador de CMT do tipo 2 por Sevilla e colaboradores (2016), CMT2Z. Através do sequenciamento de exoma (WES), o estudo identificou a mutação no gene como causadora da doença em quatro famílias.

O gene MORC2 codifica uma ATPase DNA dependente, e pode ter envolvimento em muitas funções biológicas, como regulação de transcrição, reparo do DNA, remodelamento da cromatina, e homeostase lipídica (Douse *et al*., 2018).

A coorte descrita por Sevilha et al. contava com pacientes com sintomas congênitos ou início infantil, até formas de início na segunda década de vida. O padrão de transmissão é autossômico dominante, e pacientes com início muito precoce desenvolviam um fenótipo semelhante ao da atrofia musculo-espinhal, enquanto o de início na segunda década exibiam um padrão de perda de força e sensibilidade distal. Os pacientes nessa descrição inicial, e da coorte japonesa de Ando e colaboradores (2017) exibiam um fenótipo grave, com elevada incapacidade na vida adulta.

Os sintomas podem se manifestar de maneira complexa (Duan *et al*., 2021; Hyun *et al*., 2016; Schottmann *et al*., 2016;) e podem incluir: início precoce ou tardio de fenótipo CMT; início congênito, e forma semelhante a AME; neuropatia axonal associada a sintomas de sistema nervoso central (sinais piramidais, epilepsia, encefalomalacia, retardo mental, atrofia medular); neuropatia axonal associada a

desordem multissistêmica (atrofia cerebelar, paralisia diafragmática, escoliose, dismorfismo de face). Elevação de creatino-fosfoquinase (CPK) é comum, possivelmente por dano a membrana da fibra muscular secundário ao dano axonal crônico (Luigetti *et al.*, 2016). Início dos sintomas em mãos foi observado, apontando para possibilidade de acometimento não ser restrito ao padrão comprimento-dependente.

Os dados da neurofisiologia mostram uma polineuropatia sensitivo-motora axonal, com potenciais sensitivos ausentes ou muito reduzidos (Ando *et al*., 2017).

A paciente de nossa coorte, com provável herança dominante (pai incapaz de andar), é portadora da variante c754C>T, p.Arg252Trp, desenvolveu sintomas aos 8 anos, com dificuldade para andar e quedas, já aos 10 anos notou fraqueza de mão esquerda (atrofia de interósseos). Aos 32 anos, ela necessita do uso de órteses para pé caído, tem fraqueza em mãos, e fraqueza proximal leve de membros inferiores. A cognição é normal. Neurofisiologia mostrou polineuropatia sensitivo-motora, padrão axonal, com potenciais sensitivos abolidos globalmente. A mutação encontrada em nossa paciente foi observada por Albulym e colaboradores (2017). Nessa descrição, identificou essa variante em 3 famílias não relacionadas, e o fenótipo envolvia polineuropatia sensitivo-motora axonal de início na primeira década de vida, comprometimento funcional grave, alguns pacientes exibiam dificuldade de aprendizado e sinais piramidais.

7.6 LRSAM1

O gene da *leucine rich and sterile alpha motif containing* foi associado a CMT em 2010 (Guernsey *et al.*, 2010), a forma CMT2P, estimada por provocar < 1% do total de CMT axonal em populações de Alemanha, Holanda e Sardênia (Dohrn *et al*., 2017; Hakonen *et al*., 2017; Lorefice *et al*., 2017). A proteína LRSAM1 é importante para ubiquitinização, um processo celular que regula atividade de proteínas e responsável pela marcação de proteínas para serem degradadas.

Foram descritas mutações de transmissão autossômica recessiva e autossômica dominante. Nas formas dominantes (responsável pela grande maioria dos casos) o início dos sintomas é entre a segunda e sexta década de vida, com muitos portadores exibindo apenas sintomas leves, com escores de incapacidade leve

a moderado (Palaima *et al*., 2021). Forma de transmissão recessiva foi vista em uma família, que demonstrou fenótipo semelhante, porém maior tendência a evolução para necessidade do uso de cadeira de rodas.

Peretri e colaboradores (2019) reportaram coorte francesa com 8 famílias não relacionadas, com início na quarta década de vida, e sintomas predominantemente sensitivos, com ataxia sensitiva em 80% dos casos. Nesse estudo foi identificada a mutação Gln698_Gln701del, que corresponde a deleção no quadro de leitura de quatro resíduos consecutivos de glutamina. A proteína continua sendo transcrita, e a resultante fica sem esses quatro aminoácidos. Essa mutação foi a mesma encontrada em nossa paciente.

A paciente com a variante p.Gln698_Gln701del apresentou quadro fenotípico semelhante aos pacientes relatados por Peretti e colaboradores (2019), com sintomas de predomínio sensitivo-atáxico. Ela iniciou sintomas aos 38 anos, com parestesias em pés até joelho, desequilíbrio e quedas. Aos 62 anos ela apresenta marcha talonante, com sinal de Romberg presente, incapaz de andar em Tandem, necessidade do uso de bengalas, e força discretamente reduzida em segmentos distais dos membros inferiores. A neurofisiologia de nossa paciente, assim como nas descrições da literatura, exibiu uma polineuropatia sensitivo-motora, padrão axonal, com potenciais sensitivos abolidos em membros inferiores.

7.7 MME

O gene MME, que codifica a proteína metaloprotease neprisilina, foi relacionado a CMT em 2016 (Higuchi *et al*., 2016), a CMT2T. A doença foi descrita como de transmissão autossômica recessiva, e se caracteriza por uma polineuropatia sensitivo-motora axonal, de início tardio, geralmente após os 45 anos, com evolução rápida e incapacidade motora grave, o que ajuda na diferenciação de polineuropatias adquiridas, como a polineuropatia diabética.

A proteína é amplamente expressa na superfície de membranas celulares, incluindo nas do sistema nervoso periférico. Ela tem função de inativar peptídeos, incluindo o beta-amiloide, e pode estar envolvida em mecanismos de regeneração axonal. A perda de função da proteína se relaciona a neuropatia axonal progressiva.

Há o debate se mutações em heterozigose são suficientes para provocar o quadro de polineuropatia. Mutações bi-alélicas têm penetrância quase completa, e a presença da mutação em heterozigose determinou indivíduos assintomáticos (Higuchi *et al*., 2016). Auer-Grumbach e colaboradores (2016) propõe que mutações em heterozigose poderiam ser responsáveis por neuropatia de início tardio, e tenta demonstrar que a mutação predispõe o indivíduo a desenvolver a neuropatia, com uma penetrância incompleta. Geroldi e colaboradores (2024), descreveram uma coorte italiana com pacientes portadores de variantes patogênicas no MME, tanto em mutações bi e mono-alélicas. Os sintomas tendiam a se manifestar mais precocemente nas mutações bi-alelicas (49.6 vs 59.2 anos). Os sintomas eram predominantemente motores, podendo ser associado a sintomas sensitivos, e os escores de incapacidade eram maiores para mutações bi-alélicas, mas sem significância estatística.

Há ainda controvérsias em se assumir mutação mono-alélica como causadora, o entendimento até o momento, é que ela pode conferir um risco ao desenvolvimento de polineuropatia com o avançar da idade.

A paciente de nossa amostra era portadora de variante bi-alélica Pro156Leufs*14, em homozigose. Na posição 156 ocorreu a troca da prolina pela leucina, e essa mutação alterou o quadro de leitura, e depois de 14 aminoácidos da troca, apareceu um códon de parada prematura, gerando uma proteína truncada, e provavelmente não funcional. A paciente apresentou início dos sintomas aos 48 anos, e aos 66 anos já necessitava do uso de cadeira de rodas. Essa variante foi descrita na literatura (Higuchi *et al*., 2016), com manifestação fenotípica variando de CMT2 semelhante ao de nossa paciente, até com manifestações de neuropatia de predomínio atáxica, neuropatia motora hereditária e esclerose lateral amiotrófica de início bulbar.

Foram identificadas 2 variantes classificadas como provavelmente patogênicas em heterozigose em 2 pacientes não relacionados. Esses pacientes não foram considerados na análise da amostra, devido às controvérsias em relação a definição da relação entre a CMT e mutação MME de transmissão autossômico dominante. A primeira p.Trp182* iniciou sintomas aos 48 anos, e apresenta uma polineuropatia sensitivo-motora axonal, de predomínio atáxico, e incapacidade moderada, CMTNSv2 de 14. Essa variante não foi descrita na literatura. A outra variante p.Arg68*, foi identificada em paciente do sexo masculino que iniciou sintomas de parestesias e dor

neuropática em pés, e incapacidade leve. Essa mutação foi descrita por Auer-Grumbach e colaboradores (2016), que mostrou famílias com indivíduos acometidos, heterozigotos com a variante p.Arg68*, embora com penetrância incompleta.

7.8 HSPB1

O gene *heat shock protein beta-1* (HSPB) codifica uma proteína que está envolvida na estabilidade do citoesqueleto e resposta ao estresse celular. Foi associada a neuropatias periféricas axonais sensitivo-motor tipo 2F (CMT2F) (Evgrafov *et al*., 2004), e neuropatia hereditária distal tipo II (dHMN2) (Houlden *et al*., 2008). Apresenta herança autossômica dominante. Acredita-se que a mutação provoca neuropatia distal de predomínio motor, com mínimo envolvimento sensitivo, e que essa diferenciação entre CMT2F e dHMN2 seja um continuum de apresentações fenotípicas.

HSPB1 é expressa de maneira ubíqua, e é um membro da classe de proteínas da família chaperone ATP-independente. Chaperones são proteínas que auxiliam no dobramento de proteínas recém-sintetizadas, participam do processo de degradação de proteínas danificadas e no transporte proteico dentro da célula. A HSPB1, atua prevenindo agregação de proteínas sob estresse de calor (Arrigo *et a*l., 2007).

