



# Alterações de Desenvolvimento Neuropsicomotor

Camila Almeida Exposto Alves  
[camila.exposto@gmail.com](mailto:camila.exposto@gmail.com)

Outubro de 2014

# Desenvolvimento

Afecções perinatais

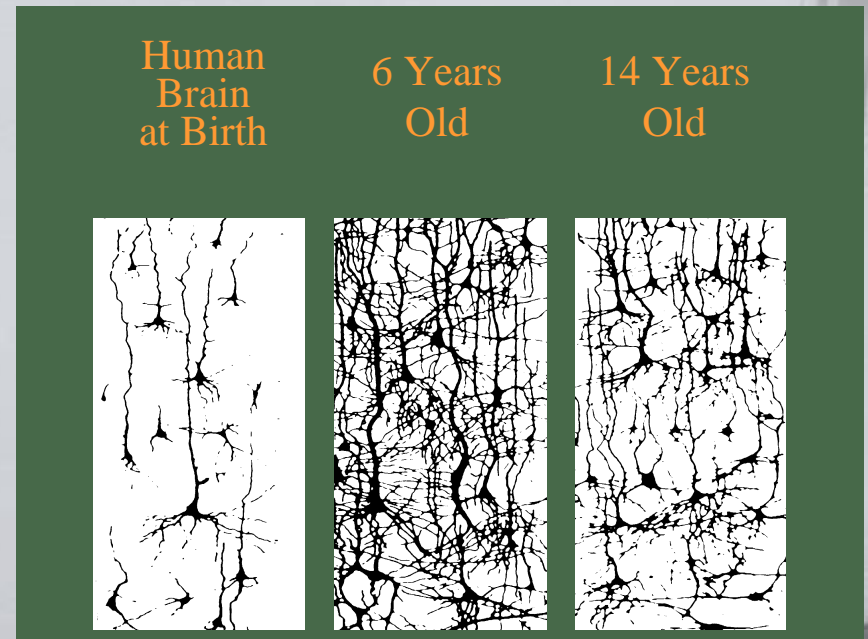
Erros inatos de metabolismo

Neurofacomatoses

Encefalopatias crônicas não-evolutivas

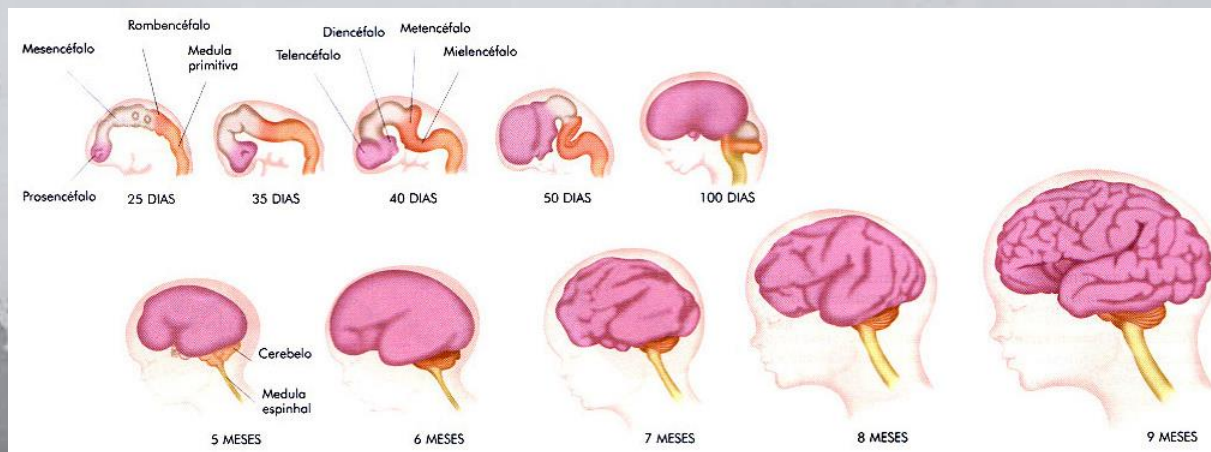
# Desenvolvimento

- “As transformações globais que, incluindo o crescimento (ponderal e estatural), a maturação e os aspectos psicológicos, conduzem a adaptações cada vez mais flexíveis”. (Degenszjan, 2002)



# Desenvolvimento cerebral

- Desenvolvimento extraordinário
- Complexo e contínuo
- Estrutura de CEM BILHÕES de neurônios
- Produção de 250.000 neurônios por minuto
- Quase todos presentes ao nascimento
- Guiado por fatores genéticos e ambientais
- Genoma: 80% participa da formação do cérebro, 50% exclusivamente para o cérebro



