



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS  
PROGRAMA DE MESTRADO EM GENÉTICA

VINICIUS MONTENEGRO TORRES

---

Revisão sistemática: O papel das mutações e polimorfismos genéticos na  
etiologia da Paralisia Cerebral

---

Dissertação de Mestrado

Goiânia  
2014

VINICIUS MONTENEGRO TORRES

---

Revisão sistemática: O papel das mutações e polimorfismos genéticos na etiologia da Paralisia Cerebral

---

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Genética da Pontifícia Universidade Católica de Goiás como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Genética.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Vera Aparecida Saddi

Goiânia  
2014

Dedico este trabalho...

*A todos os meus familiares, em especial para minha esposa Livia Fleury Motta Torres e minhas filhas Giovana Fleury Motta Torres e Bianca Fleury Motta Torres, pelo apoio e amor constante, que me deram forças para continuar nos momentos difíceis.*

## Agradecimentos

---

Agradeço a Deus por todas as graças recebidas na minha vida: minha família, meus amigos e pela força que me faz prosseguir nos momentos difíceis.

Agradeço aos meus pais, pelo amor e educação que me deram, crucial para o meu desenvolvimento profissional. Obrigado ao meu pai, que do lugar onde esteja, continue me amando e apoiando do seu jeito peculiar e próprio. Agradeço à minha mãe, por ter me gerado, amado e criado com todo o seu amor e esforço.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Vera Aparecida Saddi por ter me orientado, como também pelo seu exemplo de cultura, simplicidade, paciência, amizade e solidariedade, que você continue sendo esta pessoa maravilhosa.

À todos os meus amigos e colegas de trabalho, pela apoio e cumplicidade mostrados neste período de estudo.

Aos funcionários e professores do Programa de Mestrado em Genética, por todo o suporte e ajuda prestada durante o curso.

À PUC-GO pela estrutura e condições propiciadas para o desenvolvimento desta dissertação.

T693r Torres, Vinicius Montenegro

Revisão sistemática: o papel das mutações e polimorfismos genéticos na etiologia da paralisia cerebral / Vinicius Montenegro Torres. – Goiânia, 2014.

68 f.: il.; 30 cm

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Programa de Pós Graduação Stricto Sensu em Genética, 2014.

“Orientador: Profª Drª. Vera Aparecida Saddi”

1. Paralisia cerebral. 2. Polimorfismo (genética). 3. Acidente cerebral nas crianças. I. Saddi, Vera Aparecida (orient.). II. Pontifícia Universidade Católica de Goiás. III. Título.

CDU: 616.831-009.11 (043)



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA

Av. Universitária, 1069 • Setor Universitário  
Caixa Postal 86 • CEP 74605-010  
Goiânia • Goiás • Brasil  
Fone: (62) 3946.1070 • Fax: (62) 3946.1070  
www.pucgoias.edu.br • prope@pucgoias.edu.br

**ATA COMPLEMENTAR Nº 84/2014**

**MESTRADO EM GENÉTICA DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS**  
**DISCENTE: VINICIUS MONTENEGRO TORRES**  
DEFENDIDA EM 13 DE MARÇO DE 2014 E aprovado COM CONCEITO.....A.....

**BANCA EXAMINADORA**

*Vera Aparecida Saddi*

.....  
Profa. Dra. Vera Aparecida Saddi  
(presidente-orientador)

*Daniela de Melo e Silva*

.....  
Profa. Dra. Daniela de Melo e Silva / PUC Goiás  
(membro interno)

*Nádia Aparecida Bérnago*

.....  
Profa. Dra. Nádia Aparecida Bérnago / UFG  
(membro externo)

## Lista de figuras e tabelas

---

Figura 1. Fluxograma da pesquisa de artigos científicos nas bases de dados disponíveis.....	pg.7
Figura 2. Cariótipo de banda G do cromossomo 15 e ideograma do paciente com tiques e coreia (Modificado de JANKOVIC e DENG, 2007).....	pg.17
Figura 3. Heredograma de três famílias com PC familiar associada a mutações em genes do complexo AP4 (Fonte: JAMRA et al, 2011).....	pg.25
Figura 4. Heredograma e análise de segregação familiar em judeus marroquinos com PC familiar (LERER et al, 2005).....	pg.29
Quadro 1. Classificação da PC.....	pg. 2
Quadro 2. Mutações cromossômicas numéricas e estruturais associadas à PC, regiões envolvidas, tipo de mutação e genes prováveis.....	pg. 10
Quadro 3. Mutações gênicas associadas à PC, regiões envolvidas, caráter da mutação e genes prováveis.....	pg.19
Quadro 4. Achados clínicos em pacientes que apresentam mutações em subunidades distintas do complexo AP4 (Modificado de JAMRA et al,2011).....	pg.23
Quadro 5. Mutações associadas aos padrões de metilação e PC, regiões envolvidas e genes prováveis.....	pg.27
Quadro 6. Mutações associadas à PC cujos genes envolvidos não estão completamente estabelecidos.....	pg.32
Quadro 7. Mutações associadas a alterações morfológicas específicas do SNC e PC, regiões envolvidas e genes prováveis.....	pg.35
Quadro 8. Síndromes genéticas complexas associadas à agenesia de corpo caloso (Modificado de SCHELL-APACIK et al, 2008).....	pg.36
Quadro 9. Associação entre os AVC e PC.....	pg.39
Quadro 10. Estudos que analisaram as associações diretas entre a PC e as trombofilias hereditárias (autor, ano, país, tipo de estudo e genes analisados).....	pg.43