Tanabe e colaboradores (2018) mostraram que mutações no HSPB1 em 1.3% (13 de 1030) das neuropatias hereditárias, em coorte japonesa. Fenótipo de CMT2F em 7 pacientes, e em 6 o fenótipo era o de dHMN. A amostra era de 9 paciente homens e 2 mulheres. Tanabe e colaboradores (2018) descrevem ainda que esse padrão de maior acometimento em homem também foi observado em outros estudos, indicando uma possível penetrância incompleta, particularmente em mulheres, mas que precisam ser confirmadas em estudos subsequentes.

A idade média de início dos sintomas é na quarta ou quinta década de vida, com quadro de fraqueza muscular distal, atrofia distal, com comprometimento sensitivo leve ou ausente. Em certos pacientes o comprometimento sensitivo só é observado em estudos neurofisiológicos (Houlden *et al*., 2008), e o padrão da neuropatia é axonal.

A variante Pro39Leu, classificada como patogênica, foi observada em paciente do sexo masculino dessa coorte que iniciou sintomas aos 65 anos, com sintomas

sensitivos de parestesias em extremidades dos membros inferiores, dificuldade na marcha e atrofia. Provável história familiar, com pai incapaz de andar quando idoso, sem causa conhecida. Aos 67 anos, o paciente apresenta incapacidade leve, sendo capaz de andar nas pontas dos pés e calcanhares. A neurofisiologia mostrou uma polineuropatia axonal, de predomínio motor nos membros inferiores. Essa mutação foi reportada na literatura (Capponi *et al*., 2011; Echaniz-Laguna *et al*., 2017; Houlden *et al*., 2008; Naruse *et al*., 2023). Os fenótipos incluíam início tardio, variavam de CMT2F, com comprometimento sensitivo mínimo, a comprometimento motor puro (dHMN2). A apresentação observada em nosso paciente se difere aos previamente relatadas, por haver predomínio dos sintomas sensitivos desde o início dos sintomas, apesar de neurofisiologia mostrar um evidente predomínio de fibras nervosas motoras.

7.9 PLEKHG5

O gene da *Pleckstrin homology domain-containing, Family G member 5* (PLEKHG5) codifica uma proteína expressa predominantemente no sistema nervoso, responsável por regular a autofagia de neurônios motores. E sua deficiência pode levar a neurotoxicidade pelo acúmulo de vesícula sinápticas.

De transmissão autossômica recessiva (ou bi-alélica), foi relacionada a doença de neurônio motor inferior de início na infância em 2007, dHMN4 (Maystadt *et al*., 2007). Em 2013 os primeiros estudos descreveram fenótipo de polineuropatia na forma CMT intermediária (velocidades de condução entre axonal e desmielinizante), a CMTRIC (Azzedine *et al*., 2013; Chen *et al*., 2021). O fenótipo descrito inicialmente era de atrofia músculo-espinhal grave, de rápida evolução, sem comprometimento sensitivo. O fenótipo de polineuropatia relatado mostrava início dos sintomas nas duas primeiras décadas de vida, sintomas de predomínio motor nas extremidades dos membros inferiores, porém alguns pacientes exibiam fraqueza proximal e escápula alada. Os sintomas sensitivos podem ser mínimos ou ausentes clínica e neurofisiologicamente, compatível com dHMN.

O paciente da nossa amostra apresenta uma variante bi-alélica p.Arg20Gln, classificado como VUS pelos critérios da ACMG. O paciente é fruto de casamento consanguíneo, os pais eram primos de primeiro grau, em uma família com tradição de relações consanguíneas. Ele iniciou os sintomas de dificuldade para andar e correr,

por volta de 12 anos, com muitas quedas, entorses e evolução para pé caído aos 16 anos. Aos 30 anos de idade iniciou também sintomas sensitivos em pés. Apresenta incapacidade moderada, CMTNSv2 de 13. Tem elevação discreta dos níveis de creatinofosfoquinase (436U/L, 2.3 acima do limite superior). Estudos de condução mostraram uma polineuropatia sensitivo-motora, com velocidades de condução motora nas faixas intermediárias. Nosso paciente tem uma variante na região N-terminal que contém o domínio RhoGEF, região essencial para regulação da autofagia e degradação das vesículas sinápticas. Apesar de classificada como VUS, sua raridade, a consanguinidade e a concordância com relatos da literatura (Beijer *et al*., 2022) suportam o argumento para a patogenicidade da variante identificada.

Mutações no gene PLEKHG5 são descritas em famílias do oriente médio, norte da áfrica, sudeste europeu, e lesta da ásia. Até o momento, não há descrições dessa variante na américa do sul.

7.10 BAG3

O gene BAG3 codifica uma proteína chamada co-chaperone, fundamental para a função das chaperones. Essas são responsáveis por facilitar as dobras proteicas logo que saem dos ribossomos, por corrigir eventuais erros no dobramento e direcioná-las para degradação via proteossomas (Adriaenssens *et al*., 2020).

O gene BAG3, de transmissão autossômica dominante, foi descrito em 2009 (Selcen *et al*., 2009) como causador de miopatia miofibrilar, doença rara, com cerca de 20 casos já descritos. Os sintomas se iniciam na infância com andar nas pontas dos pés, fraqueza muscular axial e apendicular, espinha-rígida, escoliose, e muitas vezes associada a cardiomiopatia. Em 2018, Shy e colaboradores, descreveram 5 pacientes com a mutação no gene BAG3 e polineuropatia de predomínio sensitivo, axonal, e início tardio, CMT2.

A variante Glu239Glyfs*16 em heterozigose no gene BAG3 foi identificada em um paciente com quadro de polineuropatia de predomínio sensitivo, associada a dor neuropática, de início aos 50 anos de idade. Aos 65 anos ele tem escore de incapacidade leve, CMTNv2 de 7, não tem redução de força muscular, distal ou proximal. Eletroneuromiografia demonstrou uma polineuropatia sensitivo-motora axonal nos membros inferiores, com acometimento sensitivo leve nos membros

superiores. Não havia sinais clínicos de miopatia, e eletromiografia com agulha, ressonância magnética dos membros inferiores e avaliação miocárdica foram normais. O paciente tem duas filhas portadoras da mesma variante, assintomáticas, porém têm 36 e 38 anos, e talvez não tenham atingido a idade para possível manifestação dos sintomas.

A variante Glu239Glyfs*16, promove substituição do glutamato pela glicina na posição 239, e 16 aminoácidos depois, um códon de parada para a tradução proteica. Isso resultaria em uma proteína truncada, com provável perda de função. Essa variante foi classificada como provavelmente patogênica pela ACMG.

As variantes relacionadas a CMT são do tipo missense, em que a troca de aminoácido pode levar a efeito deléterio na função da proteína. Variantes nonsense, e com mudança de leitura do quadro (*frameshift)* podem resultar em proteínas muito truncadas, e foram relacionadas como causadores de quadros mais graves de cardiomiopatia e miopatia (Fernández-Eulate *et al*., 2025; Toro *et al*., 2016). Portanto, até o momento, não é possível confirmar que a variante Glu239Glyfs*16 identificada em nosso paciente seja a causa da polineuropatia de predomínio sensitivo.

7.11 HARS + COX6A1

Um paciente com fenótipo de idade início tardio (41 anos de idade), sintomas motores distais importantes, atrofia, que após 17 anos de doença necessita de órteses para os pés caídos. Ele apresentava uma neurocondução com velocidades de condução motora discretamente reduzida, na faixa intermediária-axonal, com potenciais sensitivos ausentes nos membros inferiores.

Ele é portador de duas mutações classificadas como VUS pela ACMG, e seu caso não foi incluído a amostra analisada devido às incertezas diagnósticas. Os genes são o gene HARS, relacionado a CMT2W, de transmissão autossômica dominante, axonal, que pode iniciar na infância, adolescência ou vida adulta tardia; e o gene COX6A1, que foi reportado por Tamiya, Makino e Hayashi (2014), de transmissão autossômica recessiva, geralmente de início precoce, por volta de 5 anos de idade, com evolução muito grave, e necessidade de ajuda para locomoção (órteses, andadores, bengalas, cadeira de rodas).

É possível que a variante HARS Gly276Val esteja relacionada ao quadro clínico do paciente, visto que mutações em heterozigose no gene COX6A1 não foram ainda descritos.

ARS (*aminoacyl -tRNA* synthetases) são enzimas que são importantes na primeira etapa da translação, adicionando o aminoácido às moléculas de tRNA. Enzimas da mesma família também foram relacionadas a neuropatia axonal de transmissão recessiva e dominante (GARS, YARS, KARS, AARS).

Vester e colaboradores (2013), Brozkova e colaboradores (2015) e Abbott e colaboradores (2018) descreveram pacientes com fenótipo de início variável da infância até vida adulta tardia, sintomas de predomínio motores, e neuropatia axonal. A variante Gly276Val identificada em nosso paciente é classificada como VUS, e ainda carece de estudos que confirmem sua patogenicidade.

7.12 HINT1

Mutações bi-alélicas no gene *histidine-triad nucleotide binding protein* 1 (HINT1) foi relacionada a CMT axonal associada a neuromiotonia por Zimon e colaboradores (2012). O fenótipo compreendia neuropatia motora distal pura, ou predominantemente motora.

