

**MARIA SIGRIDE THOMÉ DE SOUZA**

**Leucoencefalopatia com substância branca  
evanescente:  
estudo clínico e de neuroimagem**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo  
para obtenção do título de Mestre em  
Ciências

Área de concentração: Neurologia Infantil  
Orientador: Dr. Fernando Kok

São Paulo

2005

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

## FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Souza, Maria Sigríde Thomé de

**Leucoencefalopatia com substância branca evanescente : estudo clínico e de neuroimagem** / Maria Sigríde Thomé de Souza. -- São Paulo, 2005.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Departamento de Neurologia.

Área de concentração: Neurologia Infantil.

Orientador: Fernando Kok.

Descritores: 1.FATOR DE INICIAÇÃO 2B EM EUCARIOTOS 2.IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA 3.ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA 4.IMAGEM DE DIFUSÃO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

USP/FM/SBD-238/05

## **AGRADECIMENTOS**

---

Agradeço a Deus pela vida em toda sua  
magnitude; e aos meus pais, que me ensinaram que  
somente com esforço, perseverança e respeito ao  
próximo podemos alcançar nossos objetivos, de  
maneira digna e ponderada.

## **SUMÁRIO**

---

## Listas

## Resumo

## Summary

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>01</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>06</b>
<b>3. REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>08</b>
<b>3.1. O nascimento de uma doença .....</b>	<b>09</b>
<b>3.2. Espectro fenotípico da LSBE .....</b>	<b>11</b>
<b>3.2.1. Formas clássicas .....</b>	<b>11</b>
<b>3.2.2. Formas de início pré-natal e no primeiro ano de vida. A leucoencefalopatia Cree .....</b>	<b>12</b>
<b>3.2.3. Apresentações com início na vida adulta: varioleucodistrofia .....</b>	<b>14</b>
<b>3.3. Bases Genéticas e fisiopatológicas .....</b>	<b>17</b>
<b>3.3.1. Função do complexo eIF2B .....</b>	<b>19</b>
<b>3.4. Correlação genótipo-fenótipo .....</b>	<b>21</b>
<b>3.5. Exames complementares .....</b>	<b>24</b>
<b>3.5.1. Neuroimagem .....</b>	<b>24</b>
<b>3.5.1.1. Tomografia computadorizada .....</b>	<b>24</b>
<b>3.5.1.2. Imagem por ressonância magnética .....</b>	<b>24</b>
<b>3.5.1.3. Espectroscopia por ressonância magnética .....</b>	<b>25</b>
<b>3.5.2. Neurofisiologia .....</b>	<b>26</b>
<b>3.5.3. Bioquímica .....</b>	<b>26</b>
<b>3.6. Aspectos anátomo-patológicos .....</b>	<b>27</b>

<b>4. CASUÍSTICA E MÉTODOS .....</b>	<b>30</b>
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>34</b>
5.1. Aspectos clínicos .....	35
5.2. Exames subsidiários: .....	38
<b>6. DISCUSSÃO .....</b>	<b>52</b>
<b>7. CONCLUSÕES .....</b>	<b>59</b>
<b>8. ANEXOS .....</b>	<b>61</b>
<b>9. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>69</b>

**LISTAS**

---

## LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

<b>CACH</b>	<i>Childhood Ataxia with Nervous Central System Diffuse Hypomyelination</i> , ataxia da infância com hipomielinização difusa do Sistema Nervoso Central
<b>CADASIL</b>	<i>Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Ischemic Leukoencephalopathy</i> , arteriopatia cerebral autossômica dominante com leucoencefalopatia isquêmica subcortical
<b>Co</b>	Colina
<b>DP</b>	Densidade de Prótons
<b>ERM</b>	espectroscopia por ressonância magnética
<b>eIF2B</b>	Fator de iniciação da tradução de eucariontes 2B
<b>FLAIR</b>	<i>Fluid attenuated inversion recovery</i>
<b>FOP</b>	Falência ovariana prematura
<b><sup>1</sup>H ERM</b>	espectroscopia de prótons por ressonância magnética
<b>Lac</b>	lactato
<b>LSBE</b>	Leucoencefalopatia com substância branca evanescente
<b>LVWM</b>	<i>Leukoencephalopathy with vanishing white matter</i>
<b>ml</b>	mio-inositol
<b>NAA</b>	N-acetil aspartato
<b>ppm</b>	partes por milhão
<b>P ERM</b>	Espectroscopia de fósforo por ressonância magnética

<b>PRESS</b>	<i>Point resolved spectroscopy</i>
<b>RM</b>	ressonância magnética
<b>ROI</b>	<i>region of interest, região de interesse</i>
<b>SB</b>	substância branca
<b>SNC</b>	sistema nervoso central
<b>STEAM</b>	<i>Stimulated echo acquisition mode</i>
<b>TC</b>	tomografia computadorizada
<b>TE</b>	tempo de eco
<b>TI</b>	tempo de inversão
<b>TR</b>	tempo de repetição
<b>voxel</b>	volume element

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** Dados Demográficos dos pacientes com relação à clínica ..... **50**

**Tabela 2.** Áreas de comprometimento de substância branca a  
ressonância magnética de encéfalo ..... **50**

**Tabela 3.** Espectroscopia por ressonância magnética ..... **51**

**Tabela 4.** Imagens por ressonância magnética ponderada em difusão ... **51**

**RESUMO**

---

**SOUZA MST.** Leucoencefalopatia com substância branca evanescente: estudo clínico e de neuroimagem [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 74 p.

A leucoencefalopatia com substância branca evanescente (LSBE) é uma doença geneticamente determinada, de herança autossômica recessiva, decorrente de mutações em um dos cinco genes que são responsáveis pela codificação do complexo eIF2B, envolvido com o controle da tradução de proteínas. Caracteriza-se pela ocorrência de ataxia e espasticidade, muitas vezes de início súbito, após trauma leve ou infecção. Seu início pode-se dar desde o período fetal até a vida adulta, e a velocidade de progressão costuma ser mais rápida nas formas de instalação precoce. A função cognitiva em geral acha-se relativamente preservada. O estudo ressonância magnética (RM) do encéfalo é bastante característico, havendo alteração do sinal da substância branca, que adquire intensidade próxima à do líquido cefalorraquidiano (LCR). Nesse estudo, foram avaliados 10 pacientes afetados por LSBE, pertencentes a oito famílias, uma das quais consangüínea. A idade de início dos sintomas variou entre 1 e 12 anos e em seis pacientes o quadro se instalou após trauma leve ou infecção. Ataxia e espasticidade estavam presentes em todos os casos, e a velocidade de progressão da doença foi mais rápida nos pacientes que tiveram início mais precoce dos sintomas. A RM mostrou, mesmo em fases iniciais da doença, significativa alteração de sinal da substância branca, que assumia densidade similar a do LCR.

## **SUMMARY**

---

**SOUZA MST.** Leukoencephalopathy with vanishing white matter: clinical and neuroimage studies [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 74 p.

Leukoencephalopathy with vanishing white matter (LVWM) is an inherited disorder caused by mutation in one of five subunits of eIF2B gene that is essential for regulation and protein synthesis. LVWM is characterized by progressive ataxia and spasticity, frequently abruptly precipitated by light traumas or infections. Age of onset varies from prenatal to adulthood and disease severity is correlated with early-childhood-onset. Cognitive function is disproportionately preserved when compared to motor symptoms. Magnetic resonance imaging (MRI) studies are typical and suggestive of diagnosis. Important changes occur in white matter signal, so that acquires cerebral spinal fluid intensity (CSF).

We studied 10 patients, from 8 different families, one of which related parents. With symptom onset between 1 and 12 years of age and 6 patients precipitated by light trauma or infection. Ataxia and spasticity were present in all patients with abrupt installation in the infantile form. MRI studies demonstrated diffuse white matter abnormalities, even initial phases of the disease, in most cases replaced by CSF.

# **INTRODUÇÃO**

---

## 1. INTRODUÇÃO

As leucoencefalopatias são um grupo heterogêneo de doenças da substância branca do sistema nervoso central (SNC) que se caracterizam anátomo-patologicamente por comprometimento da mielina. Elas podem ser geneticamente determinadas ou decorrentes de agressões de origem diversa, tais como tóxicas, infecciosas, auto-imunes ou vasculares. As afecções da substância branca (SB) que são herdadas podem ter padrão de transmissão genética autossômica ou ligada ao X, e caráter recessivo ou dominante. Graças aos avanços ocorridos na bioquímica genética, na genética molecular e nos métodos de diagnóstico por imagem nos últimos anos, foi possível se reconhecer diversas novas formas de leucodistrofias e leucoencefalopatias, caracterizá-las clinicamente, definir suas bases genéticas e, em alguns casos, determinar os seus marcadores bioquímicos.

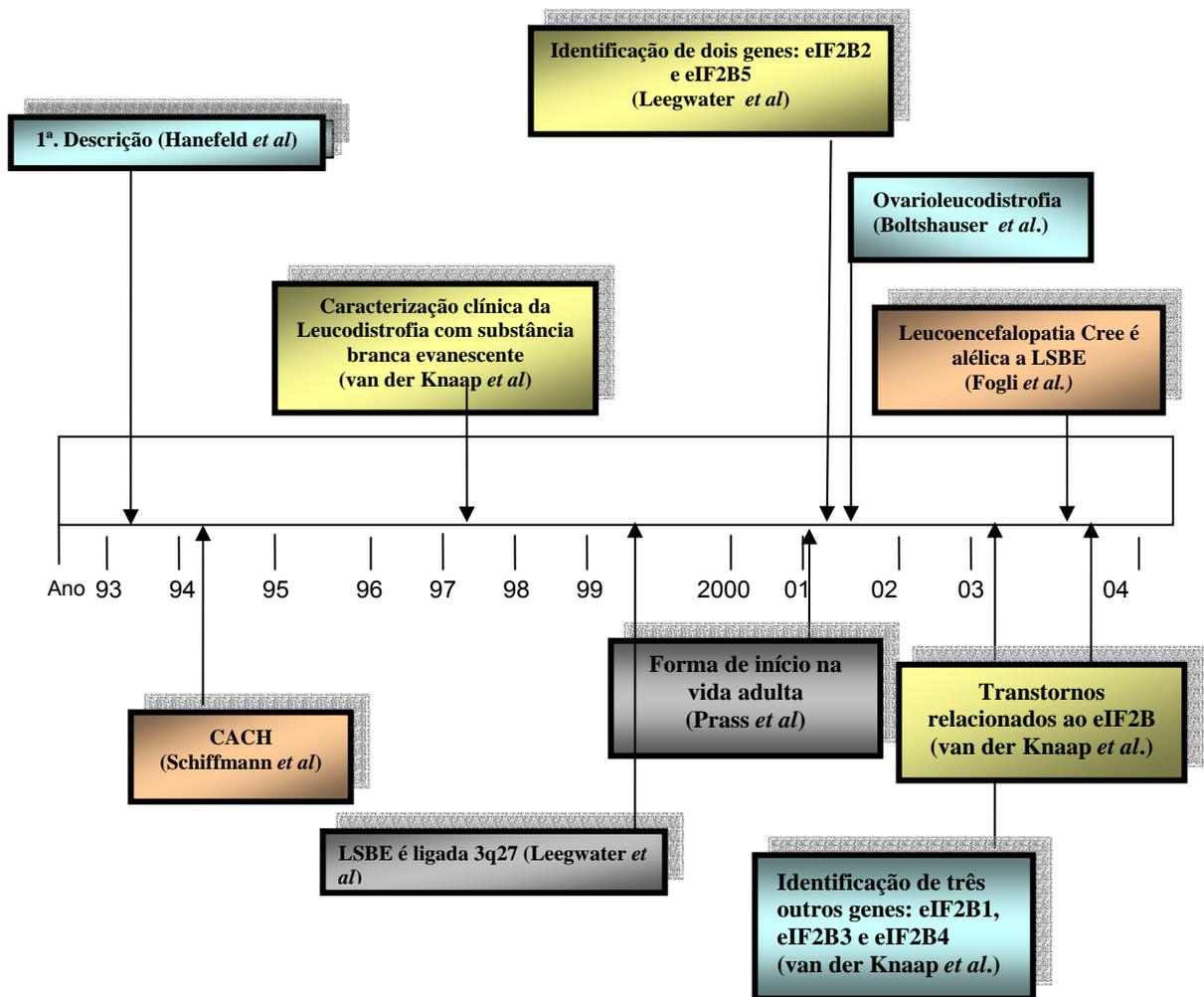
A leucoencefalopatia com substância branca evanescente, ou LSBE (*leukoencephalopathy with vanishing white matter, LVWM*) é uma forma de leucoencefalopatia, que foi reconhecida pela primeira vez como uma entidade à parte em 1993, por Hanefeld *et al.* Eles descreveram três crianças que compartilhavam as mesmas características clínicas e de neuroimagem, sem etiologia definida, indicando uma doença de caráter progressivo, com provável herança

autossômica recessiva, e com achados particulares de RM e espectroscopia por ressonância magnética (ERM).

Em 1994 Schiffmann *et al.* relataram quatro meninas com diplegia atáxica progressiva e com achados de RM e ERM semelhantes, e nomearam essa condição de CACH (*childhood ataxia with diffuse central nervous system hypomyelination*, ou ataxia da infância com hipomielinização difusa do sistema nervoso central).

Van der Knaap *et al.*, em 1997, empregam a denominação leucoencefalopatia com substância branca evanescente (LSBE), e descrevem o curso crônico-progressivo e episódico dessa condição, ressaltando os achados dos estudos de imagem por ressonância magnética (RM). Em 1999 Leegwater *et al.* mapearam um dos genes responsáveis por essa condição no cromossomo 3q27 e dois anos após, (Leegwater *et al.*, 2001) foram identificadas mutações em dois dos genes responsáveis pela LSBE, eIF2B5 e eIF2B2, que codificam as subunidades  $\epsilon$  e  $\beta$  do fator iniciador da tradução dos eucariontes (eIF2B). Em 2002, van der Knaap *et al.* identificou mutações em três das outras cinco subunidades que formam eIF2B e codificam as suas subunidades  $\alpha$ ,  $\gamma$  e  $\delta$ .

Mais recentemente, reconheceu-se que o espectro clínico da LSBE era mais amplo, com casos de início na vida adulta (Prass *et al.* 2001) ou que são acompanhadas de falência ovariana, ou ovarioleucodistrofia (Fogli *et al.*, 2003). Reconheceu-se também casos de apresentação bastante precoce, tais como a leucoencefalopatia Cree (Fogli, 2003) ou a síndrome óculo-cérebro-facio-esquelética (Boltshauser *et al.*, 2002).



**Figura 1. Evolução do conhecimento a respeito da LSBE, com destaque para os principais avanços na sua caracterização clínica e genética**

Desta maneira, no espaço de 12 anos, foi possível caracterizar-se as características clínicas e de neuroimagem, assim como suas bases moleculares, de uma nova doença. A LSBE é uma condição em que a conjugação de esforços de clínicos, neuro-radiologistas e geneticistas permitiu definir uma nova entidade nosológica, que apresenta um amplo espectro fenotípico. Esse trabalho consolida a experiência de um serviço no diagnóstico clínico e por imagem da LSBE.

