

Doenças neurológicas da infância

ANA PAULA ANDRADE HAMAD

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo
Ribeirão Preto, 2020

Diagnóstico neurológico

Sindrômico

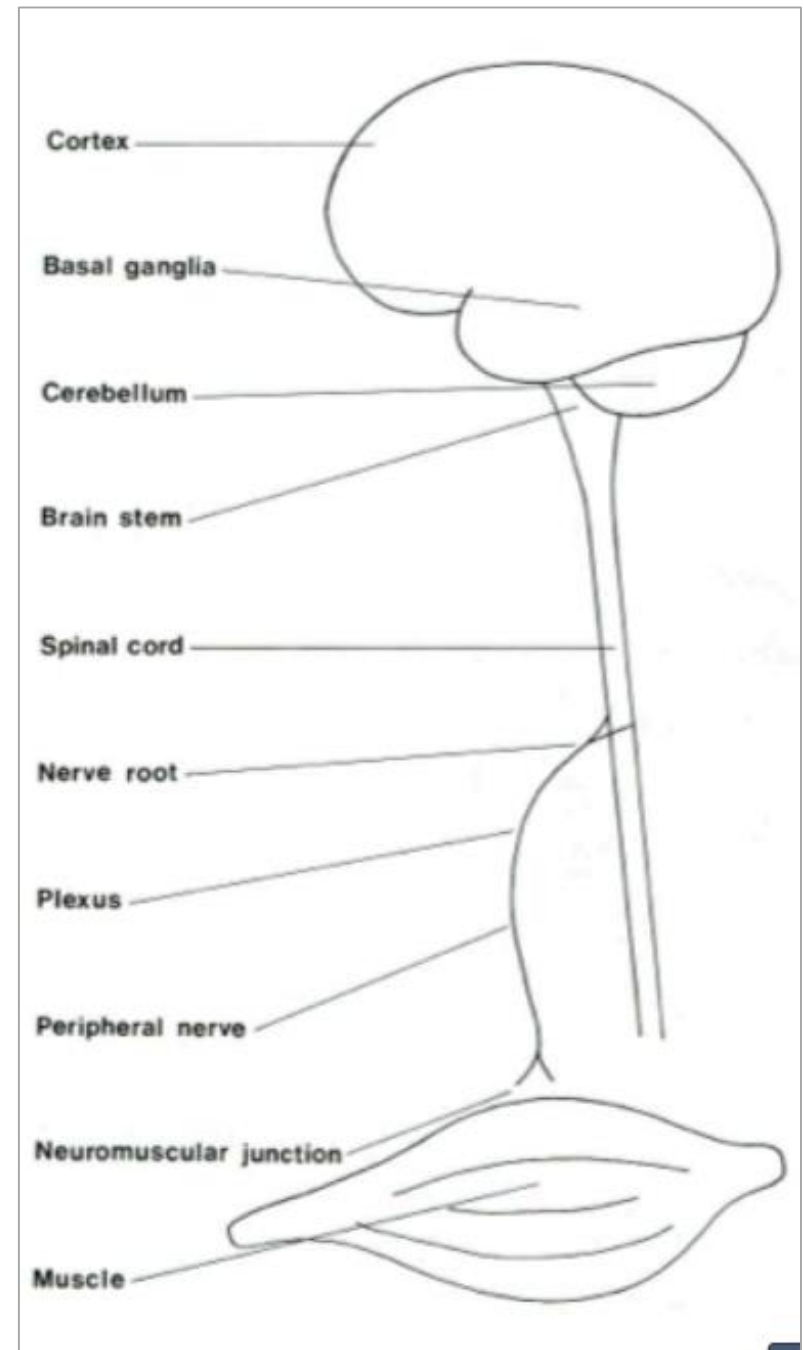
- Há doenças no sistema nervoso?
- Conjunto de sinais e sintomas

Topográfico

- Onde está o problema?
- Estrutura e Função – Anatomia, Fisiopatologia

Etiológico

- Qual o tipo/causa do problema
- Diagnósticos diferenciais

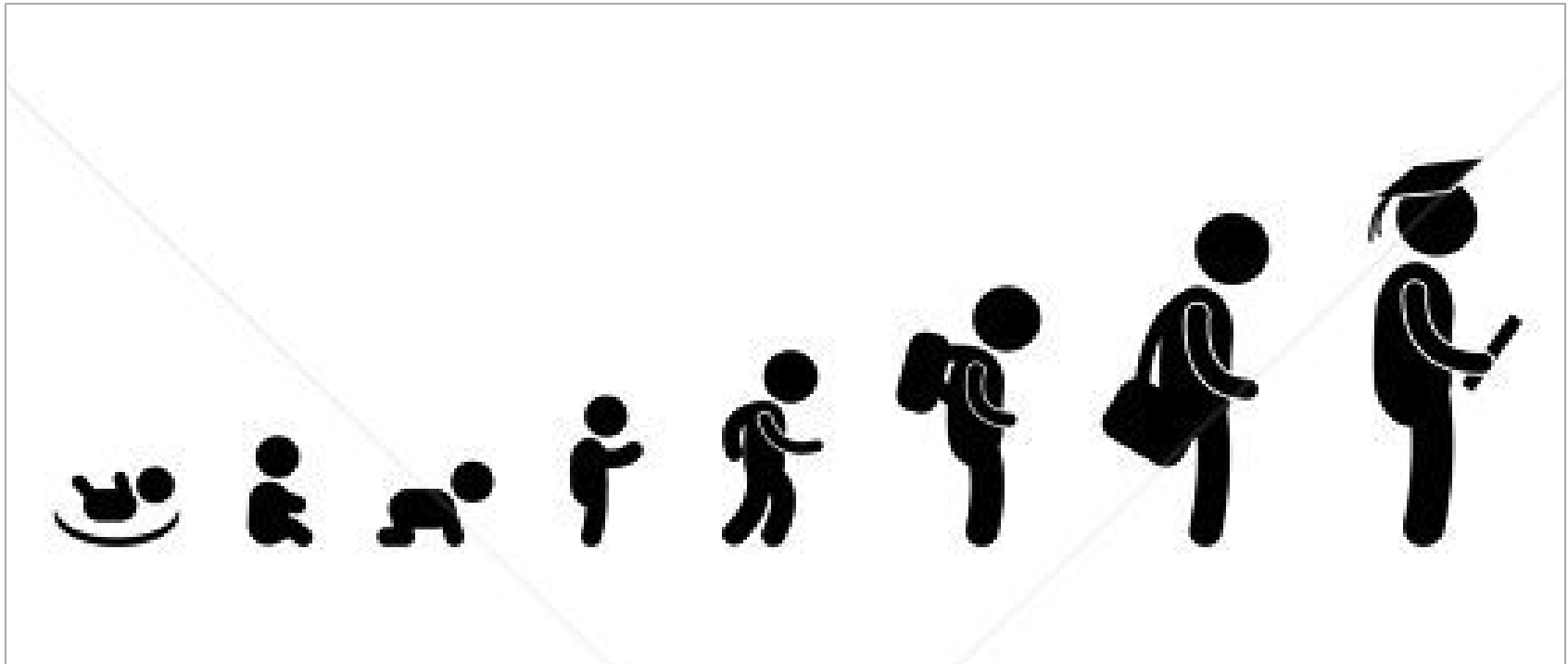


Época, modo de início e evolução cronológica:

- Agudo → Vascular, infecciosa
- Subagudo → Doença inflamatória, tóxica
- Crônico → Doença degenerativa, lesão expansiva, distúrbios do comportamento
- Em surtos, com períodos de remissão → Inflamatória, imunológica
- Acessos paroxísticos de curta duração, com intervalos longos de normalidade e que se repetem periodicamente → Epilepsia, distúrbios piramidais

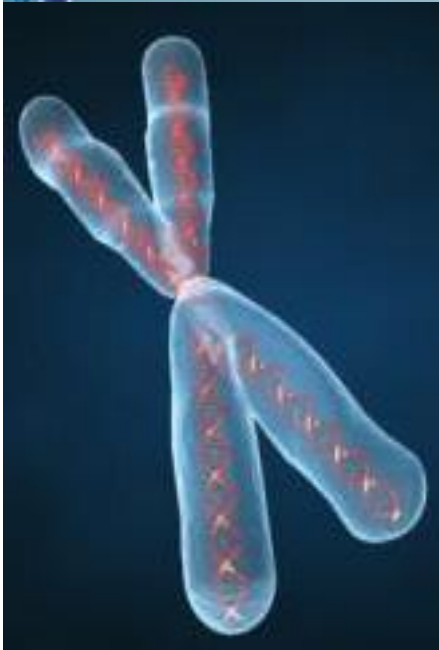


Síndromes Neurológicas



Síndromes Neurológicas: Neuropediatria

- Idade
- Consanguinidade
- Antecedentes gestacionais, obstétricos, neonatais
- Antecedentes médicos
- Antecedentes familiares
- Desenvolvimento
- História da doença



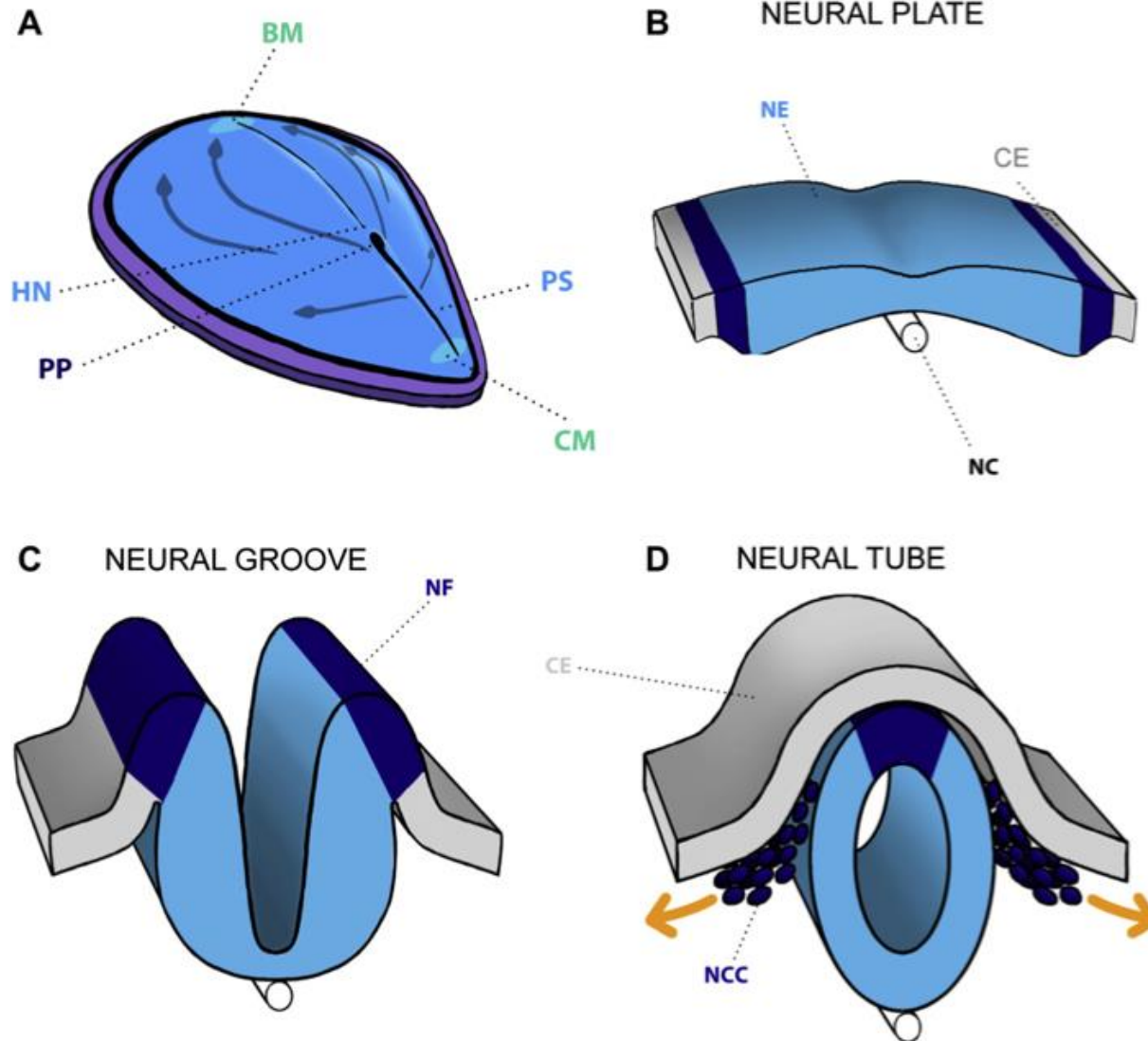
Fatores genéticos

Fatores ambientais

Síndromes Neurológicas: Neuropediatria

- Exame físico geral
 - Doenças sistêmicas
 - Estigmas genéticos
 - Acometimento de pele
- Exame neurológico
 - Geral
 - Específico
 - Evolutivo

Estágio 1. Neurulação





Síndrome Sturge Weber

Síndrome Nevo epidermico



Grupo – Dismorfias



Diagnóstico

Sd Down

Aniridia Congênita

Complexo VACTERL

Sd Prader-Willi

Sd Hipertelorismo Teebi

Sd Cornélia de Lange

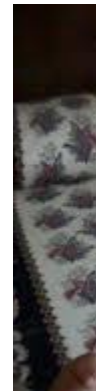
**Chiari IV e
craniossinostose**

Sd Weaver

Trissomia parcial do 14

Neurofibromatose I

Total



Sd Cornelia
de Lange



Sd Weaver



Neurofibromatose tipo 1



Desenvolvimento

- Atraso do desenvolvimento
- Desaceleração do desenvolvimento
- Involução do desenvolvimento
- Transtorno do desenvolvimento

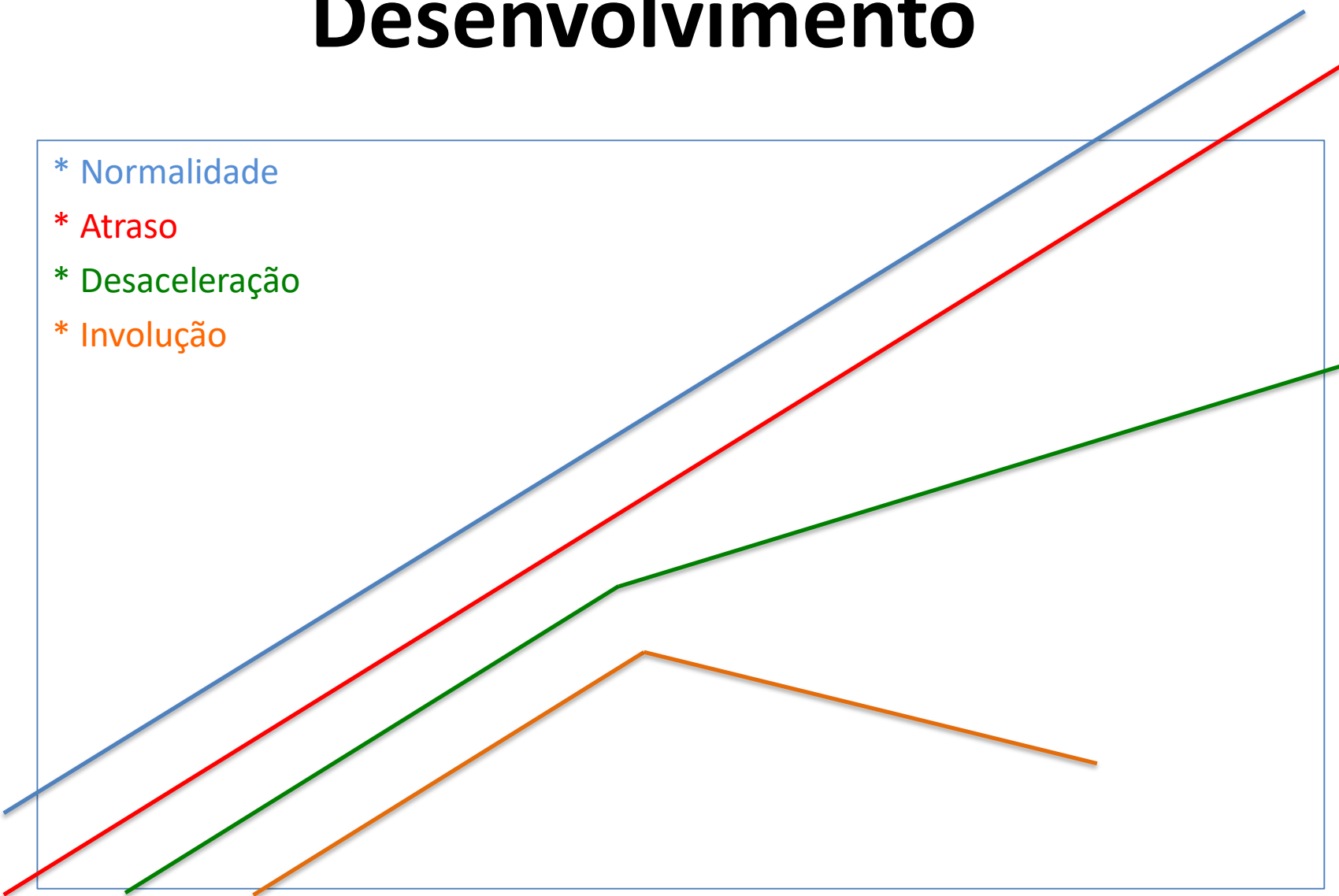
Desenvolvimento

M
A
R
C
O
S

D
E
S
E
N
V
O
L
V
I
M
E
N
T
O

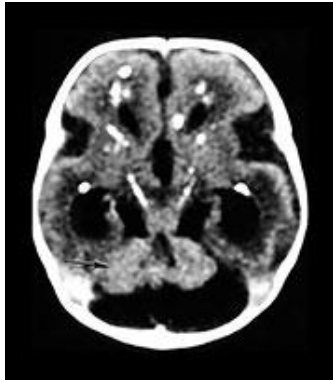
- * Normalidade
- * Atraso
- * Desaceleração
- * Involução