Quadro 11. Estudos caso-controle que investigaram possíveis associações entre trombofilias hereditárias e AVC-IA perinatais em diferentes populações (Modificado de ZADRO e COEN HERAK, 2012).....	pg.46
Quadro 12. Estudos caso-controle que investigaram possíveis associações entre trombofilias hereditárias e AVC-IA na infância em diferentes populações (Modificado de ZADRO e COEN HERAK, 2012).....	pg.49
Quadro 13. Estudos caso-controle que investigaram possíveis associações entre trombofilias hereditárias e TVC na infância em diferentes populações (Modificado de ZADRO e COEN HERAK, 2012).....	pg.50
Quadro 14. Estudos que analisaram as possíveis associações entre o AVC hemorrágico e as trombofilias hereditarias (autor, ano, país, tipo de estudo e genes analisados).....	pg.52
Quadro 15. Estudos que analisaram as possíveis associações entre os polimorfismos da apolipoproteína E e a PC (autor, ano, país, tipo de estudo e genes analisados).....	pg.54
Quadro 16: Integração dos resultados dos estudos caso-controle e metanálises sobre as possíveis associações entre trombofilias hereditárias e AVC –IA perinatal.....	pg.59
Quadro 17: Integração dos resultados dos estudos caso-controle e metanálises sobre as possíveis associações entre trombofilias hereditárias e AVC –IA da infância.....	pg.62
Quadro 18: Integração dos resultados dos estudos caso-controle e metanálises sobre as possíveis associações entre trombofilias hereditárias e TVC pediátrica.....	pg.64



## Lista de abreviaturas

---

*14-3-3ε*: Do inglês: Tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, epsilon isoform

ACC: Agenesia de corpo caloso

*AHII*: Sítio 1 de ajuda de integração de Abelson gene

AMPA: ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico

AP: Complexo de proteínas adaptadoras

APOE: Apolipoproteína E

AS: Síndrome de Angelmann

ATIII: Antitrombina ou antitrombina III

AVC: Acidentes vasculares cerebrais

AVC-IA: AVC isquêmicos arteriais

BPES: Síndrome de blefarofimose-ptose-epicanto invertido

*CC2D2A*: Do inglês: Coiled-coil and C2 domain-containing protein 2A gene

*CEP290*: Do inglês: Centrosomal protein of 290 kDa gene

CRK: Do inglês: V-CRK avian sarcoma virus CT10 oncogene homolog

CTNND2: Gene da  $\delta$ -catenina humana 2

*CYLN2*: Do inglês: Cytoplasmic linker-2 gene

DNPM: Desenvolvimento neuropsicomotor

*DYRK1A*: Do inglês: Dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 1A

*ELN*: gene da elastina

FISH: Hibridização fluorescente *in situ*

*FOXL2*: Do inglês: Forkhead box L2 gene

FRDA: Proteína frataxina

fVL: Fator V de Leiden

GABA: Ácido gama-aminobutírico

GAD67: L-glutamato descarboxilase isoforma 67 KDa

GCDH: Glutaril Co-A desidrogenase

*GTFE1*: Do inglês: General transcription factor II-I gene

hTERT: Transcriptase reversa da telomerase.

IL: Interleucina

JSRD: Síndrome de Joubert e desordens associadas

*KANK1/ANKRD15*: Gene da proteína com domínio de repetição de anquirina 15

*LICAM*: Gene da molécula de adesão celular L1

LDL: Lipoproteína de baixa densidade

LETM1: Do inglês: Leucine zipper/ef-hand-containing transmembrane protein 1

MCAD: Desidrogenase de Acil-coA de cadeia média

MG – HIV: Hemorragia da matriz germinal – hemorragia intra-ventricular

MHBD: 2-metil-3 hidroxibutiril- CoA desidrogenase

MTHFR: Metileno tetrahidrofolato redutase

*MSX1*: Do inglês: Muscle segment homeobox 1

MTS: Sinal do dente molar

*MX1*: Do inglês: Myxovírus resistance 1 gene

*NHPS1*: Gene da síndrome nefrótica congênita congênita

PAI-1: Ativador de plasminogênio 1

*PAX5*: Do inglês: Paired box protein Pax-5 gene

PC: Paralisia Cerebral

PCR: Reação em cadeia da polimerase

PDH: Piruvato desidrogenase

PPA: Proteína precursora do amiloide da Doença de Alzheimer

PROC: Proteína C

PROS1: Gene da proteína S

PT: Protrombina

RFC-1: Carreador de folato reduzido 1

RNM: Ressonância nuclear magnética

*RPGRIP1L*: Do inglês: RPGRIP1-like gene

SD: Síndrome de Down

SMD: Síndrome de Miller-Dieker

*SEMAF*: Gene da semaforina F humana

SNC: Sistema Nervoso Central

SNP: Polimorfismo de nucleotídeo único

*SPPL2A*: Do inglês: Signal peptide peptidase-like-2A gene

*SNRPN*: Do inglês: Small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N gene