## **OBJETIVOS**

---

## **2. OBJETIVOS**

Esse estudo tem por objetivos:

- 1.** Estudar a história e evolução clínica da LSBE.
- 2.** Avaliar as características de imagem e espectroscopia por ressonância magnética em pacientes com LSBE.
- 3.** Correlacionar os achados clínicos e de imagem na LSBE, com especial atenção para as variações fenotípicas da doença.

# **REVISÃO DA LITERATURA**

---

### **3. REVISÃO DA LITERATURA**

#### **3.1. O nascimento de uma doença**

A LSBE é uma forma de leucoencefalopatia, que foi reconhecida pela primeira vez em 1993, por Hanefeld *et al.* Esses autores descreveram três crianças com afecção neurológica rapidamente progressiva, caracterizada por ataxia e espasticidade, seguida por sinais pseudobulbares e epilepsia, levando a grande incapacidade motora no prazo de dois anos. O estudo por RM mostrou a presença de significativa alteração do sinal SB, que assumia intensidade semelhante à observada no LCR. Em 1994, Schiffmann *et al.* relataram o caso de quatro indivíduos não relacionados que apresentavam diplegia atáxica progressiva, com relativa preservação da função cognitiva. A RM de encéfalo mostrava alteração difusa e confluyente da SB. Esses pesquisadores propuseram para esta condição o acrônimo CACH (*childhood ataxia with diffuse central nervous system hypomyelination*), ou ataxia da infância com hipomielinização difusa do sistema nervoso central. Em 1995, van der Knaap *et al.* sugeriram a possibilidade de essa condição ser geneticamente determinada e de herança recessiva, uma vez que em sua série ambos os sexos encontravam-se representados e, algumas vezes, mais de um irmão era afetado. Em 1997, van der Knaap *et al.* publicaram uma série com

nove indivíduos afetados e introduziram a denominação atualmente mais empregada, de leucoencefalopatia com substância branca evanescente, LSBE (*leukoencephalopathy with vanishing white matter, LVWM*). Nessa ocasião, esses autores recomendaram os seguintes critérios para o diagnóstico desta condição:

1. Desenvolvimento neuropsicomotor inicial normal ou levemente atrasado;
2. Deterioração neurológica no início da infância, com piora episódica e curso crônico e progressivo. Podem ocorrer episódios de deterioração após infecção ou trauma craniano leve, acompanhado de letargia ou coma;
3. Os sinais neurológicos consistem principalmente de ataxia cerebelar e espasticidade. Algumas vezes se observa atrofia óptica e no curso da doença podem ocorrer crises epiléticas. As funções cognitivas mostram-se relativamente mais preservadas do que as motoras;
4. A RM de encéfalo demonstra envolvimento bilateral e simétrico da SB encefálica, que nas imagens pesadas em T1 e T2 e densidade de prótons têm intensidade semelhante à do LCR. Observa-se ainda leve a grave atrofia cerebelar, que atinge primariamente a região vermiana;

Desde então, consideráveis avanços ocorreram na caracterização clínica e genética dessa condição, que apresenta um espectro fenotípico muito mais abrangente, do que o inicialmente apreciado, e que pode ser conseqüente a mutações afetando cinco diferentes genes. Contudo, todo esse progresso, não seria possível sem a contribuição dos estudos de neuroimagem, em especial da RM, que mostra alterações bastantes características.

## **3.2. Espectro fenotípico da LSBE**

### **3.2.3. Formas clássicas**

Nos trabalhos iniciais de Hanefeld *et al.* (1993) foram descritas três crianças, pertencentes a duas famílias, com as mesmas características clínicas: DNPM inicial normal e aparecimento de ataxia e espasticidade entre 2 e 3 anos de idade. Ao exame de RM e ERM foi observado comprometimento difuso e simétrico da SB, achados que ainda não haviam sido descritos na literatura, que define com leucoencefalopatia não determinada, visto que descartou as demais leucoencefalopatias ou leucodistrofias conhecidas. A partir desse estudo se considera a hipótese de se tratar de uma doença de herança autossômica recessiva. As crianças descritas nesse estudo eram semelhantes àquelas mencionadas por Schiffmann *et al.*, (comunicação pessoal do autor), que publicou em 1994 com o acrônimo de CACH.

Em 1998, van der Knaap *et al.* destacaram a existência de variabilidade fenotípica maior do que a observada inicialmente, descrevendo cinco indivíduos com os critérios de LSBE, exceto pela idade de início, que se deu na adolescência ou na vida adulta; um indivíduo, irmão de um afetado, era assintomático aos 20 anos de idade e apresentava os achados de imagem característicos da doença. Desta forma, a deterioração neurológica poderia se iniciar a partir dos primeiros anos de vida ou na vida adulta. Com os estudos de van der Knaap *et al.* (1997) foi possível estabelecer os critérios clínicos e de neuroimagem para essa nova entidade.

#### **3.2.4. Formas de início pré-natal e no primeiro ano de vida. A leucoencefalopatia Cree**

Em 1988, Black *et al.*, descreveram uma leucoencefalopatia de início na infância em população canadense pertencente às nações ameríndias Chippewayan e Cree, que vivem no norte das províncias de Quebec e de Manitoba. A idade de início dessa condição, denominada leucoencefalopatia Cree, ocorria entre 3 e 9 meses de idade e a sobrevida não era superior a 2 anos. A hipotonia, algumas vezes era notada no início da infância, seguida por aparecimento relativamente súbito, às vezes na vigência de quadro febril, de crises epilépticas, espasticidade e hiperventilação. Havia involução do DNPM, letargia, cegueira e parada do crescimento do perímetro cefálico. A TC e a RM de crânio mostravam alteração simétrica da SB hemisférica e cerebelar.

As bases moleculares da leucoencefalopatia Cree foram esclarecidas por Fogli *et al.*, (2002), que estudou duas famílias com três indivíduos afetados por essa condição. Em todos eles, observou-se atraso inicial do desenvolvimento, seguido por deterioração neuromotora progressiva já no primeiro ano de vida e óbito até os 14 meses de idade. O estudo molecular detectou a mutação G584A no exon 4 do eIF2B5, que determina a substituição na posição 195 da arginina por histidina. Os pais eram heterozigotos para essa mutação.

Em 2002, Boltshauser *et al.*, descreveram uma menina com retardo de crescimento intrauterino, catarata congênita, dismorfismo e contraturas das articulações. A RM de encéfalo, realizada no primeiro e no sexto mês de vida, demonstraram atrofia cerebral e cerebelar progressiva, com diminuição da SB. Havia desenvolvimento normal das estruturas neuronais e axonais, com falta de mielina no cerebelo e tronco cerebral. Estes achados eram compatíveis com leucodistrofia grave de início pré ou peri-natal, de patogênese desconhecida. No curso da doença a criança desenvolveu dificuldade a deglutição, parada do crescimento, crises epiléticas mioclônicas de fácil controle medicamentoso e faleceu aos 10 meses de idade. O estudo molecular desta criança foi realizado subsequente por van der Knaap *et al.*, (2003), com identificação de mutação em eIF2B4.

Nas formas de início mais precoce, podem ocorrer crises epiléticas, seja na fase de instalação dos sintomas, como ocorre na leucoencefalopatia Cree (Fogli *et al.*, 2002). Em um caso de LSBE de início pré-natal foram

descritas crises mioclônicas, facilmente controladas com medicação antiepiléptica (Boltshauser *et al.*, 2002).

Finalmente, em 2003, van der Knaap *et al.*, investigaram os 5 genes que codificam o complexo eIF2B em pacientes que apresentavam comprometimento multisistêmico de início pré-natal, com comprometimento do crescimento intrauterino, disgenesia ovariana, alterações pancreáticas, hipoplasia dos rins, hepatoesplenomegalia ou catarata, além da leucoencefalopatia, e encontraram mutações em subunidades desse complexo em nove pacientes.

Por se tratar de uma doença rara, existem relatos isolados de casos (Topçu *et al.*, 2000 e Rosemberg *et al.*, 2002).

### **3.2.3. Apresentações com início na vida adulta: varioleucodistrofia**

Prass *et al.*, (2001), relataram o caso de paciente de 40 anos que apresentava demência, com sinais cerebelares leves e dificuldade na movimentação sacádica conjugada dos olhos. Os exames complementares excluíram a possibilidade de arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL) e encefalomiopatia mitocondrial, acidose láctica e infarto cerebral (MELAS). A investigação incluiu ainda a determinação da atividade de enzimas lisossômicas. Realizou-se biópsia da pele, do músculo e da substância branca córtico-subcortical do lobo frontal. Ao exame de RM observou-se

alterações sugestivas de LSBE, com sinal de substância branca frontal semelhante ao LCR e degeneração dos tratos cortiço-espinais.

Mais recentemente, Ohtake *et al.* (2004), relatam outro caso de demência, numa mulher de 52 anos de idade, filha de pais consangüíneos, que começou a apresentar confusão mental aos 38 anos e, aos 45 anos, evoluiu importante prejuízo da memória. Ao exame neurológico, estava demenciada e com paraparesia espástica com sinais de liberação piramidal. A RM do encéfalo mostrou lesão hiperintensa difusa da SB, mais proeminente no lobo frontal; nas seqüências FLAIR, observou-se intensidade semelhante ao LCR nas regiões de SB adjacente ao corno anterior do ventrículo lateral, sugerindo rarefação focal e degeneração cística. Observou-se ainda importante atrofia cortical e dilatação dos ventrículos. A análise molecular do gene eIF2B5 detectou presença em homozigose da mutação C545T, que leva a substituição da treonina presente no códon 182 pela metionina (T182M).

Schiffmann *et al.* (1997) utiliza pela primeira vez o termo “ovarioleucodistrofia”, quando estuda quatro mulheres, com idade entre 15 e 29 anos, que apresentavam em comum, falência ovariana primária e comprometimento da SB cerebral. Todas apresentavam um DNPM inicial normal, mas com quociente de inteligência (QI) na faixa do limite inferior e com dificuldades acadêmicas no primário. Foram descartadas outras causas de falência ovariana, além de extensa investigação metabólica para as leucodistrofias conhecidas. Todas as pacientes tinham insuficiência gonadal primária com eixo hipotálamo-hipofisário normal. Na análise patológica

observou-se ovários afilados em uma paciente, e sinais de hipomielinização e gliose na biópsia cerebral de outra.

A associação entre falência ovariana prematura (FOP) e LSBE foi descrita por Fogli *et al.* (2003). Três pacientes tinham amenorréia primária e em duas delas ocorreram dificuldades no aprendizado e na motricidade fina, que foram lentamente se instalando na adolescência. Na terceira paciente ocorreu declínio cognitivo rápido. Em cinco pacientes, a idade da menarca foi normal mas subseqüentemente se instalou amenorréia. A idade de início dos sintomas neurológicos se deu na adolescência ou na vida adulta, após os 30 anos de idade, e uma da paciente era inteiramente assintomática do ponto de vista neurológico, a despeito do achado de neuroimagem. As principais manifestações clínicas foram involução cognitiva, ataxia cerebelar e espasticidade.

Foram encontradas mutações em seis das sete pacientes, nos genes do eIF2B, sendo quatro mutações no gene eIF2B2 (duas pacientes), duas no gene eIF2B4 (duas pacientes) e, duas mutações no gene eIF2B5 (três pacientes).

A única paciente em que não se encontrou mutação tinha apresentação neurológica distinta, com deterioração cognitiva sem sinais motores e alterações de SB restritas aos lobos frontais. Entretanto, as várias formas de apresentação neurológica nesse grupo sugeriram que outros genes podiam estar envolvidos. O exame genético em três das seis famílias dessas pacientes, com falência ovariana prematura, a mutação estava na R113H, numa forma mais moderada da doença.

Em autópsias realizadas em crianças com alterações sugestivas de LSBE foi detectada disgenesia ovariana (Boltshauser *et al.*, 2002) ou ovários afilados bilateralmente (van der Knaap *et al.*, 1997).

### **3.3. Bases Genéticas e fisiopatológicas**

Desde as primeiras séries de pacientes, foi sugerido que a LSBE seria uma doença geneticamente determinada, de herança autossômica recessiva. A ocorrência de irmãos de ambos os sexos afetados e de consangüinidade em algumas famílias dava sustentação a essa hipótese.

Em 1999, Leegwater *et al.*, estudando uma série de 24 pacientes em 19 famílias pertencentes a diferentes grupos étnicos diagnosticados clinicamente como LSBE, demonstram ligação dessa condição em algumas dessas famílias com a sub-região q27 do cromossomo 3. Em quatro das famílias holandesas estudadas, estudos genealógicos apontavam que sete das linhas parentais eram procedentes de uma mesma região rural e compartilhavam o mesmo haplótipo em 3q27. Esses fatos sugeriam fortemente que uma mesma mutação fundadora seria responsável por esse quadro clínico.

Em 2001, dois genes distintos, responsáveis pela LSBE, foram identificados por Leegwater *et al.* Esses genes, eIF2B2 e eIF2B5, codificavam as subunidades  $\beta$  e  $\epsilon$  que fazem parte do *fator de iniciação da tradução de eucariontes 2B* (eIF2B). Os fatores de iniciação da tradução têm como função, controlar a tradução do RNA em proteína e, desta forma

exercem importante papel na regulação da expressão dos genes. O fator de tradução eIF2B possui 5 subunidades ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ , e  $\epsilon$ ), codificadas por genes distintos localizados respectivamente nos cromossomos 12, 14, 1, 4 e 3. Esses genes são conhecidos como eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4 e eIF2B5 (quadro 1). Leegwater *et al* (2001) identificam mutações em dois desses genes: eIF2B5 (em 29 pacientes de 23 famílias) e eIF2B2 (em dois indivíduos de duas famílias). Em sete indivíduos afetados por LSBE, não se encontrou alteração nesses dois genes, sugerindo heterogeneidade genética ainda maior. Estudos subsequentes (van der Knaap *et al.*, 2002 e Leegwater *et al.*, 2001) identificaram mutações adicionais em cinco desses sete pacientes: em eIF2B1 em um paciente, em eIF2B3 em dois indivíduos e em eIF2B4 em outros dois afetados. Desta forma, mutações em qualquer uma das cinco subunidades de eIF2B poderiam causar LSBE.

**Quadro 1. Genes associados a LSBE**

Gene	Localização	Produto	Referências
eIF2B1	12	Subunidade $\alpha$ do eIF2B	van der Knaap <i>et al.</i> , 2002
eIF2B2	14	Subunidade $\beta$ do eIF2B	Leegwater <i>et al.</i> , 2001
eIF2B3	4	Subunidade $\gamma$ do eIF2B	van der Knaap <i>et al.</i> , 2002
eIF2B4	1	Subunidade $\delta$ do eIF2B	van der Knaap <i>et al.</i> , 2002
eIF2B5	3	Subunidade $\epsilon$ do eIF2B	Leegwater <i>et al.</i> , 2001
Abreviatura: eIF2B – fator de iniciação da tradução dos eucariontes B			

É interessante observar que, até o momento não foram descritos pacientes que tenham mutações nos dois alelos determinando uma interrupção da tradução (*nonsense mutation*) ou mudança do quadro de leitura (*frameshift mutation*). Todas as mutações descritas tinham, em pelo menos um dos alelos, uma mutação que levava à substituição simples de um aminoácido (*missense mutation*). Isso faz supor que o embrião ou feto seja inviável quando ambos alelos abriguem mutações que inativem completamente a função de uma das subunidades de eIF2B.