I
D
A
D
E
 C
R
O
N
O
L
Ó
G
I
C
A



* Atraso

Período pré-natal



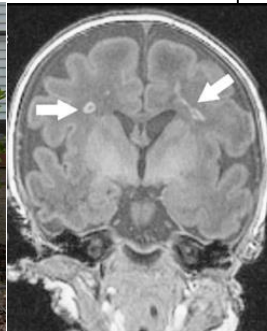
Toxoplasmose
Rubéola
Citomegalovirose
Herpes
Sífilis
Hipertensão/
doenças maternas
Doenças genéticas
Toxicidade

Período neonatal

Anóxia

Kernicterus

Sepsis



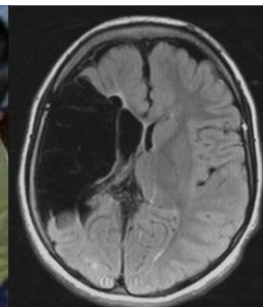
Período pós-natal

Infecções

Neoplasias

Acidentes

PC diplégico



PC hemiplégico

Infecções congênitas TORCHS

Toxoplasmose Rubeola Citomegalovirose Herpes Sífilis Zika



macrocefalia

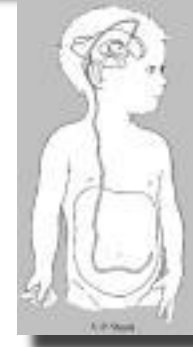
- Perímetro craniano
>2DP acima da média

Microcefalia

- perímetro craniano
>2DP abaixo da média



microftalmia



- Cenário 1 – RN
- Acometimento multissistêmico:
 - Pele
 - Olhos
 - Aparelho auditivo
 - Fígado
 - outros



Infeção por Rubéola



Infeção por Toxoplasmose

Infecção por CMV



Infecção por Sífilis



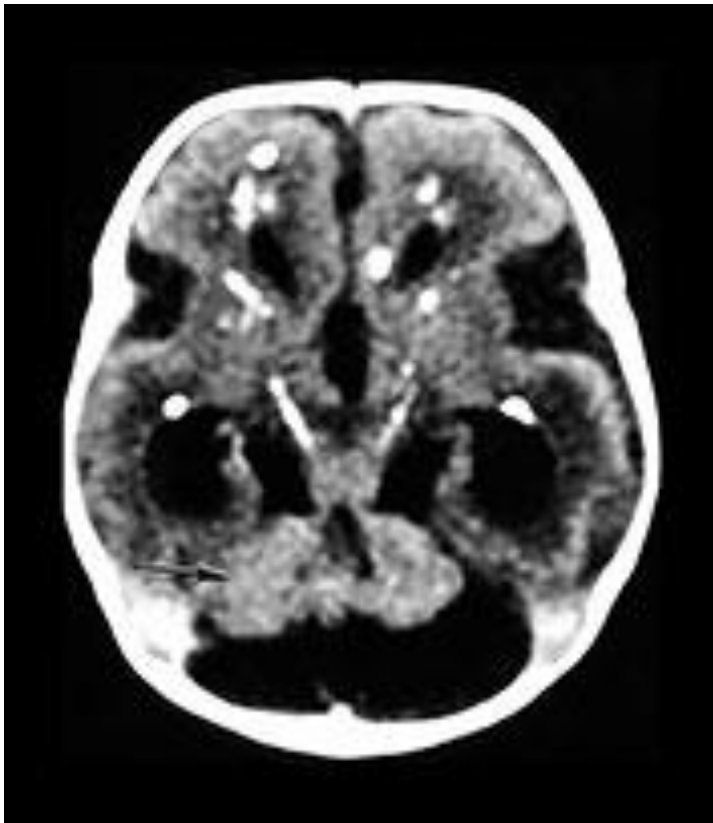
Infecção por Rubéola

Infecção por HSV

Infecção por CMV



- Cenário 2 – RN
- Imagens com padrões de calcificação

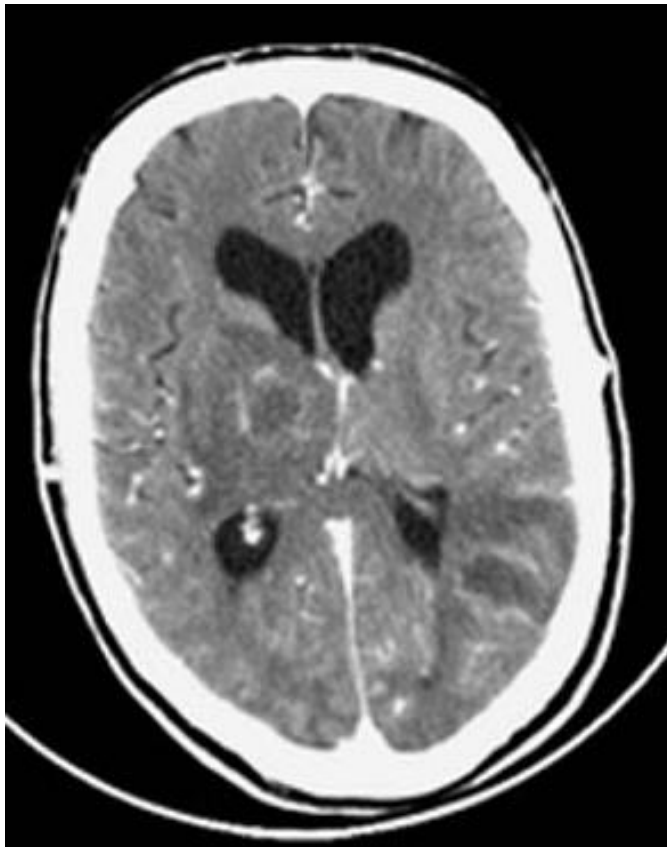


Infecção por CMV



Infecção por toxoplasmose

- Cenário 3 – criança em idade escolar
 - Deficit de aprendizado



Infecção por toxoplasmose



- Condições clínicas e neurológicas

Deficit cognitivo
Calcificação cerebral
Lesão cutânea
Hepatoesplenomegalia

TORCHS

Retardo de crescimento intrauterino

Rubéola, Toxo, CMV

Paralisia de Membros

Varicela

Ossos Longo

Sifilis

Alteração cardíaca

Rubéola

Cicatrizes cutâneas

Varicela zoster

Coriorretinite Isolada

Toxo, Virus LCM

Deficiência mental



10 sinais cardinais da síndrome de Down

(Hall 1966)

- reflexo de Moro hipoativo 85%
- hipotonia 80%
- face com perfil achatado 90%
- fissuras palpebrais com inclinação superior 80 %
- excesso pele na nuca 80%
- prega palmar única 45%
- hiperextensão grandes articulações 80%
- anormalidades radiológicas pélvis 70%
- hipoplasia falange média 5^o dedo 60%



Síndrome de Down

- pregas epicânticas
- vícios de refração, catarata congênita, glaucoma, ambliopia
- cardiopatia congênita
- alterações auditivas
- alterações GI: estenose duodenal e doença Hirschsprung
- alterações de cavidade oral e vas – apneia do sono
- infecções repetidas
- doenças auto-imunes
- doenças hematológicas: leucemia
- alterações endocrinológicas: hipotireoidismo
- epilepsia
- quadro psiquiátrico
- instabilidade atlanto axial

Síndromes genéticas com comportamentos associados, possivelmente, específicos

s. Prader-Willi	hiperfagia
s. Lesch-Nyhan	auto-agressão extrema
s. de Down	habilidades visuais > habilidades auditivas receptivas
s. Smith-Magenis	tendência à introduzir objetos nos orifícios corporais; auto-abraço
s. Williams	altas habilidades de linguagem e pobre funcionamento viso-espacial
s. de Rett	estereotípias manuais
s. de Angelman	marcha atáxica e episódios de riso
s. cri-du-chat	choro tipo “grito/miado de gato” na infância

Tóxicos para o feto

1. Bebida alcoólica

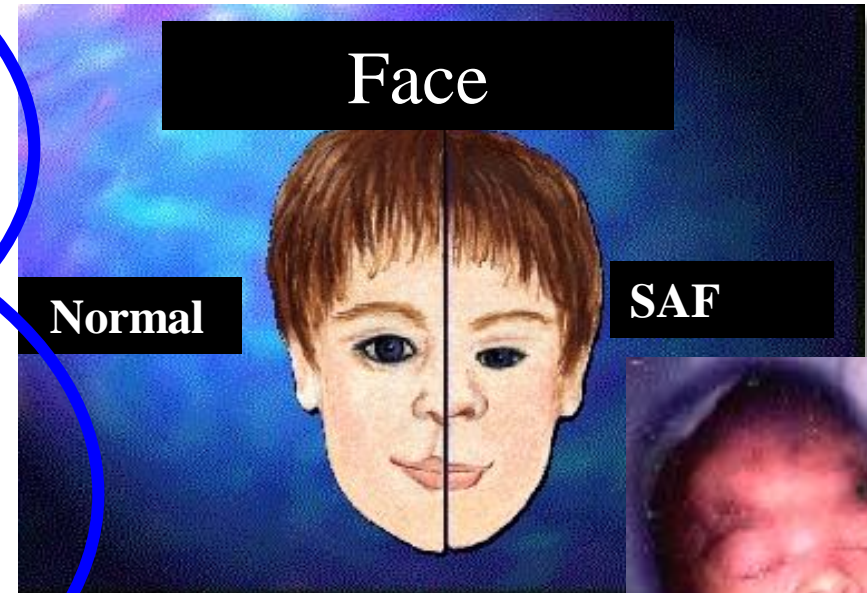
SAF

**Síndrome Alcool -Fetal
Dismorfias**

**Deficiência mental
deficit crescimento**

EFA

**Efeitos Fetais do Alcool
Distúrbios do
comportamento**



Síndrome fetal alcoólica (SFA) critérios diagnósticos

A - anormalidades faciais características

B - retardo no crescimento (pré e/ou pósnatal)

C - disfunções do sistema nervoso central (SNC)

A - anormalidades faciais características

microcefalia

fendas palpebrais curtas

filtro pouco pronunciado

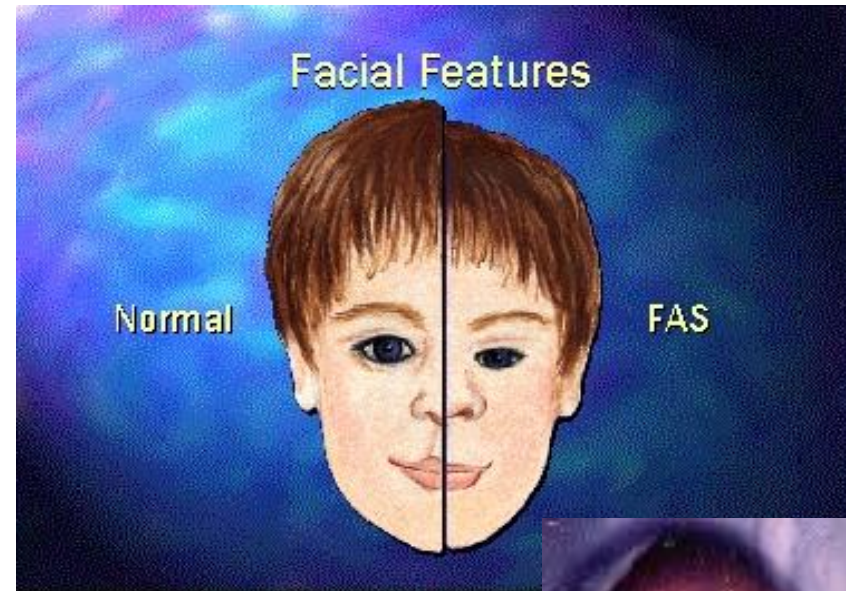
lábio superior estreito

hipoplasia maxilar

ptose palpebral

pregas epicânticas

sombrancelhas altas e arqueadas



B - retardo no crescimento

em geral, com início pré-natal mantendo-se posteriormente peso e altura, frequentemente, abaixo do percentil 10: peso mais afetado

casos com peso e altura dentro de limites normais

C - disfunções do SNC

anormalidades neurológicas, do desenvolvimento e/ou intelectuais:
tremores, prejuízos motores, atraso do desenvolvimento, hiperatividade,
prejuízos intelectuais, dificuldades na aprendizagem escolar
epilepsia
alterações auditivas, alterações visuais
crânio de dimensões reduzidas ao nascimento; anormalidades
estruturais tais como agenesia parcial ou completa do corpo caloso,
hipoplasia cerebelar

Defeitos congênitos relacionados ao álcool

cardíacos

- defeitos septais dos átrios

- defeitos septais dos ventrículos

esqueléticos

- encurtamento do 5º dedo

- sinostóse radio-ulnar

- contraturas em flexão

- camptodactilia

- pectus excavatum e carinatum*

- síndrome de Klippel-Feil

- hemivértebras

- escoliose

Defeitos congênitos relacionados ao álcool

renais

- rins displásicos ou hipoplásicos
- rins em ferradura
- duplicações ureterais
- hidronefróse

oculares

- estrabismo
- problemas de refração secundários ao tamanho reduzido dos globos oculares
- anomalias vasculares da retina

auditivos

- perda condutiva
- perda neurosensorial

outros

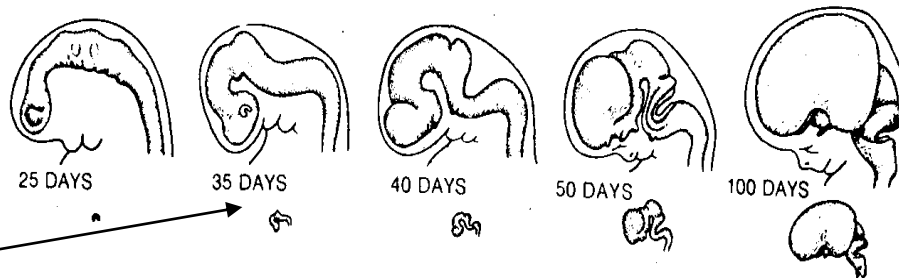
- praticamente, todos os tipos de defeitos congênitos foram descritos em pacientes com a SFA porém a relação destes com o álcool é incerta