TC: Tomografia computadorizada

TE: Tromboembolismos

*TMEM216*: Do inglês: Transmembrane protein 216 gene

TVC: Trombose sinovenosa cerebral

UBE3A: Ubiquitina proteína ligase 3A

WHS: Síndrome de Wolf-Hirschhorn

*WHSC1*: Do inglês: Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1 gene

## Resumo

---

A Paralisia Cerebral é a desordem motora mais comum na infância. Sua prevalência no Brasil é estimada em cerca de 30.000 a 40.000 novos casos por ano. O avanço nos métodos de diagnóstico nos últimos anos mudou o perfil etiológico da PC, sendo as causas genéticas consideradas como uma etiologia importante. O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão bibliográfica sobre os últimos avanços no conhecimento das alterações genéticas associadas ao aparecimento da PC. Os termos acidentes vasculares cerebrais pediátricos, citocinas, fatores da coagulação, mutações genéticas, Paralisia Cerebral e polimorfismos genéticos foram pesquisados nas bases de dados eletrônicas para a busca de publicações sobre o assunto (Medline, PubMed, Scielo, OVID, Web of Science, Elsevier Science Direct e Periódicos CAPES). Pesquisas diretas nos acervos das bibliotecas da PUC-Goiás e Universidade Federal de Goiás também foram realizadas. As pesquisas nas bases de dados identificaram 1.731 artigos com potencial de inclusão no estudo e, após a leitura dos resumos, foram selecionados 164 artigos para inclusão. As datas das publicações foram limitadas de 1993 a 2013. Os idiomas aceitos para leitura foram Português, Inglês, Francês e Espanhol. Um grande número de mutações cromossômicas numéricas e estruturais, que afetam diferentes vias metabólicas, foi associado aos sinais e sintomas da PC. Nos estudos revisados foi observado o envolvimento de mutações em genes localizados em diferentes cromossomos e com padrões de herança distintos, o que evidencia a complexidade da etiologia da PC. As mutações no complexo AP4 (Complexo de proteínas adaptadoras 4), que participa no transporte de transmembranas de vesículas dos receptores de glutamato, indicam a existência de uma síndrome do complexo AP4, com sintomas característicos, representando uma das poucas mutações com fisiopatologia parcialmente elucidada na PC. Estudos correlacionando a PC com mutações em genes envolvidos no metabolismo do glutamato, também foram revisados, o que evidencia a importância deste neurotransmissor na PC. No período avaliado, mutações em genes que codificam fatores relacionados à cascata de coagulação, levando às trombofilias hereditárias, foram os mais amplamente estudados, porém, o papel dessas mutações na PC parece ser discreto e secundário. A PC é uma manifestação multifatorial e complexa e diferentes mecanismos celulares devem estar envolvidos no seu aparecimento, refletindo vários tipos de mutações envolvidas na sua etiologia. Estudos multicêntricos, com

maior número de indivíduos avaliados, são necessários para que o papel das alterações genéticas seja melhor elucidado na fisiopatologia da PC.

Palavras Chaves: Acidentes vasculares cerebrais pediátricos, citocinas, fatores da coagulação, mutações genéticas, Paralisia Cerebral e polimorfismos genéticos.

## Abstract

---

Cerebral Palsy is the most common motor disorder in childhood. Its prevalence in Brazil is estimated at around 30,000 to 40,000 new cases a year. The advancement in diagnostic methods in recent years has changed the profile of the PC and etiological genetic causes are considered to be an important etiology. The objective of the present study was to conduct a literature review on the latest advances in the knowledge of the genetic changes associated with the etiology of the PC. The terms Cerebral Palsy, coagulation factors, cytokines, genetic mutations, genetic polymorphisms and pediatric stroke were searched in electronic databases in order to select important publications on the subject (Medline, Scielo, PubMed, OVID, Web of Science, Elsevier Science Direct and CAPES Journals). Direct searches in the collections of the libraries of the PUC-Goiás and Federal University of Goiás also were held. Searches in databases identified 1,731 articles with potential for inclusion in the study and, after reading the summaries, 164 articles were selected for inclusion. The dates of the publications were limited from 1993 to 2013. The languages accepted for reading were Portuguese, English, French and Spanish. A large number of numeric and structural chromosomal mutations, affecting different metabolic pathways, was associated with the signs and symptoms of PC. In the studies reviewed, mutations in several genes with different functions, located on several chromosomes and with different inheritance patterns were described, highlighting the complexity of the etiology of PC. Mutations in complex AP4 (adaptor protein Complex 4), which participates in the transmembrane transport of glutamate receptor vesicles, suggest the existence of a complex AP4 syndrome, with characteristic symptoms, representing one of the few mutations with pathophysiology partially elucidated on PC. Studies correlating the PC with mutations in genes involved in the glutamate metabolism were also reviewed, which emphasizes the importance of this neurotransmitter in the PC. In the evaluated period, mutations in genes encoding factors related to the coagulation cascade, leading to hereditary thrombophilia, were the most widely studied, however, the role of these mutations on PC seems to be discreet. PC is a multifactorial and complex manifestation and different cellular mechanisms must be involved in its occurrence, reflecting various types of mutations involved in its etiology. Multicenter studies, with the largest number of individuals evaluated, are necessary in order to elucidate the complex role of genetic changes in the pathophysiology of PC.