# Desenvolvimento cerebral

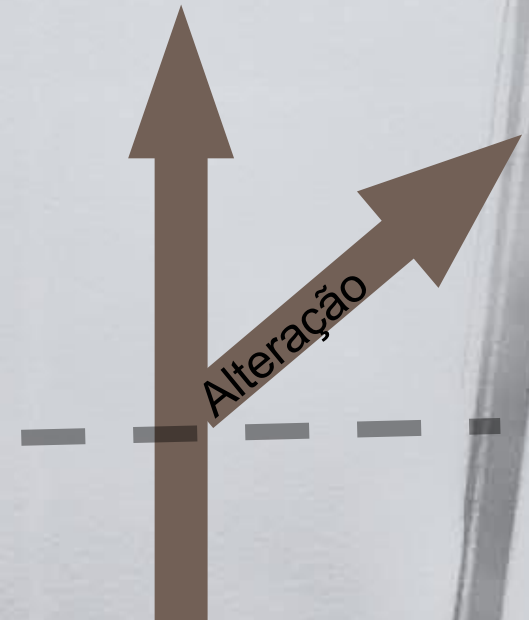
- Embriogênese
- Formação do SNC
  - Formação do tubo neural
    - Início 16o. dia
    - Tubo neural 21o. dia
    - Neuróporo anterior 26o. dia
    - Neuróporo posterior 28o. dia
  - Formação do encéfalo
    - Início 4a. Semana
    - Divisão encéfalo 7a. semana
- Períodos:
  - Formação do tubo neural
  - Proliferação neuronal
  - Migração neuronal
  - Diferenciação neuronal

# Definição

- Grupo de distúrbios crônicos, clinicamente distintos, que compartilham alteração quantitativa e/ou qualitativa em um ou mais aspectos do desenvolvimento, quando comparado a normas pré-estabelecidas.
- Prevalência desconhecida (entre 5 a 10% da população infantil)

Guo et al; 2011. DOI:10.1155/2011/318616

# DESENVOLVIMENTO NORMAL



Desenvolvimento físico, sensorial, motor, social, de linguagem e cognitivo

# Considerações

- “Qual é o ponto de entrada para ADNPM? Qual é o ponto de saída? Por que os domínios de desenvolvimento são artificialmente segregados em quatro ou cinco, onde na realidade cada domínio afeta o outro de uma forma recíproca ou mesmo multidirecional?”

Wong VCN, 2011. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.03986.x

## ■ ADNPM

- Microarray: 7,8% (Classe III)
- Cariótipo: 4% (classe II e III)
- Hibridização fluorescente in situ (FISH): 3,5% (Classe I, II, e III)
- X-Frágil + Anamnese: 42%

Michelson et al; 2011. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182345896



# Manifestações clínicas associadas

- Déficit pômdero-estatural
- Epilepsia
- Deficiência auditiva
- Odor anormal da urina
- Alterações de movimentação ocular, fundo de olho, distúrbios visuais
- Vômitos
- Anormalidades em pele ou cabelo
- Hepatoesplenomegalia
- Alteração em deglutição e mastigação prejudicada
- Acidose metabólica
- Hiperamonemia
- Anormalidades em EEG
- Alterações ósseas

# Sinais fenotípicos associados

- Micro/macrocefalia
- Craniostenose
- Hipertelorismo
- Coloboma de íris
- Epicanto interno
- Orelhas em abano
- Implantação baixa
- Lábio superior fino
- Palato em ogiva
- Fenda lábio-palatina
- Poli/sindactilia
- Aracnodactilia
- Hálux hipertrófico
- Hirsutismo
- Epi/Hipospádia



# Fatores de risco ambientais

- **Nível socioeconômico baixo**
- **Ausência do pai**
- **Depressão materna**
- **Baixa escolaridade dos pais**
- **Outros**

Willrich A, Azevedo CCF, Fernandes JO. Desenvolvimento motor na infância: influência dos fatores de risco e programas de intervenção. Rev Neurocienc 2009; 17(1):51-56

TABLE 2: Etiology distribution in the whole cohort of NDDs.

Etiology categories	Disease types	Case number	Proportion	Concrete disease (case number)
Genetic diseases	50	102	35.8%	Detailed information in Table 3
Psychobehaviour	3	23	8.1%	Autism (21, including 5 cases of Rett syndrome); ADHD (2)
Acquired brain injuries	2	7	2.4%	Kernicterus (4); HIE (3)
Other etiology	2	15	5.3%	Cerebral palsy (7), Epilepsy (8)
Unknown	1 (NDDs)	138	48.4%	No concrete etiologies were identified at the current stage
In total	58	285	100%	—

TABLE 3: Etiology distribution in the patients with genetic diseases in Table 2.

Etiology categories	Disease types	Case number	Proportion	Concrete diseases (case number)
IEMs	27	66	64.7%	Detailed information in Table 4
Congenital dysmorphic diseases	14	22	21.6%	Detailed information in Table 5
Chromosomal aberrations	4	6	5.9%	Detailed information in Section 3.5
Endocrine disorders	3	4	3.9%	Hypoparathyroidism (1), Pseudohypoparathyroidism (1), Congenital hypothyroidism (2)
Others	2	4	3.9%	Congenital muscular dystrophy (3), Progressive muscular dystrophy (1)
In total	50	102	100%	—

## Principais Etiologias

Modificado de Guo et al; 2011. doi:10.1155/2011/318616

# Deficiência intelectual e EIM

- 89 erros inatos associados com potencial de tratamento modificador
- 60% diagnosticáveis por exames de triagem
- Sintomas associados
  - Epilepsia
  - Distúrbios de movimento (Espasticidade, discinesias, ataxia)
  - Distúrbio de comportamento/ psiquiátrico
  - Demência
  - Distonias
  - Surdez neurosensorial
  - Hipotonia/Miopatia
  - Alterações em neuroimagem
  - Neuropatias
  - Alterações de movimentação ocular
  - Amaurose
- Distúrbios de síntese e transporte de creatina: única manifestação prévia ao desenvolvimento do fenótipo completo
- Manifestações não –neurológicas em 64%
- [www.treatable-id.org](http://www.treatable-id.org)

van Karnebeek et al. / Molecular Genetics and Metabolism 111 (2014) 428–438.