Síndromes malformativas - SNC

23 dias

Defeitos de fechamento

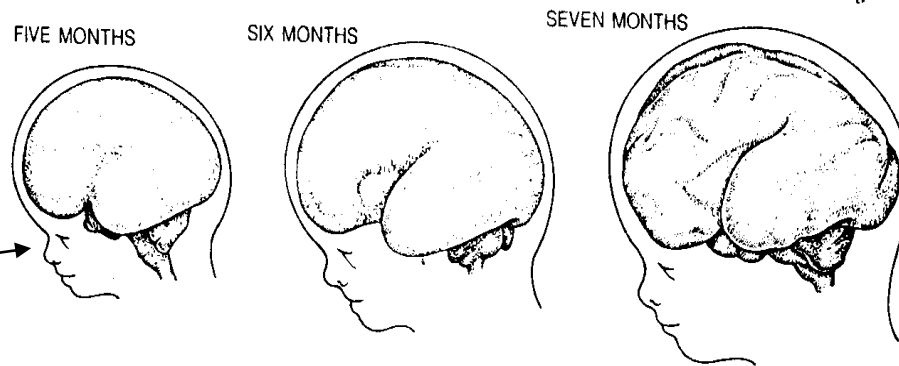
- Anencefalia



35 dias

Defeitos de segmentação

- Holoprosencefalia



2 a 5 meses

Defeitos de formação do cortex

- Lissencefalia
- Esquizencefalia
- Displasias
- Macroqiria
- Micropoligiria

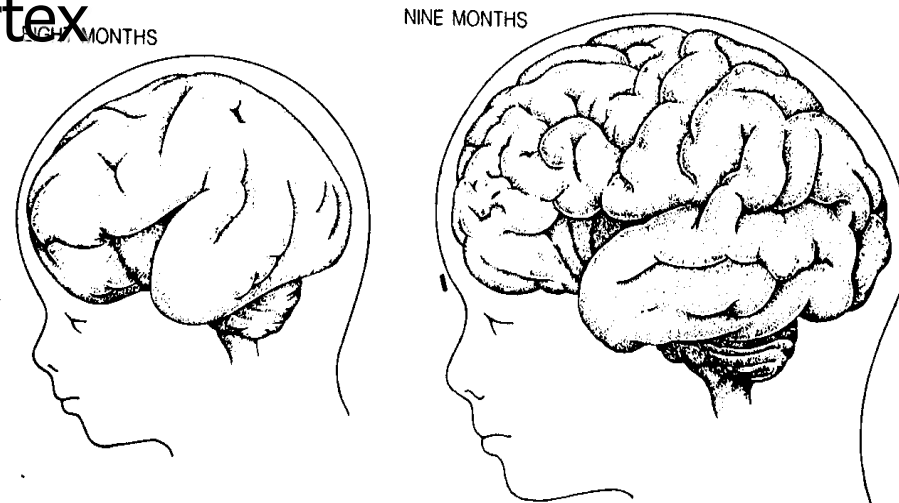
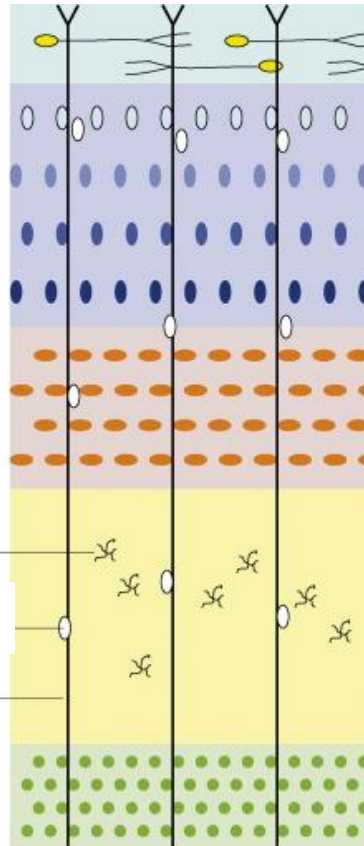


Fig. 2. A. ...

Estágio 3. Desenvolvimento cortical

- Proliferação
- Migração
- Organização
- /Pós migração

Microglia em repouso
Neurônio em migração
Glia radial



Desenvolvimento normal

Camada molecular

Camadas VI a II em formação

Subplaca

Microglia ativada

Zona intermediária

Células germinativas

Distúrbios do desenvolvimento cortical

doi:10.1093/brain/aws019

Brain 2012; 135; 1348–1369 | 1348

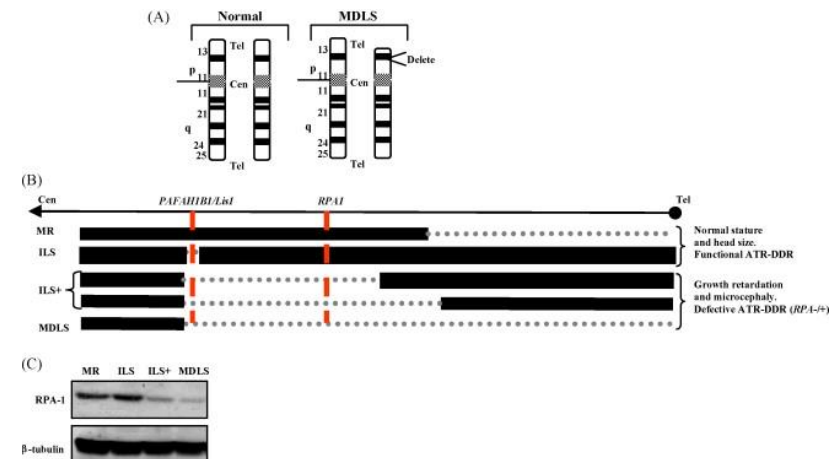
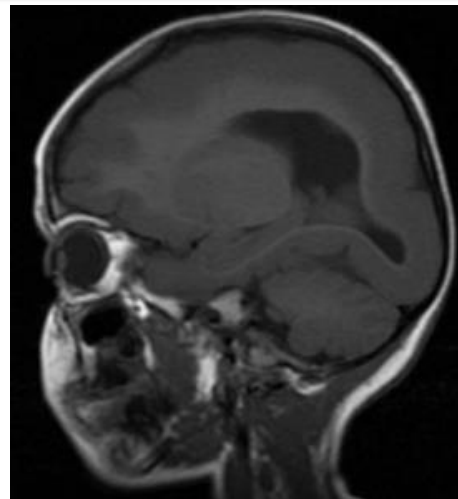
BRAIN

A JOURNAL OF NEUROLOGY

REVIEW ARTICLE

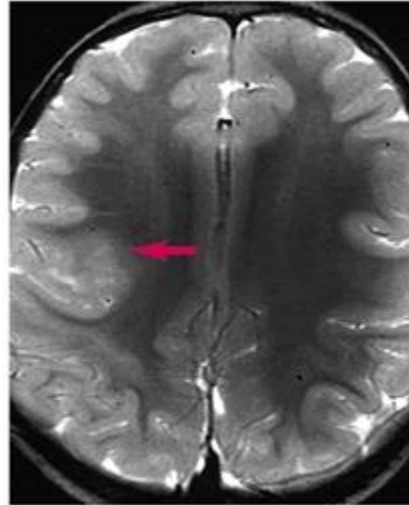
A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012

A. James Barkovich,¹ Renzo Guerrini,^{2,3} Ruben I. Kuzniecky,⁴ Graeme D. Jackson^{5,6} and William B. Dobyns^{7,8}

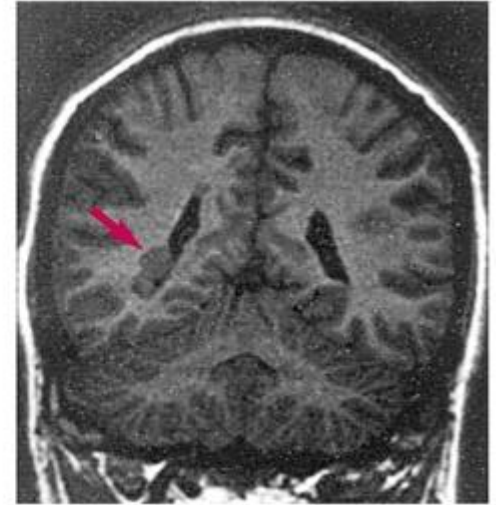


Defeitos de migração neuronal

- Epilepsias
- Atraso do desenvolvimento
- Dificuldades de aprendizagem
- Deficiência mental



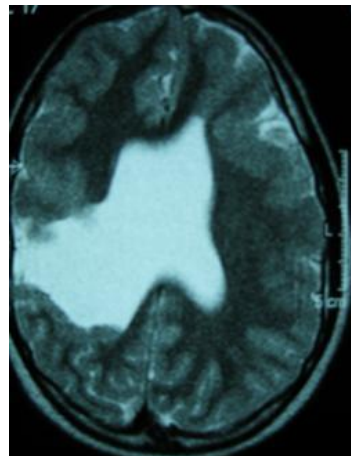
displasia



heterotopia nodular



Hemimegalencefalia



Esquizencefalia



Lissencefalia
"agyria"

Encefalopatia hipóxico-isquêmica perinatal

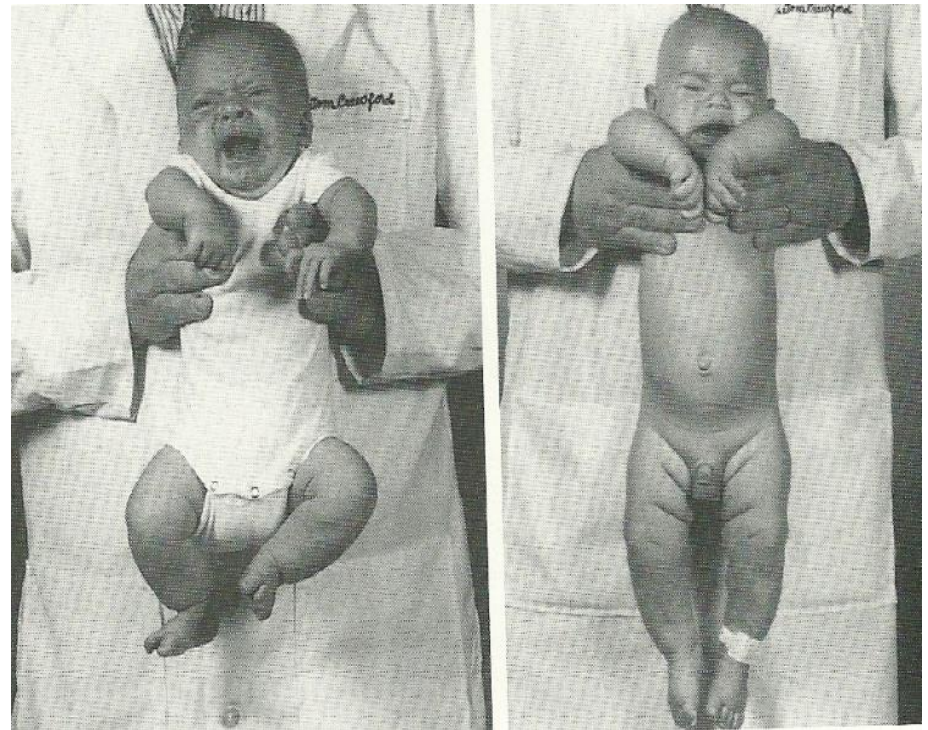
*Mau funcionamento do sistema nervoso decorrente de hipoperfusão e hipoxemia que acomete o RN em algum momento desde o início do trabalho de parto até o **7º dia de vida***



Paralisia cerebral

Grupo de desordens do desenvolvimento e da postura, causando limitação da atividade, que são atribuídos a um distúrbio não progressivo que ocorreu no cérebro em desenvolvimento

Bebê hipotônico



Causa central ou periférica?

Hipotonia neonatal: causas, diagnóstico e tratamento

Etiologia

Determinar se a hipotonia resulta de alteração :

- cerebral (90%casos)
- medular
- da unidade motora

Mais de uma topografia pode estar envolvida

Hipotonia neonatal: causas, diagnóstico e tratamento

Investigação

Anamnese:

- antecedentes gestacionais e do parto
(infecção, diabetes, metrorragia, eclâmpsia, abortos prévios, sofrimento fetal, distócia, circular de cordão, DPP, placenta prévia, movimentos fetais, prematuridade, baixo peso, icterícia)
- dificuldade de deglutição, alteração respiratória
- história familiar
- antecedente de crises epilépticas, desenvolvimento neurológico

Hipotonia neonatal: causas, diagnóstico e tratamento

Investigação

Exame físico geral:

- Perímetro cefálico
- Desvios fenotípicos
- Padrão respiratório
- Alterações musculoesqueléticas
- Visceromegalias



FIGURA 6 - Palato ogival.



Hipotonia neonatal: causas, diagnóstico e tratamento

Exame neurológico:

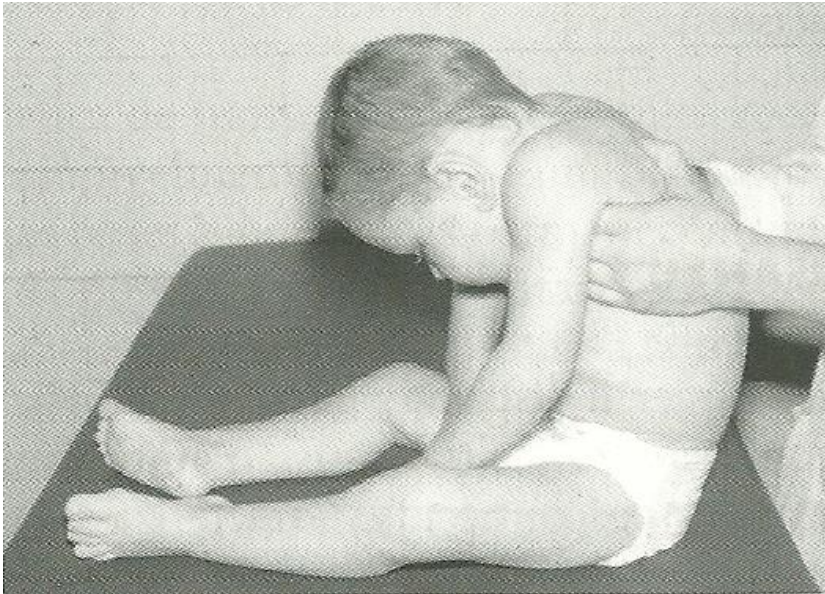
- choro fraco; diminuição dos movimentos espontâneos
- postura em decúbito com abdução e rotação externa das pernas (“batráquio”), braços estendidos com face externa das mãos tocando o lenço



Hipotonia neonatal: causas, diagnóstico e tratamento

Exame neurológico:

- sentado apresenta queda da cabeça para frente e ombros inclinados ventralmente



Hipotonia neonatal: causas, diagnóstico e tratamento

Exame neurológico:

- tração simultânea dos braços levando-a ficar sentada ocorre queda da cabeça para trás
- presença de restrições motoras (artrogripose: rigidez irreductível de uma ou várias articulações)



Figura 2. Aspecto do recém-nascido, hipotonia física. (Quarta ao sétima semanas, a criança desenvolve a artrogripose e o pé torto à frente por contractura)

Hipotonia neonatal: causas, diagnóstico e tratamento

- tônus diminuído
(inspeção, palpação, movimentação passiva e balanço passivo)
- força
(manobra do pára-quedas, beira do leito, rechaço)
- reflexos osteotendíneos
- pesquisa do clônus de pé



Hipotonia neonatal: causas, diagnóstico e tratamento

- nível de consciência
- “reflexos primitivos”
- sensibilidade dolorosa
- nervos cranianos
- trofismo

	Cerebral	Unidade Motora	
Anamnese	Distúrbios perinatais Distúrbios gestacionais (hemorragias, anóxia, infecções, <i>kernicterus</i>)	↓ movimentos fetais Polihidrâmnio História familiar + Consanguinidade	
Exame físico geral	Macro ou microcefalia	Dismorfismos faciais Artrogripose Luxação quadril	
Exame Neurológico	Distúrbios consciência ROTS nl ou exaltados Reflexos arcaicos alt Hipotonia pura Adução de polegares Trofismo normal	Contato normal ROTS ausentes/hipo Fasciculações (denervação) Fraqueza importante (pode acometer MOE e bulbar) Hipotrofia ou atrofia	
Outros	Crises epilépticas (freq) MF outros órgãos (freq)	MF outros órgãos (raro)	