O gene HINT1 codifica uma proteína envolvida em vias de sinalização neuronal, e mutações bialélicas que promovam perda da função da proteína são causadoras de neuropatia axonal, por motivos, até então, não totalmente esclarecidos. Representa 10-12 % dos casos de CMT de transmissão recessiva (Peeters *et al*., 2017). O fenótipo típico relacionado a mutação é o de neuropatia distal, predominantemente, motora associado a neuromiotonia. Os sintomas se iniciam geralmente nas duas primeiras décadas de vida, e mutações em heterozigose não foram relacionadas ao desenvolvimento da doença, até então. Foram identificados 24 tipos de mutação, com presença marcada em população da europa e principalmente leste europeu, mas também já observada em população chinesa. Madeiro e colaboradores (2021), descreveram o primeiro paciente com mutação no gene HINT1 no Brasil e na América do Sul, em paciente sem ascendência europeia conhecida.

No caso apresentado nos resultados, não incluso na amostra analisada, relatamos um caso de paciente com variante p.Ile5Aspfs*30 em heterozigose. O

quadro clínico se assemelha aos fenótipos descritos, com sintomas de câimbras, neuropatia axonal de predomínio motor, associado a descargas mioquímicas à eletromiografia. Porém, a idade de manifestação dos sintomas ocorreu na vida adulta, aos 54 anos, mais tarde do que os descritos em mutações bialélicas.

A proteína resultante da variante identificada resulta em uma proteína truncada precocemente, ocasionando perda de função. O gene HINT1, no entanto, não tem evidência de haploinsuficiência, e uma cópia mutada não provoca doença clínica. O caso foi relatado, mas não há evidência de que mutações mono-alélicas no gene HINT1 possa gerar fenótipo de neuropatia motora axonal associada a neuromiotonia na vida adulta.

7.13 TEMPO PARA O DIAGNÓSTICO

Pacientes com CMT enfrentam desafios para a confirmação etiológica de sua doença, muitas vezes chamada ‘’odisséia diagnóstica’’ (Parmar *et al*., 2024). O atraso diagnóstico pode aumentar o risco do paciente ser diagnosticado com doenças adquiridas, e a possibilidade de serem expostos a tratamentos desnecessários, ineficazes e potencialmente danosos.

Coorte japonesa (Kitani-Morii *et al*., 2020) de pacientes portadores de CMT1A mostrou atraso de décadas para a confirmação diagnóstica nessa população, em que 42% receberam o diagnóstico somente após os 50 anos, mesmo que em 91% já apresentassem sintomas nas duas primeiras décadas de vida. Wu e colaboradores (2017), em descrição de coorte chinesa mostraram um menor tempo para o diagnóstico, com média de 7.2 anos (mínimo de 0.5 e máximo de 26 anos). Em nossa amostra o tempo médio decorrido entre o início dos sintomas até a data da confirmação genética foi de 23.7 anos (mínimo de 2.4 e máximo de 59.7 anos), aproximando-se mais dos valores da coorte japonesa.

O atraso diagnóstico em pacientes com neuropatias hereditárias pode ser explicado por múltiplos fatores. Em primeiro lugar, a evolução insidiosa e lentamente progressiva dessas doenças muitas vezes dificulta a determinação precisa do início dos sintomas. Muitos pacientes referem “sempre ter sido assim” ou não conseguem identificar o momento exato em que perceberam déficits motores ou sensitivos, o que contribui para a demora na busca por atendimento especializado.

Em países em desenvolvimento, barreiras de acesso a exames genéticos representam um obstáculo adicional. A indisponibilidade de testes moleculares no sistema público de saúde, e o alto custo dos painéis genéticos multigênicos, frequentemente postergam a confirmação etiológica. Essa limitação estrutural contribui para um intervalo prolongado entre o início dos sintomas e o diagnóstico definitivo, especialmente nos casos sem histórico familiar claro ou com apresentações clínicas atípicas.

Recentemente, o surgimento de novas técnicas de sequenciamento gênico, como o NGS, permitiu o reconhecimento de novos genes e variantes causadores de neuropatia hereditária. Painéis, multigênicos são atualmente uma ótima opção para avaliação genética, principalmente se a pesquisa por duplicação do gene PMP22 foi descartada. A análise de todo o exoma, e todo o genoma são passos que podem ser seguidos, em caso de resultados negativos dos painéis multigênicos. Ainda assim, é muito frequente que pacientes não tenham o diagnóstico genético confirmado, podendo chegar até 50% em algumas coortes (Beecroft *et al*., 2020; Chong *et al*., 2015; Yoshimura *et al*., 2019b). Parmar e colaboradores (2024) discorrem sobre motivos para essa dificuldade: novos genes patogênicos ainda a serem descobertos, dificuldade na reclassificação de variantes de significado desconhecido e identificação e interpretação de variantes em regiões não codificadoras.

8 **CONCLUSÃO**

- O presente estudo avaliou 72 indivíduos pertencentes a 54 famílias, 56 indivíduos de 40 famílias apresentaram confirmação genética de neuropatia hereditária sensitivo-motora (CMT), acompanhados em dois centros de referência do Rio de Janeiro.

- As variantes mais prevalentes foram duplicação de PMP22 (21 famílias; 52,5%), seguida de deleção de PMP22 (5; 12,5%), MPZ (4; 10%), MFN2 (2; 5%), GJB1 (2; 5%), e mutações isoladas em MORC2, PMP22 (pontual), PLEKHG5, MME, LRSAM1 e HSPB1 (cada uma 2,5%), refletindo a heterogeneidade genética da CMT.

- Verificou-se história familiar positiva em 78%, predomínio distal de sintomas nos membros inferiores (82%), sintoma inicial motor em 83%, hipo/arreflexia de aquileus em 92,8%, e deformidades em pés (75%). Esses achados clínicos mostraram-se comuns entre os diferentes subtipos genéticos identificados.

- A forma desmielinizante (CMT1) foi a mais prevalente (65.5%), seguida pela forma axonal (CMT2) (20%), fenótipo de neuropatia por susceptibilidade a paralisia por pressão (HNPP) foi visto em 10.9% e a forma intermediária (CMTI) (3.6%).

- A análise comparativa dos achados clínicos e neurofisiológicos revelou semelhança com as descrições previamente publicadas para as variantes identificadas. Destaca-se, a identificação da variante bialélica no gene PLEKHG5, ainda não relatada na literatura médica, associada a um fenótipo de neuropatia sensitivo-motora intermediária, contribuindo para a ampliação do espectro genotípico e fenotípico relacionado a esse gene.

- A utilização do software desenvolvido em linguagem Python mostrou-se eficaz para a extração, organização e análise dos dados neurofisiológicos, permitindo integrá-los a informações clínicas e genéticas de forma automatizada e reprodutível.

9 **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Este estudo evidencia a relevância de investigações genótipo-fenótipo para expandir o entendimento da variabilidade clínica e molecular das neuropatias hereditárias, além de fortalecer iniciativas de diagnóstico precoce, classificação precisa e consolidação de bancos de dados nacionais voltados às doenças neuromusculares hereditárias.

REFERÊNCIAS

ABBOTT, J.A.; MEYER-SCHUMAN, R.; LUPO, V.; FEELY, S.; MADEMAN, I.; OPRESCU, S.N.; GRIFFIN, L.B.; ALBERTI, M.A.; CASASNOVAS, C., *et al*. Substrate interaction defects in histidyl-tRNA synthetase linked to dominant axonal peripheral neuropathy. *Hum Mutat*, [s.l.], v. 39, n. 3, p. 415-432, 2018.

AD HOC SUBCOMMITTEE OF THE AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY AIDS TASK FORCE. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *Neurology*, [s.l.], v. 41, p. 617-618, 1991.

ADRIAENSSENS, E.; TEDESCO, B.; MEDIANI, L.; ASSELBERGH, B.; CRIPPA, V.; ANTONIANI, F.; CARRA, S.; POLETTI, A.; TIMMERMAN, V. BAG3 Pro209 mutants associated with myopathy and neuropathy relocate chaperones of the CASA-complex to aggresomes. *Sci Rep*, [s.l.], v. 10, n. 1, p. 8755, 2020.

ALBULYM, O.M.; ZHU, D.; REDDEL, S. *et al*. MORC2 mutations cause axonal Charcot-Marie-Tooth disease with pyramidal signs. *Annals of Neurology*, [s.l.], v. 79, n. 3, p. 419-427, mar. 2016.

ANDO, M.; OKAMOTO, Y.; YOSHIMURA, A.; YUAN, J.-H.; HIRAMATSU, Y.; HIGUCHI, Y.; HASHIGUCHI, A.; MITSUI, J.; ISHIURA, H. *et al.* Clinical and mutational spectrum of Charcot-Marie-Tooth disease type 2Z caused by MORC2 variants in Japan. *European Journal of Neurology*, [s.l.], v. 24, n. 10, p. 1274-1282, out. 2017.

ARRIGO, P.; VOTTO, J.; MACARIO, A.J.l. *et al*. Hsp27 and αB-crystallin as therapeutic targets: insights from small heat-shock proteins in disease. *FEBS Letters*, [s.l.], v. 581, n. 19, p. 45-51, set. 2007.

AUER-GRUMBACH, M.; TOEGEL, S.; SCHABHÜTTL, M.; WEINMANN, D.; CHIARI, C.; BENNETT, D.L.H. *et al*. Rare variants in MME, encoding metalloprotease neprilysin, are linked to late-onset autosomal-dominant axonal polyneuropathies. *American Journal of Human Genetics*, [s.l.], v. 99, n. 3, p. 607-623, 1 set. 2016.

AZEVEDO, H.; PUPE, C.; PEREIRA, R.; NASCIMENTO, O.J.M. Pain in Charcot-Marie-Tooth disease: an update. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, [s.l.], v. 76, n. 4, p. 273-276, abr. 2018.