# Deficiência Intelectual e EIM

## ■ Novas doenças associadas

- Defeitos em esfingofosfolídeos
- Distúrbios de transporte subcelular, desordens de citoesqueleto (tubulina)

## ■ Em ensaios clínicos

- Terapia Gênica
- Chaperonas
- Tratamento para mutações missense ou nonsense



Desenvolvimento

# **Afecções perinatais**

Erros inatos de metabolismo

Neurofacomatoses

Encefalopatias crônicas não-evolutivas

# RN de risco



“Aquele que por condições patológicas materna ou da própria criança está em risco de morte ou de sobrevivência com sequela, devendo permanecer no berçário sob rigoroso controle de enfermagem e de médicos especializados, num local com aparelhagem apropriada para os cuidados necessários.”



# Gestação de alto risco



- Maternidade e infância: fundamentais para a qualidade da saúde em todas as outras fases da vida
- Preparar as mulheres para a maternidade
- Importância do pré-natal
- Risco materno
- Risco fetal

# Gestação de alto risco

## Fatores maternos

- Tabagismo
- Uso de drogas ilícitas
- Diabetes
- Hipertensão
- Hipotireoidismo
- Infecções
- Fator Rh negativo

# Gestação de alto risco

## Fatores fetais

- Rotura prematura de membranas
- Polidrâmnio
- Oligoâmnio
- Apresentação pélvica
- Descolamento prematuro de placenta e placenta prévia
- Macrossomia fetal
- Pós- datismo
- HPIV, aspiração meconial, hipoglicemia

# Prematuridade e Baixo Peso ao Nascer

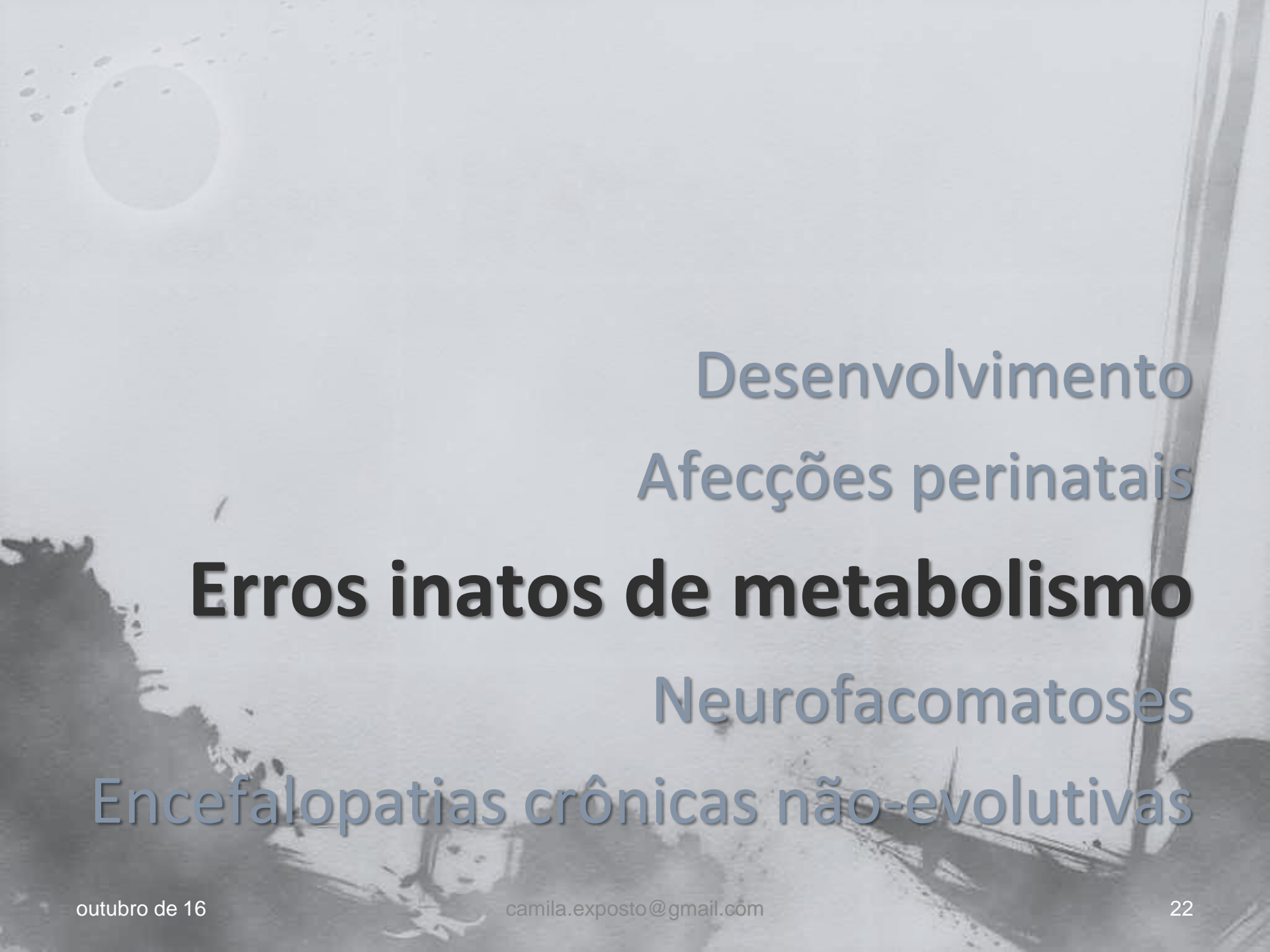
- Idade gestacional < 37 semanas ou peso ao nascimento < 2.500 g: maior chance de morbimortalidade - disfunção neurológica moderada ou grave em 16 a 20%
- Fatores de risco para disfunção neurológica em idade pré-escolar
  - Duração prolongada em ventilação mecânica
  - Hemorragia intraventricular graus III e IV
  - Retinopatia
  - Baixo escore Apgar
  - Convulsões perinatais