Key words: Cerebral Palsy, coagulation factors, cytokines, genetic mutations, genetic polymorphisms and pediatric stroke.

## Sumário

---

1) Introdução.....	pg. 1
2) Objetivos.....	pg.5
a. Objetivo geral.....	pg.5
b. Objetivos específicos.....	pg.5
3) Metodologia.....	pg.6
4) Paralisia Cerebral e mutações.....	pg.9
a. PC e mutações cromossômicas numéricas e estruturais.....	pg.9
1.Trissomia do cromossomo 13 (Síndrome de Patau).....	pg.9
2.Trissomia do cromossomo 18 (Síndrome de Edwards).....	pg.11
3.Trissomia do cromossomo 21 (Síndrome de Down).....	pg.12
4.Outras trissomias completas.....	pg.13
5.Monossomia parcial do braço curto do cromossomo 4 (Síndrome de Wolf-Hirschhorn).....	pg.13
6.Monossomia parcial do braço curto do cromossomo 5 (Síndrome do miado do gato) .....	pg.14
7.Monossomia parcial do braço curto do cromossomo 17 (Síndrome de Miller-Dieker e Lisencefalia clássica ou tipo um).....	pg.15
8.Trissomia parcial em mosaico do cromossomo 1.....	pg.15
9.Trissomia parcial do braço curto do cromossomo 7.....	pg.16
10.    Inversão do cromossomo 15.....	pg.16
b. PC e mutações gênicas em vias metabólicas específicas.....	pg.18
1.Desidrogenase de Acil-coA de cadeia média.....	pg.18
2.Complexo piruvato desidrogenase.....	pg.20
3.Hidroxibutiril CoA desidrogenase.....	pg.20
4.Glutaril CoA desidrogenase.....	pg.21
5.Metabolismo do glutamato/GABA.....	pg.21
6.Complexo de proteínas adaptadoras AP-4/Receptores de glutamato.....	pg.22
c. PC e mutações relacionadas aos padrões de metilação.....	pg.27



1.Síndrome de Angelman e Prader-Willi.....	pg.27
2.KANK1/ANKRD15.....	pg.28
d. PC e mutações nas quais os genes envolvidos não estão completamente elucidados.....	pg.31
1.Mutação na região Xp11.....	pg.31
2.Região de homozigose em 9p12-q12.....	pg.31
3.Síndrome nefrótica congênita do tipo final.....	pg.33
4.Duplicação da região 7q.11.23.....	pg.33
5.Síndrome de Joubert.....	pg.33
6.Síndrome de Blefarofimose-ptose-epicanto invertido.....	pg.34
e. PC e alterações morfológicas específicas do SNC.....	pg.35
1.Agenesia e disgenesia de corpo caloso.....	pg.35
2.Hidrocefalia.....	pg.37
5) Paralisia Cerebral/AVC na infância e trombofilias hereditárias.....	pg.38
1.PC e acidentes vasculares cerebrais.....	pg.38
2.Mutações e polimorfismos genéticos das trombofilias hereditárias.....	pg.40
3.PC e trombofilias hereditárias (estudos de associação direta).....	pg.42
4.Acidentes vasculares cerebrais (AVC) e trombofilias hereditárias.....	pg.45
a. AVC – isquêmico arterial (AVC-IA) perinatal.....	pg.45
b. AVC – isquêmico arterial (AVC-IA) na infância.....	pg.47
c. AVC – trombose sinovenosa central (TVC).....	pg.48
d. AVC – hemorrágico.....	pg.51
6) Paralisia Cerebral e polimorfismos da apolipoproteína E e citocinas.....	pg.54
a. PC e polimorfismos da apolipoproteína E.....	pg.54
b. PC e polimorfismos das citocinas.....	pg.55
7) Discussão.....	pg.56
8) Conclusões e perspectivas futuras.....	pg.68
9) Referências.....	pg.69

## 1. Introdução

---

As primeiras descrições da Paralisia Cerebral (PC) foram feitas em 1843 pelo médico inglês William John Little. Ele descreveu o quadro como uma encefalopatia crônica da infância definida por patologia ligada a diferentes causas e caracterizada principalmente por rigidez muscular. Little (1861), em seu estudo *“On the influence of abnormal parturition, difficult labours, premature birth, and asphyxia neonatorum, on the mental and physical condition of the child, especially in relation to deformities”*, correlacionou a PC com os partos anormais (LITTLE, 1843; 1861, apud ROTTA, 2002; MORENO DE LUCA et al, 2012).