### **3.3.1. Função do complexo eIF2B**

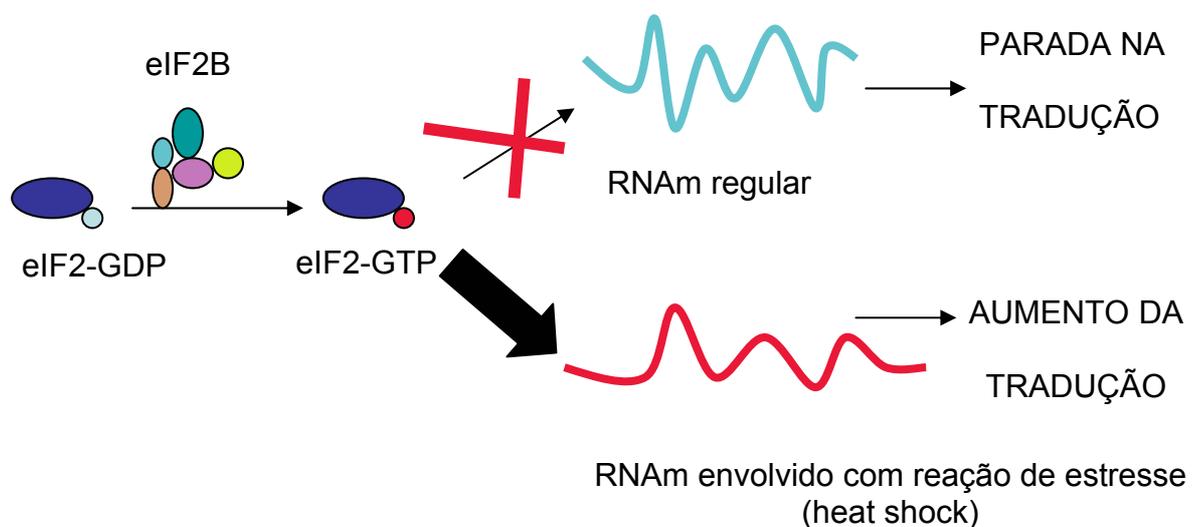
O complexo eIF2B, composto por cinco subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ , e  $\epsilon$ , é um dos componentes chaves na regulação da tradução do RNA. Ele é responsável por ativar o fator de iniciação da tradução eIF2, por meio da troca do GDP por GTP, formando o complexo ativo eIF2-GTP.

Há múltiplas vias que regulam a atividade da via eIF2B-eIF2; assim, por exemplo, a fosforilação da subunidade  $\alpha$  da eIF2 leva a diminuição de sua atividade. O complexo eIF2B pode também ser fosforilado por outras enzimas, como as caseína-quinases I e II, que aumentam a sua atividade, e pelo glicogênio-sintetase-quinase, que inibe sua função.

As exposições de células a situações de estresse podem desencadear uma resposta conhecida como “choque ao calor” (*heat shock*), que inclui a inibição da síntese protéica regular e a produção quase exclusiva de proteínas relacionadas à resposta de choque ao calor. Essas

proteínas são importantes para manter as conformações normais das proteínas, que tendem a se desnaturar ou a assumir configurações impróprias com o aumento da temperatura. A incapacidade em interromper a síntese protéica regular durante as situações de estresse permite a formação de proteínas anômalas e desnaturadas, que podem levar à morte celular.

As subunidades do fator de tradução eIF2B atuam em conjunto e são essenciais para que se inicie a tradução do RNA de determinados genes, especialmente os que estão envolvidos com a reação ao estresse. Acredita-se que condições como a febre e o trauma encefálico mobilizem certos fatores de tradução frente a uma emergência e desta forma produzir o RNA que será utilizado na tradução das proteínas necessárias para manter a integridade do SNC. Embora o complexo eIF2B esteja presente em todas as células, o prejuízo de sua função, por razões ainda não explicadas, parecem afetar predominantemente o SNC e o ovário.



**Figura 2. Mecanismo de ação do complexo eIF2B**

Em situações de estresse, há aumento da atividade eIF2B, que leva a maior ativação de eIF2, por meio da permuta do GDP a ele associado pelo, GTP que é interrompida. Com isso, a tradução do RNA regular e passa-se a traduzir o RNA envolvido com situação de estresse, especialmente das proteínas envolvidas com a reação de estresse.

Desta forma, o complexo eIF2B atuaria como protetor das células frente a estímulos físicos, químicos, oxidativos e térmicos.

### **3.4. Correlação genótipo-fenótipo**

Existem muitos casos atípicos de LSBE ou distúrbios relacionados, sugerindo que certas mutações poderiam ser responsáveis pelo início precoce da doença e possível envolvimento de outros órgãos (van der Knaap *et al.*, 2003), casos como: o de dois irmãos com LSBE, que iniciaram a doença aos 10 e 11 meses de idade, e morreram aos 18 meses e 13 meses de idade, respectivamente (Francalaci *et al.*, 2001); a leucoencefalopatia Cree, descrita com variante da LSBE (Fogli *et al.*, 2002) e pacientes com LSBE e disgenesia ovariana (van der Knaap *et al.*, 2003).

No estudo realizado por van der Knaap *et al.* (2004), foram descritos seis pacientes homozigotos, com mutação na R113H do eIF2B $\epsilon$  (substituição da arginina pela histidina na posição 113), e com prognóstico mais benigno. Dos seis pacientes, dois tiveram início dos sintomas na infância e três com início mais tardio e evolução lenta. Além de uma paciente, irmã de um indivíduo falecido na idade de 36 anos com início da doença na infância, que

ainda não apresentou sintomas da doença. A Arg113His foi a mutação mais comum em pacientes com LSBE estudados por van der Knaap *et al.*, 2004.

Em outros casos onde se estudou a homozigose da mutação Thr91Ala (substituição da treonina pela alanina na posição 91 do eIF2B $\epsilon$ ), observou-se que a mesma não é consistentemente associada a um fenótipo mais leve.

Fogli *et al.* (2004) realizou uma avaliação do espectro do eIF2B-distúrbios relacionados e pesquisou a correlação genótipo-fenótipo, num grupo de 93 indivíduos com diagnóstico de leucodistrofia indeterminada, com critérios para LSBE a RM de encéfalo. Destes pacientes, 83 apresentavam mutação em uma das subunidades de eIF2B. Além disso, foram realizadas avaliação do grau de incapacidades, utilizando-se a escala adaptada por Peters *et al.* (2003).

- 0 – sem sinais neurológicos e dificuldades funcionais;
- 1 – Leve dificuldade para coordenação e marcha, sem necessidade de auxílio;
- 2 – Moderada alteração neurológica e de aprendizado, com necessidade de auxílio em alguns locais, mas apto a andar sem assistência;
- 3 – Grave alteração neurológica e de aprendizado, com necessidade de auxílio em muitos lugares, limitado a cadeira de rodas;
- 4 – Necessidade constante de supervisão, restrito ao leito e perda de habilidades cognitivas;
- 5 – Óbito.

A partir dessa análise, Fogli *et al.* (2004) concluiu a letalidade é alta nos grupos em que tiveram início precoce da doença e lenta nos de início tardio. Baseado na análise clínica, os grupos foram divididos de acordo com a gravidade da doença e a idade de início:

**Forma, infantil precoce:** Início dos sintomas na infância precoce (média de  $1,1 \pm 0,4$  anos), incluindo indivíduos com leucoencefalopatia Cree e a forma infantil da LSBE;

**Forma intermediária, infantil tardia ou clássica:** de início na infância (média de  $3,3 \pm 1$  ano) com progressão lenta.

**Forma tardia, juvenil / adulta:** de início dos 6 aos 30 anos, constituiu a forma mais leve da doença.

Observou-se também que indivíduos da mesma família apresentavam o mesmo grau de gravidade da doença. Além do mais, as mutações no eIF2B, em indivíduos com as formas graves da doença, poderia se modificar devido ao meio ambiente ou a outros fatores genéticos, precipitando estresse celular com conseqüências à SB.

## **3.5. Exames complementares**

### **3.5.1. Neuroimagem**

#### **3.5.1.1. Tomografia computadorizada**

Em todos os pacientes em que esse estudo foi relatado, observou-se imagem de hipodensidade difusa da substância branca em ambos os hemisférios cerebrais e cerebelo (van der Knaap *et al.* 1997).

#### **3.5.1.2. Imagem por ressonância magnética**

A RM do encéfalo em pacientes com LSBE, mostravam envolvimento da SB cerebral, de modo simétrico e difuso; as fibras em “U” acham-se preservadas. A intensidade do sinal de parte ou de toda a SB mostra-se semelhante à do LCR, não sendo possível delimitar a fronteira entre os ventrículos e a SB adjacente. Em todos os pacientes a SB parecia levemente edemaciada e os giros alargados. Em quase todas, observaram-se comprometimento do corpo caloso. Em todos a substância cinzenta estava preservada. Nas fases mais avançadas da doença, havia substituição da SB por LCR, com formação de cistos especialmente na região temporal, e aumento da atrofia cerebelar (van der Knaap *et al.* 1997).

Como complemento a outras aquisições da RM, pode-se realizar seqüências ponderadas em difusão (IRMPD) (Schaefer *et al.*, 2000). As

imagens obtidas por essa técnica dão informações a respeito do movimento da água, que é um indicador da viabilidade do tecido cerebral e que pode estar substancialmente alterada em algumas doenças.

Em estudo realizado com Gelal *et al.* (2002) em cinco pacientes com leucoencefalopatia de início na infância, com cistos temporais e macrocefalia, observou-se taxas de difusão aumentadas, em todos os indivíduos, sendo mais pronunciado nos cistos temporais, quando comparado ao grupo controle. A partir disso, esses autores concluíram que a IRMPD poderia ajudar na monitorização da progressão desta doença.

### **3.5.1.3. Espectroscopia por ressonância magnética**

Diversos investigadores têm estudado a espectrometria por ressonância magnética (ERM) do encéfalo na LSBE (van der Knaap *et al.*, 1997; van der Knaap *et al.*, 1998; Senol *et al.*, 2000). No início da doença, ela mostra-se com valores próximos do normal, notando-se apenas discreta diminuição da relação de Cr/NAA e aumento da Co. Em estágios avançados da doença, todos os casos apresentam diminuição do NAA em relação Co/Cr. Embora a ERM possa detectar alterações dos metabólitos da mielina, existe limitação pela falta de especificidade dessa aquisição.

Blüml *et al.* (2003), propuseram mais uma ferramenta para auxiliar o diagnóstico *in vivo* da LSBE, a espectroscopia de fósforo por RM (*proton-decoupled*). Esse estudo sugeriu que há um comprometimento na síntese ou no transporte de mielina.

### **3.5.2. Neurofisiologia**

Tanto nas formas clássicas como nas de início tardio de LSBE, o eletrencefalograma apresenta-se em geral normal ou detecta-se alterações não específicas, tais como alentecimento da atividade elétrica cerebral (van der Knaap *et al.*, 1997).

O estudo eletroneuromiográfico não revelou anormalidades; a despeito grande comprometimento da substância branca, a mielina periférica parece estar preservada (van der Knaap *et al.*, 1997).

Os estudos de potencial evocado visual e auditivo mostraram alterações não específicas, não relacionadas com o estágio da doença (van der Knaap *et al.*, 1997).

### **3.5.3. Bioquímica**

Van der Knaap *et al.*, 1999 observaram aumento do teor de glicina no LCR em cinco pacientes com LSBE. Quatro entre eles tinham também elevação da relação de glicina LCR/plasma, sendo que em dois deles essa relação foi semelhante à observada na encefalopatia glicínica, doença causada por alteração no catabolismo desse aminoácido. A glicina é um aminoácido que atua como neurotransmissor, com ação inibitória na medula e no tronco encefálico e excitatória no córtex cerebral, onde possui um sítio de ligação que modula a função do receptor de glutamato, tipo N-metil-D-aspartato (NMDA). O aumento do teor de glicina no cérebro está associado

à ocorrência de crises epilépticas, porém essa manifestação clínica ocorre com mais frequência apenas nas formas de início precoce. Não se sabe até o momento se esse aumento está ligado à patogênese da LSBE ou se é decorrente de desajuste inespecífico da homeostase da glicina.

Não se encontraram outros marcadores bioquímicos associados à LSBE. Mesmo a elevação de glicina não é considerada atualmente um critério para o diagnóstico dessa condição.

### **3.6. Aspectos anátomo-patológicos**

Há um total de oito estudos anatomo-patológicos publicados a respeito de pacientes com curso clínico e neuroimagem compatíveis com LSBE (Schiffmann *et al.*, 1994; van der Knaap *et al.*, 1997; van der Knaap *et al.*, 1998; Prass *et al.*, 2001; Fogli *et al.*, 2002; Bolthausen *et al.*, 2002). Em dois pacientes o estudo limitou-se a biópsia cerebral e nos demais foi realizada autópsia (Quadro 2).

O primeiro estudo, limitado a biópsia, foi realizado por Schiffmann *et al.*, 1994. O córtex mostrava-se preservado, apresentando leve gliose da camada molecular. A SB estava levemente pálida, com vacuolização e moderada hiper celularidade, devido à presença de reação astrocitária e da micróglia. O número de oligodendrócitos aparentava estar normal.

Van der Knaap *et al.*, 1997 relataram em estudo necroscópico de paciente com LSBE, anormalidades difusas da SB cerebral, que se mostrava parcialmente gelatinosa e cística. O córtex cerebral, núcleos da base, tálamo, tronco encefálico e da SB estavam macroscopicamente

preservados. No exame microscópico, o córtex cerebral se mostrava quase que inteiramente normal, com preservação da laminação e da arquitetura dos neurônios. As alterações de SB iniciavam-se imediatamente abaixo do córtex; em algumas áreas, no entanto, as fibras mielínicas em “U” mostravam-se parcialmente preservadas. Nas áreas onde a SB não se encontrava completamente cística, havia perda difusa da mielina, com alterações espongiiformes. Além disso, observou-se perda axonal, reação astrocitária, diminuição de oligodendrócitos e infiltração macrófágica nessas áreas. As áreas menos afetadas foram o corpo caloso, a comissura anterior, o trato óptico, a cápsula interna e as fibras intrínsecas do tálamo. Na medula espinal, a coluna posterior apresentava alterações da mielina.