AZZEDINE, H.; ZAVADAKOVA, P.; PLANTÉ-BORDENEUVE, V.; VAZ PATO, M.; PINTO, N.; BARTESAGHI, L.; ZENKER, J.; POIROT, O. *et al*. PLEKHG5 deficiency leads to an intermediate form of autosomal-recessive Charcot-Marie-Tooth disease. *Human Molecular Genetics*, [s.l.], v. 22, n. 20, p. 4224-4232, out. 2013.

BALO, H.; ROBERT, H. *et al.* Altered axonal mitochondrial transport in the pathogenesis of Charcot-Marie-Tooth disease from mitofusin 2 mutations. *The Journal of Neuroscience*, [s.l.], v. 27, n. 2, p. 422-430, jan. 2007.

BARRETO, L.C.L.S.; OLIVEIRA, F.S.; NUNES, P.S.; DE FRANÇA COSTA, I.M.P.; GARCEZ, C.A.; GOES, G.M.; NEVES, E.L.A. *et al.* Epidemiologic Study of Charcot-Marie-Tooth Disease: A Systematic Review. *Neuroepidemiology*, [s.l.], 2016; 46:157-165.

BEECROFT, M.J.; ORRO, A.; MEIGS, J.; POLLARD, A.; TASSO, B.; STENZEL, W.; DE JONGHE, P.; BAETS, J.; REILLY, M.M.; FRIDMAN, V.; ZUCHNER, S., *et al.* Genetic findings in a large heterogeneous cohort of patients with Charcot-Marie-Tooth disease: implications for genetic testing. *European Journal of Human Genetics*, [s.l.], v. 28, n. 6, p. 793-803, jun. 2020.

BEIJER, D.; POLAVARAPU, K.; PREETHISH-KUMAR, V.; BARDHAN, M.; DOHRN, M.F.; REBELO, A.; ZÜCHNER, S.; NALINI, A. Homozygous N-terminal missense variant in PLEKHG5 associated with intermediate CMT: A case report. *J Neuromuscul Dis*, [s.l.], v. 9, n. 2, p. 347-351, 2022.

BERGOFFEN, J.; SCHERER, S.S.; WANG, S.; ORT, S.; FISCHBECK, K.H.; PARDI, G.; SAWAMURA, D.; CHEN, K.; SHAPIRO, D.E.; CONNOR, J.M., *et al*. Connexin mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Science*, [s.l.], v. 262, n. 5142, p. 2039-2042, dez. 1993.

BIENFAIT, H.M.E.; VERHAMME, C.; SCHAIK, I.N., *et al.* Comparison of CMT1A and CMT2: similarities and differences. *Journal of Neurology*, [s.l.], v. 253, n. 12, p. 1572-1580, 2006.

BIROUK, N.; GOUIDER, R.; LE GUERN, E.; GUGENHEIM, M.; TARDIEU, S.; MAISONOBE, T.; LE FORESTIER, N.; AGID, Y.; BRICE, A.; BOUCHE P. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A with 17p11.2 duplication. Clinical and electrophysiological phenotype study and factors influencing disease severity in 119 cases. *Brain*, [s.l.], v. 120, p. 813-823, 1997.

BOMBELLI, F.; STOJKOVIC, T.; DUBOURG, O. *et al.* Charcot-Marie-Tooth disease type 2A: from typical to rare phenotypic and genotypic features. *JAMA Neurology*, [s.l.], v. 71, n. 8, p. 1036-1042, ago. 2014.

BONE, L.J.; DAHL, N.; LENSCH, M.W.; CHANCE, P.F.; KELLY, T.; LE GUERN, E.; MAGI, S.; PARRY, G.; SHAPIRO, H.; WANG, S. *et al.* New connexin32 mutations associated with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology*, [s.l.], v. 45, n. 10, p. 1863-1866, out. 1995.

BRIL, V. NIS-LL: the primary measurement scale for clinical trial endpoints in diabetic peripheral neuropathy. *Eur Neurol*, [s.l.], v. 41, n. Suppl 1, p. 8-13, 1999.

BROERS, M.C.; BUNSCHOTEN, C.; NIEBOER, D.; LINGSMA, H.F.; JACOBS, B.C. Incidence and Prevalence of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*, [s.l.], v. 52, n. 3-4, p. 161-172, 2019.

BROZKOVA, S.D.; DECONINCK, T.; GRIFFIN, L. B.; FERBERT, A.; HABERLOVA, J.; MAZANEC, R.; LASSUTHOVA, P.; ROTH, C. *et al.* Loss of function mutations in HARS cause a spectrum of inherited peripheral neuropathies. *Brain*, [s.l.], v. 138, n. Pt 8, p. 2161-72, 2015.

CAPASSO, M.; DI MUZIO, A.; FERRARINI, M., *et al*. Inter-nerves and intra-nerve conduction heterogeneity in CMTX with Arg (15)Gln mutation. *Clin Neurophysiol*, [s.l.], v. 115, n. 1, p. 64-70, 2004.

CAPPONI, S.; FARGIOLI, F.; GHERARDI, M.T.; VITA, G.; MAZZEO, A.; MANDICH, P.; SCHENONE, A.; MAGNAGHI, G.; FABRIZI, G.M. HSPB1 and HSPB8 in inherited neuropathies: study of an Italian cohort of dHMN and CMT2 patients. *Journal of the Peripheral Nervous System*, [s.l.], v. 16, n. 4, p. 287-294, dez. 2011.

CAVALCANTI, E.B.U.; LEAL, R.C.C.; JUNIOR, W.M.; NASCIMENTO, O. Charcot-Marie-Tooth disease: from historical landmarks in Brazil to current care perspectives. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, [s.l.], v. 81, n. 10, p. 913-921, 2023.

CHARCOT, J.M.; MARIE, P. Sur une forme particulie`re d'atrophie musculaire progressive souvent familiale de´butant parles pied setles jambes et atteignant plus tard les mains. *Rev Med Paris*, [s.l.], v. 6, p. 97-138, 1886.

CHEN, L.; ZHANG, H.; LI, C.; YANG, N.; WANG, J.; LIANG, J. Literature review of clinical analysis of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Journal of Neurology*, [s.l.], v. 272, n. 1, p. 41, dez. 2024.

CHEN, Z.; MAROOFIAN, R.; BAŞAK, A.N.; SHINGAVI, L.; KARAKAYA, M.; EFTHYMIOU, S.; GUSTAVSSON, E.K.; MEIER, L.; POLAVARAPU, K. *et al*. Novel variants broaden the phenotypic spectrum of PLEKHG5-associated neuropathies. *Eur J Neurol*, [s.l.], v. 28, n. 4, p. 1344-1355, 2021.

CHOI, B.O.; NAKHRO, K.; PARK, H.J.; HYUN, Y.S.; LEE, J.H.; KANWAL, S.; JUNG, S.C.; CHUNG, K.W.A. Cohort Study Of Mfn2 Mutations And Phenotypic Spectrums In Charcot-marie-tooth Disease 2a Patients. *Clinical Genetics*, [s.l.], v. 87, p. 594-598, 2015.

CHONG, J.X.; MORRIS, E.M.; MAECKER, H.T.; WU, D.; BERRY, R.S.; HANNIBAL, M.C.; FARRER, L.A.; NGUYEN, K.D., *et al.* Rare causes of inherited neuropathies: a gene-panel-based approach in 1,500 patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, [s.l.], v. 86, n. 12, p. 1254-1260, dez. 2015.

COLOMBAN, C.; MICALLEF, J.; LEFEBVRE, M. N.; DUBOURG, O.; GONNAUD, P. M.; STOJKOVIC, T.; JOUVE, E.; BLIN, O.; POUGET, J.; ATTARIAN, S. Clinical spectrum and gender differences in a large cohort of Charcot-Marie-Tooth type 1A patients. *J Neurol Sci*, [s.l.], v. 336, n. 1-2, p. 155-60, 2014.

CORTESE, A.; WILCOX, J.E.; POLKE, J.M. *et al.* Targeted next-generation sequencing panels in the diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurology*, [s.l.], v. 94, n. 1, p. e51-e61, 2020.

COUTO, D.A.N. *Clínica Neurológica*. Rio de Janeiro: A Casa do Livro LTDA, 1944.

DOHRN, M.H.; KÖNIG, I.; MOSER, M. *et al*. Frequent genes in rare diseases: panel-based next generation sequencing molecular diagnosis of Charcot-Marie-Tooth and related neuropathies. *Neuromuscular Disorders*, [s.l.], v. 27, n. 12, p. 1064-1072, dez. 2017.

DOUSE, C.H.; BLOOR, S.; LIU, Y.; SHAMIN, M.; TCHASOVNIKAROVA, I.A.; TIMMS, R.T.; LEHNER, P.J.; MODIS, Y. Neuropathic Morc2 Mutations Perturb G. H. K. L. Atpase Dimerization Dynamics And Epigenetic Silencing By Multiple Structural Mechanisms. *Nature Communications*, [s.l.], v. 9, p. 651, 2018.

DUAN, X.; MA, Y.; FAN, D.; LIU, X. Characteristics Of Clinical And Electrophysiological Pattern In A Large Cohort Of Chinese Patients With Charcot Marie Tooth 4c. *Frontiers In Neurology*, [s.l.], v. 12, fev. 2021.

DUPONT, B.D.C. *et al.* Phenotype-genotype correlation in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease: a French cohort study. *European Journal of Neurology*, [s.l.], v. 32, 2024.

DYCK, P.J. Inherited neuronal degeneration and atrophy affecting peripheral motor; sensory; and autonomic neurons. IN: DYCK, P.J.; THOMAS, P. K.; LAMBERT, E. H.; Philadelphia, Editors*. Peripheral Neuropathy*. 1st Ed.; PA: W. B. Saunders Co. 1975, p. 825-867.