Sigmund Freud (1897), mais de trinta anos depois, sugeriu o nome Paralisia Cerebral e iniciou questionamentos sobre a etiologia da doença. Ao observar que os pacientes com PC apresentavam outras comorbidades, Freud sugeriu que esta poderia se originar durante o desenvolvimento intra-útero e não exclusivamente no parto (FREUD, 1897, apud SANKAR; MUNDKUR, 2005; MORENO DE LUCA et al, 2012).

A definição mais atual da PC data de 2004 e foi proposta pelo “Grupo Internacional de Trabalho para Definição e Classificação da Paralisia Cerebral”, reunido em Bethesda (Maryland – EUA). Neste encontro foi definido que a Paralisia Cerebral compreende um grupo de desordens permanentes do desenvolvimento do movimento e postura, que causam limitação de atividade, atribuídas a distúrbios não progressivos que ocorreram no cérebro fetal ou infantil em desenvolvimento. As desordens motoras da Paralisia Cerebral são normalmente acompanhadas por distúrbios no sensorio, percepção, cognição, comunicação e comportamento, por epilepsia, e por problemas musculoesqueléticos secundários. Naquela reunião ficou claro que o termo Paralisia Cerebral não corresponde a um diagnóstico etiológico, mas a um termo clínico descritivo (ROSEMBAUM et al, 2006; MORENO DE LUCA et al, 2012).

A incidência da PC é estimada entre 2,0 e 2,5 por 1.000 nascidos vivos em países desenvolvidos. Nos países em desenvolvimento a incidência está em torno de 7 por 1.000 nascidos vivos. No Brasil, os dados estimam cerca de 30.000 a 40.000 novos casos por ano. Esta diferença entre as incidências reflete a diferença da qualidade de atendimento prestada às crianças e às gestantes (BLAIR e STANLEY, 1982; MACGILLIVRAY e CAMPBELL, 1995; CARLSSON et al, 2003; ZANINI et al, 2009; MORENO DE LUCA et al, 2012).

A PC ocorre com maior frequência em prematuros, nas gravidezes múltiplas, nos recém-nascidos com história de convulsões, hemorragias cerebrais e meningites. A melhoria na assistência médica diminuiu a mortalidade neonatal em prematuros, porém, aumentou a incidência da PC, como também seu grau de severidade (SANKAR e MUNDKUR, 2005; STELLA et al, 2008).

A PC pode se instalar durante o período pré-natal (75-80% dos casos), perinatal (10%) e pós-natal (10%). No período pré-natal preponderam as etiologias genéticas, teratogênicas, infecciosas e idiopáticas, enquanto no período perinatal, a asfixia, os distúrbios metabólicos e vasculares são mais comuns. No período pós-natal, as infecções, os distúrbios metabólicos, os traumatismos e as intoxicações são registradas com maior frequência. O uso de drogas durante a gravidez, tanto lícitas quanto ilícitas, aumentou nos últimos anos, sendo estas sabidamente teratogênicas e com potencial de desenvolver a PC (Quadro 1) (ROTTA, 2002; COSTEFF et al, 2004; SANKAR; MUNDKUR, 2005).

Com relação ao acometimento anatômico, a PC é classificada em monoplégica, diplégica, triplégica, tetraplégica e hemiplégica. Esta distribuição se correlaciona com o local das lesões no SNC e varia conforme as diferentes etiologias da PC. Quanto ao tipo de distúrbio do movimento, a PC se divide em forma espástica (70-80% dos casos), discinética (coreoatetóide e distônica- 20%), atáxica (10%) e mista. Quanto às alterações do tônus, a PC é classificada em hipotônica e hipertônica (Quadro 1) (LYNEX et al, 2004; COSTEFF et al, 2004; MORENO DE LUCA et al, 2012).

**Quadro 1** - Classificação da PC

<b>Período de instalação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pré-natal (75-80% dos casos)</li> <li>• Perinatal (10%)</li> <li>• Pós-natal (10%)</li> </ul>
<b>Distribuição anatômica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoplégica/Diplégica</li> <li>• Triplégica/Tetraplégica</li> <li>• Hemiplégica</li> </ul>
<b>Tipo de distúrbio do movimento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Espástica (70-80% dos casos)</li> <li>• Discinética (coreoatetóide e distônica-20%)</li> <li>• Atáxica (10%)</li> <li>• Mista</li> </ul>
<b>Tipo de alteração do tônus</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotônica</li> <li>• Hipertônica</li> </ul>

Fonte: LYNEX et al (2004); COSTEFF et al (2004); MORENO DE LUCA et al (2012).

Outras desordens, além das motoras, frequentemente acompanham a PC. Entre estas se encontram a deficiência intelectual, em mais de 60% dos casos, a epilepsia, em 35 a 62% dos casos, os distúrbios da audição, em 12% dos casos e os distúrbios da visão, em 28% dos casos. Os distúrbios psiquiátricos como depressão, autismo e transtorno mental orgânico também podem ser encontrados em uma parcela destes pacientes. As manifestações neurológicas da PC são também acompanhadas por sintomas osteomusculares, digestivos, respiratórios, urinários e cutâneos, como de quaisquer outros sistemas corporais (SANKAR; MUNDKUR, 2005).