Vieira ME, Linhares MB. Developmental outcomes and quality of life in children born preterm at preschool- and school-age. J Pediatr (Rio J). 2011;87(4):281-91.

# Prematuridade e Baixo Peso ao Nascer

- Fator de risco psicossocial: baixo nível educacional da mãe
- Fatores de proteção
  - Maior idade gestacional
  - Ganho de peso corporal
  - Aumento do perímetro cefálico entre o nascimento e a alta
- Fatores de risco para disfunção neurológica em idade escolar
  - Duração prolongada da ventilação mecânica no período neonatal
  - Hemorragia intraventricular graus III e IV, Leucomalácia periventricular
  - Idade materna próxima de 40 anos na época do parto

Vieira ME, Linhares MB. Developmental outcomes and quality of life in children born preterm at preschool- and school-age. J Pediatr (Rio J). 2011;87(4):281-91.



Desenvolvimento  
Afecções perinatais  
**Erros inatos de metabolismo**

Neurofacomatoses  
Encefalopatias crônicas não-evolutivas

# Definição

- Grupo de doenças geneticamente determinadas decorrente de alteração na informação contida no DNA que determinará alteração do metabolismo
  - Variabilidade fenotípica
  - Heterogeneidade genética
- Diament e Kok, 2002: 400
- El Husny, 2006: 500
- Ana Maria Martins, 2010: 550

# Características Gerais

- Geneticamente determinadas
- Distúrbio bioquímico permanente
- Incidência rara
- Resulta em complexos orgânicos específicos
- Efeito difuso e desigual sobre o SNC



# No SNC

- Reversibilidade das lesões
- Alterações estruturais de SNC
- Manifestações crônicas
  - Deficiência intelectual
  - Epilepsia
  - Neuropatias
- Manifestações agudas
  - Alteração de consciência
  - Coma
- Manifestações psiquiátricas
  - Autismo
  - Hiperatividade



# Triagem neonatal

## ■ Doenças mais triadas no mundo

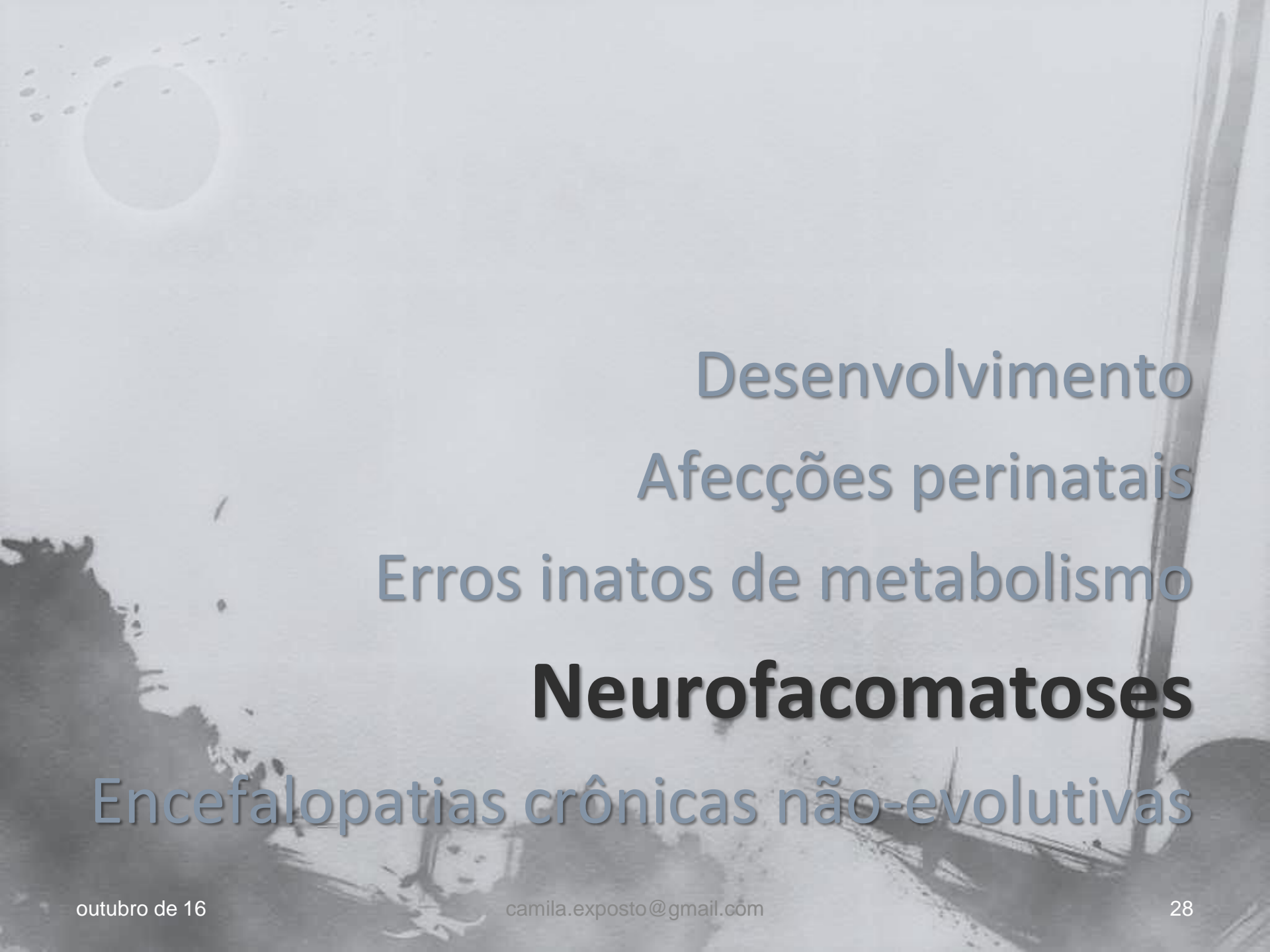
- Fenilcetonúria
- Hipotireoidismo congênito
- Anemia falciforme
- Hemoglobinopatias
- Fibrose cística
- Galactosemia
- Deficiência de biotinidase
- Doença do Xarope de Bordo
- Hiperplasia adrenal congênita
- MCAD
- Tirosinemia