<i>Alteração cerebral</i>	1. Encefalopatia crônica não progressiva MF cerebral; Distúrbios perinatais e/ou pós-natais 2. Cromossomopatias: Sd. Down; Sd. de Prader-Willi 3. Hipotonia congênita benigna	4. Doenças Metabólicas Sd. cerebrohepatorrenal (Zellweger) Adrenoleucodistrofia neonatal Sd. oculocerebrorrenal (Lowe)
<i>Alteração medular</i>	1. Luxação Congênita Atlantoaxial Sd. Morquio e outras Mucopolissacaridoses Sd. Klippel-Feil, Sd Down e outras cromossomopatias	2. Mielomeningocele 3. Traumatismo parto vaginal Pélvico (75%), cefálico (25%)
<i>Alteração neurônio motor</i>	1. Polineuropatia hereditária sensitivo motora Forma hipomielinizante congênita Forma congênita grave tipo III (Dejerine-Sottas)	2. Atrofia muscular espinhal progressiva (AMEP)
<i>Alteração junção NM</i>	1. Miastenia gravis: Miastenia neonatal transitória; Miastenia congênita; Miastenia infantil familiar	2. Botulismo infantil
<i>Alteração muscular</i>	1. Miopatias congênicas (MC) Desproporção congênita fibras; Miotubular; Nemaĺınica: Central core 2. Miosite infantil	3. Distrofias musculares Distrofia muscular congênita (DMC) Sem envolvimento cerebral Com envolvimento cerebral Distrofia miotônica
<i>Alteração metabólica</i>	1. Miopatias metabólicas Deficiência citocromo c-oxidase; Deficiência carnitina;	Deficiência fosfofrutoquinase; Deficiência de fosforilase
<i>Alteração cerebral e unidade motora</i>	1. Deficiência maltase ácida (Pompe) 2. Disautonomia familiar (Riley-Day) 3. Degeneração neuronal infantil 4. Doenças do armazenamento lipídico	5. Doenças mitocondriais 6. Distrofia miotônica neonatal 7. Asfixia perinatal secundária à doença da unidade motora

Hipotonia neonatal: causas, diagnóstico e tratamento

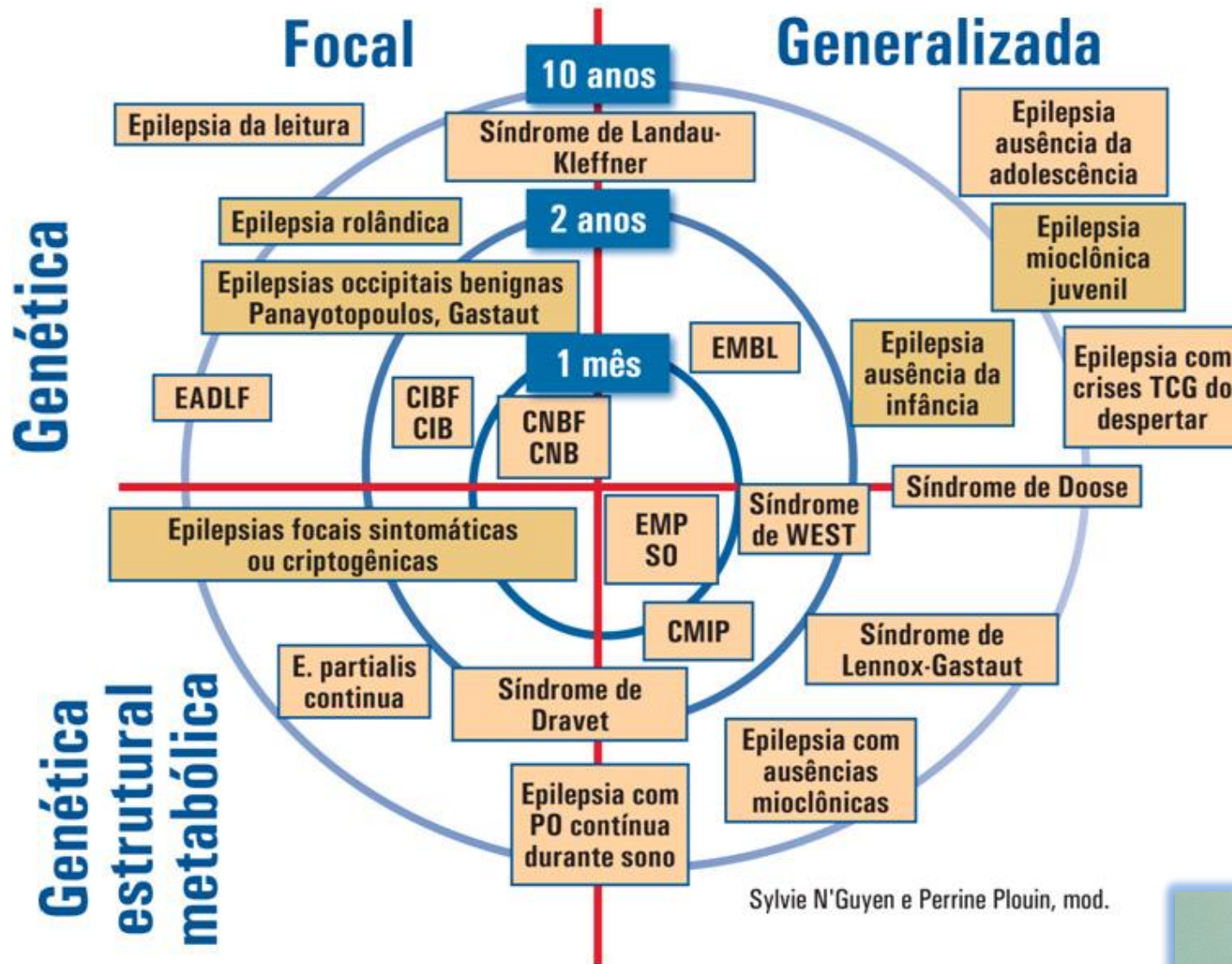
Hipotonia associada a alterações multissistêmicas (catarata, retinopatia, cistos renais, odor anormal, hepatomegalia) sugerem doenças metabólicas (investigar conforme a suspeita).

* Involução

encefalopatia

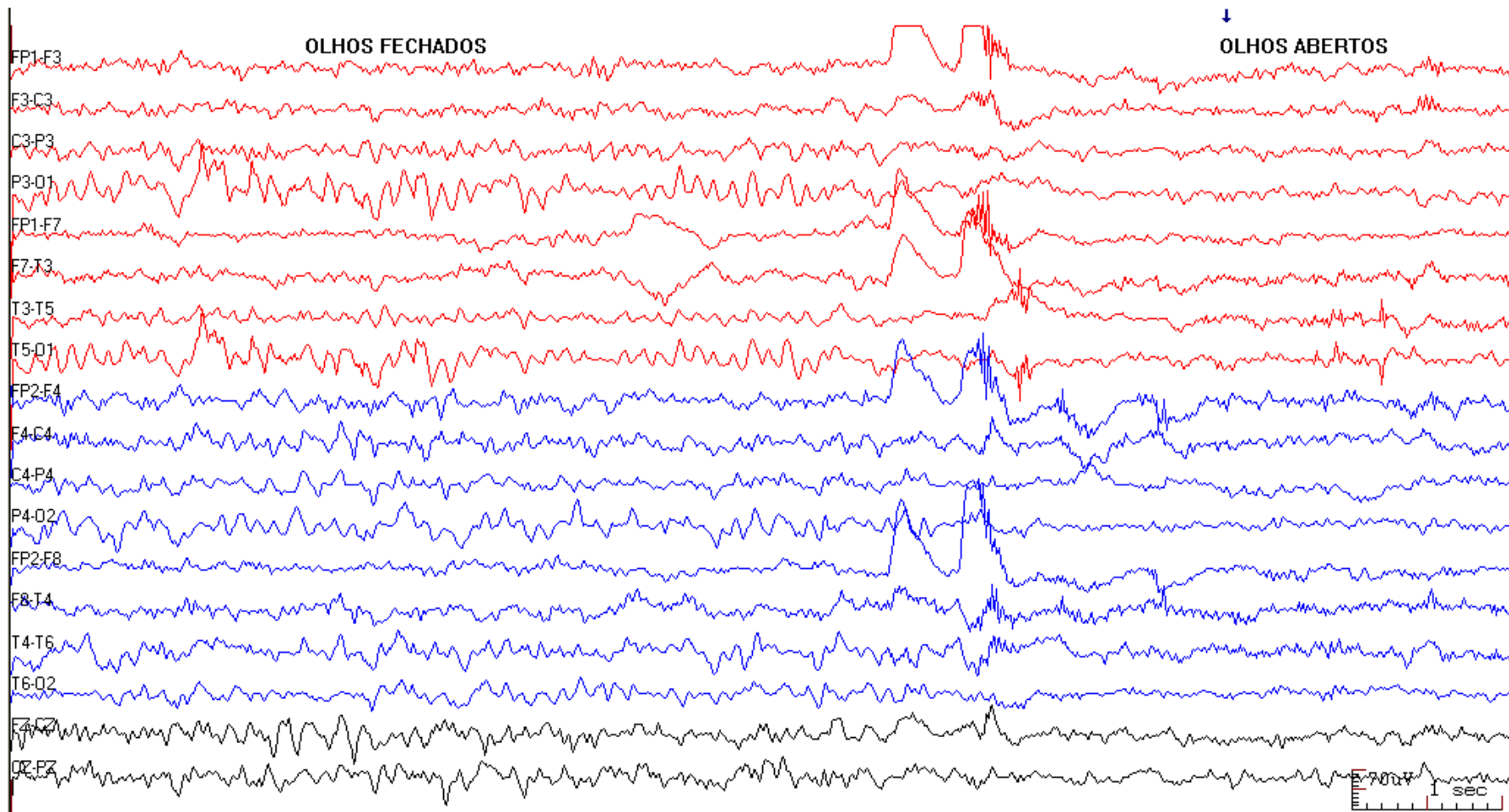
epiléptica

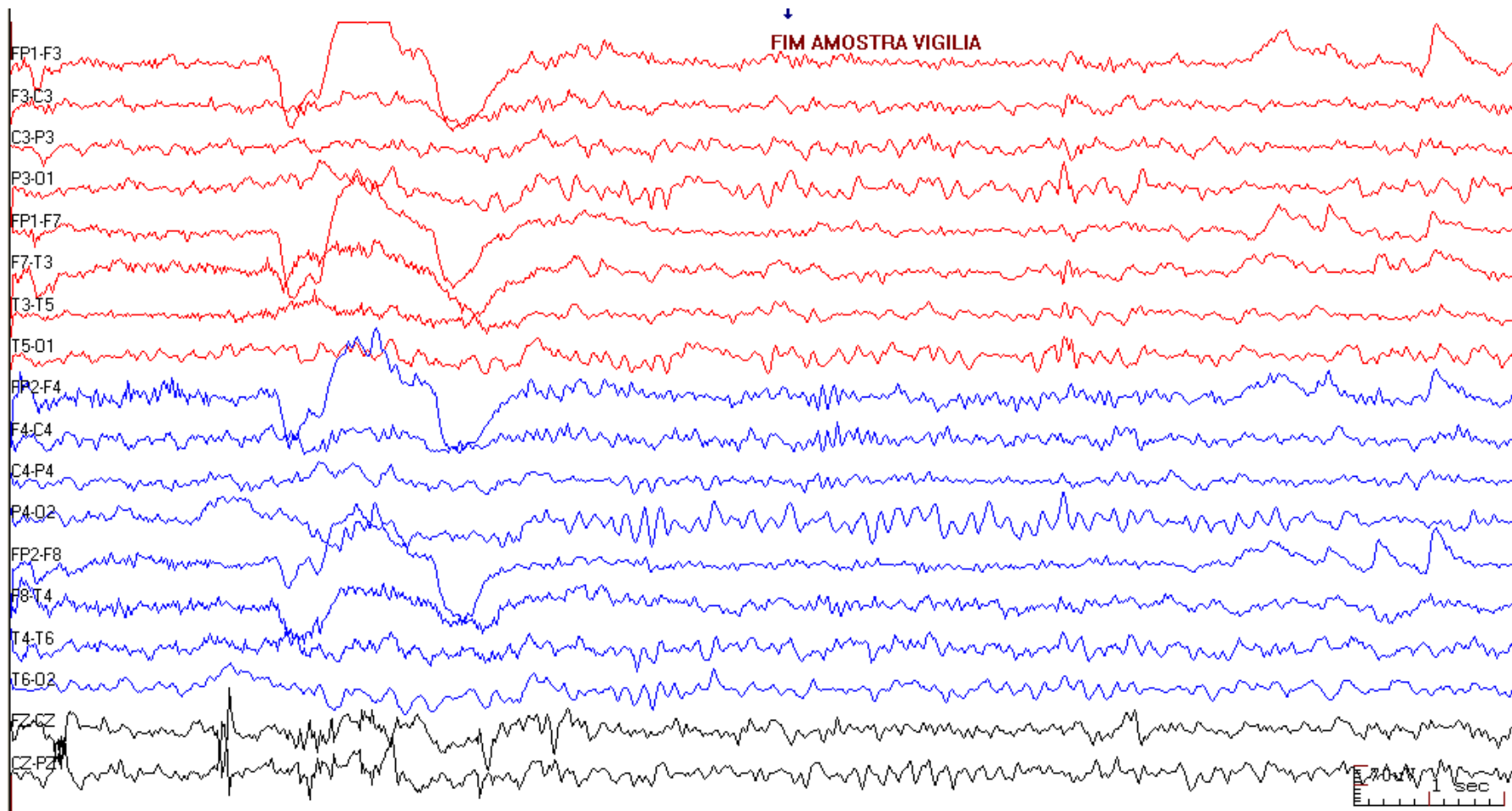
Síndromes epiléticas relacionadas à idade de aparecimento