A alta prevalência da PC e o seu caráter crônico e debilitante gera um gasto anual gigantesco aos cofres públicos e familiares. A melhoria na qualidade de vida dos pacientes com PC é um desafio para os pesquisadores e profissionais de saúde (SHEVELL et al, 2011).

Com os avanços tecnológicos dos últimos anos o perfil etiológico da PC foi melhor elucidado. Os novos métodos de diagnóstico morfológico (TC, RNM e ultrassonografia) e genéticos (cariótipo, hibridização fluorescente *in situ*, microarranjos e sequenciamento gênico) fizeram com que o número de casos idiopáticos da PC reduzisse de mais de 50% para em torno de 20% nos últimos 20 anos.

Um estudo realizado em pacientes com PC pré-natal analisou quantitativamente os fatores de risco para seu aparecimento e concluiu que as causas genéticas são responsáveis por 50% das PC hemiplégicas, por 38% das PC diplégicas espásticas e pela maioria dos casos de PC atáxica. Os profissionais de saúde ainda não se habituaram a este novo cenário etiológico e ainda consideram que a principal causa da PC esteja relacionada à asfixia perinatal, sendo que esta contribui somente para um percentual menor do que 10% dos casos (COSTEFF, 2004).

A importância dos fatores genéticos na fisiopatologia da PC vem ganhando destaque nos últimos anos e vários dados evidenciam o papel da genética na PC, tais como: mutações em múltiplos e diferentes genes foram encontradas em portadores de PC, antes classificados como de causa idiopática; a presença de malformações congênitas é significativamente maior em pacientes com PC (11-32%) do que na população em geral (2-3%); a prevalência de PC é maior em gêmeos monozigóticos do que em gêmeos dizigóticos; o risco de PC em famílias consanguíneas é 2-5 vezes maior do que em famílias não consanguíneas; casos de PC de caráter familiar com síndromes muito parecidas entre os seus componentes foram evidenciados em vários estudos; o aumento da idade paterna aumenta o risco de PC (COSTEFF et al, 2004; MORENO DE LUCA et al, 2012).

Frente a essas evidências, o presente estudo teve por objetivo revisar de forma sistematizada a literatura sobre os principais avanços da genética na etiologia da PC.

## 2. Objetivos

---

### 2.1. Objetivo geral

O objetivo geral deste trabalho consistiu em revisar os principais estudos que investigaram alterações genéticas associadas à PC e apresentá-los de forma integrada.

### 2.2. Objetivos específicos

- Identificar as principais mutações cromossômicas associadas à PC.
- Descrever as principais mutações gênicas associadas à PC.
- Destacar os principais polimorfismos genéticos descritos em associação com a PC.
- Identificar as principais síndromes genéticas associadas à PC, descritas na literatura.
- Sistematizar os resultados encontrados, a fim de apresentá-los de maneira integrada.

### 3. Metodologia

---

Este estudo consistiu de uma revisão sistemática das principais publicações encontradas nas bases de dados eletrônicas (Medline, PubMed, Scielo, OVID, Web of Science, Elsevier Science Direct e Periódicos CAPES), como também, nos acervos das bibliotecas da PUC-Goiás e Universidade Federal de Goiás, sobre os aspectos genéticos associados à PC. A metodologia utilizada foi descrita por Green (2005).

Artigos científicos que descreveram polimorfismos e mutações genéticas diretamente implicadas ou associadas à PC foram revisados. As datas de publicação foram de 1993 a 2013, correspondendo aos últimos 20 anos de pesquisa sobre o assunto. Os idiomas aceitos para leitura foram português, inglês, francês e espanhol.

Os termos citocinas, fatores da coagulação, mutações genéticas, Paralisia Cerebral e polimorfismos genéticos foram utilizados para a pesquisa. No desenvolvimento da dissertação a busca foi ampliada e incluída na pesquisa o termo acidentes vasculares cerebrais pediátricos. Este acréscimo teve como objetivo ampliar os estudos sobre mutações da cascata da coagulação implicados nos casos de PC de origem vascular.