Em estudo de paciente que faleceu após doença de curso muito rápido, aos 16 anos, relatado por van der Knaap *et al.* (1998), observou-se aspecto gelatinoso da SB, em particular nas regiões frontais e parietais. Extensas áreas estavam com aspecto acinzentado, com presença de traves de SB. As fibras em “U”, o corpo caloso, a cápsula interna, a cápsula externa, a cápsula extrema, o tronco encefálico e o cerebelo pareciam intactos. O exame microscópico revelava rarefação da SB hemisférica cerebral, com maior comprometimento da SB profunda. A SB mais profunda próxima aos ventrículos laterais era microcística, em particular na região frontal e parietal. As fibras em “U” e o corpo caloso estavam mais bem preservados, mas apresentavam espongiose.

No exame histopatológico, por meio de biópsia, realizado em um adulto com quadro de leucoencefalopatia associada à demência (Prass *et*

*al.*, 2001), observou-se um processo desmielinizante não-inflamatório da SB, similar a de afecções como a doença de Pelizaeus-Merzbacher.

Fogli *et al.* (2002) estudam três pacientes com leucoencefalopatia Cree que faleceram até os 14 meses de idade, após doença progressiva de início no primeiro ano de vida. A SB cerebral e cerebelar apresentavam grave perda de mielina e relativa preservação dos axônios. O córtex cerebelar estava atrófico, com afinamento das folhas e perda de células na camada granular; havia ainda significativa redução de neurônios no hipocampo.

No paciente com LSBE de início pré-natal, descrito por Bolthausen *et al.* (2002), o exame necroscópico mostrou disgenesia ovariana e grande redução do peso do encéfalo, que era de apenas 180 g, associado a dilatação do sistema ventricular, incluindo o quarto ventrículo.

**Quadro 2. Estudos anátomo-patológicos realizados**

<b>Nº de pacientes</b>	<b>Estudo patológico</b>	<b>Referência</b>
1	Biópsia	Schiffmann <i>et al.</i> , 1994
1	Autópsia	van der Knaap <i>et al.</i> , 1997
1	Autópsia	van der Knaap <i>et al.</i> , 1998
1	Biópsia	Prass <i>et al.</i> , 2001
3	Autópsia	Fogli <i>et al.</i> , 2002
1	Autópsia	Boltshausen <i>et al.</i> , 2002

## **CASUÍSTICA E MÉTODOS**

---

#### 4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram incluídos nesse estudo dez pacientes atendidos na Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), nove dos quais procedentes Serviço de Neurologia Infantil. O estudo incluiu pacientes de janeiro de 2000 a janeiro de 2005. Esses pacientes foram incluídos em protocolo de investigação de leucodistrofias e leucoencefalopatias de etiologia indeterminada e foram submetidos a exames bioquímicos, de neuroimagem e neurofisiológicos com fins diagnósticos.

Foram realizadas anamnese e avaliação neurológica padronizada, de acordo com roteiro utilizado na Clínica Neurológica do HCFMUSP. Quando estavam disponíveis exames de imagem, eles eram revistos pelo serviço de Ressonância Magnética do Departamento de Radiologia do HCFMUSP.

Os exames foram realizados com objetivo de estabelecer o diagnóstico etiológico, e incluíram:

1. Estudo de imagem por RM de crânio, incluindo aquisição de dados para geração de análise espectrométrica da SB afetada. Esses exames foram conduzidos de acordo com protocolo do Serviço de Ressonância Magnética do Departamento de Radiologia do HCFMUSP: -Os exames foram realizados em aparelho de ressonância magnética de 1,5 Tesla da marca GE-modelo Signa Horizon LX 8.2 (*General Electric*, aparelhos médicos, Millwaukee,

WI, EUA), com gradiente de 23 mT de intensidade, em bobina de quadratura para o estudo de crânio.

O protocolo de imagens por RM, em todos os pacientes, constituiu de seqüências eco de *spins* nos planos sagital e axial pesadas em T1, eco de *spins* rápidos nos planos axial e coronal pesadas em T2, axial FLAIR (*Fluid attenuated inversion recovery*) e eco de *spins* nos planos axial, sagital e coronal pesadas em T1 após injeção do contraste paramagnético – gadolínio – na dosagem de 0,1 mmol/kg.

A espectroscopia de prótons foi realizada pela técnica de *voxel* único, que consta de uma amostragem tridimensional de uma região pré-selecionada graficamente em uma imagem localizadora. A nossa imagem localizadora foi obtida no plano axial, com seqüência eco de gradientes pesada em T2, cujos parâmetros foram: TR = 3000 ms, TE = 88,8 ms, espessura do corte / intervalo = 10,0 / 0,0 mm e matriz = 256 x 192. A localização dos *voxels* foi na substância branca parieto-occipital e frontal. O tamanho dos *voxels* foi de 2 x 2 x 2 cm<sup>2</sup> em todos os pacientes e em todas as localizações estudadas. A seqüência de <sup>1</sup>H ERM utilizada foi o STEAM (*Stimulated echo acquisition mode*) com um tempo de eco curto, pois nos permite estudar os metabólitos em T2 curto, como o mio-inositol (mi), o N-acetil aspartato (NAA), além da colina (Co) e do lactato (Lac).

Os parâmetros utilizados pelas técnicas STEAM no nosso estudo foram: TR = 1500 ms, espessura do *voxel* = 20,0 mm, número de aquisições = 128, matriz = 256 x 128, NEX = 8, tempo de mistura = 1300 e largura da

banda de frequência = 2500 Hz. Todas as seqüências de espectroscopia foram realizadas antes da administração do contraste paramagnético.

Os valores para a faixa etária pediátrica foram estabelecidos segundo Lacerda *et al.*, 2003.

Foram acrescentadas as imagens por RM, as seqüências ponderadas em difusão, como complementação, permitindo melhor análise da viabilidade do tecido cerebral, através do estudo do movimento da água, A região de interesse (ROI) teve uma média de 63 mm<sup>2</sup> localizada na região frontal e parietooccipital, nas aquisições *FLAIR* hipossinal e hiperssinal.

O grupo controle para a IRMPD foi composto por oito indivíduos saudáveis pareados por idade.

2. Avaliações neurofisiológicas, incluindo eletroneuromiografia, e eletrencefalografia, quando havia relato de evento paroxístico.

Para os novos casos de LSBE que foram atendidos e os que retornaram para avaliação foi solicitado consentimento pós-informação, aprovado pela comissão de ética (protocolo de pesquisa n<sup>o</sup> 067/03), para dar seguimento ao acompanhamento clínico e realização de exames complementares clinicamente relevantes.

## **RESULTADOS**

---

## **5. RESULTADOS**

Nos últimos cinco anos, foram avaliadas no serviço de Neurologia Infantil do Hospital das Clínicas da FMUSP dez indivíduos, pertencentes a oito famílias, que apresentavam clínica e imagem compatível com LSBE.

### **5.1. Aspectos clínicos**

Os dados demográficos dos pacientes em relação à clínica estão apresentados na tabela 1. Seis pacientes eram do sexo masculino e quatro do sexo feminino. A idade por ocasião da primeira avaliação foi de 5,3 a 34 anos, com mediana de 8 anos e 11 meses, divididos em três grupos, de acordo com a idade de apresentação da doença:

- a) Grupo I (forma na infância precoce - início até os 2 anos): 1 paciente – caso 3;
- b) Grupo II (forma intermediária - início entre 2 e 6 anos): 7 pacientes – casos 1, 2, 4, 5, 6, 7 e 9; e
- c) Grupo III (forma leve - início após 6 anos e idade adulta): 2 pacientes – casos 8 e 10.

A paciente 8, apresentava DNPM inicial adequado. Iniciou acompanhamento neurológico aos 8 anos de idade devido à “tremores finos das mãos”. Aos 12 anos de idade os tremores evoluíram com piora

progressiva, que se exacerbou após a primeira menstruação. Aos 16 anos começou com tremores de cabeça e nistagmo vertical dos olhos, além de disartria e dificuldade à deglutição. Durante a evolução do quadro não apresentou comprometimento cognitivo, pois freqüentava regularmente a escola e participava como ouvinte. Os exames de tomografia de crânio realizados nesta época apresentavam comprometimento difuso da substância branca.

Aos 27 anos de idade evolui com menopausa precoce devido à falência ovariana.

Todos os pacientes apresentavam um DNPM inicial normal, com aquisição de marcha.

Os primeiros sinais ou sintomas da doença iniciaram entre 13 meses e 12 anos, com mediana de 3 anos e 6 meses.

Fatores desencadeantes foram observados somente em seis indivíduos, sendo cinco após trauma leve (casos 3, 4, 5, 6 e 7) e um por infecção (caso 9). No caso da paciente 9, houve vários episódios de coma, desencadeados por quadros infecciosos. Teve evolução grave da doença, com rápida deterioração, com perda de todas aquisições de DNPM após cada evento. Apresentou um total de 3 eventos, com necessidade de ventilação pulmonar mecânica.

A alteração da marcha ocorreu entre 3 e 10 anos de idade, com média de 3 anos e 6 meses.

Em duas famílias, havia mais de um irmão acometido (casos 1 e 2; 5 e 6). Em uma família havia história de consangüinidade (caso 4 – os pais eram primos de segundo grau).

Todos os pacientes apresentavam perímetro cefálico dentro dos limites da normalidade.

Os sinais neurológicos dominantes foram a espasticidade, seguida de ataxia, como demonstrado na tabela 1.

Além disso, foram realizadas avaliação do grau de incapacidades, utilizando-se a escala adaptada por Peters et al.(2003).

0 – Sem sinais neurológicos e dificuldades funcionais;

1 – Leve dificuldade para coordenação e marcha, sem necessidade de auxílio;

2 – Moderada alteração neurológica e de aprendizado, com necessidade de auxílio em alguns locais, mas apto a andar sem assistência;

3 – Grave alteração neurológica e de aprendizado, com necessidade de auxílio em muitos lugares, limitado a cadeira de rodas;

4 – Necessidade constante de supervisão, restrito ao leito e perda de habilidades cognitivas;

5 – Óbito.

Nossos pacientes ficaram divididos da seguinte maneira:

0 – 0%; 1 – 1%; 2 – 1%; 3 – 60%; 4 – 20% e; 5 – 0%.

## 5.2. Exames subsidiários:

Todos os pacientes tinham Tomografia Computadorizada (TC), com achados semelhantes, hipoatenuação da substância branca periventricular, com extensão variável às fibras em “U”. Podiam-se notar ainda sinais de atrofia cerebral discreta a moderada, caracterizada por alargamento dos sulcos corticais, fissuras encefálicas e cisternas basal, notadamente a cisterna magna.

RM de encéfalo foi realizada nos dez pacientes (tabela 2) e analisada por 3 radiologistas. Detectou-se comprometimento difuso da SB, caracterizada por hipossinal em T1, hiperssinal homogêneo em T2, hiperssinal com áreas de hipossinal em FLAIR (semelhante a do LCR), sem realce pelo gadolínio. O envolvimento da SB foi simétrico em seis pacientes, e poupou parcialmente as fibras em “U” em dois indivíduos. Foram notadas finas traves de SB preservada em todos os pacientes. Observou-se envolvimento do corpo caloso em sete pacientes, cápsula externa em seis pacientes e braços posteriores das cápsulas internas em três pacientes. O trato pontino central segmentar apresentou-se com hiperssinal em T2 de cinco pacientes. Hiperssinal em T2 e FLAIR foi observado na SB cerebelar de sete indivíduos. Todos apresentaram algum grau de atrofia cerebelar, particularmente do vermis. Pequeno cavo do septo pelúcido estava presente em cinco pacientes (tabela 2).

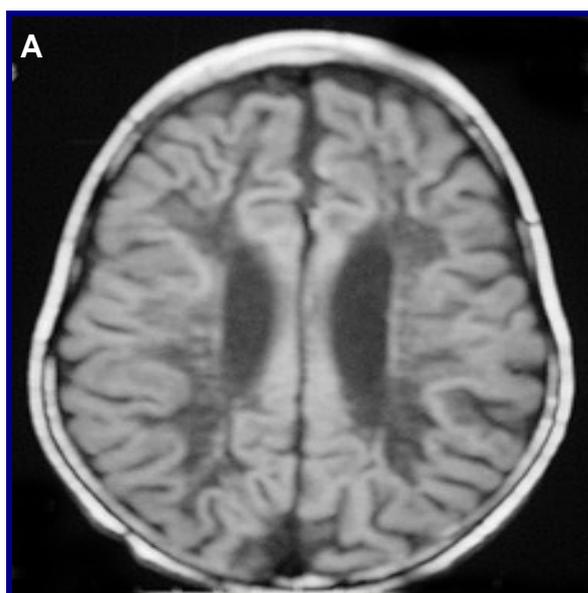
Na espectroscopia (tabela 3) observou-se na SB acometida, tanto frontal como parietal diminuição do pico de NAA e aumento dos picos de lactato em 7 indivíduos (tabela 3).

O eletroencefalograma foi realizado quando havia histórico de crise epiléptica ou aparecimento de qualquer evento paroxístico. Assim o exame foi realizado em 3 pacientes. O caso 4 devido a um episódio de crise epiléptica em vigência de quadro infeccioso, com resultado normal e sem necessidade de medicação antiepiléptica. O caso 7 e 10 por apresentarem episódios de vertigens, a eletrencefalografia mostrou padrão multifocal, mas sem história de crises.

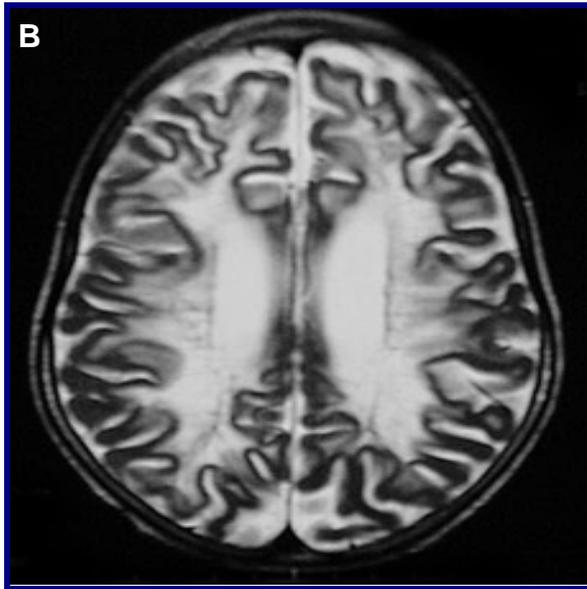
Nos sete pacientes em que foram realizadas imagens por ressonância magnética ponderada em difusão (caso 3, 4, 5, 6, 7, 9 e 10), observou-se CAD muito aumentados.

Na região frontal (Flair com hipossinal), o CAD variou entre 1710 e 3411, com mediana de 2269. Na região parietooccipital (Flair com hiperssinal) o CAD variou de 1246 a 2532, com mediana de 1905, sendo que os valores do grupo controle foram varáveis ao redor de 800.