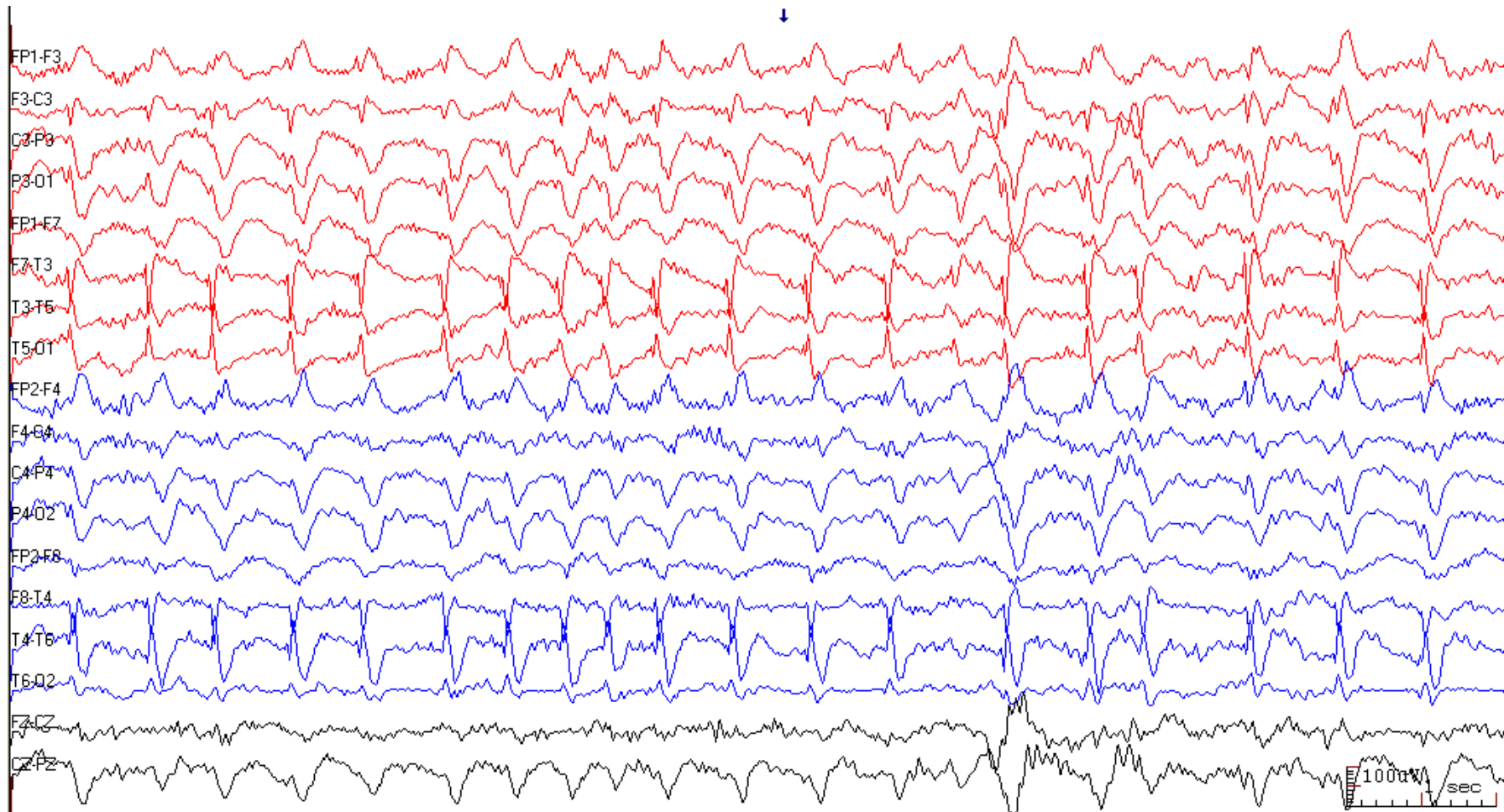


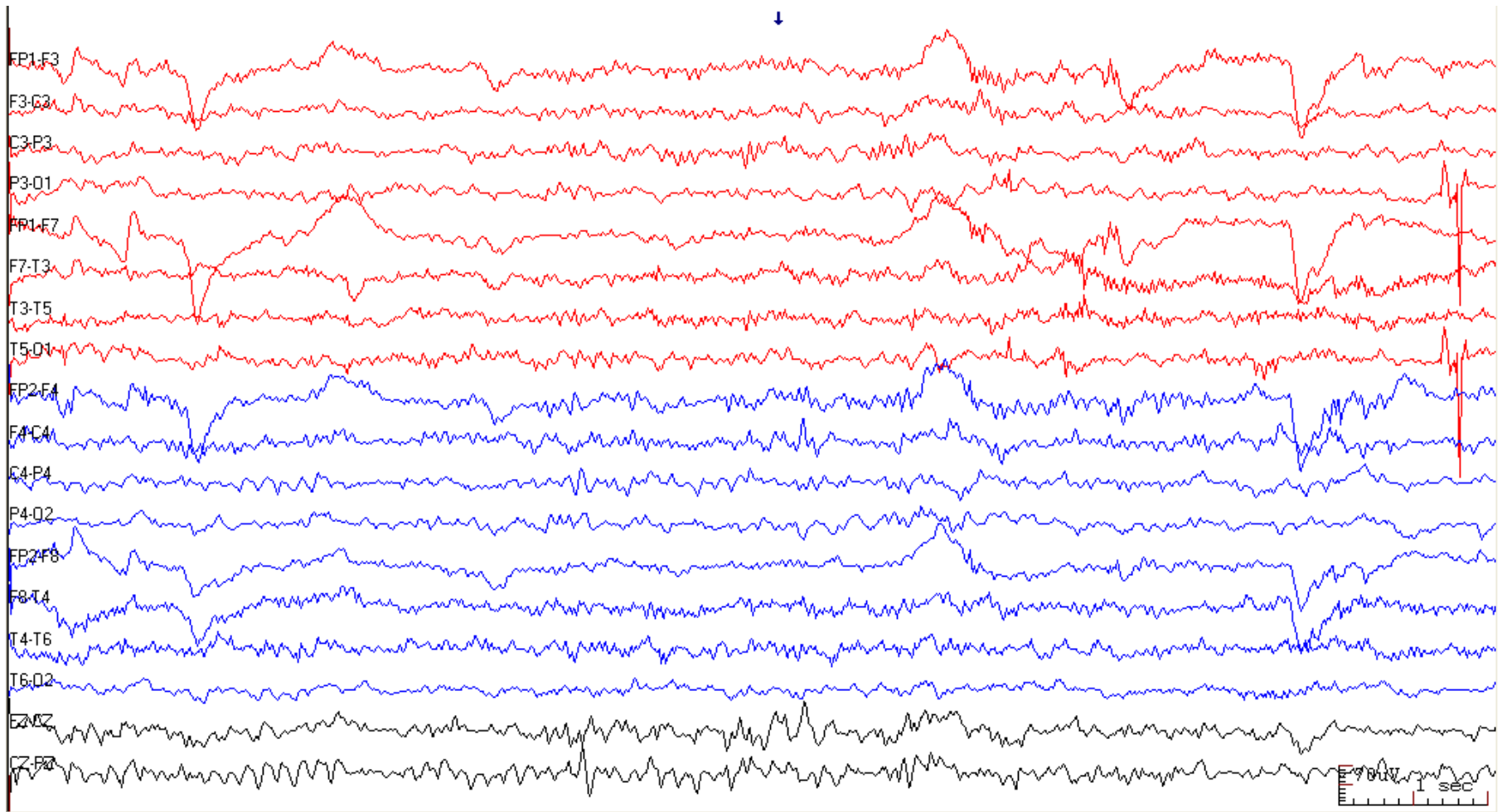
Síndrome de Landau-Kleffner

- **Afasia Sensorial e Motora + distúrbios de comportamento**
- **Agnosia auditiva e involução**
- **Início típico após os 2 anos de idade**
- **Neuroimagem normal**
- **EEG DE VIGÍLIA NORMAL ou com paroxismos raros**
- **EEG EM SONO:**
- **Paroxismos Epileptiformes Bi-temporais (temporais posteriores + comuns) e/ou bi fronto-rolândicos. 74% de predomínio no HCE**
- **Estado de Mal Elétrico no Sono Lento, com pontas bissincrônicas**









* Involução

encefalopatia

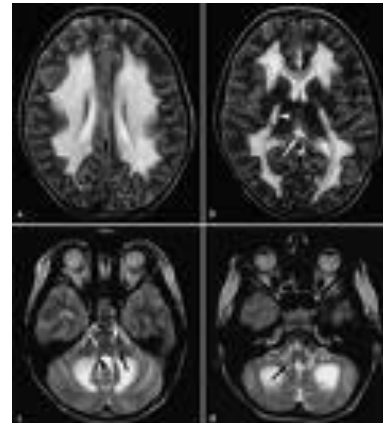
EIM (Erros inatos do metabolismo)

Desmielinização

Atrofia cortical

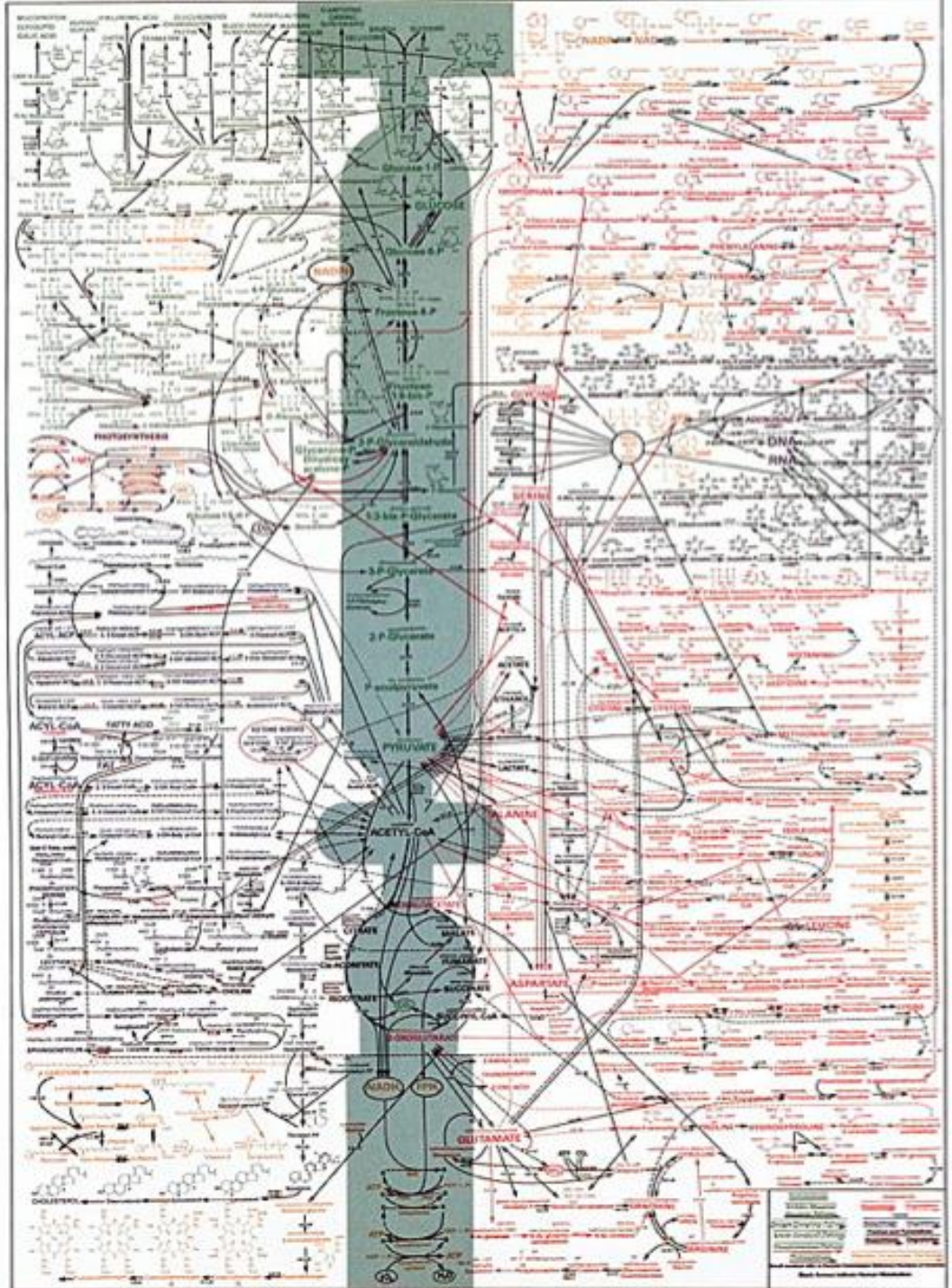
Atrofia subcortical

Malformações

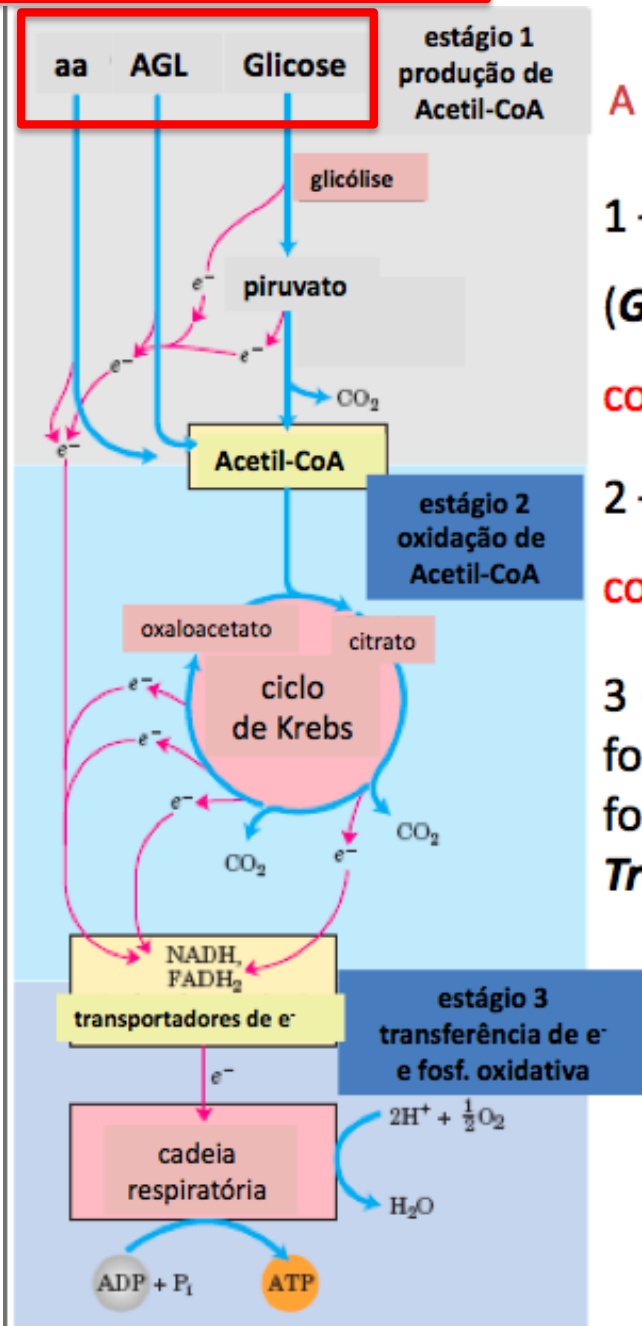


Exemplo de
Ressonância
cerebral em
paciente com
um tipo de
leucodistrofia

Metabolismo



Proteína/ Gordura/ Carbohidrato



A Respiração Celular ocorre em 3 estágios

1 – nutrientes são oxidados e geram Acetil-CoA
(Glicólise, β -oxidação e oxidação de aminoácidos)

coenzimas são reduzidas

2 – Acetil-CoA é oxidado a CO_2 no **Ciclo de Krebs**

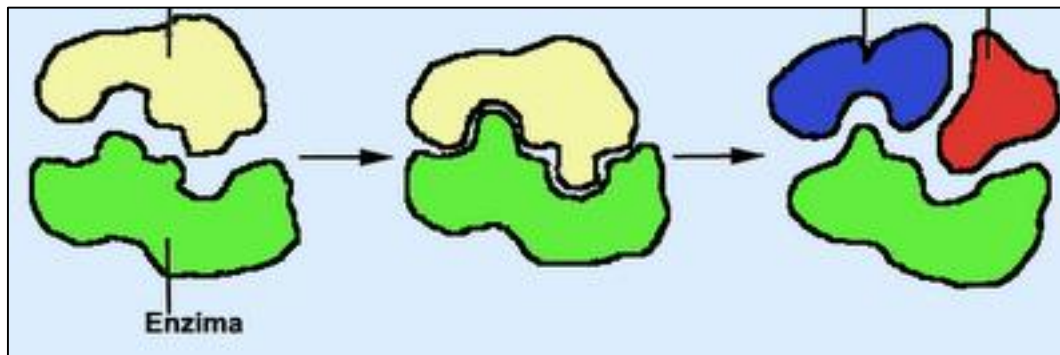
coenzimas são reduzidas

3 – **Coenzimas são oxidadas**, transferindo os e^- para O_2 , formando água e armazenando a energia envolvida na forma de ATP, na **Cadeia Respiratória (Cadeia de Transporte de e^- + Fosforilação Oxidativa)**