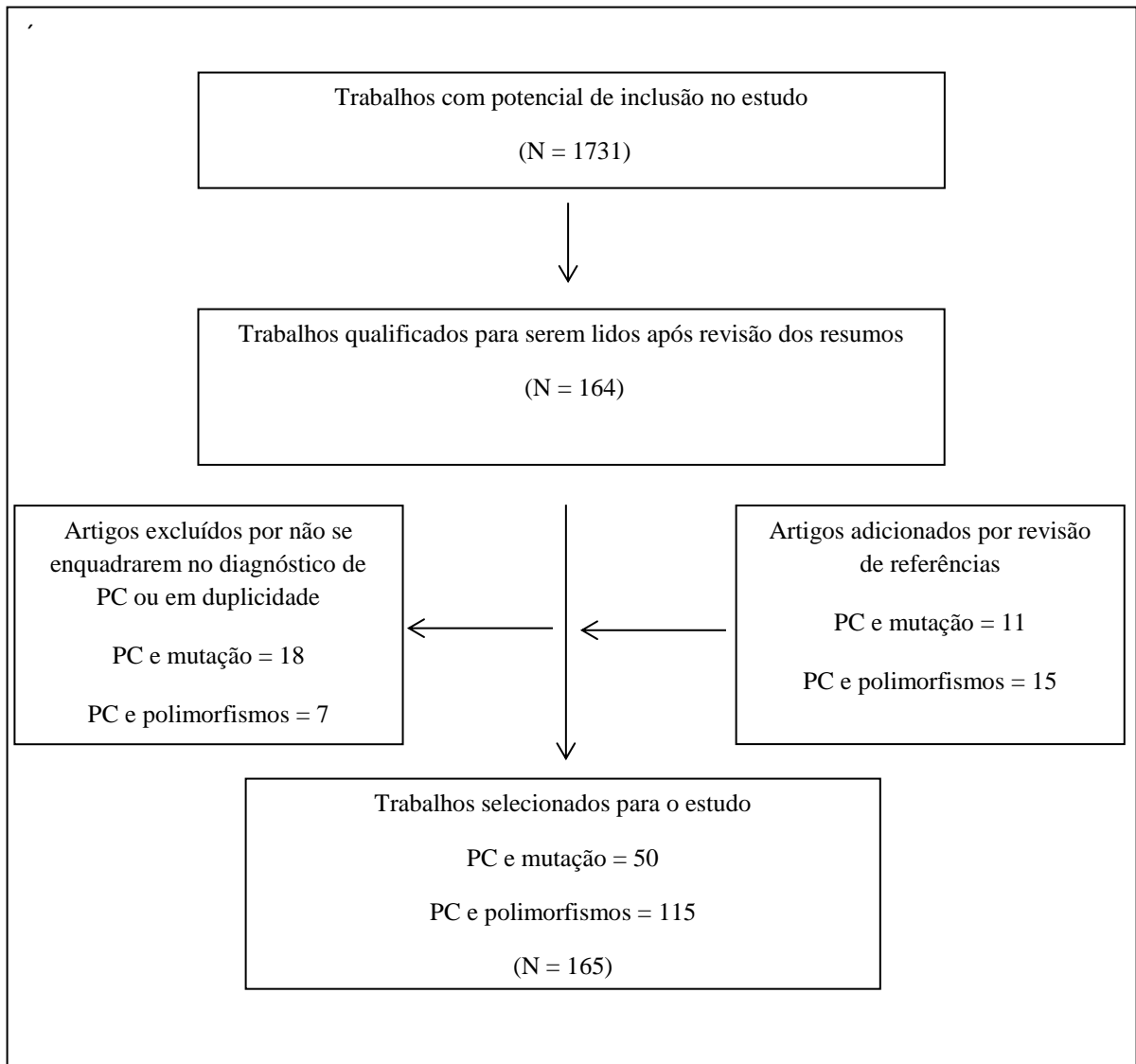
Os critérios utilizados para a definição dos casos de PC foram aqueles resultantes da reunião de Bethesda, em 2004, consensuais do “Grupo Internacional de Trabalho para Definição e Classificação da Paralisia Cerebral”. Os casos que não preencheram estes critérios foram excluídos do estudo (ROSEMBAUM et al, 2006).

Os estudos incluídos nesta revisão utilizaram diferentes técnicas moleculares de diagnóstico, dentre elas, a análise de polimorfismo de comprimento de fragmentos obtidos por corte da fita dupla de DNA (RFLP), o sequenciamento gênico, a FISH, o cariótipo, a PCR e a PCR em tempo real. As metodologias empregadas foram analisadas, sistematizadas e, quando possível, descritas nos resultados.

A pesquisa revelou publicações do tipo caso-controle, análise de séries de casos, revisão sistemática e metanálise, como também descrições de casos clínicos. As pesquisas nas bases de dados identificaram 1.731 artigos com potencial de inclusão na revisão. Após a leitura dos resumos foram selecionados 164 artigos para leitura integral, dos quais 25 foram excluídos por não preencherem os critérios de diagnóstico de PC ou por duplicidade. A busca

em referências bibliográficas dos artigos lidos resultou na inclusão de 26 novos artigos. Os números relativos às pesquisas bibliográficas encontram-se na Figura 1.

**Figura 1** - Fluxograma da pesquisa de artigos científicos nas bases de dados disponíveis



Os estudos encontrados foram lidos por dois examinadores e avaliados quanto aos critérios de qualidade, à metodologia, à análise estatística e às conclusões apresentadas. Os dados encontrados foram classificados com base nas mutações ou polimorfismos encontrados (tipo, tamanho, localização, herança e vias metabólicas afetadas). As alterações genéticas foram correlacionadas com as manifestações clínicas da PC, como por exemplo: tipo de



movimento encontrado, grau de severidade dos sintomas, desordens mais comuns associadas, entre outros.

O presente estudo não foi submetido à aprovação de um comitê de ética em pesquisa, visto que os trabalhos selecionados já haviam sido devidamente aprovados pelos seus respectivos comitês.