DYCK, P.J.; KARNES, J.L.; LAMBERT, E. Longitudinal study of neuropathic deficits and nerve conduction abnormalities in hereditary motor and sensory neuropathy type 1. *Neurology*, [s.l.], 1989; 39:1302-1308.

DYCK, P.J.; LAMBERT, E.H. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. I. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies. *Arch Neurol*, [s.l.], v. 18, p. 619-625, 1968.

ECHANIZ-LAGUNA, A.; PRUDHON, B.; LAGUERRE, A.; RENARD, D.; LATOUR, P.; LEROY, F.; GAUTIER, C. *et al.* Axonal neuropathies due to mutations in small heat shock proteins: clinical, genetic and functional insights into novel mutations. *Brain*, [s.l.], v. 140, n. 2, p. 317-330, fev. 2017.

EICHHORST, H. Ueber Heredität der progressiven muskelatrophie. *Berl Klin Wochenschr*, [s.l.], p. 497-499, 511-514, 1873.

EVGRAFOV, O.V.; MIKESOVA, A.; LÓPEZ, A.M.; SEDLÁKOVÁ, J.; KANTŮRKOVÁ, H.; SANTAVÝ, J.; TIMMERMAN, V.; DUBROVSKÝ, A.L.; DE JONGHE, P., *et al*. Mutant small heat-shock protein HSP22 causes hereditary motor neuropathy and distal myopathy. *Nature Genetics*, [s.l.], v. 36, n. 7, p. 602-606, jul. 2004.

FEELY, S.M.; LAURA, M.; SISKIND, C.E. *et al.* MFN2 mutations cause severe phenotypes in most patients with CMT2A. *Neurology*, [s.l.], v. 76, n. 20, p. 1690-1696, 2011.

FERNÁNDEZ-EULATE, G.; GITIAUX, C.; THIELE, S.; JUNGBLUTH, H.; POTULSKA-CHROMIK, A.; MARINI-BETTOLO, C.; DAVION, J.B. *et al.* Disease spectrum and long-term prognosis of patients with BAG3-associated neuromuscular diseases in Europe. *Brain*, [s.l.], v. 10, p. awaf223, 2025.

FIGUEIREDO, F.B.; SILVA, W.A. Jr; GIULIATTI, S. *et al*. GDAP1 mutations are frequent among Brazilian patients with autosomal recessive axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromuscul Disord* [s.l.], v. 31, n. 6, p. 505-511, 2021.

FRIDMAN, V.; BUNDY, B.; REILLY, M.M.; PAREYSON, D.; BACON, C.; BURNS, J.D., *et al.* CMT subtypes and disease burden in patients enrolled in the Inherited Neuropathies Consortium natural history study: a cross-sectional analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, [s.l.], v. 86, n. 8, p. 873-878, ago. 2015.

FUSCO, C.; SPAGNOLI, C.; SALERNO, G.G.; PAVLIDIS, E.; FRATTINI, D.; PISANI, F. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsy (hnpp): Report of a family with a new point mutation in PMP22 gene. *Italian Journal of Pediatrics*, [s.l.], v. 43, n. 1, p. 97, out. 2017.

GEROLDI, A.; LA BARBERA, A.; MAMMI, A. *et al.* Clinical and genetic features of CMT2T in Italian patients confirm the importance of MME pathogenic variants in idiopathic, late-onset axonal neuropathies. *Journal of the Peripheral Nervous System*, [s.l.], v. 29, n. 4, p. 472-486, 2024.

GIESE, K.P.; MARTINI, R.; LEMKE, G.; SORIANO, P.; SCHACHNER, M. Mouse P0 gene disruption leads to hypomyelination, abnormal expression of recognition molecules, and degeneration of myelin and axons. *Cell*, [s.l.], v. 71, n. 4, p. 565-576, 1992.

GUERNSEY, D.L.; JIANG, H.; BEDARD, K.; EVANS, S.C.; FERGUSON, M.; MATSUOKA, M.; MACGILLIVRAY, C.; NIGHTINGALE, M. *et al.* Mutation in the gene encoding ubiquitin ligase LRSAM1 in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *PLoS Genetics*, [s.l.], v. 6, n. 8, e1001081, ago. 2010.

HAKONEN, E.K.; PAULSEN, T.; REILICH, P. *et al*. LRSAM1-mediated ubiquitylation is disrupted in axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Human Molecular Genetics*, [s.l.], v. 26, n. 11, p. 2034-2047, jun. 2017.

HAUW, F.; FARGEOT, G.; ADAMS, D. *et al*. Charcot-Marie-Tooth disease misdiagnosed as chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: An international multicentric retrospective study. *Eur J Neurol*, [s.l.], v. 28, n. 9, p. 2846-2854, 2021.

HIGUCHI, Y.; HASHIGUCHI, A.; YUAN, J.; YOSHIMURA, A.; MITSUI, J.; ISHIURA, H.; TANAKA, M.; ISHIHARA, S.; TANABE, H.; NOZUMA, S. *et al.* Mutations in MME cause an autosomal-recessive Charcot-Marie-Tooth disease type 2. *Ann Neurol*, [s.l.], v. 79, p. 659-672, 2016.

HONG, Y.B.; PARK, J.M.; YU, J.S.; YOO, D.H.; NAM, D.E.; PARK, H.J.; LEE, J.S.; HWANG, S.H.; CHUNG, K.W.; CHOI, B.O. Clinical characterization and genetic analysis of Korean patients with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease type 1 (CMTX1). *Journal of the Neurological Sciences*, [s.l.], abr. 2017.

HOULDEN, H.; LAURA, M.; WAVRANT-DE VRIÈZE, F.; BLAKE, J.; WOOD, N.; REILLY, M.M. *et al*. Mutations in the HSP27 (HSPB1) gene cause dominant, recessive, and sporadic distal HMN/CMT type 2. *Neurology*, [s.l.], v. 71, n. 21, p. 1660-1668, nov. 2008.

HUANG, L.W.; LIN, K.P.; CHANG, M.H.; LIAO, Y.C.; LIAO, K.K.; SOONG, B.W.; LEE, Y.C. Electrophysiological characterization of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A in Taiwan. *Journal of the Chinese Medical Association*, [s.l.], v. 75, n. 5, p. 197-202, mai. 2012.

HYUN, Y.S.; HONG, Y.B.; CHOI, B.O.; CHUNG, K.W. Clinico-genetics in Korean Charcot-Marie-Tooth disease type 2Z with MORC2 mutations. *Brain*, [s.l.], v. 139, n. pt. 7, p. e40, jul. 2016.

KAZAMEL, M.; BOES, C.J. Charcot Marie Tooth disease (CMT): historical perspectives and evolution. *J Neurol*, [s.l.], v. 262, n. 4, p. 801-805, 2015.

KITANI-MORII; F.; NOTO, Y.I.; TSUJI; Y.; SHIGA; K.; MIZUTA; I.; NAKAGAWA; M.; MIZUNO, T. Rate of changes in CMT neuropathy and examination scores in Japanese adult CMT1A patients. *Frontiers in Neurology*, [s.l.], v. 11, p. 626, 2020.

KLEIN, C.J.; DUAN, X.; SHY, M. Inherited neuropathies: clinical overview and update. *Muscle Nerve*, [s.l.], v. 48, n. 4, p. 604-22, 2013.

LAMBERT, E.H. Electromyography and electric stimulation of peripheral nerves and muscle. In: *Clinical examinations in neurology*, Philadelphia: WB Saunders Co., 1956.

LEWIS, R.A.; SUMNER, A.J. The electrodiagnostic distinctions between chronic familial and acquired demyelinative neuropathies. *Neurology*, [s.l.], v. 32, v. 6, p. 592-596, 1982

LI, J.; PARKER, B.; MARTYN, C. *et al.* The PMP22 gene and its related diseases. Mol Neurobiol [s.l.], v. 47, n. 2, p. 673-698, 2013.

LIANG, G.S.L.; DE MIGUEL, M.; GÓMEZ-HERNÁNDEZ, J.M.; GLASS, J.D.; SCHERER, S.S.; MINTZ, M.; BARRIO, L.C.; FISCHBECK, K.H. Severe neuropathy with leaky connexin32 hemichannels. *Annals of Neurology*, [s.l.], v. 57, n. 5, p. 749-754, mai. 2005.

LONGO, P.W.; PUPO, P.P.; GIORGI, D. Possível parentesco entre as moléstias familiares com lesões predominantes na medula e moléstias familiares com lesões no neurônio periférico. *Arq Neuropsiquiatr*, [s.l.], v. 1, n. 1, p. 43-52, 1943.

LOREFICE, L.; MURRU, M.R.; COGHE, G.; FENU, G.; CORONGIU, D., *et al.* Charcot-Marie-Tooth disease: genetic subtypes in the Sardinian population. *Neurological Sciences*, [s.l.], v. 38, n. 6, p. 1019-1027, jun. 2017.

LUIGETTI, M.; DEL GRANDE, A.; CONTE, A.; LO MONACO, M.; BISOGNI, G.; ROMANO A. Clinical, neurophysiological and pathological findings of H.N.P.P. patients with 17p12 deletion: A single centre experience. *Journal of Neurological Sciences*, [s.l.], v. 341, p. 46-50, 2014.

LUIGETTI, M.; FABRIZI, G.M. *et al.* Charcot-Marie-Tooth type 2 and distal hereditary motor neuropathy: clinical, neurophysiological and genetic findings from a single-centre experience. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, [s.l.], v. 144, p. 67-71, 2016.