Enzimas

catalisadores e reguladores de reações metabólicas

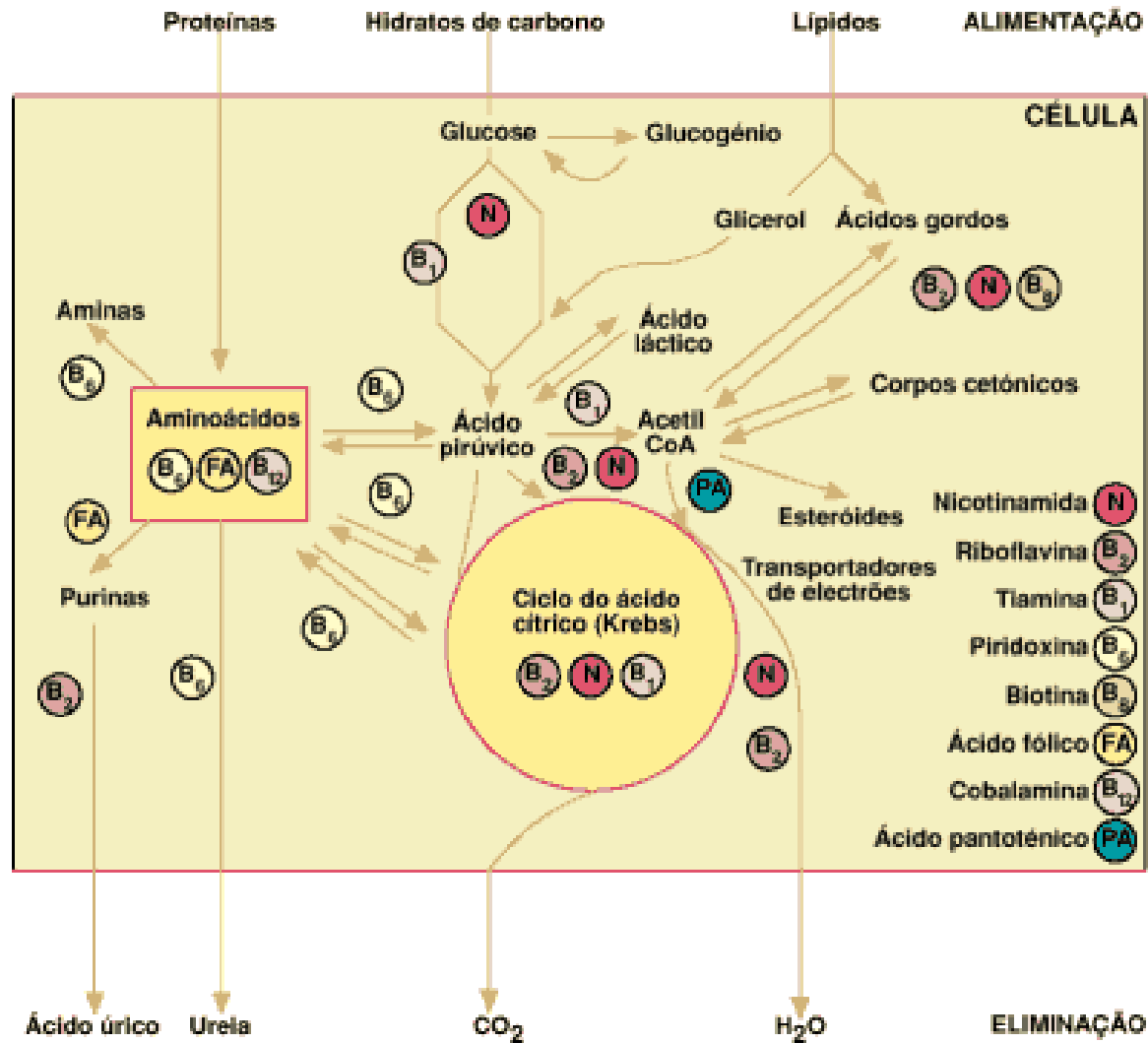
- especificidade
- mau funcionamento – reponsável pela maior parte das doenças metabólicas



Vitaminas



Vitaminas



Organelas

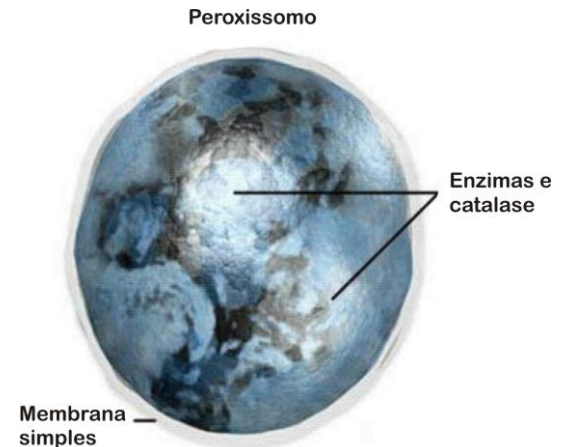
Lisossomo

- Degradação de macromoléculas
- Glicogênio
- Esfingolípides
- Mucopolissacarídeos/oligosacarídeos



Peroxissomo

- Metabolização de ácidos graxos/ oxalato, ácidos pipecólico e fitânico
- Síntese de plasmalogênio, colesterol e ácido biliar

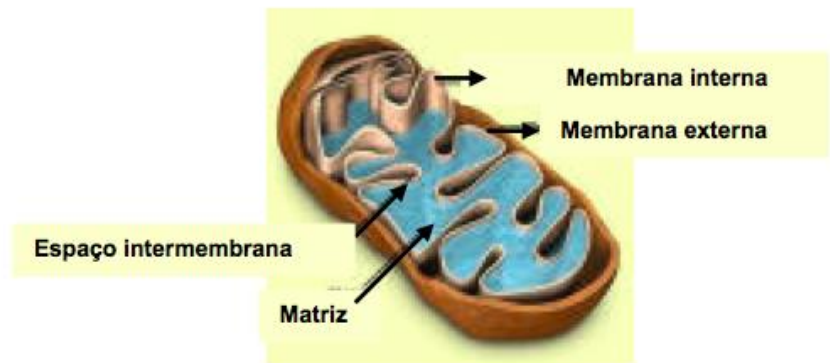


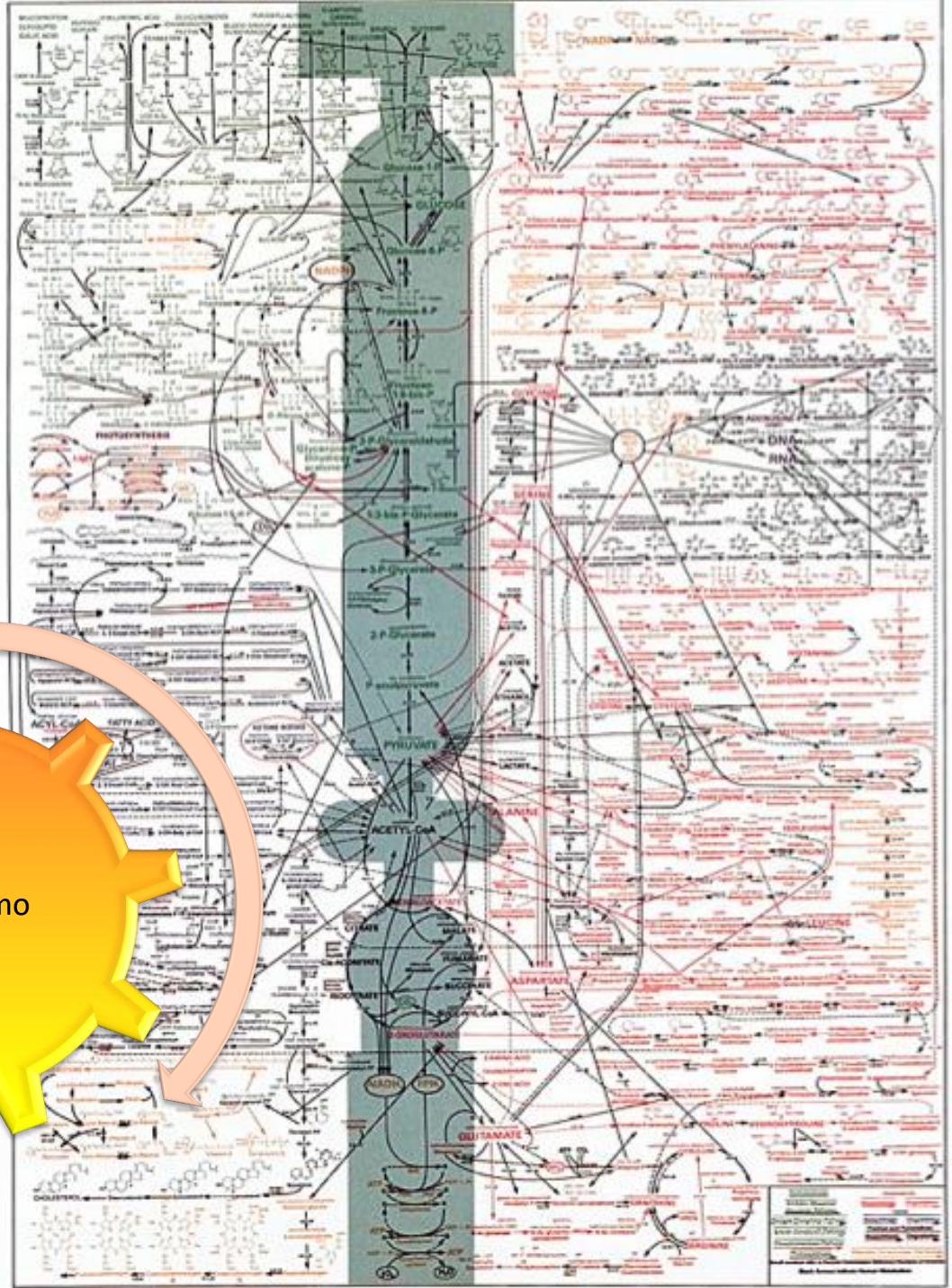
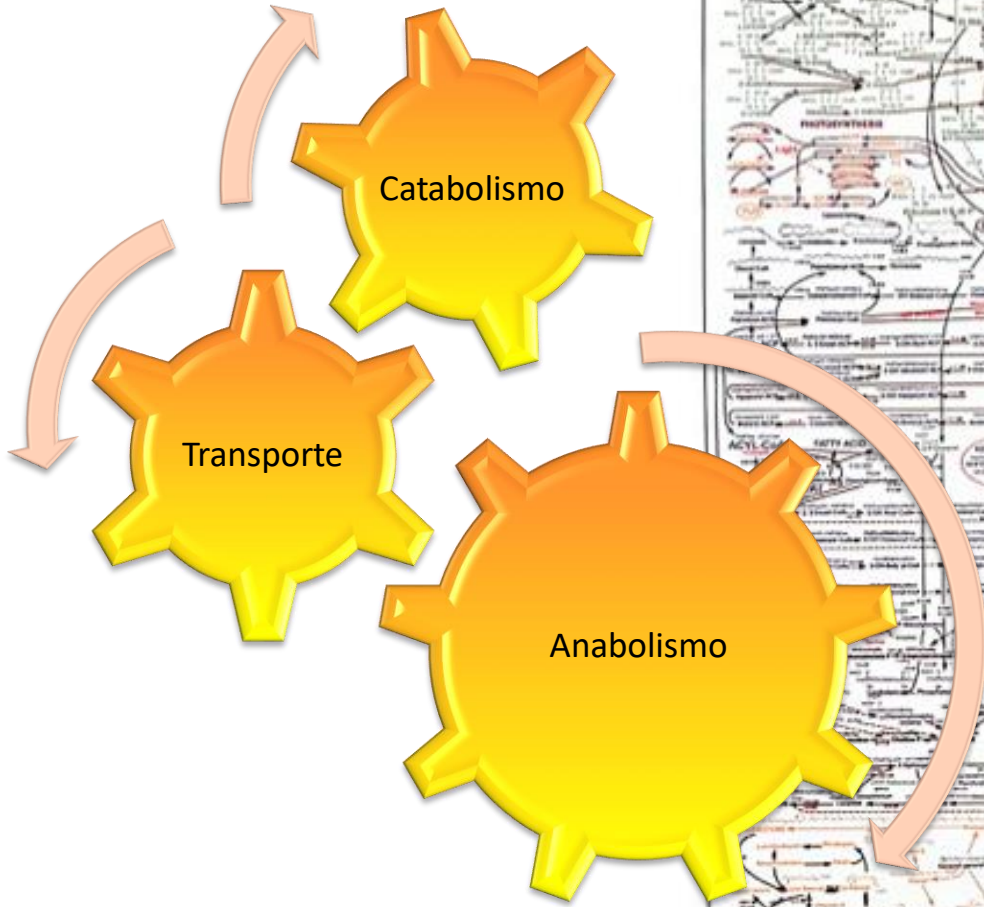
Organelas

Mitocôndria

Todas as mitocôndrias são herdadas da mãe

- Produção ATP
- Apoptose
- Produção calor
- Genética mtDNA





Metabolismo

Homeostase



Condições crônicas



Condições agudas



Metabolismo

- Criança

Repouso/basal

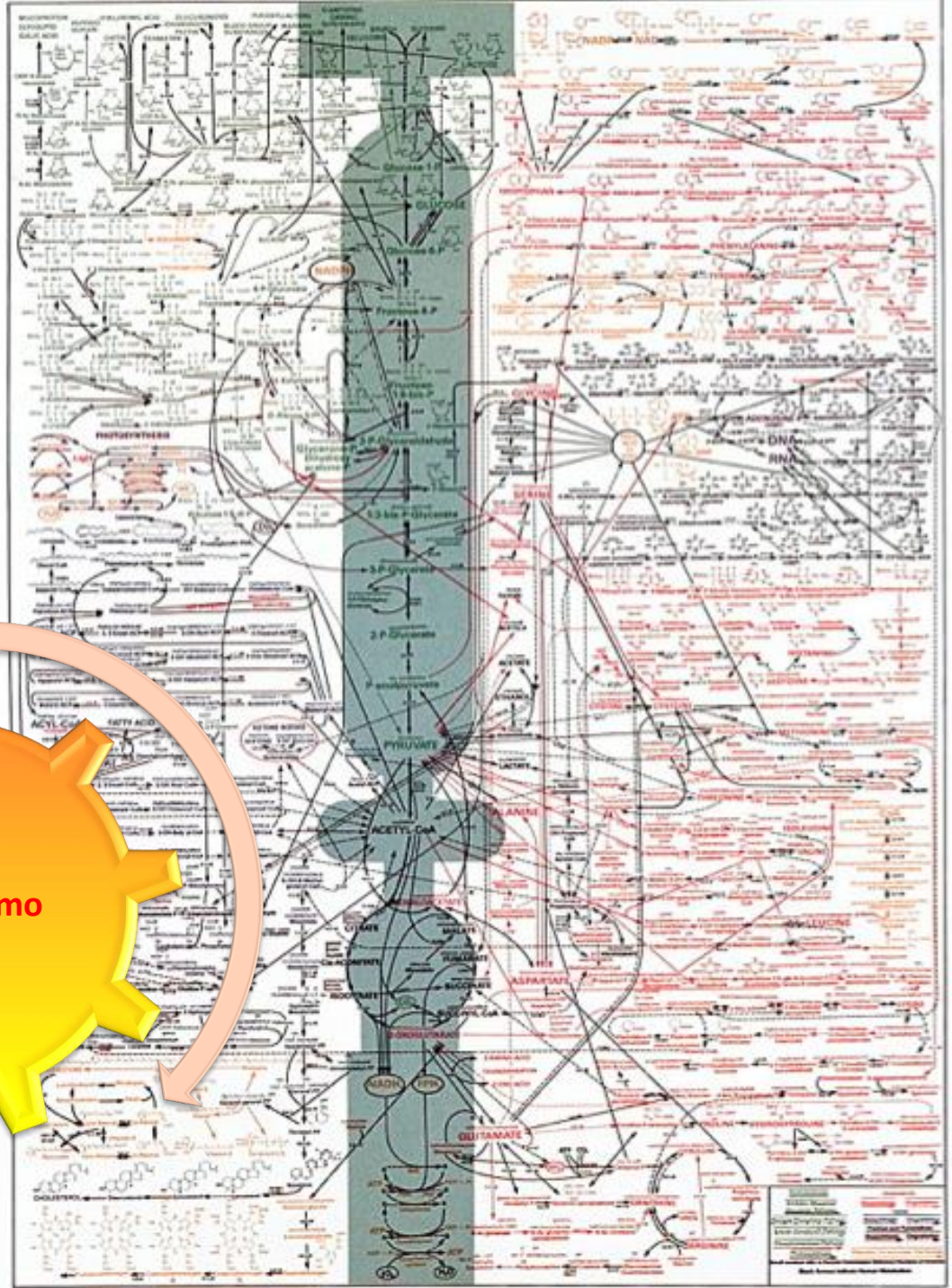
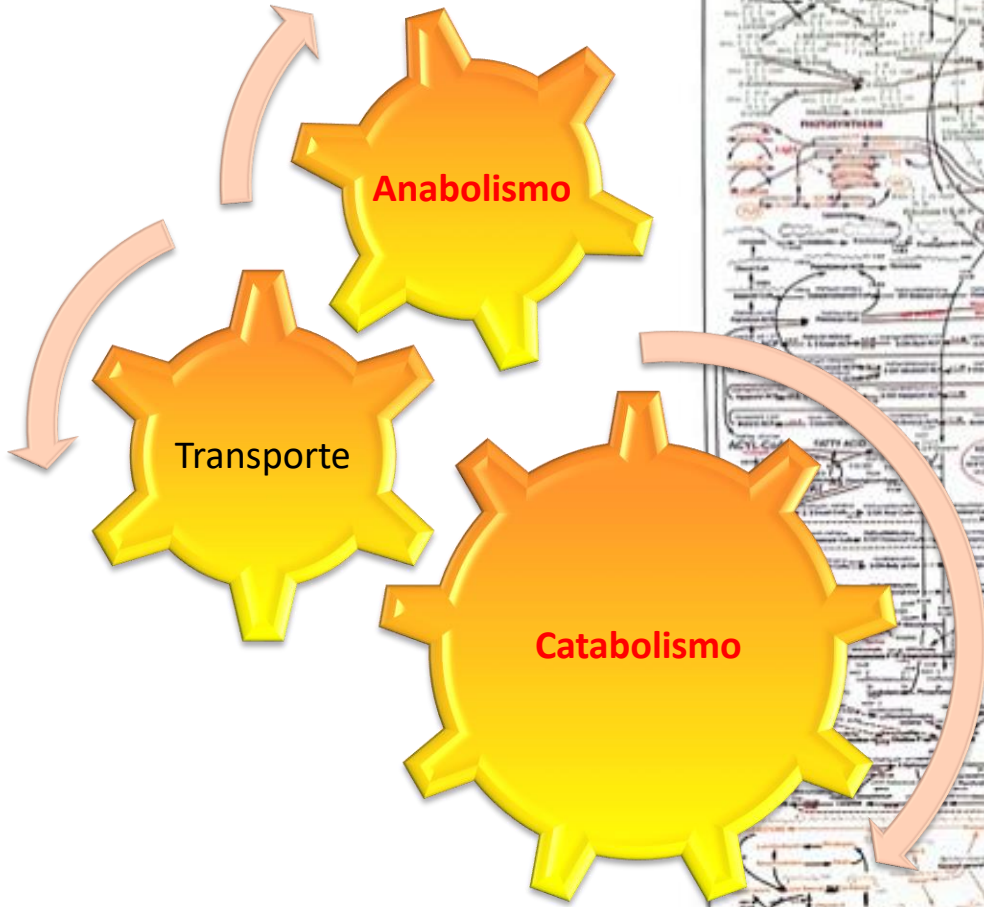