■ <http://www.isns-neoscreening.org>

# Triagem neonatal



- Brasil, 1976: fenilcetonúria
- 2000: 33 a 50% dos recém nascidos não realizaram o exame
- A maioria dos pediatras não sabe como proceder com o resultado positivo
- ACT sheets: <http://genes-r-us.uthsca.edu>

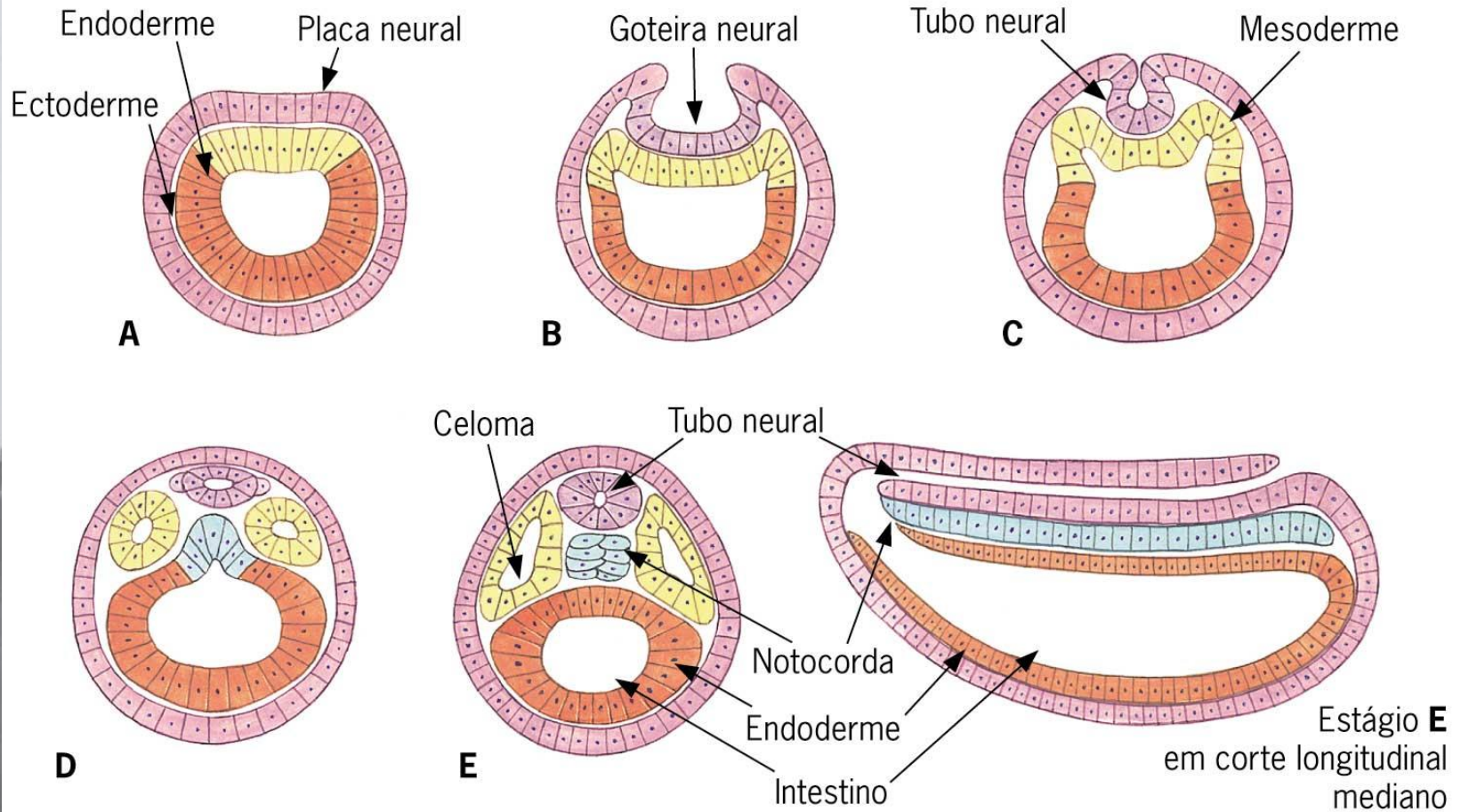


Desenvolvimento  
Afecções perinatais  
Erros inatos de metabolismo

# **Neurofacomatoses**

Encefalopatias crônicas não-evolutivas

# Formação do tubo neural



### Grupo 1

Melanose Neurocutânea

Incontinentia Pigmenti

Idiotia Xerodérmica

Hipomelanose De Ito

Chediak-Higashi

Epidermólise Bolhosa

Angiomatose Meningocortical

### Grupo 2

Neurofibromatose

Esclerose Tuberosa

Ataxia-Teleangiectasia

Nevo Sebáceo Linear

Gorlin-Goltz

Lipomatose De Fishman

### Grupo 3

Sturge-Weber

Klippel-Trénaunay

Bannayan-Riley-Ruvalcaba

Ullman