LUPSKI, J.R.; DE OCA-LUNA, R.M.; SLAUGENHAUPT, S.; PENTAO, L.; GUZZETTA, V.; TRASK, B.J.; SAUCEDO-CARDENAS, O.; BARKER, D.F. *et al.* DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cell*, [s.l.], v. 66, p. 219-232, 1991.

MADEIRO A.C.S.; PEETERS, K.; SANTOS DE LIMA, E.L.; AMOR-BARRIS, S.; DE VRIENDT, E.; JORDANOVA, A.; CARTAXO MUNIZ, M.T.; DA CUNHA CORREIA, C. HINT1 founder mutation causing axonal neuropathy with neuromyotonia in South America: A case report. *Mol Genet Genomic Med*, [s.l.], v. 9, n. 10, p. e1783, 2021.

MAGY, L.; MATHIS, S.; LE MASSON, G. *et al*. Updating the classification of inherited neuropathies: results of an international survey. *Neurology*, [s.l.], v. 90, n. 10, p. e870-e876, 2018.

MANGANELLI, F.; PISCIOTTA, C.; REILLY, M.M.; TOZZA, S.; SCHENONE, A.; FABRIZI, G.M.; CAVALLARO, T.; VITA, G.; PADUA, L. et al. Nerve conduction velocity in CMT1A: What else can we tell? *European Journal of Neurology*, [s.l.], v. 23, n. 4, p. 660-666, 2016.

MARQUES, W. Jr; FREITAS, M.R.; NASCIMENTO, O.J.; OLIVEIRA, A.B.; CALIA, L.; MELO, A.; LUCENA, R.; ROCHA, V.; BARREIRA A.A. 17p duplicated Charcot-Marie-Tooth 1A characteristics of a new population. *J Neurol*, [s.l.], v. 252, p. 972-979, 2005.

MAYSTADT, I.; RÉSZÖHÁZY, R.; BARKATS, M.; BRUSSAT, A.; HOEBAN, B.; GUÉRY, S.; ROLIN, S.; KRAHN, M.-P.; DAVIS, R.; GEORGLINN, O. *et al*. The nuclear factor κB-activator gene PLEKHG5 is mutated in a form of autosomal recessive lower motor neuron disease with childhood onset. *American Journal of Human Genetics*, [s.l.], v. 81, n. 6, p. 1117-1125, dez. 2007.

MAZZEO, A.; MUGLIA, M.; RODOLICO, C.; TOSCANO, A.; PATITUCCI, A.; QUATTRONE, A.; MESSINA, C.; VITA, G. Charcot Marie Tooth Disease Type 1b: Marked Phenotypic Variation Of The Ser78leu Mutation In Five Italian Families. *Acta Neurologica Scandinavica*, [s.l.], V. 118, p. 328-332, 2008.

MISKO, A.l. *et al*. Mitofusin 2 is necessary for transport of axonal mitochondria and interacts with the Miro/Milton complex. *The Journal of Neuroscience*, [s.l.], v. 30, n. 22, p. 7619-7626, 2010.

MONTENEGRO, G.; POWELL, E.; HUANG, J.; SPEZIANI, F.; EDWARDS, Y. J.; et al. Exome sequencing allows for rapid gene identification in a Charcot-Marie-Tooth family. *Annals of Neurology*, [s.l.], v. 69, n. 3, p. 464-470, mar. 2011.

MURPHY, S.M.; HERRMANN, D.N.; MCDERMOTT, M.P.; SCHERER, S.S.; SHY, M.E.; REILLY, M.M.; PAREYSON, D. Reliability of the CMT neuropathy score (second version) in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst*, [s.l.], v. 16, n. 3, p. 191-198, 2011a.

MURPHY, S.M.; LAURÁ, M.; BLAKE, J.; POLKE, J.; BREMNER, F.; REILLY, M.M. Conduction block and tonic pupils in Charcot-Marie-Tooth disease caused by a myelin protein zero p.Ile112Thr mutation. *Neuromuscul Disord*, [s.l.], v. 21, n. 3, p. 223-226, 2011b.

MURPHY, S.M.; LAURA, M.; FAWCETT, K.; PANDRAUD, A.; LIU, Y.T.; DAVIDSON, G.L.; ROSSOR, A.M.; POLKE, J.M.; CASTLEMAN, V.; MANJI, H. *et al.* Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes and guidelines for genetic testing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, [s.l.], v. 83, n. 7, p. 706-710, 2012.

NAGAPPA, M.; SHARMA, S.; GOVINDARAJ, P.; CHICKABASAVIAH, Y.T.; SIRAM, R.; SHROTI, A.; DEBNATH, M.; SINHA, S.; BINDU, P.S.; TALY, A.B. PMP22 gene-associated neuropathies: Phenotypic spectrum in a cohort from India. *J Mol Neurosci*, [s.l.], v. 70, n. 5, p. 778-789, 2020.

NARUSE, H.; TAKASHIMA, H.; HASHIGUCHI, A. *et al*. Clinical features of a family with late-onset distal hereditary motor neuropathy harboring p.Pro39Leu variant of HSPB1. *Journal of the Peripheral Nervous System*, [s.l.], v. 28, n. 3, p. 518-521, set. 2023.

NELIS, E.; VAN BROECKHOVEN, C.; DE JONGHE, P.; LÖFGREN, A.; VANDENBERGHE, A.; LATOUR, P. *et al.* Estimation of the mutation frequencies in Charcot-Marie-Tooth disease type 1 and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a European collaborative study. *European Journal of Human Genetics*, [s.l.], v. 4, n. 1, p. 25-33, 1996.

NOTTERPEK, L.; ROUX, K. J.; AMICI, S.A. *et al.* Peripheral myelin protein 22 is a constituent of intercellular junctions in epithelia. *Proc Natl Acad Sci USA*, [s.l.], v. 98, n. 25, p. 14404-14409, 2001.

OLNEY, R.K. Consensus criteria for the diagnosis of partial conduction block. *Muscle Nerve*, [s.l.], v. 22, n. Suppl 8, p. S225 S229, 1999.

PADILHA, J.P.D.; BRASIL, C.S.; HOEFEL, A.M.L. *et al*. Diagnostic yield of targeted sequential and massive panel approaches for inherited neuropathies. *Clin Genet*, [s.l.], v. 98, n. 2, p. 185-190, 2020.

PALAIMA, P.; BERCIANO, J.; PEETERS, K.; JORDANOVA, A. *et al.* LRSAM1 and the RING domain: Charcot-Marie-Tooth disease and beyond. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, [s.l.], v. 16, p. 74, 2021.

PAREYSON, D.; SAVERI, P.; PISCIOTTA, C. New developments in Charcot-Marie-Tooth neuropathy and related diseases. *Curr Opin Neurol*, [s.l.], v. 30, n. 5, p. 471-480, 2017.

PAREYSON, D.; SCAIOLI, V.; LAURÀ, M. Clinical and electrophysiological aspects of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromolecular Med*, [s.l.], v. 8, n. 1-2, p. 3-22, 2006.

PARKER, V.; WARMAN, C.J.; MILLS, J.; GOLDSMITH, C.; BOURQUE, P.R. Supramaximal Stimulus Intensity as a Diagnostic Tool in Chronic Demyelinating Neuropathy. *Neuroscience Journal*, [s.l.], v. 2016, p. 6796270, 2016.

PARMAR, J.M.; LAING, N.G.; KENNERSON, M.L.; RAVENSCROFT, G. Genetics of inherited peripheral neuropathies and the next frontier: looking backwards to progress forwards. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, [s.l.], v. 95, n. 11, p. 992-1001, 2024.

PEETERS, K.; CHAMOVA, T.; TOURNEV, I.; JORDANOVA, A. Axonal neuropathy with neuromyotonia: there is a HINT. *Brain*, [s.l.], v. 140, n. 4, p. 868-877, 2017.

PERETTI, A.; PERIÉ, M.; VINCENT, D.; STOJKOVIC, T. *et al.* LRSAM1 variants and founder effect in French families with ataxic form of Charcot-Marie-Tooth type 2. *European Journal of Human Genetics*, [s.l.], v. 27, n. 9, p. 1406-1418, set. 2019.

PIPIS, M.; FEELY, S.M.E.; YOON, C.H.; MURPHY, S.M.; SISKIND, C.E.; SHY, R.R.; LI, J.; BURNS, J.; DAY, J.W.; REILLY, M.M.; SHY, M.E.; INHERITED NEUROPATHIES CONSORTIUM. Natural history of Charcot-Marie-Tooth disease type 2A (CMT2A). *Brain*, [s.l.], v. 143, n. 12, p. 3589-3599, dez. 2020.

RAEYMAEKERS P.; TIMMERMAN, V.; NELIS, E.; DE JONGHE, P.; HOOGENDIJK, J.E.; BAAS, F.; BARKER, D.F.; MARTIN, J.J.; DE VISSER, M.; BOLHUIS, P.A. *et al.* Duplication in chromosome 17p11.2 in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1a (CMT 1a). The HMSN Collaborative Research Group. *Neuromuscul Disord*, [s.l.], v. 1, p. 93-97, 1991.

RESSOT, C.; GOMÈS, D.; DAUTIGNY, A.; PHAM-DINH, D.; BRUZZONE, R. Connexin32 mutations associated with X. linked Charcot Marie Tooth disease show two distinct behaviors: Loss of function and altered gating properties. *The Journal of Neuroscience*, [s.l.], v. 18, n. 11, p. 4063-4075, 1998.

RIBIERE, C.; BERNARDIN, M.; SACCONI, S.; DELMONT, E.; FOURNIER-MEHOUAS, M.; RAUSCENT, H.; BENCHORTANE, M.; STACCINI, P. *et al*. Pain assessment in Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease. *Ann Phys Rehabil Med*, [s.l.], v. 55, p. 160-173, 2012.