Exercício



Jejum/Doença





Erros do Metabolismo

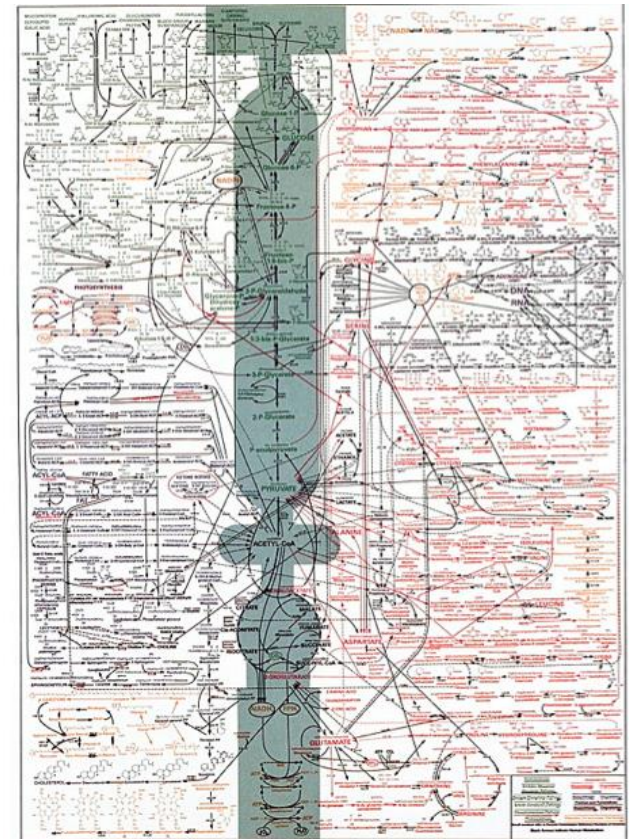
Manifestam-se clinicamente através de

- Quadros crônicos
- Quadros agudos recorrentes

Erros Inatos do Metabolismo

São mais de 400 EIM
Descrição incessante de novos quadros

10% das doenças genéticas



Erros Inatos do Metabolismo

Como suspeitar

- O que têm em comum
- Diagnósticos inconclusivos

- Perfil evolutivo
- Consanguinidade
- Doenças semelhantes na família
- D. Metabólicos persistentes
- Manifestações sistêmicas
- Alterações neurológicas

Erros Inatos do Metabolismo

**Manifestações
Clínicas**

**NE
U
R
O
L
Ó
G
I
C
A
S**

OFTALMOLÓGICAS

HEPATO-ESPLENOMEGALIA

DISMORFIAS FACIAIS E ESQUELÉTICAS

MACROCEFALIA

CARDIOMEGALIA/ARRITMIA

ALTERAÇÕES DE CABELOS OU DE PELE

Erros Inatos do Metabolismo

- **Raciocínio clínico**

- Idade de início
- Perfil evolutivo
- Modos de apresentação clínica
- Anomalias extra-neurológicas associadas
- Diagnóstico neurológico sindrômico
- Exames complementares
- Diagnóstico enzimático e molecular - conclusivos

EIM - INFANTIS PRECOCES (< 1 mês)

D. TAY-SACHS/SANDHOFF

GANGLIOSIDOSE GM1 TIPO 1

MUCOLIPIDOSE I

D. NIEMANN-PICK A

D. GAUCHER TIPO II

D. KRABBE

D. POMPE

D. FARBER

DEFICIÊNCIA DE CREATINA

DIST. DO CICLO DE KREBS

SIALIDOSES

DEFEITOS DE GLICOSILAÇÃO

S. SMITH-LEMLI-OPITZ

D. ALEXANDER

D. CANAVAN

D. P.-MERZBACHER

D. LEIGH

DEF. BIOTINIDASE

D. ALPERS

D. MENKES

D. DE DEVIVO

ACIDÚRIA GLUTÁRICA I

DIST. CADEIA RESPIRATÓRIA

DIST. BETA-OXIDAÇÃO DE AG

A – ORGANOACIDOPATIAS

D. VAN DER KNAAP

- Reconhecimento clínico difícil – 1º trimestre
- Sinais neurológicos inespecíficos e difusos
- Sinais extra-neurológicos - destaque

EIM - INFANTIS PRECOCES

MANIFESTAÇÕES EXTRA-NEUROLÓGICAS

HEPATO-ESPLENOMEGALIA

D. NIEMANN-PICK TIPO A
D. GAUCHER TIPO II
MUCOLIPIDOSE I (SIALIDOSE II)
GANGLIOSIDOSE GM1

CARDIOMEGALIA

D. POMPE

DISMORFIAS FACIAIS E ESQUELÉTICAS

GANGLIOSIDOSE GM1
MUCOLIPIDOSE I
SMITH-LEMLI-OPITZ

MACROCEFALIA

D. CANAVAN
D. ALEXANDER
ACIDÚRIA GLUTÁRICA TIPO I
D. VAN DER KNAPP
GANGLIOSIDOSE GM2

ALTERAÇÕES DE CABELOS

D. MENKES
ACIDÚRIA ARGININO-SUCCÍNICA

OFTALMOLÓGICAS

MOVIMENTOS INVOLUNTÁRIOS
PELIZAEUS-MERZBACHER
LEIGH

PARALISIAS OCULARES
D. GAUCHER
LEIGH

RETINITE PIGMENTAR
HALTIA-SANTAVUORI

MANCHA VERMELHO-CEREJA
D. TAY-SACHS/SANDHOFF
GANGLIOSIDOSE GM1
D. NIEMANN-PICK
MUCOLIPIDOSE I

EIM - INFANTIS PRECOCES

MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS

NEUROPATIA PERIFÉRICA

D. KRABBE
LEIGH
D. FARBER

DISPNÉIA

LEIGH
ACIDOSE LÁCTICA
RETT

CRISES EPILÉPTICAS

MENKES
ALPERS
DEFICIÊNCIA DE BIOTINIDASE
DEVIVO

CLONIAS AUDIOGÊNICAS

TAY-SACHS; SANDHOFF
KRABBE

EIM - INFANTIS TARDIOS (> 1 – 5 anos)

- LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA
- D. AUSTIN
- DISTROFIA NEUROAXONAL INFANTIL
- D. SCHINDLER/KANZAKI
- D. LEIGH
- GANGLIOSIDOSE GM1 TIPO 2
- GANGLIOSIDOSE GM2
- NIEMANN-PICK TIPO C
- LIPOFUSCINOSES CERÓIDES
- MUCOPOLISSACARIDOSES
- MUCOLIPIDOSE II
- MUCOLIPIDOSE III
- MUCOLIPIDOSE IV
- MANOSIDOSE
- FUCOSIDOSE
- ASPARTILGLICOSAMINÚRI A
- SIALIDOSE TIPO II
- GALACTOSIALIDOSE
- CDG
- ATAXIA-TELANGIECTASIA
- ATAXIA-APRAXIA OCULAR
- LEUCOENCEFALOPATIAS
- MUCOLIPIDOSE II (I-CELL)

EIM - INFANTIS TARDIOS

- Reconhecimento clínico
 - Intervalo livre mais nítido
- Sinais/ sintomas neurológicos mais diferenciados
- Formas de apresentação - destaque

EIM - INFANTIS TARDIOS

MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS

NEUROPATIA PERIFÉRICA

LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA
AUSTIN
DISTROFIA NEUROAXONAL INFANTIL
KRABBE

ATAXIA

ATAXIA-TELANGIECTASIA
LEIGH
MERRF
BIELSCHOWSKI
ABETALIPOPROTEINEMIA
VAN DER KNAAP

CRISES EPILÉPTICAS

BIELSCHOWSKI
ALPERS
MERRF
SCHINDLER

REGRESSÃO INTELECTUAL DISMORFISMOS

MUCOPOLISSACARIDOSES
MUCOLIPIDOSE II
MUCOLIPIDOSE III
MANOSIDOSE
FUCOSIDOSE
SIALIDOSE II
ASPARTILGLICOSAMINÚRIA

EIM - JUVENIS (> 5 anos)

- STRÜMPELL-LORRAIN
- SJÖGREN-LARSSON
- DEFICIÊNCIA DE ARGINASE
- ATAXIA DE FRIEDREICH
- ATAXIAS RECESSIVAS
- ATAXIAS DOMINANTES
- ABETALIPOPROTEINEMIA
- HIPOBETALIPOPROTEINEMIA
- DEFICIÊNCIA DE VITAMINA E
- ACIDEMIA L-2 HIDROXIGLUTÁRICA
- EPILEPSIA MIOCLÔNICA PROGRESSIVA
- DOENÇA DE LAFORA
- DOENÇA DE REFSUM
- DOENÇA DE TANGIER
- PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE
- GM2 TARDIA
- NIEMANN-PICK TIPO C
- SPIELMEYER-VOGT
- LEUCODISTROFIA DE KRABBE
- DOENÇAS MITOCONDRIAIS
- DOENÇA DE COCKAYNE
- SIALIDOSE TIPO I
- ATROFIA DRPL
- DOENÇA DE WILSON
- DOENÇA DE HUNTINGTON
- D. PARKINSON
- DISTONIA DE TORÇÃO PRIMÁRIA
- DOENÇA DE SEGAWA
- D. HALLERVORDEN-SPATZ (PANK)
- DISTONIAS PAROXÍSTICAS
- CORÉIA-ACANTOCITOSE
- CORÉIA FAMILIAR BENIGNA
- NECROSE ESTRIATAL FAMILIAR
- NEUROPATIA AMILÓIDE FAMILIAR
- DOENÇA DE FABRY
- NEUROPATIAS HEREDITÁRIAS SM
- GM1 TARDIA
- GAUCHER TIPO III
- LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA
- ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA-X
- DOENÇA DE LESCH-NIHAN
- HOMOCISTINÚRIA, HARTNUP
- XANTOMATOSE CÉREBROTENDÍNEA

- Reconhecimento clínico
 - Intervalo livre mais nítido
- Evolução mais lenta
- Quadro clínico mais seletivo
- Biologia molecular – maior necessidade para definição

EIM - JUVENIS

MIOCLONIAS, CRISES EPILÉPTICAS, ATAXIA

D. DE UNVERRICHT-LUNDBORG
DOENÇA DE LAFORA
MERRF
LISOSOMOPATIAS JUVENIS
GM2, GAUCHER
S. RAMSAY HUNT
SIALIDOSE TIPO I
ADPRL

DEMÊNCIA, DIST. COMPORTAMENTO

ADRENOLEUCODISTROFIA
CORÉIA DE HUNTINGTON
DOENÇA DE WILSON
LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA
DOENÇA DE SANFILIPPO
ASPARTIL-GLICOSAMINÚRIA
D. HARTNUP
LESCH-NYHAN
PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE

ACIDENTES VASCULARES CEREBRAIS

HOMOCISTINÚRIA
D. DE FABRY
MELAS
D. MENKES

PERDA VISUAL

SPIELMEYER-VOGT)
SIALIDOSE I
ADL LIGADA-X
DOENÇA DE KRABBE
MELAS
NEUROPATIA ÓPTICA DE LEBER

ENCEFALOPATIA DIFUSA

D. NIEMANN-PICK TIPO C
D. KRABBE
D. GAUCHER TIPO III
GM2, GM1
D. SPIELMEYER-VOGT
SIALIDOSE TIPO II - GALACTOSIALIDOSE

D. LEIGH
LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA
D. FARBER
ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA-X
XANTOMATOSE CÉREBRO-TENDÍNEA
DISTROFIA NEUROAXONAL
D. INCLUSÃO INTRAN. NEURONAL

EIM - JUVENIS

PARAPLEGIA ESPÁSTICA

STRUPELL-LORRAIN
ADRENOMIELONEUROPATIA
JÖGREN-LARSSON
DEFICIÊNCIA DE ARGINASE
HALLERVORDEN-SPATZ
PARAPLEGIA ESPÁSTICA LIGADA AO SEXO
ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AO SEXO
KRABBE, LDM

EXTRAPIRAMIDAL

DOENÇA DE WILSON
DOENÇA DE HUNTINGTON
DOENÇA DE PARKINSON
DISTONIA MUSCULORUM DEFORMANS
DISTONIA DOPA-RESPONSIVA (SEGAWA)
HALLERVORDEN-SPATZ
COREOATETOSE PAROXÍSTICA
CORÉIA-ACANTOCITOSE
NECROSE ESTRIATAL FAMILIAR

POLINEUROPATIAS

DOENÇA DE REFSUM
DOENÇA DE TANGIER
DOENÇA DE FABRY
PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE
TIROSINEMIA TIPO I
CHARCOT-MARIE-TOOTH I, II
DÉJERINE SOTTAS
NEUROPATIA GIGANTO-AXONAL

ATAXIAS PROGRESSIVAS

ATAXIA DE FRIEDREICH
AVED
ABETALIPOPROTEINEMIA
HIPOBETALIPOPROTEÍNEMIA
ATAXIA ESPINOCEREBELARES DOMINANTES

Erros Inatos do Metabolismo

Perfil evolutivo

Apresentação clínica

- Geralmente insidiosa, progressiva
 - Precoce, crônico, aquisições lentas
 - Com regressão neurológica após intervalo livre

- Aguda ou subaguda - intermitente, progressivo

Erros Inatos do Metabolismo

Classificações

- **Por grupos – base metabólica**
- **Por fenótipos – base fisiopatológica**

Erros Inatos do Metabolismo

Classificação: grupos – base metabólica

Aminoácido e organoacidopatias

Distúrbios do metabolismo de hidratos de carbono e de transporte

Distúrbios de oxidação de ácidos graxos

Distúrbios do metabolismo das vitaminas e co-fatores

Distúrbios das purinas/pirimidinas

Lisossomopatias

Peroxisomopatias

Mitocondriopatias

Distúrbios do metabolismo do metal

Neurotransmissores

Erros Inatos do Metabolismo

Classificação: fenótipos – base fisiopatológica

Categoria 1 – acomete um sistema funcional

Categoria 2 – acomete vias metabólicas comuns a células/orgãos

✓ Grupo 1 – defeitos na síntese ou no catabolismo de moléculas complexas

✓ Grupo 2 – defeitos no metabolismo intermediário

✓ Grupo 3 – deficiências na produção ou na utilização de energia



Metabolismo Intermediário



Defeitos no metabolismo intermediário

- Sinais de intoxicação aguda e recorrente
- Sinais de intoxicação crônica e progressiva
- Relação com ingestão alimentar e intercorrências
- Intervalo livre de doença
- Desenvolvimento embrião/feto normal