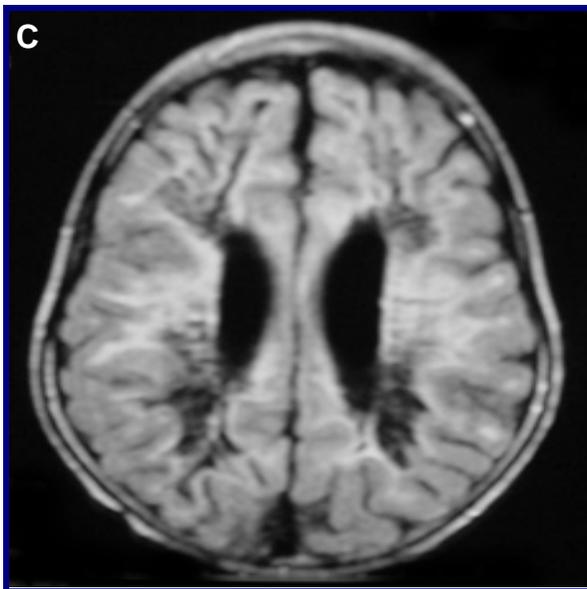
### **Caso 1**



**A. Imagem axial pesada em T1 mostra o hipossinal da substância branca acometida e a proeminência dos sulcos corticais.**

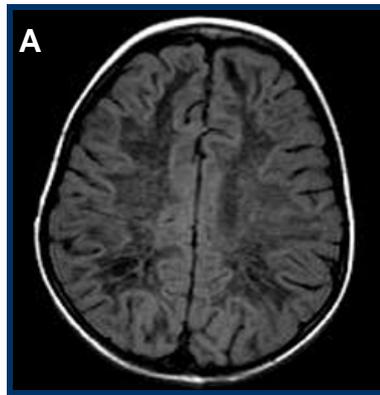


**B.** Imagem axial pesada em T2 revela o hiperssinal bilateral e simétrico da substância branca periventricular, estendendo-se às fibras em "U".

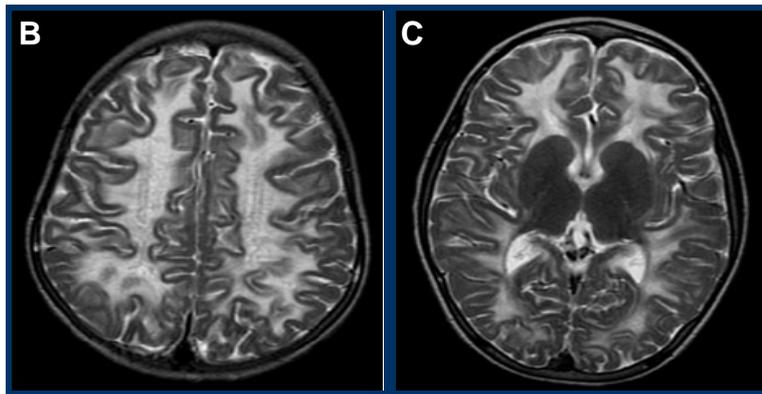


**C.** Imagem axial FLAIR demonstrando o hiperssinal da substância branca com áreas de sinal semelhante a do LCR.

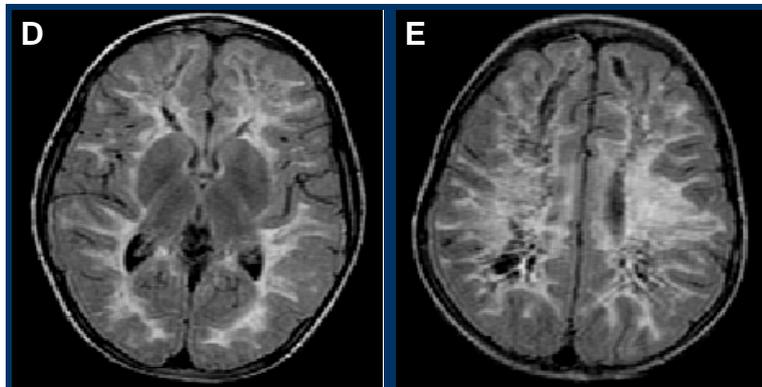
## Caso 2



**A.** Imagem axial pesada em T1 mostra o hipossinal da substância branca que se estende até as fibras em “U”.

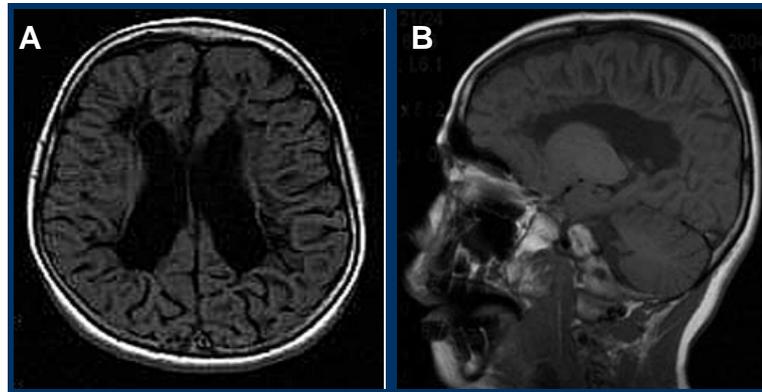


**B. e C.** Imagem axial pesada em T2 revela o hiperssinal bilateral da substância branca comprometida.

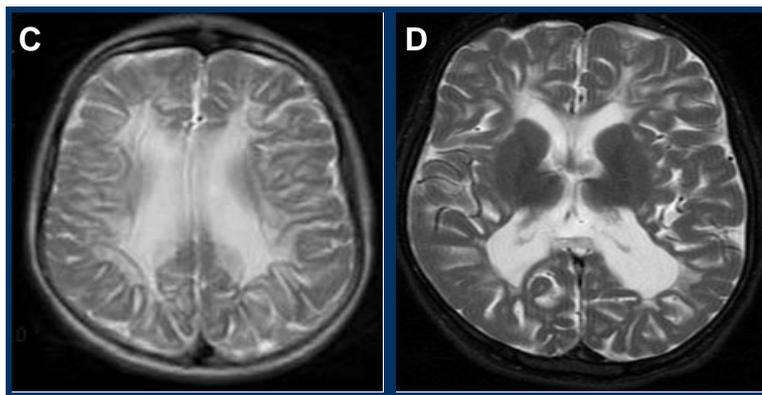


**D. e E.** Imagem axial FLAIR demonstra hiperssinal da substância branca com áreas de sinal semelhante a do LCR.

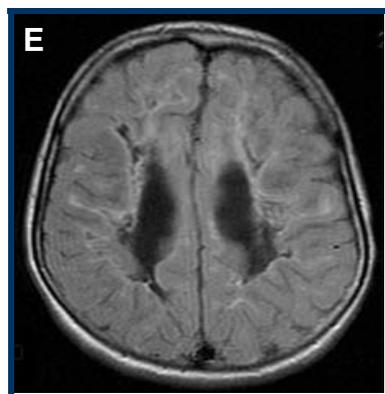
### Caso 3



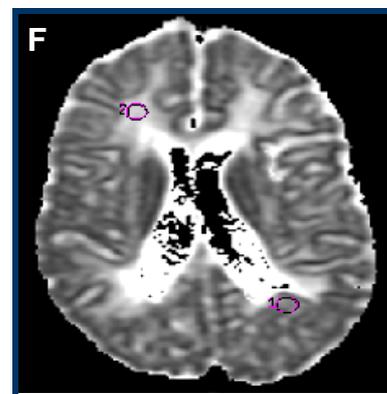
**A. e B.** Imagem axial e sagital pesada em T1 mostra o hipossinal da substância branca acometida com extensão às fibras em “U” e corpo caloso.



**C e D.** Imagem axial pesada em T2 revela hiperssinal bilateral e simétrico da substância branca.

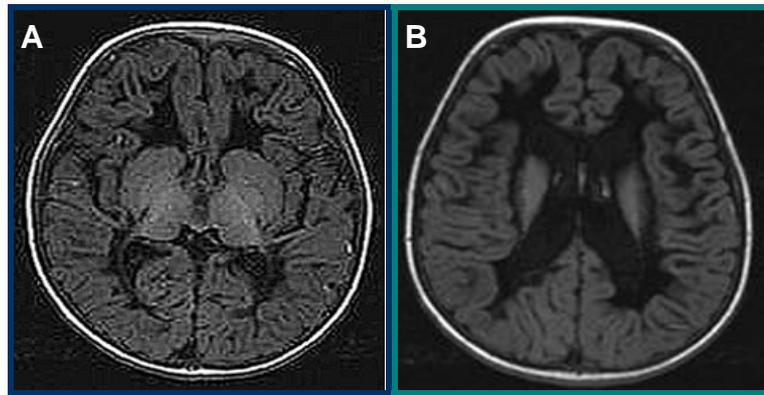


**E.** Imagem axial FLAIR demonstra o hiperssinal da substância branca com áreas de hiperssinal semelhante ao LCR

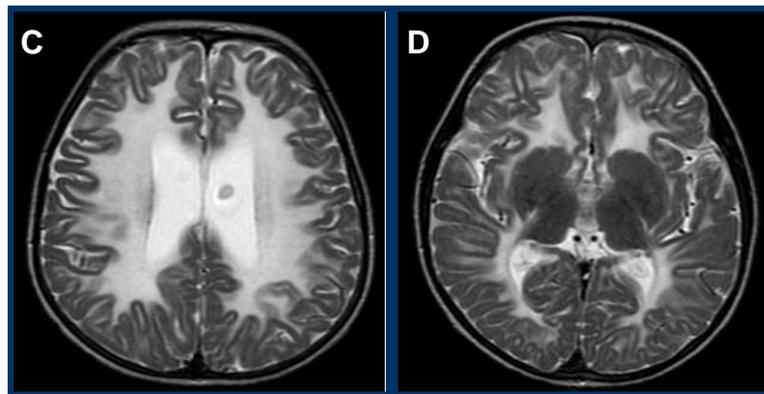


**F.** Imagem ponderada em difusão demonstrando o posicionamento do ROI na substância branca frontal e parietooccipital.

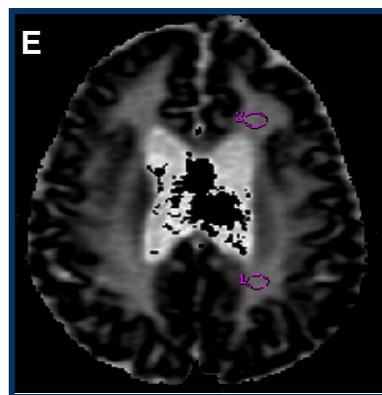
#### Caso 4



**A e B.** Imagem axial pesada em T1 revela hipossinal da substância branca acometida.

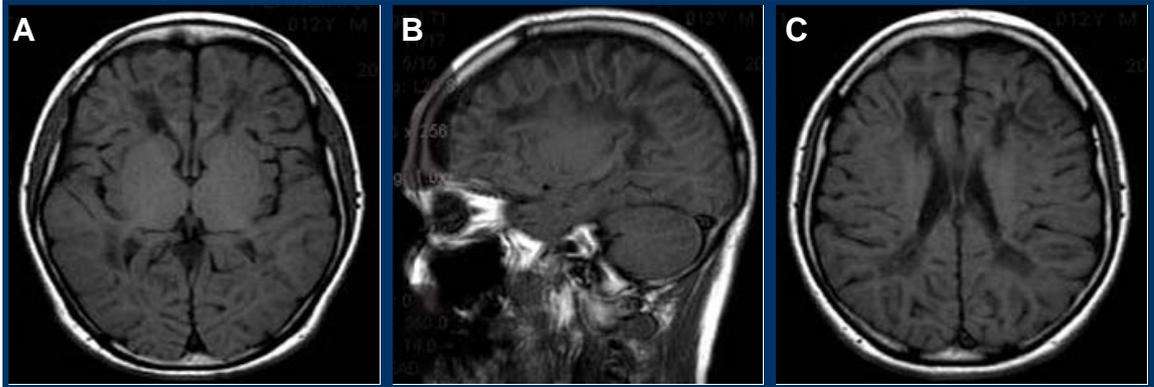


**C. e D.** Imagem axial pesada em T2 demonstra hiperossinal bilateral e simétrica da substância branca periventricular, estendendo-se até as fibras em "U".

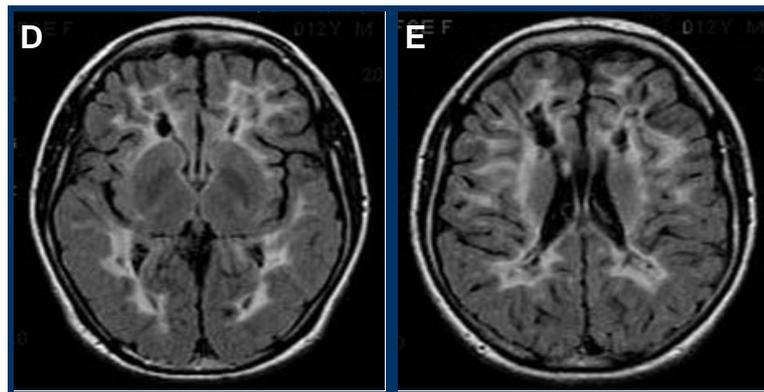


**E.** Imagem ponderada em difusão com posicionamento do ROI na substância branca frontal e parieto occipital.

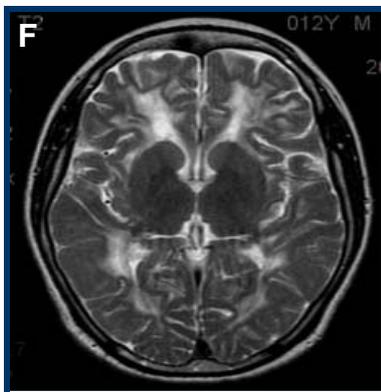
## Caso 5



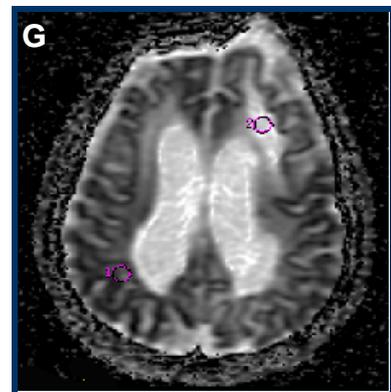
**A, B e C.** Imagem axial e sagital pesadas em T1 mostra o hipossinal da substância branca, com extensão às fibras em "U" e corpo caloso.