Albright

Rendu-Osler-Weber

Mafucci

Lipomatose Circunscrita

Síndrome De Cross

Wiburn-Mason

Cardiofasciocutaneous

Cobb

Brégeat

### Grupo 4

Peutz-Jeghers-Toraine

### Grupo 5

Formas Combinadas

### Grupo 6

Von Hippel-Lindau

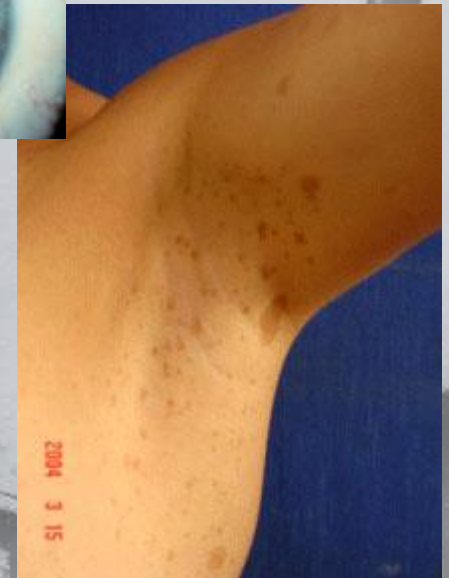
Lhermitte-Duclos-Cownden

# Neurofibromatose Tipo 1

- Segunda afecção genética mais comum
- 17q11.2
- Atraso de fala
- Distúrbio de aprendizagem (45-70%)
- Puberdade Precoce
- Macroglossia

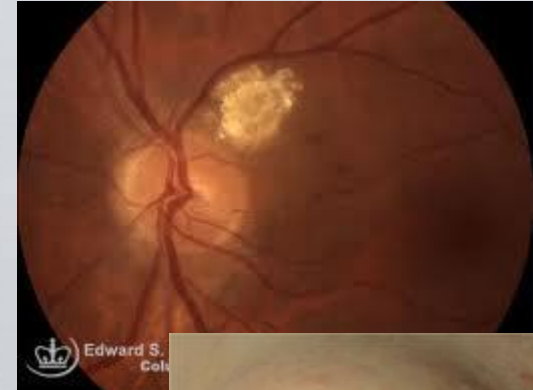


Figura 2. Mancha café-con-leche y nódulos cutáneos.  
Figure 2. Café au lait spot and skin nodules.



# Esclerose Tuberosa (Bourneville)

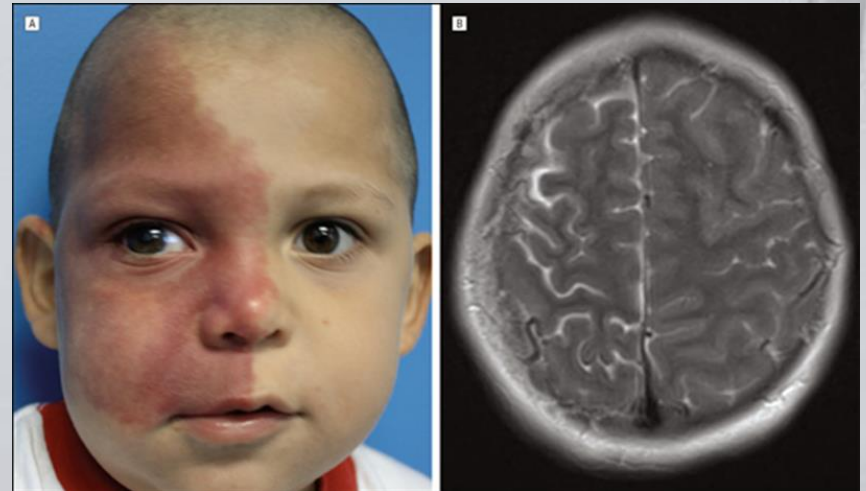
- Máculas hipocrômicas
- 9q33 e 16p13
- Epilepsia em 80 a 90% dos casos
- Síndrome de West
- DM, distúrbios psiquiátricos
- Rins, coração, olhos, pulmões, dentes
- Everolimo!