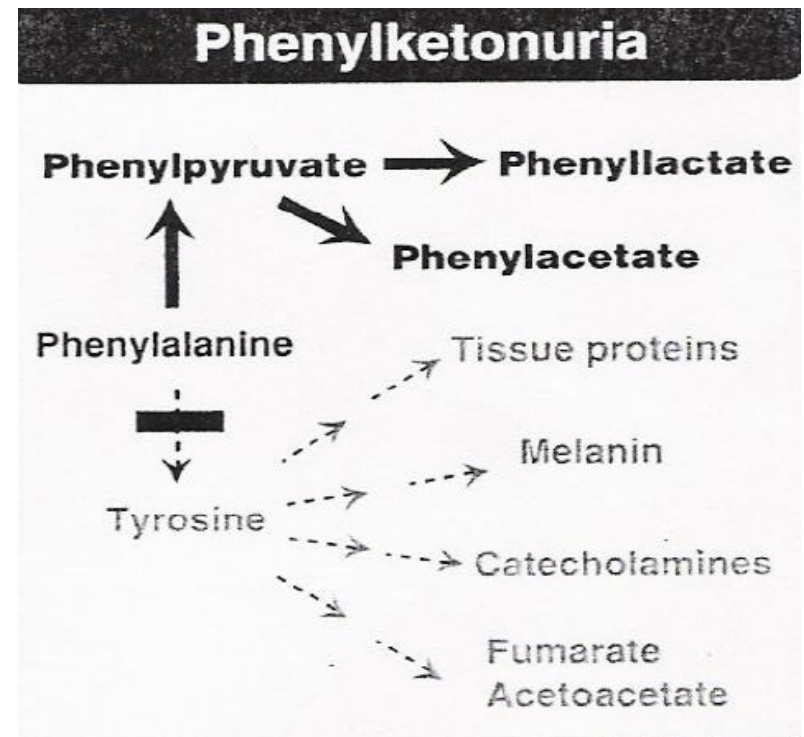
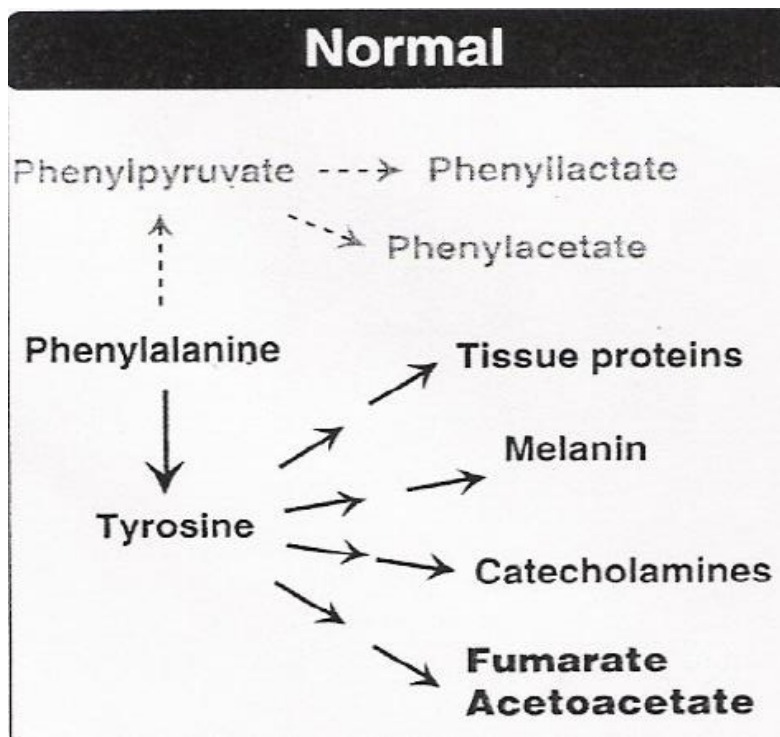


FENILCETONÚRIA

Mutações no cromossomo 12 levam a deficiências na enzima fenilalanina hidroxilase

Fenilalanina acumula-se no organismo

Conversão em **ácido fenilpirúvico**/ outros metabólitos excreção urinária



FENILCETONÚRIA

DEPENDÊNCIA DE VITAMINAS E COFADORES

QUADRO CLÍNICO

Deficiência mental

Hipotonia

Sintomas extrapiramidais

Tremores

Hipercinesia

Microcefalia

Manifestações autísticas

Crises epilépticas

- Hipsarritmia

Hipoplasia dentária

Pele áspera

Eczema

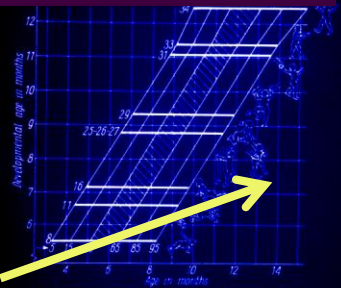
Dr. Robert Guthrie



**Margaret Doll:
sobrinha de Guthrie**

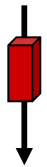


EIM
aminoácidos



Fenilcetonúria

Fenilalanina



Fenilalanina-
4-hidroxilase

Tirosina



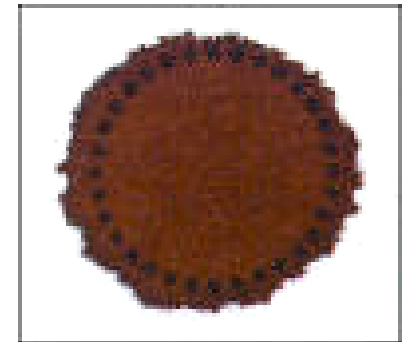
1960



1970



1980



Diagnóstico de Fenilcetonúria

- Fenilalanina plasmática > 20 mg% (ref. < 4 mg%)

PROIBIDOS

PARE



Carnes:
boi, carneiro, aves, caças, linguiça, presunto, salsicha, salame



Grãos:
feijão, ervilha, grão de bico, soja, aveia, milho, amendoim, nozes


Leite e Derivados:
queijo, iogurte, coalhada, requeijão, doce de leite.



Outros:
pão, biscoitos, farinha de trigo, sorvete, gelatina, produtos dietéticos

✓ Estes alimentos não devem ser consumidos pelos portadores de Fenilcetonúria.

ATENÇÃO



Banana

Legumes:
abóbora, batata, inhame, mandioca, batata doce, beterraba, quiabo, couve-flôr, etc.

outros:
macarrão (sem ovos), arroz

✓ Consultar sempre a TABELA e consumir somente a quantidade determinada pelo nutricionista.

SIGA



frutas, açúcar, mel, pó para milk shake (xuky), picolé de frutas, café, chá, algodão doce, cremogema (tradicional, coco, morango, baunilha), geléia de frutas, mostarda, farinha de tapioca, limão, sagú, goiabada, groselha, água, óleo, pirulito de frutas, margarina, bala de goma, suco de frutas artificiais, bala de frutas, refrigerantes, produtos industrializados com baixo teor de fenilalanina - verduras de folhas

✓ Mesmo sabendo que estes alimentos são isentos ou contêm pouca Fenilalanina, consultar sempre a TABELA e consumir somente a quantidade determinada pelo nutricionista.

Sapropterin

A Review of its Use in the Treatment of Primary Hyperphenylalaninaemia

Mark Sanford and Gillian M. Keating

Desenvolvimento

M
A
R
C
O
S

D
E
S
E
N
V
O
L
V
I
M
E
N
T
O

* Normalidade

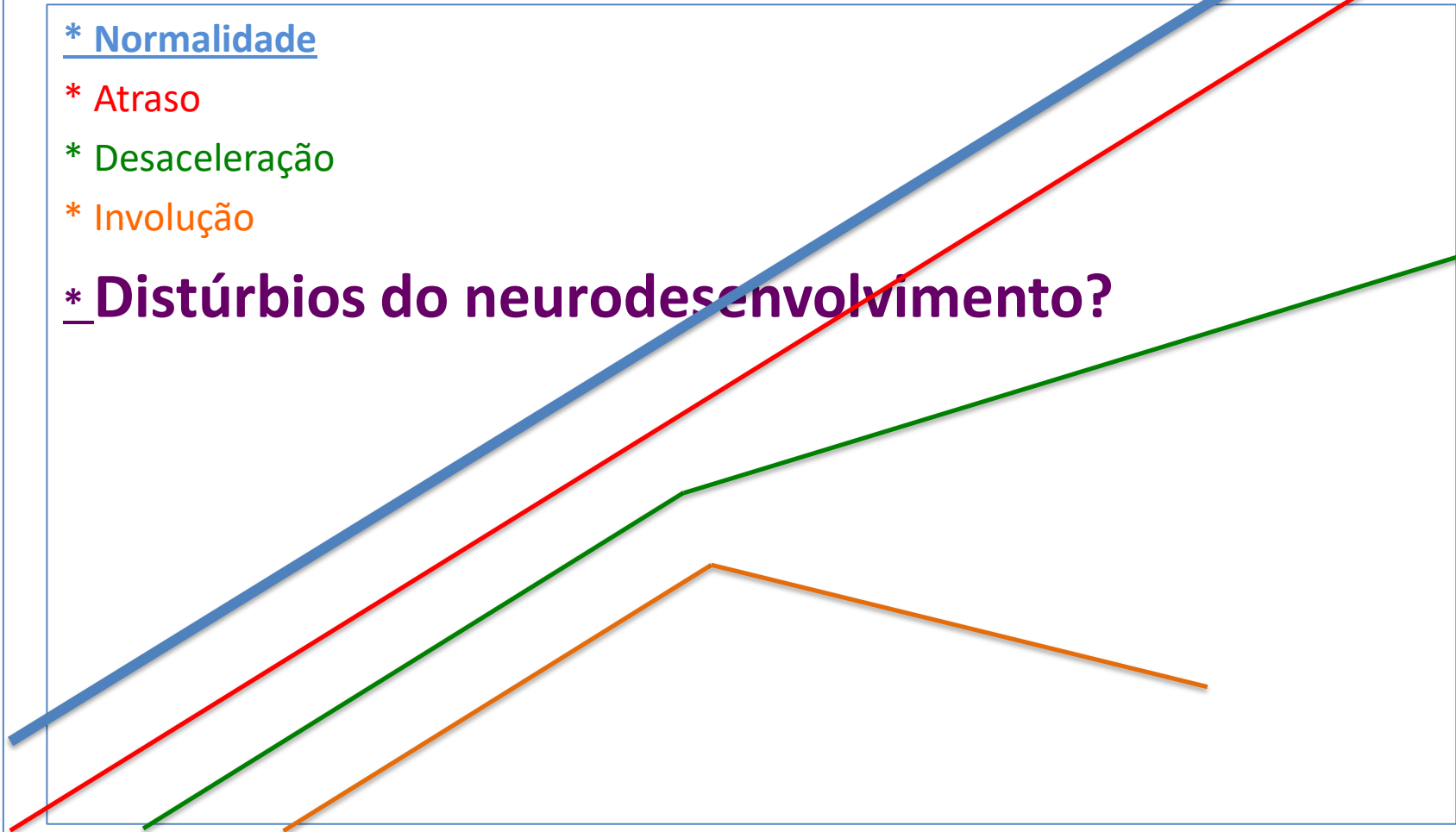
* Atraso

* Desaceleração

* Involução

*** Distúrbios do neurodesenvolvimento?**

IDADE CRONOLÓGICA



Transtorno do Espectro Autista



TEA – Transtorno do Espectro do Autismo

Distúrbio complexo do neurodesenvolvimento, com amplo espectro de manifestações clínicas, caracterizado por prejuízos na **interação social**, na **comunicação verbal e não verbal** e por apresentar **padrões restritos, repetitivos e estereotipados do comportamento, interesses e atividades**.

TEA – Transtorno do Espectro do Autismo



- Comunicação social - verbal e não verbal
- Movimentos/interesses restritos e repetitivos

Transtornos do Espectro do Autismo (TEA)

- TEA primários ou idiopáticos
- TEA secundários, sintomáticos ou sindrômicos

TEA tipo Secundário > > 10%

- Síndrome do X-frágil
- Esclerose Tuberosa
- Síndrome de Rett
- Síndrome de Angelman
- Síndrome de Prader-Willi
- Duplicação do 15q11-q13
- Neurofibromatose tipo I
- Síndrome de Down
- Deleção de 2q
- Deleção de 22q11.2 e 22q13.2
- Deleção de 13q
- Síndrome ARX
- Seqüência de Moebius
- Síndrome de Cohen
- Síndrome de Cole-Huges
- Síndrome de Cowden
- Síndrome da Cornélia de Lange
- Distrofia muscular de Duchenne
- Síndrome de Tourette
- Hipomelanose de Ito
- Transtornos Marfan-like
- Doenças mitocondriais
- Fenilcetonúria
- Síndrome da Smith-Lemli-Opitz
- Síndrome da Smith Magenis
- Síndrome de Sotos
- Distrofia miotônica de Steinert
- Síndrome de Timothy
- Síndrome de Turner
- Síndrome de Williams
- Síndrome 47, XXY
- Síndrome de Joubert
- Transtornos metabólicos (vários)
- E muitas outras...

Genes relacionados aos TEA estabelecidos e supostos. Brunoni, 2011

- FMR1
- neuroliginas 3 e 4 (NLGN)
- neurexina 1 (NRXN1)
- anquirina (HANK3)
- CNTNAP2
- protocaderina 10 (PCDH10)
- contactina 3 (CNTN3)
- MeCP2
- DIA 1
- PCDH10
- NHE9A2BP1
- UBE3A
- NHE6
- 5-HTT
- MET

TEA – Transtorno do Espectro do Autismo

➤ Identificação de fatores ambientais de risco

➤ Uso de substâncias durante a gestação:

- Thalidomida;
- Ácido Valpróico,
- álcool (diário);
- cigarro (diário);

➤ Infecção pré-natal:

- Citomegalovírus
- Herpes simples
- Rubéola
- Sarampo
- Sífilis
- Toxoplasmose

• Fatores Perinatais de risco:

- sangramento vaginal;
- prematuridade;
- baixo APGAR 5' (anóxia, hipóxia);



INTERAÇÃO SOCIAL

COMPORTAMENTO

COMUNICAÇÃO

Dificuldade em utilizar-se da comunicação verbal e não verbal: gestos, expressões faciais, linguagem corporal, ritmo e modulação na linguagem verbal

- atraso ou ausência da fala
- dificuldade para iniciar ou manter uma conversa
- uso estereotipado e repetitivo da linguagem; pedante
- dificuldade na compreensão, na contextualização
- alterações na prosódia
- dificuldades para metáforas
- dificuldades para figuras de linguagem
- tendência para a compreensão literal



COMUNICAÇÃO



INTERAÇÃO SOCIAL

Dificuldade em relacionar-se com os outros, incapacidade de compartilhar sentimentos, gostos e emoções e dificuldade na discriminação entre diferentes pessoas.



While watching an emotional scene from *Who's Afraid of Virginia Woolf*, normal adults focus their gaze (white crosses) on the actor's eyes, while those with autism focus (black crosses) on non-essential parts of the scene.

Rigidez e inflexibilidade em várias áreas do pensamento, linguagem e comportamento. Comportamentos obsessivos e ritualísticos, estereotipados; compreensão literal da linguagem, falta de aceitação das mudanças e dificuldades em processos criativos.



- preocupação insistente com um ou mais padrões estereotipados e restritos de interesse
- maneirismos estereotipados e repetitivos
- apego excessivo a rotinas
- preocupação persistente com partes de objetos

Perfil intelectual nos TEA

- deficiência intelectual estaria presente em 70% dos pacientes (Fombonne, 2005)
 - 29,3% deficiência leve/moderada
 - 38,5% deficiência grave/profunda
- segundo Baird (2006) 55% dos indivíduos com TEA apresentariam deficiência intelectual