**D. e E.** Imagem axial FLAIR demonstrando hiperssinal da substância branca com áreas semelhante ao LCR

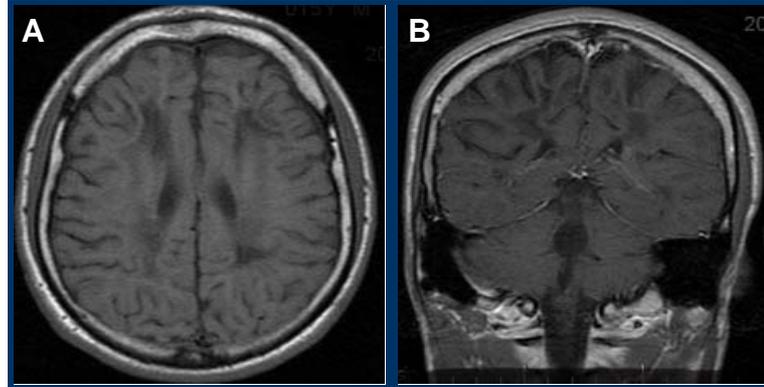


**F.** Imagem axial pesada em T2 revela o hiperssinal bilateral e simétrico da substância branca.

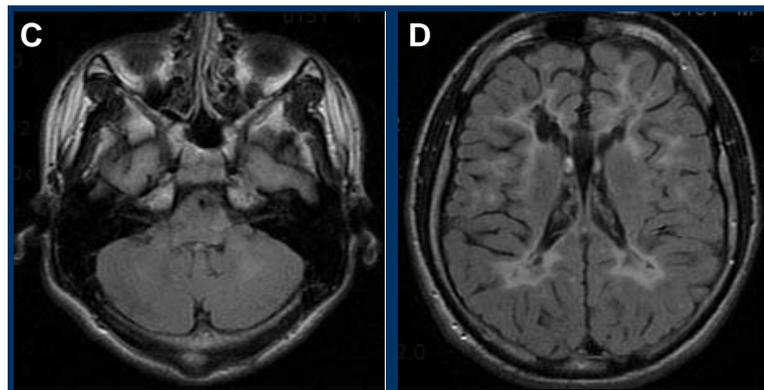


**G.** Imagem ponderada em difusão com a posição do ROI.

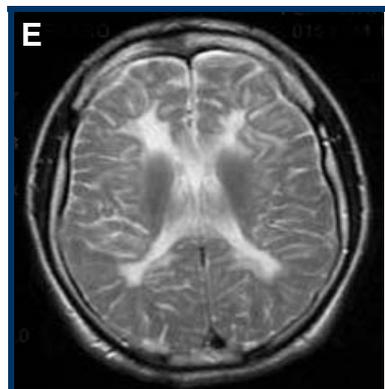
## Caso 6



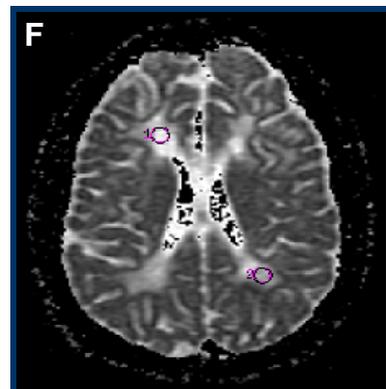
**A e B.** Imagem axial e sagital pesada em T1 mostra o hipossinal da substância branca acometida, com extensão às fibras em “U” e proeminência dos sulcos corticais.



**C. e D.** Imagem pesada FLAIR demonstra o hipersinal da substância branca com áreas de sinal semelhante a do LCR.

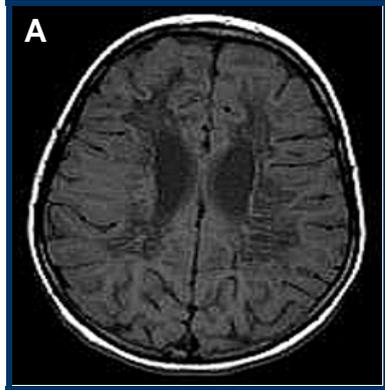


**C.** Imagem axial pesada em T2 revela o hiperssinal bilateral e simétrico da substância branca acometida.

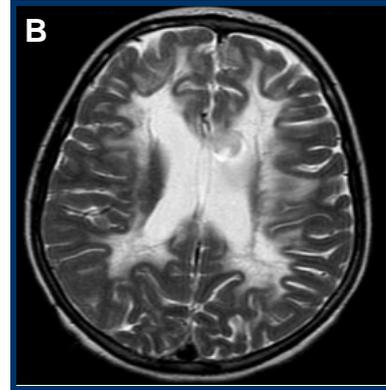


**F.** Imagem ponderada em difusão com posicionamento do ROI na substância branca frontal e parieto occipital

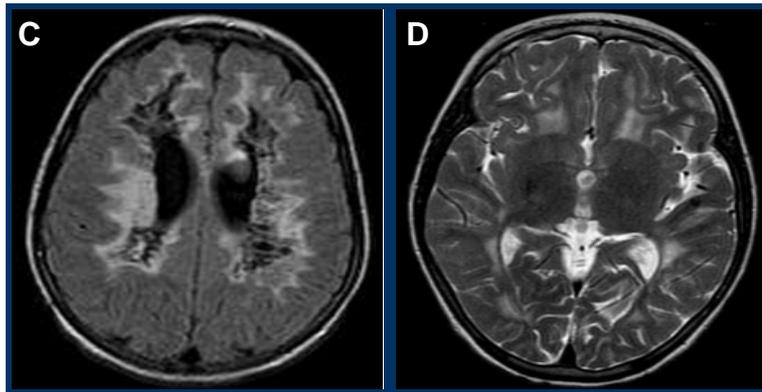
## Caso 7



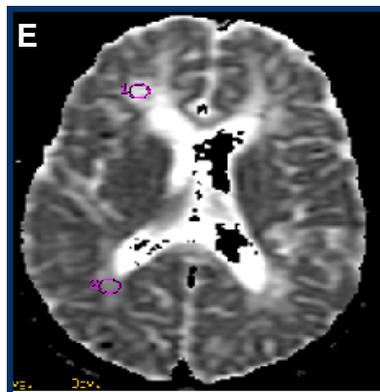
**A.** Imagem axial pesada em T1 mostra o hipossinal da substância branca acometida e extensão às fibras em "U".



**B** Imagem axial pesada em T2 revela o hiperssinal bilateral e simétrico da substância branca.

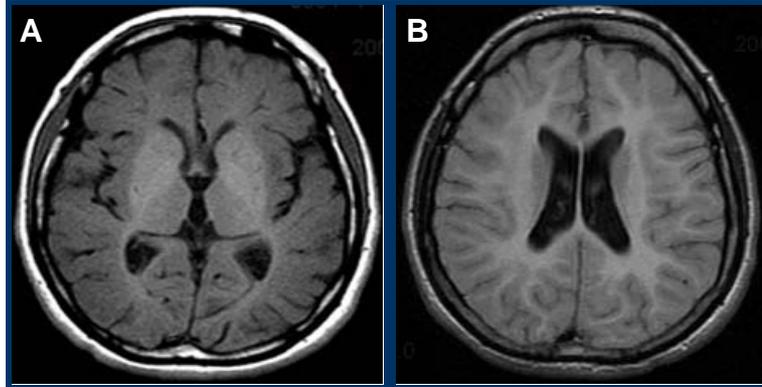


**C. e D.** Imagem pesada FLAIR demonstrando o hiperssinal da substância branca com áreas de sinal semelhante ao LCR.

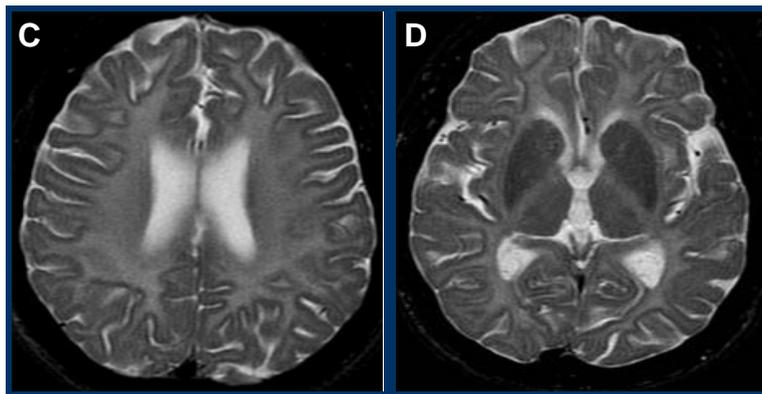


**E.** Imagem ponderada em difusão com a posicionamento do ROI na substância branca frontal e parieto occipital.

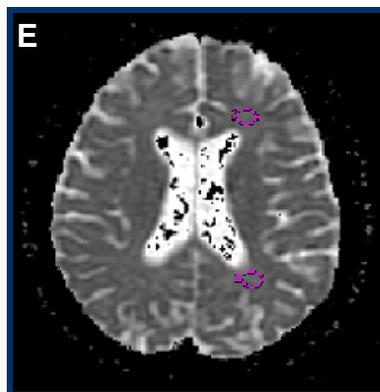
## Caso 8



**A. e B.** Imagem axial pesada em T1 revela hipossinal da substância branca acometida.

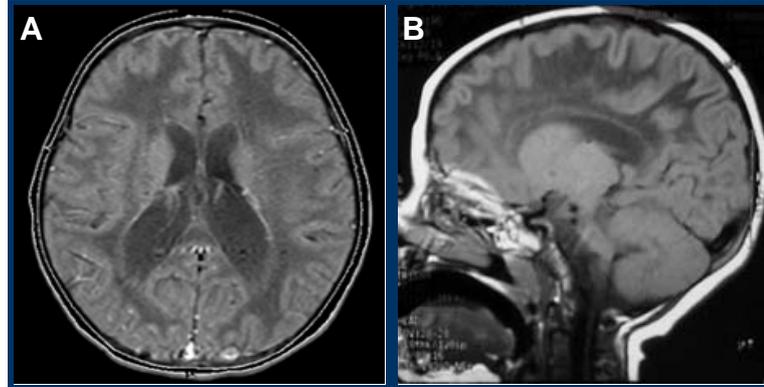


**C. e D.** Imagem axial pesada em T2 mostra hiperssinal bilateral e simétrico da substância branca.

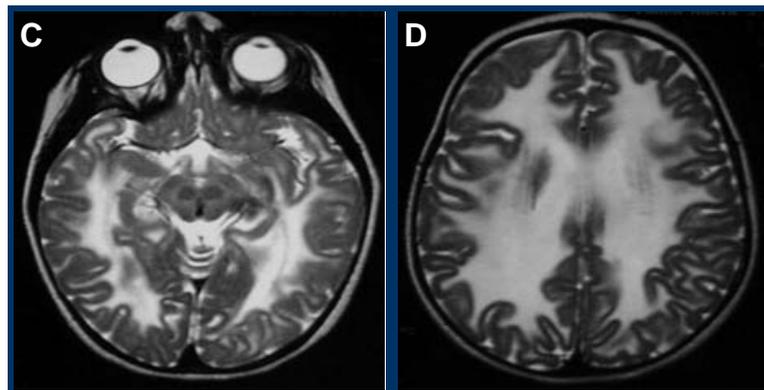


**E.** Imagem ponderada em difusão com o posicionamento do ROI na substância branca frontal e parieto occipital.

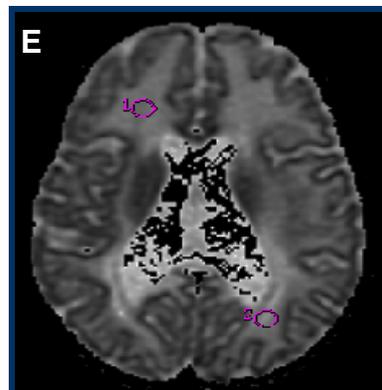
## Caso 9



**A. e B.** Imagem axial e sagital pesada em T1 demonstrando hipossinal da substância branca acometida com extensão às fibras em “U”.

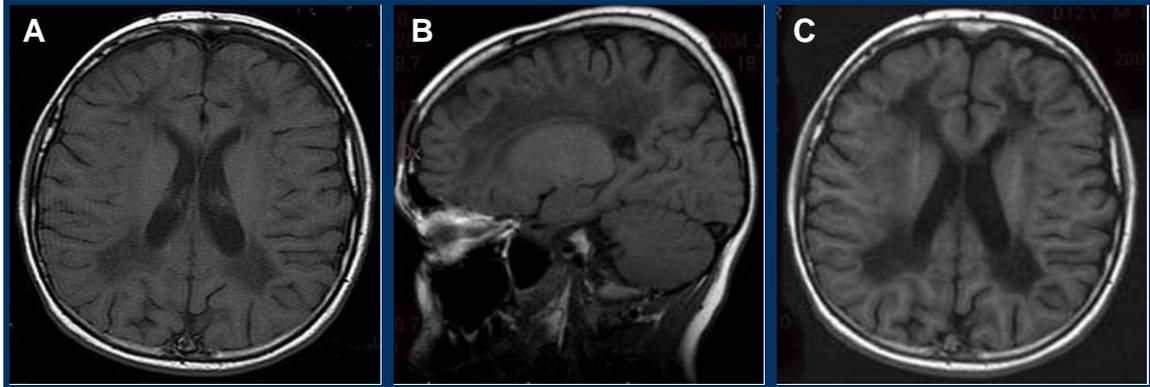


**C. e D.** Imagem axial pesada em T2 revela o hiperssinal bilateral e simétrico da substância branca acometida.

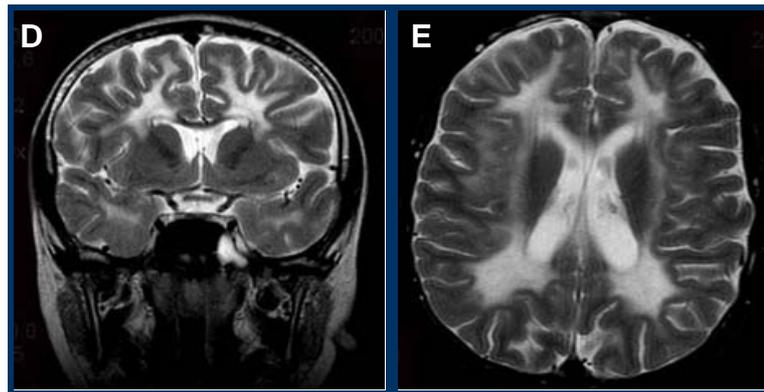


**E.** Imagem ponderada em difusão com o posicionamento do ROI na substância branca frontal e parieto occipital.

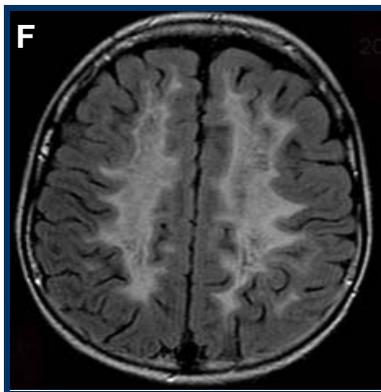
## Caso 10



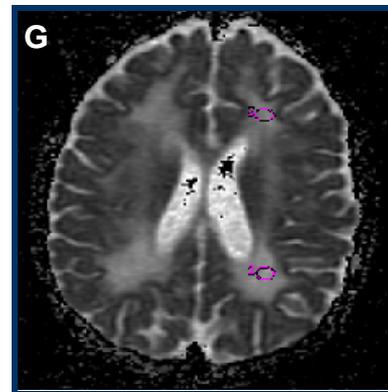
**A. B. e C.** Imagem axial e sagital pesada em T1 demonstrando hipossinal da substância branca acometida com extensão às fibras em “U”.