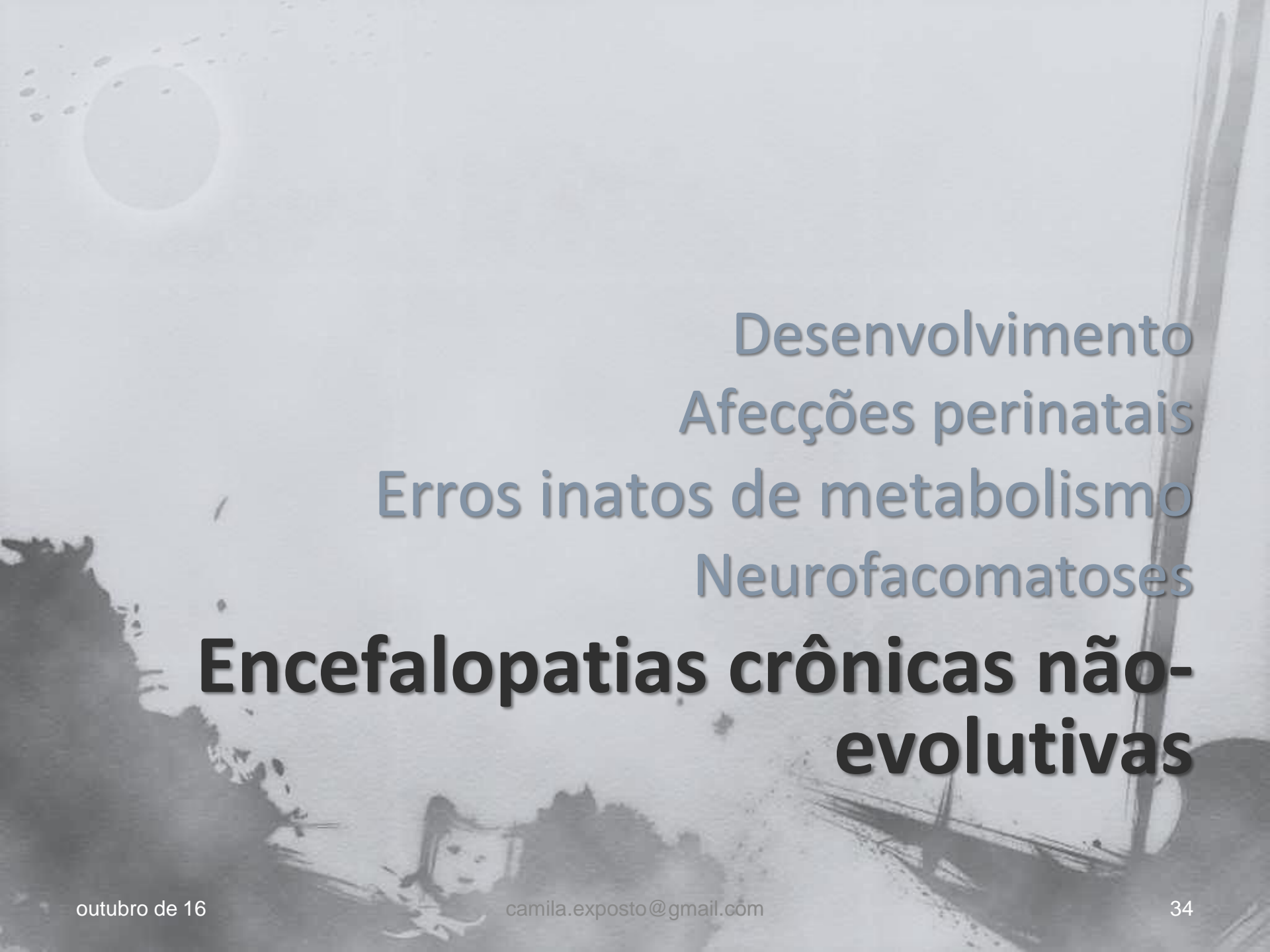




# Angiomatose Encefalotrigeminada de Sturge-Weber

- Angioma facial + calcificações corticais + crises epilépticas
- Herança?
- Glaucoma, Heterocromia de íris, Coloboma





Desenvolvimento  
Afecções perinatais  
Erros inatos de metabolismo  
Neurofacomatoses

# **Encefalopatias crônicas não- evolutivas**

# Histórico e definição

- 1843, W. J. Little: primeiros relatos sobre rigidez muscular.
- Atualmente, PC é um termo amplo, que abriga um grupo não- progressivo, mas geralmente mutável, de síndromes predominantemente motoras secundárias à lesão ou anomalias do cérebro, que aconteceram nos estágios precoces do seu desenvolvimento.

# Prevalência

- Formas moderadas e severas: 1,5 a 2,5 por 1000 nascidos vivos.
- Todas as formas: 7 por 1000 nascidos vivos.
- RNPT/ MBP a presença de PC é 25 a 31 vezes maior do que em RNT.

# Fatores Etiológicos

## ■ Pré-natais:

- Doenças maternas: anemia da gestante, hemorragia durante a gravidez, eclâmpsia, hipertensão materna, gestante idosa
- Fatores do feto: descolamento prematuro de placenta, mau posicionamento do cordão umbelical.
- Infecções congênitas: Toxoplasmose, CMV, rubéola, herpes, sífilis, AIDS, listeriose.
- Fatores metabólicos: DM, subnutrição, toxemia.
- Teratógenos: misoprostol, talidomida.
- Intoxicações: fumo, álcool, drogas.
- Radiações
- Traumatismos: direto no abdome, queda sentada

# Fatores Etiológicos

## ■ Perinatais:

- Asfixia perinatal: decorrente de fatores hipóxico-isquêmicos durante o trabalho de parto.
- Toco-traumatismo.
- Hiperbilirrubinemia.