RUDNIK-SCHÖNEBORN, S.; TÖLLE, D.; SENDEREK, J.; EGGERMANN, K.; ELBRACHT, M.; KORNAK, U.; VON DER HAGEN, M.; KIRSCHNER, J. *et al.* Diagnostic algorithms in Charcot-Marie-Tooth neuropathies: experiences from a German genetic laboratory on the basis of 1206 index patients. *Clin Genet*, [s.l.], v. 89, p. 34-43, 2016.

SANMANEECHAI, O.; FEELY, S.M.; SCHERER, S.S.; HERRMANN, D.N.; BURNS, J.; MUNTONI, F.; LI, J. *et al.* Genotype-phenotype characteristics and baseline natural history of heritable neuropathies caused by mutations in the MPZ gene. *Brain*, [s.l.], v. 138, n. 11, p. 3180-3192, nov. 2015.

SANTEL, A.; FULLER, M.T. Control of mitochondrial morphology by a human mitofusin. *J Cell Sci*, [s.l.], v. 114, n. pt 5, p. 867-874, 2001.

SAPORTA, A.S.; SOTTILE, S.L.; MILLER, L.J.; FEELY, S.M.; SISKIND, C.E.; SHY, M.E. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann* Neurol, [s.l.], v. 69, n. 1, p. 22-33, 2011.

SCHOTTMANN, G.; WAGNER, C.; SEIFERT, F.; STENZEL, W.; SCHUELKE, M. Morc2 mutation causes severe spinal muscular atrophy phenotype, cerebellar atrophy, and diaphragmatic paralysis. *Brain*, [s.l.], v. 139, p. E70, 2016.

SELCEN, D.; MUNTONI, F.; BURTON, B. K.; PEGORARO, E.; SEWRY, C.; BITE, A. V.; ENGEL, A.G. Mutation in BAG3 causes severe dominant childhood muscular dystrophy. *Ann Neurol*, [s.l.], v. 65, n. 1, p. 83-89, 2009.

SEVILLA, T.; LUPO, V.; MARTÍNEZ-RUBIO, D. *et al*. Mutations in the MORC2 gene cause axonal Charcot–Marie–Tooth disease. *Brain*, [s.l.], v. 139, n. 1, p. 62-72, jan. 2016.

SHY, M.; REBELO, A.P.; FEELY, S.M.; ABREU, L.A.; TAO, F.; SWENSON, A.; BACON, C.; ZUCHNER, S. Mutations in BAG3 cause adult-onset Charcot-Marie-Tooth disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, [s.l.], v. 89, n. 3, p. 313-315, 2018.

SHY, M.E.; JÁNI, A.; KRAJEWSKI, K. *et al*. Phenotypic clustering in MPZ mutations. *Brain*, [s.l.], v. 127, n. Pt 2, p. 371-384, 2004.

SOUAYAH, N. *et al*. Rare myelin protein zero sequence variant in late onset Charcot-Marie-Tooth disease 1B. *Journal of the Neurological Sciences*, [s.l.], v. 263, n. 1-2, p. 177-179, dez. 2007.

STURTZ, F.G.; CHAZOT, G.; VANDENBERGHE, A.J. Charcot-Marie-Tooth disease from first description to genetic localization of mutations. *J Hist Neurosci*, [s.l.], v. 1, n. 1, p. 47-58, 1992.

TAMIYA, G.; MAKINO, S.; HAYASHI, M. A mutation of COX6A1 causes a recessive axonal or mixed form of Charcot-Marie-Tooth disease. *The American Journal of Human Genetics*, [s.l.], v. 95, p. 294-300, 2014.

TANABE, H.; HIGUCHI, Y.; YUAN, J.H.; HASHIGUCHI, A.; YOSHIMURA, A.; ISHIHARA, S.; NOZUMA, S.; OKAMOTO, Y.; MATSUURA, E.; ISHIURA, H. *et al.* Clinical and genetic features of Charcot-Marie-Tooth disease 2F and hereditary motor neuropathy 2B in Japan. *Journal of the Peripheral Nervous System*, [s.l.], v. 23, n. 1, p. 40-48, mar. 2018.

TIAN, D.; ZHAO, Y.; ZHU, R.; LI, Q.; LIU, X. Systematic review of CMTX1 patients with episodic neurological dysfunction. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, [s.l.], v. 8, n. 1, p. 213-223, jan. 2021.

TOMASELLI, P.J.; ROSSOR, A.M.; HORGA, A.; JAUNMUKTANE, Z.; CARR, A.; SAVERI, P.; PISCOSQUITO, G.; PAREYSON, D.; LAURA, M. *et al*. Mutations in noncoding regions of GJB1 are a major cause of X-linked CMT. *Neurology*, v. 88, n. 15, p. 1445-1453, 2017.

TOOTH, H.H. The peroneal type of progressive muscular atrophy. *Dissertation*, [s.l.], University of Cambridge, 1886.

TORO, R.; PÉREZ-SERRA, A.; CAMPUZANO, O.; MONCAYO-ARLANDI, J.; ALLEGUE, C.; IGLESIAS, A.; MANGAS, A.; BRUGADA, R. Familial Dilated Cardiomyopathy Caused by a Novel Frameshift in the BAG3 Gene. *PLoS One*, [s.l.], v. 11, n. 7, p. e0158730, 2016.

UCHÔA CAVALCANTI, E.B.; SANTOS, S.C.L.; MARTINS, C.E.S. *et al*. Charcot-Marie-Tooth disease: Genetic profile of patients from a large Brazilian neuromuscular reference center. *Journal of Peripheral Nervous System*. [s.l.], v. 26, n. 3, p. 290-297, 2021.

VANCE, J.M.; NICHOLSON, G.A.; YAMAOKA, L.H. *et al*. Linkage of Charcot Marie-Tooth neuropathy type 1a to chromosome 17. *Exp Neurol*, [s.l.], v. 104, n. 2, p. 186-189, 1989.

VERHAMME, C.; VAN SCHAIK, I.N.; KOELMAN, J.H. *et al.* The natural history of Charcot-Marie-Tooth type 1A in adults: a 5-year follow-up study. *Brain*, [s.l.], v. 132, n. 12, p. 3252-3261, dez. 2009.

VESTER, A.; VELEZ RUIZ, G.; MCLAUGHLIN, H.M.; COMPARATIVE SEQUENCING PROGRAM; LUPSKI, J.R.; TALBOT, K.; VANCE, J.M. *et al.* Loss Of Function Variant In The Human Histidyl Trna Synthetase (hars) Gene Is Neurotoxic In Vivo. *Hum Mutat*, [s.l.], v. 34, n. 1, p. 191-9, 2013.

VIRCHOW, R. Ein Fall von progressiver Muskelatrophie. *Arch Pathol Anat*, [s.l.], v. 8, p. 537-540, 1855.

WATILA, M.M.; BALARABE, S.A. Molecular and clinical features of inherited neuropathies due to PMP22 duplication. *Journal of the Neurological Sciences*, [s.l.], v. 355, p. 18-24, 2015.

WU, R.; LV, H.; ZHANG, W.; WANG, Z.; ZUO, Y.; LIU, J.; YUAN, Y. Clinical and Pathological Variation of Charcot-Marie-Tooth 1A in a Large Chinese Cohort. *Biomed Res Int*, [s.l.], v. 2017, p. 6481367, 2017.

YGER, M.; STOJKOVIC, T.; TARDIEU, S.; MAISONOBE, T.; BRICE, A.; ECHANIZ-LAGUNA, A.; ALEMBIK, Y.; GIRARD, S.; CAZENEUVE, C. *et al.* Characteristics of clinical and electrophysiological pattern of Charcot-Marie-Tooth 4C. *Journal of the Peripheral Nervous System*, [s.l.], v. 17, n. 1, p. 112-122, 2012.

YOSHIMURA, A.; HIGUCHI, Y.; YUAN, J.H.; OKAMOTO, Y.; HASHIGUCHI, A.; TAKASHIMA, H. Clinical and molecular features of Charcot-Marie-Tooth disease type 2E/2F in Japan. *Journal of the Peripheral Nervous System*, [s.l.], v. 24, n. 2, p. 140-148, jun. 2019a.

YOSHIMURA, A.; YUAN, J. H.; HASHIGUCHI, A.; ANDO, M.; HIGUCHI, Y.; NAKAMURA, T.; OKAMOTO, Y.; NAKAGAWA, M.; TAKASHIMA, H. Genetic profile and onset features of 1005 patients with Charcot-Marie-Tooth disease in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, [s.l.], v. 90, n. 2, p. 195-202, 2019b.

ZHAN, Y.; ZI, X.; HU, Z.; PENG, Y.; WU, L.; LI, X.; JIANG, M.; LIU, L.; XIE, Y.; XIA, K.; TANG, B.; ZHANG, R. PMP22-Related neuropathies and other clinical manifestations in Chinese Han patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1. *Muscle & Nerve*, [s.l.], v. 52, n. 1, p. 69-75, 2015.

ZIMON, M.; BAETS, J.; ALMEIDA-SOUZA, L.; DE VRIENDT, E.; NIKODINOVIC, J.; PARMAN, Y.; BATTALOĞLU, E.; MATUR, Z.; GUERGUELTCHEVA, V., *et al*. Loss-of-function mutations in HINT1 cause axonal neuropathy with neuromyotonia. *Nat Genet*, [s.l.], v. 44, n. 10, p. 1080-3, 2012.