**D. e E.** Imagem sagital e axial pesada em T2 revelando hiperossinal bilateral e simétrico da substância branca.



**F.** Imagem pesada FLAIR demonstrando o hiperossinal da substância branca com áreas de sinal semelhante ao LCR.



**G.** Imagem ponderada em difusão com o posicionamento do ROI na substância branca frontal e parieto occipital.

**Tabela 1. Dados Demográficos dos pacientes com relação à clínica**

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sexo	M	M	M	F	M	F	M	F	F	M
Idade na avaliação	6,6a	8,8a	5,3a	6,3 <sup>a</sup>	14a	12a	9a	34a	2,5a	11a
DNPM inicial	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
Início da deterioração	4a	6a	1,1a	3 a	3a	3 a	8a	12a	3a	10a
Desencadeantes:										
Infecções	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N
Trauma	N	N	S	S	S	S	S	N	N	N
Perda da marcha	4,2 <sup>a</sup>	8,3 <sup>a</sup>	3,5a	3,7a	6a	6a	6a	8a	3,5a	N
História Familiar	S	S	N	N	S	S	N	N	N	N
Consangüinidade	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N
PC (percentil)	P50	P40	P50	P75	P50	P50	P50	P50	P50	P50
Sinais Motores: Ataxia	+	+++	+	+	++	++	++	++	++	+
Espasticidade	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	
Epilepsia	N	N	N	S	N	N	N	N	N	N
Comprometimento										
Cognitivo	++	+	+	+	+	+	++	+	+	+
Atrofia óptica	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

+: leve; ++: moderado; +++: grave; PC: perímetro cefálico; DNPM: desenvolvimento neuro psicomotor; N: não; NI: normal; P: percentil; S: sim

Ressonância Magnética de Encéfalo – Áreas de comprometimento de Substância Branca

**Tabela 2. Áreas de comprometimento de substância branca a ressonância magnética de encéfalo**

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Frontal	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Parietal	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++
Temporal	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++	+++	++
Occipital	+++	+++	+++	+++	+++	-	+++	+++	+++	++
Cerebelo	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+
Cápsula ext.	+	-	-	+	+	+	-	+	+	-
Cápsula int	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-
Porção posterior da ponte	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-
Corpo caloso	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-

+: focais; ++: difusas sem comprometimento das fibras em U; +++: comprometimento até as fibras em U

**Tabela 3. Espectroscopia por ressonância magnética**

STEAM																
Paciente	1	2	3			4		5		6		7	8	9		10
SBPO			(2000)	(2001)	(2004)	(2000)	(2001)	(2001)	(2004)	(2001)	(2004)			(2003)	(2004)	
NAA/Cr		1.15↓	NM	1.60	1.20	1.46	1.39	1.01↓	1.06↓	1.66	1.24↓	1.23↓	1.49	1.05↓	0.91	1.82
Co/Cr		1.26↑	1.20	0.92	0.54	1.11	0.81	0.69	0.70	0.78	0.63	0.88	0.57↓	0.92	0.79	1.12
ml/Cr		1.26↑	0.72	0.76	0.66	0.82↑	0.72	0.69	0.55	0.55	0.53	0.70	0.56	NM	NM	0.64
Pico de lactato		+	+	+	+	+	+	+	+			+		+	+	
SCPO																
NAA/Cr		-	1.31	1.43	1.44	1.32	1.27	1.26	1.29	1.27	1.28	1.43	1.34	0.17↓	1.22↓	1.59
Co/Cr		-	0.55	0.55	0.46	0.50	0.45	0.56	0.55	0.42	0.54	0.44	0.46	0.57	0.46	0.67
ml/Cr		-	0.54	0.57	0.45	0.56	0.53	0.46↓	0.54	0.50	0.51	0.61	0.57	0.48	0.46↓	0.57
SBFRON																
NAA/Cr		0.77	1.49↓	1.32	1.10	1.64	1.65	NM	NM	1.46	1.48	1.48	1.22	NM	NM	1.42
Co/Cr		0.85	1.07	0.85	0.71	1.2	0.94	NM	NM	1.11	NM	NM	0.57	NM	NM	NM
ml/Cr		0.85	0.52	0.59	0.66	1.2↑	NM	NM	NM	0.67	0.73	NM	0.56	NM	NM	0.59
PRESS																
Paciente	1	2	3		4		5		6		7	8	9	10		
SBPO			(2000)	(2001)	(2000)	(2001)	(2001)	(2004)	(2001)	(2004)						
NAA/Cr		1.62↓	2.12	1.81↓	1.73↓	2.25	1.77↓	1.41↓	1.69↓	1.82↓	1.50↓	1.85↓	NM	2.47		
Co/Cr		1.57	1.84↑	1.09	1.40	1.06	1.17	0.95	1.01	0.85↓	0.96	0.72↓	NM	1.64		
Pico de lactato		+	+	+	+	+					+	+				

NM: não medido (a largura do pico não foi adequada, impedindo a mensuração dos metabólitos)

**Tabela 4. Imagens por ressonância magnética ponderada em difusão**

Paciente		3	4	5	6	7	9	10
CAD F	1°	1990	2217	3411	2956	2269	2343	1710
	2°	2192		2958	2645	2377		
CAD PO	1°	1246	2216	1273	1905	1394	2532	2015
	2°	1683		1497	1835	1533		
Flair Hipo	1°	1990	2217	3411	2956	2269	2438	2015
	2°	2192		2958	2645	1533		
Flair Hiper	1°	1246	NA	1273	1905	1394	NA	1710
	2°	1683		1497	1835	1533		

CAD: Coeficiente aparente de difusão; F: frontal; PO: parieto-occipital; hipo: hipointenso; hiper: hiperintenso NA: 1° - primeiro exame / 2° - segundo exame

## **DISCUSSÃO**

---

## 6. DISCUSSÃO

A LSBE é uma condição rara e a casuística aqui compilada é bastante representativa do espectro dessa condição, consolidando uma experiência brasileira. O estudo incluiu 10 indivíduos, 6 do sexo masculino, pertencentes a oito famílias, uma das quais uma era consangüínea. A baixa ocorrência de consangüinidade em uma condição rara como a LSBE é aparentemente surpreendente. No entanto, acredita-se que mutações que anulem inteiramente a função de uma das subunidades de eIF2B sejam letais no período embrionário e que apenas alterações que reduzam parcialmente sua função seriam viáveis. Uma diminuição parcial da função da proteína só é possível com um par de mutações leves (em homozigose ou heterozigose composta) ou com a combinação de mutação grave com mutação leve (em heterozigose composta). De fato, a maior parte dos casos até agora relatados na literatura possui substituição simples de aminoácidos, em heterozigose. Em nossa série, a evidência de que a LSBE se trata de uma doença genética de herança autossômica recessiva deu-se mais em decorrência de repetição no mesmo núcleo familiar (ocorrida em duas das famílias estudadas) do que pela existência de consangüinidade. Em nove das famílias estudadas, os pais não eram consangüíneos e não haviam outros irmãos afetados. No entanto, não se investigou por meio de exame de imagem, irmãos assintomáticos, uma vez que essa informação não traria qualquer benefício a esses indivíduos. Assim, não podemos excluir a

possibilidade de haver outros irmãos afetados por LSBE, em fase pré-sintomática.

Em nossa casuística, nos dois pares de irmãos afetados (casos 1 e 2, 5 e 6) houve concordância no fenótipo e na idade de apresentação, assim como nos achados de neuroimagem. Em 1998, van der Knaap *et al.*, sugeriam a existência de uma variabilidade fenotípica intrafamiliar, relatando inclusive em uma família indivíduos assintomáticos com imagem de LSBE. Fogli *et al.* (2004), observaram que indivíduos da mesma família apresentam o mesmo grau de gravidade da doença o que também foi encontrado na nossa amostra.

A apresentação do início dos sintomas foi entre 13 meses e 12 anos de idade, e o diagnóstico deu-se entre 2 e 34 anos, com uma média de 5,7 anos entre o primeiro sintoma e o diagnóstico. Utilizando a classificação proposta por Fogli *et al.* (2004), um paciente apresentou a forma infantil, de rápida progressão da doença, sete tiveram a forma clássica, ou infantil tardia e dois a forma juvenil ou de início na vida adulta, que apresenta progressão mais lenta. Em seis pacientes foram encontrados fatores desencadeantes, precedendo de forma imediata à instalação do quadro clínico; em cinco deles ocorreu trauma craniano leve e em uma, infecção.

As principais manifestações neurológicas foram ataxia cerebelar e espasticidade, presente em todos os pacientes. Foi observada nítida discrepância entre o quadro motor e cognitivo, com melhor preservação do último, exceto no paciente que apresentou início precoce da doença (caso 3).

Em nenhum dos pacientes foi observada atrofia óptica, sinal raramente encontrado em outros estudos (van der Knaap *et al.* 1997).

Uma paciente (caso 8) apresentou FOP aos 21 anos de idade, similar ao que foi observado por Schiffmann *et al.* (1997) e Fogli *et al.* (2003) e denominado ovarioleucodistrofia. Nessa paciente, a ocorrência de FOP trouxe maior segurança ao diagnóstico de LSBE, e esse achado clínico deve ser sistematicamente investigado em pacientes com leucoencefalopatia.

Uma paciente (caso 4) apresentou crise epiléptica única e não recebeu medicação antiepiléptica. Em alguns estudos, observou-se a ocorrência de crises epilépticas na fase de instalação dos sintomas ou na vigência de quadro infeccioso (van der Knaap *et al.*, 1997; Schiffmann *et al.*, 1998; Topçu *et al.*, 2000; Sugiura *et al.*, 2001; Fogli *et al.*, 2002;). No relato de Boltshauser *et al.*, (2002) há referência a epilepsia mioclônica, na forma de precoce da apresentação LSBE.

Os resultados obtidos nessa amostra são concordantes com estudos realizados por outros investigadores, que observaram uma associação entre idade de início baixa e rápida velocidade de progressão. No entanto, esse achado comporta duas exceções em nossa série: os pacientes 4 e 9, cujos sintomas se iniciaram após dois anos de idade e tiveram uma evolução tormentosa e marcada por deterioração clínica rápida.

Em nossa série, o eletrencefalograma foi realizado em três pacientes e em dois indivíduos foi encontrado alentecimento da atividade elétrica cerebral de base, sem paroxismos epileptiformes.

A eletroneuromiografia foi normal em todos os pacientes e desta forma não contribui para a investigação desse grupo de doenças.

Nos exames de neuroimagem (RM, ERM e IRMPD) observou-se comprometimento da SB, na maioria das vezes com substituição pelo LCR, principalmente nas regiões frontais e parieto-occipitais, concordantes com todos os estudos realizados até o momento.

O estudo dos metabólitos da mielina foi realizado em todos os pacientes. Pela técnica STEAM e PRESS; o estudo da relação **NAA/Cr** mostrou: a) SB parieto-occipital – 70% dos pacientes apresentavam diminuição e 30% valores normais; b) SB frontal – 30% diminuição e 70% valores normais; c) SC parieto-occipital – 80% foi normal e 20% diminuído; e 70% com pico de lactato. A relação **Co/Cr** mostrou: a) SB parieto-occipital – 10% aumentada, 70% normal e 20% diminuído; b) SB frontal – 90% normal e 10% diminuído; c) SC parieto-occipital: 90% normal e 10% diminuído. A relação **ml/Cr** mostrou: a) SB parieto-occipital – 20% aumentado; b) SB frontal – 10% aumentado e 90% normal; c) SC parieto-occipital – 80% normal e 20% aumentado. Os valores encontrados nessa casuística foram prejudicados, tendo em vista dificuldades técnicas na obtenção dos valores dos metabólitos. Estudos realizados com essa técnica observaram valores próximos ao normal, ou discreta diminuição da relação de NAA/Cr e aumento da Co no início da doença, nos estágios avançados apresentavam diminuição do NAA em relação Co/Cr (van der Knaap *et al.*, 1997; van der Knaap *et al.*, 1998; Senol *et al.*, 2000).

O comprometimento da SB, a RM e ERM foram extensos em todos os casos, independente do início de apresentação ou gravidade de evolução.

As IRMPD foram realizadas em sete pacientes (casos 3, 4, 5, 6, 7, 9 e 10), pois por ocasião da avaliação dos primeiros pacientes, não dispúnhamos desse instrumento em nosso serviço.

A IRMPD foi acrescentada ao estudo desses pacientes, apesar de não existirem estudos com essa doença, em virtude de demonstrar de maneira quantitativa a viabilidade do tecido cerebral, através da análise do movimento da água. Os trabalhos realizados com essa técnica de aquisições foram descritos por Schaefer *et al.*, (2000) em algumas doenças, como complemento às outras aquisições por RM.

Quando comparamos as IRMPD dos indivíduos com LSBE e o grupo controle é possível notar que no grupo de indivíduos normais a média do CAD é de  $861 \pm 25$  e mediana de 854 para a SB frontal; média  $861 \pm 40$  e mediana de 837 para a SB parieto-occipital. No grupo estudado os valores são: média de  $2461 \pm 490$  e mediana de 2343 para a SB frontal; média de  $1739 \pm 406$  e mediana de 1683 para a SB parieto-occipital.

Com os valores acima citados é possível observar como existe um importante aumento do CAD nos pacientes com LSBE, quando comparado ao grupo controle, demonstrando que além da avaliação qualitativa da destruição da SB, existe um comprometimento também quantitativo.

O diagnóstico em todos os casos estudados nessa investigação foi baseado em elementos clínicos e de neuroimagem, uma vez que não foi possível realizar análise mutacional dos genes responsáveis pela

codificação das cinco subunidades que fazem parte do complexo eI2FB, o que permitiria estabelecer um diagnóstico definitivo. No entanto, esses achados são suficientemente características para permitir estabelecer o diagnóstico de LSBE.

## **CONCLUSÕES**

---

## 7. CONCLUSÕES

Nesse estudo de 10 pacientes pertencentes a oito famílias com LSBE, foi possível concluir que:

1. Em 100% dos casos encontrou-se ataxia e espasticidade, associada a relativa preservação da função cognitiva. A idade de início dos sintomas variou entre 1 e 12 anos, e entre irmãos afetados havia concordância no fenótipo. Em 60% dos casos, foi possível detectar-se um fator desencadeante (trauma leve ou infecção) no início dos sintomas. Consangüinidade estava presente em apenas uma família.
2. A progressão da doença mostrou-se mais rápida em casos de início precoce e mais lenta nos de início tardio. Na evolução da doença, uma paciente apresentou falência ovariana prematura.
3. Os estudos de imagem por ressonância magnética (RM) mostraram alterações características e precoces, com envolvimento difuso e simétrico da substância branca cerebral, com preservação do córtex cerebral. Não houve correlação entre os achados de neuroimagem e a gravidade da doença. As aquisições ponderadas em difusão demonstraram aumento do coeficiente aparente de difusão nos pacientes com LSBE, demonstrando quantitativamente o comprometimento da SB.
4. A espectroscopia por RM não acrescentou informações adicionais ao estudo.

**ANEXOS**

---

## 8. ANEXOS

Anexo I

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS**  
DA  
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

---

#### I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :.....  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : M  F   
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....  
ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO:.....  
BAIRRO:..... CIDADE:.....  
CEP:..... TELEFONE:DDD(.....).....
2. RESPONSÁVEL LEGAL .....  
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.).....  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : ..... SEXO: M  F   
DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....  
ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....  
BAIRRO:..... CIDADE: .....  
CEP:..... TELEFONE:DDD(.....).....