# Fatores Etiológicos

- Pós-natais:
  - Desnutrição
  - Infecção do SNC
  - Encefalopatias desmielinizantes pós-infecciosas ou pós-vacinais
  - TCEs graves
  - Processos vasculares
  - PCR



# Classificação

- Baseada em aspectos anatômicos e clínicos
  - Espásticas ou piramidais
    - Forma hemiplégica
    - Forma diplégica
    - Forma tetraplégica
  - Coreoatetósicas ou extrapiramidais
  - Atáxicas
    - Ataxia diplégica
    - Ataxia cerebelar pura
    - Sd. do Desequilíbrio de Hagberg
  - Mistas



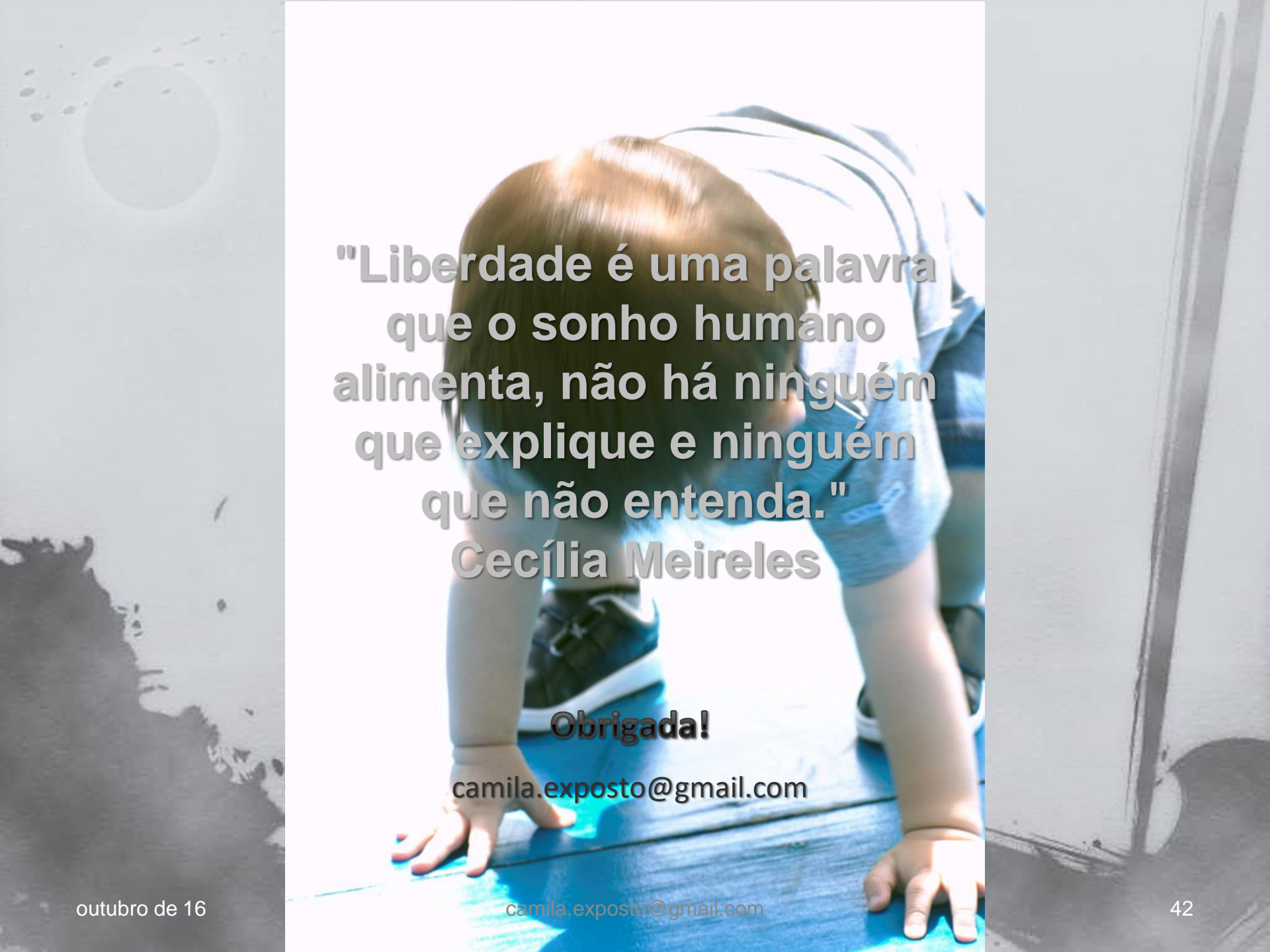
Diagnóstico precoce



Estimulação adequada



Melhor evolução



**"Liberdade é uma palavra  
que o sonho humano  
alimenta, não há ninguém  
que explique e ninguém  
que não entenda."  
Cecília Meireles**

**Obrigada!**

[camila.exposto@gmail.com](mailto:camila.exposto@gmail.com)