ZUCHNER, S.; MERSIYANOVA, I.V.; MUGLIA, M.; BERNARD, R.; ZAPPERI, M.; SENDEREK, J.; ROULEAU, G.A.; TABARA, Y. *et al.* Mutations In the mitochondrial gtpase mitofusin 2 cause Charcot Marie Tooth neuropathy type 2a. *Nature Genetics*, [s.l.], v. 36, n. 5, p. 449 451, 2004.

Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Maiores de idade (HUPE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – MAIORES DE IDADE

Você está sendo convidado (a) a participar como voluntário (a) da pesquisa denominada Análise de dados clínicos e neurofisiológicos de pacientes com neuropatia de Charcot-Marie-Tooth, realizada no âmbito do Programa de Pós-graduação em Neurologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro e que diz respeito a uma tese de mestrado.

1. OBJETIVO: O objetivo do estudo é identificar pessoas com maior chance de ser portador da neuropatia hereditária, a doença de Charcot-Marie-Tooth.

2. PROCEDIMENTOS: a pesquisa será realizada no Hospital Universitário Pedro Ernesto HUPE/UERJ. O voluntário será examinado (a) por um (a) médico (a) neurologista.

Além do exame clínico, você será submetido a eletroneuromiografia que é um método de diagnóstico neurofisiológico usado na avaliação diagnóstica e prognostica das doenças dos nervos periféricos, plexos, raízes, neurônios motores espinhais, além dos músculos e junções neuromuscular.

O exame consta dos testes de neurocondução e do exame eletromiográfico com agulha. Os testes de neurocondução são realizados com estímulos elétricos aplicados nos nervos periféricos, que são ligeiramente dolorosos, mas suportáveis.

3. POTENCIAIS RISCOS E BENEFÍCIOS: Nesta pesquisa, o risco pode ser avaliado como mínimo. No exame de eletroneuromiografia, os estímulos elétricos não trazem nenhuma reação adversa. O exame eletromiográfico é realizado com eletrodos de agulha descartáveis e que são inseridos através da pele até o músculo; podem ocorrer sangramentos puntiformes e formação de diminutos hematomas. Essa ocorrência é inerente ao exame e não traz nenhum risco à saúde.

Os benefícios para os voluntários são: os exames realizados permitirão o estudo sobre a relação da presença de anormalidade no exame com a sua doença o que pode ajudar em um melhor entendimento e possivelmente um melhor tratamento. Você estará ainda contribuindo para o estudo e esse conhecimento será utilizado em benefício dos pacientes que apresentem uma doença como a sua.

Todos os resultados de exames realizados serão fornecidos aos pacientes.

Você será acompanhado no HUPE que é um centro de excelência para o tratamento e diagnóstico de doenças neurológicas. Além disso, ao participar da pesquisa, você receberá uma atenção especial em relação aos sintomas e sinais da neuropatia e consequentemente, seu tratamento adequado.

4. GARANTIA DE SIGILO: os dados da pesquisa serão publicados/divulgados em livros e revistas científicas. Asseguramos que a sua privacidade será respeitada e o seu nome ou qualquer informação que possa, de alguma forma, o (a) identificar, será mantida em sigilo. O (a) pesquisador (a) responsável se compromete a manter os dados da pesquisa em arquivo, sob sua guarda e responsabilidade, por um período mínimo de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa.

5. LIBERDADE DE RECUSA: a sua participação neste estudo é voluntária e não é obrigatória. Você poderá se recusar a participar do estudo ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar. Se desejar sair da pesquisa você não sofrerá qualquer prejuízo.

rubrica pesquisador

rubrica participante

6. CUSTOS, REMUNERAÇÃO E INDENIZAÇÃO: a participação neste estudo não terá custos adicionais para você. Também não haverá qualquer tipo de pagamento devido a sua participação no estudo.

7. ESCLARECIMENTOS ADICIONAIS, CRÍTICAS, SUGESTÕES E RECLAMAÇÕES: você receberá uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e a outra ficará com o(a) pesquisador(a). Caso você concorde em participar, as páginas serão rubricadas e a última página será assinada por você e pelo(a) pesquisador(a). O(a) pesquisador(a) garante a você livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências. Você poderá ter acesso ao(a) pesquisador(a) Rafael Oliveira Vidon, pelo e-mail neuromuscular.hupe@gmail.com e pelo telefone: (21) 2868-8337.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, poderá entrar em contato com o CEP - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA, AV. VINTE E OITO DE SETEMBRO, nº77 - CePeM - Centro de Pesquisa Clínica Multiusuário - 2º andar/sala 28, prédio anexo ao Hospital Universitário Pedro Ernesto, Telefone: 21 2868-8253 - E-mail.: cep@hupe.uerj.br. Atendimento ao público de segunda-feira a sexta-feira das 08:00-12:00h

CONSENTIMENTO

Eu, _____ li e concordo em participar da pesquisa.

Assinatura do(a) participante	Data: ___/___/_____

Eu, _____ obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido do(a) participante da pesquisa.

Assinatura do(a) pesquisador(a)	Data: ___/___/_____

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Maiores de idade (HUGG)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – MAIORES DE IDADE

Você está sendo convidado (a) a participar como voluntário (a) da pesquisa denominada Análise de dados clínicos e neurofisiológicos de pacientes com neuropatia de Charcot-Marie-Tooth, realizada no âmbito do Programa de Pós-graduação em Neurologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro e que diz respeito a uma tese de mestrado.

1. OBJETIVO: O objetivo do estudo é identificar pessoas com maior chance de ser portador da neuropatia hereditária, a doença de Charcot-Marie-Tooth.

2. PROCEDIMENTOS: a pesquisa será realizada no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle HUGG/Unirio. O voluntário será examinado (a) por um (a) médico (a) neurologista.

Além do exame clínico, você será submetido a eletroneuromiografia que é um método de diagnóstico neurofisiológico usado na avaliação diagnóstica e prognostica das doenças dos nervos periféricos, plexos, raízes, neurônios motores espinhais, além dos músculos e junções neuromuscular.

O exame consta dos testes de neurocondução e do exame eletromiográfico com agulha. Os testes de neurocondução são realizados com estímulos elétricos aplicados nos nervos periféricos, que são ligeiramente dolorosos, mas suportáveis.

3. POTENCIAIS RISCOS E BENEFÍCIOS: Nesta pesquisa, o risco pode ser avaliado como mínimo. No exame de eletroneuromiografia, os estímulos elétricos não trazem nenhuma reação adversa. O exame eletromiográfico é realizado com eletrodos de agulha descartáveis e que são inseridos através da pele até o músculo; podem ocorrer sangramentos puntiformes e formação de diminutos hematomas. Essa ocorrência é inerente ao exame e não traz nenhum risco à saúde.

Caso ha

Os benefícios para os voluntários são: os exames realizados permitirão o estudo sobre a relação da presença de anormalidade no exame com a sua doença o que pode ajudar em um melhor entendimento e possivelmente um melhor tratamento. Você estará ainda contribuindo para o estudo e esse conhecimento será utilizado em benefício dos pacientes que apresentem uma doença como a sua.

Todos os resultados de exames realizados serão fornecidos aos pacientes.

Você será acompanhado no HUGG que é um centro de excelência para o tratamento e diagnóstico de doenças neurológicas. Além disso, ao participar da pesquisa, você receberá uma atenção especial em relação aos sintomas e sinais da neuropatia e consequentemente, seu tratamento adequado.

4. GARANTIA DE SIGILO: os dados da pesquisa serão publicados/divulgados em livros e revistas científicas. Asseguramos que a sua privacidade será respeitada e o seu nome ou qualquer informação que possa, de alguma forma, o (a) identificar, será mantida em sigilo. O (a) pesquisador (a) responsável se compromete a manter os dados da pesquisa em arquivo, sob sua guarda e responsabilidade, por um período mínimo de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa.

rubrica pesquisador

rubrica participante

5. LIBERDADE DE RECUSA: a sua participação neste estudo é voluntária e não é obrigatória. Você poderá se recusar a participar do estudo ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar. Se desejar sair da pesquisa você não sofrerá qualquer prejuízo.

6. CUSTOS, REMUNERAÇÃO E INDENIZAÇÃO: a participação neste estudo não terá custos adicionais para você. Também não haverá qualquer tipo de pagamento devido a sua participação no estudo.

7. ESCLARECIMENTOS ADICIONAIS, CRÍTICAS, SUGESTÕES E RECLAMAÇÕES: você receberá uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e a outra ficará com o(a) pesquisador(a). Caso você concorde em participar, as páginas serão rubricadas e a última página será assinada por você e pelo(a) pesquisador(a). O pesquisador garante a você livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências. Em caso de dúvidas sobre a pesquisa e sobre a realização do exame de eletroneuromiografia e seus possíveis efeitos adversos, você poderá ter acesso ao pesquisador Rafael Oliveira Vidon, pelo e-mail rafael.vidon@ebserh.gov.br e pelo telefone: (21) 980762396.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, poderá entrar em contato com o CEP - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – HUGG. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser esclarecidas pelo telefone (21) 2264-5177, whatsapp (21)97138-5971 ou e-mail cep.hugg@unirio.br.com, horário de atendimento das 08h:00 às 17h:00, de segunda a sexta-feira. O CEP-HUGG se localiza no quarto andar do HUGG, pavilhão hospitalar, acesso pela escada ou elevador ao final do corredor que leva à enfermaria de Ortopedia – Rua Mariz e Barros 775, Tijuca, Rio de Janeiro, RJ. CEP: 20270-004.

CONSENTIMENTO

Eu, _____ li e concordo em participar da pesquisa.

Assinatura do(a) participante	Data: ___/___/_____

Eu, _____ obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido do(a) participante da pesquisa.

Assinatura do(a) pesquisador(a)	Data: ___/___/_____