---

#### II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:  
LEUCOENCEFALOPATIA COM SUBSTÂNCIA BRANCA EVANESCENTE: ESTUDO CLÍNICO E DE NEUROIMAGEM  
PESQUISADOR: Dr<sup>a</sup>. Maria Sigride Thomé de Souza  
CARGO/FUNÇÃO: Pós-graduanda  
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 89313  
UNIDADE DO HCFMUSP: Serviço de Neurologia Infantil do Departamento Neurologia
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:  
SEM RISCO  RISCO MÍNIMO  RISCO MÉDIO   
RISCO BAIXO  RISCO MAIOR   
(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)
4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos

---

### III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

#### 1. justificativa e os objetivos da pesquisa

Na neurologia existem muitas doenças, que afetam a substância branca do cérebro e é responsável por muitas funções do corpo, como andar, falar, mastigar e engolir comida, entre outras. Em nosso estudo estamos acompanhando crianças que apresentem algum grau de acometimento da substância branca. Nossos objetivos são:

- a) estudar a doença do seu filho(a) e como ela vai progredir. Além de saber se ela se encaixa nas doenças conhecidas.
- b) avaliar as alterações que ocorrem no cérebro, com um exame chamado de Ressonância Magnética.

#### 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais

- a) Ressonância Magnética: é um exame onde seu filho(a) fica em um aparelho por aproximadamente 1 hora, e se ele(a) tiver dificuldades para ficar nesse aparelho, ele(a) receberá uma medicação para dormir. Este procedimento é uma rotina do serviço e não trás riscos a saúde de seu filho(a).
- b) Exames de sangue: é colhido aproximadamente 15 ml de sangue, para que possamos estudar algumas substâncias que causam doenças no cérebro. Esse sangue é enviado por correio a um laboratório que fica em Porto Alegre – RS.
- c) Eletroencefalograma: é um exame para estudar as ondas elétricas do cérebro. Uma pasta é passada na cabeça de seu filho(a) e colado uns pequenos fios a essa pasta, não causa dor e tem como objetivo, saber se a doença do seu filho(a) mudou as ondas elétricas do cérebro.
- d) Eletroneuromiografia: este exame é feito pequenas agulhas, que são espetadas em alguns músculos do corpo, e tem como objetivo saber se a função do músculo e dos nervos foi comprometida com a doença.
- e) Potencial evocado auditivo e visual: é feito com pequenos estímulos, que não doem e tem a função de saber se a parte do cérebro que é responsável pela visão e audição foi comprometida com a doença.
- f) Líquor cefalorraquidiano: é um líquido colhido da espinha, para que possamos estudar algumas substâncias que ficam alteradas em algumas doenças da substância branca do cérebro.
- g) Avaliação Neuropsicológica: uma avaliação com perguntas e testes, para saber se houve comprometimento das coisas que ele aprendeu até hoje ou que venha a aprender.

**3. desconfortos e riscos esperados**

O único exame que é um pouco doloroso é a eletroneuromiografia.

Todos os exames realizados fazem parte da rotina para o esclarecimento de doenças neurológicas e não trazem riscos à saúde de seu(a) filho(a).

**4. benefícios que poderão ser obtidos**

O benefício desses estudos é tentar saber qual a doença do seu filho(a), para que possamos orientá-los quanto à evolução e a possibilidade da mesma doença afetar seus futuros filhos e parentes próximos.

**5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo**

Não temos tratamentos alternativos para oferecer a seu filho(a)

---

#### **IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:**

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

O(a) Sr(a) terá liberdade para perguntar à respeito de procedimentos e exames que serão realizados.

Esse termo de consentimento será realizado em duas vias: uma permanecerá em poder do pesquisador e a outra ficará com o representante. Procure consultar esse termo de consentimento sempre que tiver dúvidas quanto ao estudo, ou entre em contato com a médica responsável (Dra. Sigríde), no fone (11) 3069-6518 ou 96354603.

2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

O Sr(a) poderá se recusar a realizar esses exames e com plena liberdade para procurar outras opiniões à respeito da doença de seu filho(a)

3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

As informações contidas no prontuário médico poderão ser verificadas pelos médicos envolvidos nesse estudo. No entanto, se qualquer informação for divulgada como relatório ou com objetivo de publicação científica, isso será feito de forma codificada para que a confidencialidade seja mantida.

4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

Nenhum dos exames realizados trás danos à saúde, mas se necessário temos um serviço de assistência no Instituto da Criança do HC-FMUSP que dará suporte se for o caso.

5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

Nenhum dos exames realizados têm efeitos danosos à saúde.

---

**V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.**

Médica responsável: Dra. M<sup>a</sup>. Sigride Thomé de Souza

Fone: (11) 3085-6518 ou 9635-4603

---

**VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:**

---

**VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO**

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo,        de                        de                        .

---

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

---

assinatura do pesquisador  
(carimbo ou nome Legível)

## **REFERÊNCIAS**

---

## 9. REFERÊNCIAS

Black DN, Booth F, Watters GV, et al. Leukoencephalopathy among native Indian infants in northern Quebec and Manitoba. *Ann Neurol* 1988;24:490-496.

Blüml S, Philippart M, Schiffmann R, Seymour K, Ross BD. Membrane phospholipids and high-energy metabolites in childhood ataxia with CNS hypomyelination. *Neurology* 2003;61:648-654.

Boltshauser E, Barth PG, Troost D, Martin E, Stallmach T. "Vanishing white matter" and ovarian dysgenesis in an infant with cerebro-oculo-facio-skeletal phenotype. *Neuropediatrics* 2002;33:57-62.

Bruck W, Herms J, Brockmann K, Schulz-Schaeffer W, Hanefeld F. Myelinopathia centralis diffusa (vanishing white matter disease): evidence of apoptotic oligodendrocyte degeneration in early lesion development. *Ann Neurol*. 2001;50(4):532-536.

Fogli A, Wong K, Eymard-Pierre E, Wenger J, Bouffard John-Paul, Goldin Ehud, Black DN, Boespflug-Tanguy O, Schiffmann R. Cree leukoencephalopathy and CACH/VWM disease are allelic at the eIF2B5 locus. *Ann Neurol*. 2002;52:506-510.

Fogli A, Rodriguez D, Eymard-Pierre E, Bouhour F, Labauge P, Meaney BF, Zeesman S, Kaneski CR, Schiffmann R, Boespflug-Tanguy. Ovarian Failure Related to Eukaryotic Initiation Factor 2B Mutations. *Am J Hum Genet*. 2003;72:1544-1550.

Fogli A, Schiffmann R, Bertini E, Ughetto S, Combes P, Eymard-Pierre E, Kaneski CR, Pineda M, Troncoso M, Uziel G, Surtees R, Pugin D, Chaunu MP, Rodriguez D, Boespflug-Tanguy O. The effect of genotype on the natural history of eIF2B-related leukodystrophies. *Neurology*. 2004;62:1509-1517.

Francalaci P, Eymard-Pierre E, Dionisi-Vici C, Boldrini R, Piemonte F, Virgili RBS, Fariello G, Bosman C, Santorelli FM, Boespflug-Tanguy O, Bertini E. Fatal infantile leukodystrophy: A severe variant of CACH/VWM syndrome, allelic to chromosome 3q27. *Neurology*. 2001;57 (2):265-270.

Gelal F, Calh C, Apaydin M, Erdem G. van der Knaap's leukoencephalopathy: report of five new cases with emphasis on diffusion-weighted MRI findings. *Neuroradiology*. 2002;44:625-630.

Hanefeld F, Holzbach U, Kruse B, Wilichowski E, Christen HJ, Frahm J. Diffuse white matter disease in three children: an encephalopathy with unique features on magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuropediatrics*. 1993;24:244-248.

Lacerda MTO. Análise comparativa das imagens convencionais e espectroscopia de prótons do SNC por ressonância magnética na adrenoleucodistrofia ligada ao X [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2003.

Leegwater PA, Konst AA, Kuyt B, Sandkuijl LA, Naidu S, Oudejans CB, Schtgens RB, Pronk JC, van der Knaap MS. The gene for leukoencephalopathy with vanishing white matter is located on chromosome 3q27. *Am J Hum Genet*. 1999;65(3):728-734.

Leegwater PA, Vermeulen G, Konst AA, Naidu S, Mulders J, Visser A, Kersbergen P, Mobach D, Fonds D, Van Berkel CG, Lemmers RJ, Frants RR, Oudejans CB, Schtgens RB, Pronk JC, van der Knaap MS. Subunits of the translation initiation factor eIF2B are mutant in leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Nat Genet*. 2001;29(4):383-388.

Leegwater PAJ, Pronk JC, van der Knaap MS. Leukoencephalopathy with vanishing white matter: from magnetic resonance imaging pattern to five genes. *J Child Neurol*. 2003;18:639-645.

Ohtake H, Shimohata T, Terajima K, Kimura T, Jo R, Kaseda R, Iizuka O, Takano M, Akaiwa Y, Goto H, Kobayashi H, Sugai T, Muratake T, Hosoki T, Shioiri T, Okamoto K, Onodera O, Tanaka K, Someya T, Nakada T, Tsuji S. Adult-onset leukoencephalopathy with vanishing white matter with a missense mutation in eIF2B5. *Neurology*. 2004;62:1601-1603.

Peters C, Steward CG, National Marrow Donor Program, International Bone Marrow Transplant Group. Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases: an overview of outcomes and practice guidelines. *Bone marrow transplant*. 2003;31:229-239.

Prass K, Bruck W, Schroder NW, Bender A, Prass M, Wolf T, van der Knaap MS, Zschenderlein R. Adult-onset Leukoencephalopathy with vanishing matter presenting with dementia. *Ann Neurol*. 2001;50(5):665-8.

Rosemberg S, Leite CC, Arita F, Kliemann SE, Lacerda MTC. Leukoencephalopathy with vanishing white matter: report of four cases from three unrelated Brazilian families. *Brain & Development*. 2002; 24: 250-256.

Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR Imaging of the Brain. *Radiology*. 2000;217:331-345.

Schiffmann R, Moller JR, Trapp BD, Shih HH, Farrer RG, Katz DA, Alger JR, Parker CC, Hauer PE, Kaneski CR, et al. Childhood ataxia with diffuse central nervous system hypomyelination. *Ann Neurol*. 1994; 35 (3): 331-340.

Schiffmann R, Tedeschi G, Kinkel RP, Trapp BD, Frank JA, Kaneski CR, Brady RO, Barton NW, Nelson L, Yanovski JA. Leukodystrophy in patients with ovarian dysgenesis. *Ann Neurol*. 1997; 41: 654-661.

Senol U, Haspolat S, Daraali K, Luleci E. MRI of vanishing white matter. *AJNR*. 2000;175(3):826-828.

Sugiura C, Miyata H, Oka A, Takashima S, Ohama E, Takeshita K. A Japanese girl with leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Brain & Development*. 2001; 23: 58-61.

Tedeschi G, Schiffmann R, Barton NW, Shih HHL, Gospe SM, Brady RO, Alger JR, Di Chiro G. Proton Magnetic resonance spectroscopic imaging in childhood ataxia diffuse central nervous system hypomyelination. *Neurology*. 1995;45(8):1526-1532.

Topçu M, Saatci I, Apak RA, Soylemezoglu F. A case of leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Neuropediatrics*. 2000;31(2):100-3.

van der Knaap MS, Barth PG, Stroink H, Nieuwenhuizen O, Arts WFM, Hoogenraad F, Valk J. Leukoencephalopathy with swelling and a discrepantly mild clinical course in eight children. *Ann Neurol*. 1995;37(3):324-334.

van der Knaap MS, Barth PG, Gabreels FJ, Franzoni E, Begeer JH, Stroink H, Rotteveel JJ, Valk J. A new leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Neurology*. 1997;48(4):845-855.

van der Knaap MS, Kamphorst W, Barth PG, Kraaijeveld CL, Gut E, Valk J. Phenotypic variation in leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Neurology*. 1998;51(2):540-7.

van der Knaap MS, Wevers RA, Kure S, Gabreels FJ, Verhoeven NM, Van Raaij-Selten B, Jaeken J. Increased cerebrospinal fluid glycine: a biochemical marker for a leukoencephalopathy with vanishing white matter. *J Child Neurol*. 1999;14(11):728-731.

van der Knaap MS, Leegwater PA, Konst AA, Visser A, Naidu S, Oudejans CB, Schutgens RB, Pronk JC. Mutations in each of the five subunits of translation initiation factor eIF2B can cause leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Ann Neurol.* 2002;51(2):264-270.

van der Knaap MS, van Berkel CGM, Herms J, van Coster R, Baethmann M, Naidu S, Boltshauser, Willemsen MAA, Plecko B, Hoffmann GF, Proud CG, Scheper GC, Pronk JC. EIF2B-Related disorders: Antenatal Onset and Involvement of Multiple Organs. *Am J Hum Genet.* 2003;73:1199-1207.

van der Knaap MS, Leegwater PAJ, van Berkel CGM, Brenner C, Storey E, Di Rocco M, Salvi F, Pronk JC. Arg113His mutation in eIF2B $\epsilon$  as cause of leukoencephalopathy in adults. *Neurology.* 2004;62:1598-1600.

## Anexo II

LOCAL	TÉCNICA	N	NAA/Cr	N	Co/Cr	N	ml/Cr
SBPO	STEAM	25	1.64±0.16 (1.35-1.95)	34	0.90±0.13 (0.60-1.20)	34	0.63±0.06 (0.50-0.79)
SCPO	STEAM	29	1.51±0.13 (1.23-1.79)	36	0.57±0.07 (0.44-0.76)	36	0.58±0.07 (0.47-0.72)
SBFRON	STEAM	23	1.51±0.19 (1.23-2.05)	34	1.11±0.19 (0.62-1.52)	33	0.64±0.12 (0.46-1.00)
SCFRON	STEAM	28	1.33±0.13 (1.02-1.57)	29	0.77±0.14 (0.56-1.28)	30	0.62±0.09 (0.43-0.83)
CEREB	STEAM	25	1.07±0.22 (0.74-1.74)	38	0.87±0.17 (0.51-1.46)	39	0.64±0.12 (0.32-0.93)
CEREB	PRESS	37	1.47±0.27 (0.82-1.97)	38	1.12±0.19 (0.76-1.52)		
SBPO	PRESS	35	2.38±0.21 (1.88-2.86)	35	1.20±0.18 (0.91-1.65)		

Valores da quantificação do filme para um grupo de 3-18 anos (idade média = 9 anos)

## Anexo III

Coefficiente de difusão aparente no grupo controle

	SBPO ( $\times 10^{-6} \text{m}^2/\text{sec}$ )	SBF ( $\times 10^{-6} \text{m}^2/\text{sec}$ )
Controle	848 $\pm$ 30	874 $\pm$ 17
$\rho$	<0.001	<0.001

SBPO= Substância branca parieto occipital / SBF= Substância branca frontal

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)