## 4. Paralisia Cerebral e mutações

---

### 4.1. PC e mutações cromossômicas numéricas e estruturais

Vários estudos demonstram a associação entre alterações cromossômicas numéricas e estruturais e a PC. Alterações cromossômicas incluem mudanças em numerosos genes podendo afetar diversas vias metabólicas. Uma vez que a identidade dos genes correspondentes a cada região cromossômica alterada ainda não é totalmente conhecida, as associações entre alterações cromossômicas e a fisiopatologia da PC ainda representam um grande desafio (MENKES; FLORES-SARNAT, 2003; LOANE et al, 2013; ROSA et al, 2013).

A revisão bibliográfica sobre as alterações cromossômicas associadas à PC resultou em dez artigos, sendo que destes quatro eram revisões abordando alterações cromossômicas numéricas (MENKES; FLORES-SARNAT, 2006; ZEN et al, 2008; LOAME et al, 2013; ROSA et al, 2013) e três estudos de revisão (WRIGHT et al, 1997; PILZ, 2003; MAINARDI, 2006), um estudo de série de pacientes (KOZMA et al, 2000) e dois relatos de casos abordando alterações cromossômicas estruturais (HIRSCHFIELD et al, 2001; JANKOVIC; DENG, 2007), conforme mostrado no Quadro 2.

#### 4.1.1. Trissomia do cromossomo 13 (Síndrome de Patau)

A incidência aproximada da trissomia do cromossomo 13 é de 1 para 21.000 nascidos vivos. A doença cursa com PC hipotônica, dificuldades de alimentação, crises de apneia, microcefalia e deficiência intelectual severa. A tríade de distúrbios característicos da doença inclui fendas orofaciais (fenda palatina/lábio leporino), microftalmia e polidactilia pós-axial de membros (MENKES; FLORES-SARNAT, 2006; LOANE et al, 2013).

**Quadro 2** - Mutações cromossômicas numéricas e estruturais associadas à PC, regiões envolvidas, tipo de mutação e genes prováveis

<b>Referências</b>	<b>Região Cromossômica</b>	<b>Número de casos avaliados ou incidência</b>	<b>Síndrome</b>	<b>Mutação</b>	<b>Genes envolvidos</b>
MENKES; FLORES-SARNAT, 2006; ZEN et al, 2008; LOAME M et al, 2013	Cromossomo 13	1 por 21.000 nascidos vivos	Síndrome de Patau	Trissomia	Numerosos
MENKES; FLORES-SARNAT, 2006; ZEN et al, 2008; ROSA et al, 2013	Cromossomo 18	1 por 3.600-8.500 nascidos vivos	Síndrome de Edward	Trissomia	Numerosos
MENKES; FLORES-SARNAT, 2006; LOAME et al, 2013	Cromossomo 21	1 por 900-1.000 nascidos vivos	Síndrome de Down	Trissomia	Numerosos
MENKES; FLORES-SARNAT, 2006	Outras trissomias	Raras	-	Trissomia	Numerosos
WRIGHT et al, 1997	Cromossomo 4 (4p16.3)	1 por 20.000-50.000 nascidos vivos	Síndrome de Wolf-Hirschhorn	Monossomia parcial	LET1, MSX1 e WHSC1
KOZMA et al, 2000	Cromossomo 7 (7p15 => pter)	38 casos	-	Trissomia parcial	Aproximadamente 140 genes?
HIRSCHFIELD et al, 2001	Cromossomo 1 (1q12-1q25)	1 caso	-	Trissomia parcial	Não identificado
PILZ, 2003	Cromossomo 17 (17p13.3)	1 por 85.000 nascidos vivos	Síndrome de Miller-Dieker ou Lisencefalia Tipo 1	Monossomia parcial	LIS1
MAINARDI, 2006	Cromossomo 5 (5p15)	1 por 15.000-50.000 nascidos vivos	Síndrome do Miado do Gato ou de Cri-du-Chat	Monossomia	SEMAF, CTNND2 e hTERT
JANKOVIC; DENG, 2007	Cromossomo (15 q13;q22.3)	1 caso	-	Inversão	Não identificado

O mecanismo genético envolvido em geral é a trissomia completa (livre) do cromossomo 13, normalmente associada a uma não disjunção na segunda meiose da oogênese materna. Em 20% dos casos a doença surge decorrente de translocações, sendo que a mais comum é a fusão do cromossomo 13 e 14 (translocações robertsonianas). Destas translocações, 60% ocorrem *de novo* e 40 % são herdadas de pais portadores de mutações balanceadas (25% de origem materna e 15% paterna). Em 5% dos casos observa-se mosaïcismo e nesses pacientes a sintomatologia costuma divergir das manifestações clínicas clássicas (ZEN et al, 2008; LOANE et al, 2013).

O defeito mais importante no sistema nervoso central dos indivíduos com a Síndrome de Patau é a holoprosencefalia, malformação complexa, na qual não há o desenvolvimento do lobo frontal e que está associada a quadros de PC. O prognóstico da doença é sombrio e apenas 2,5% das crianças acometidas nascem vivos. Destes pacientes, 80% falecem no primeiro mês de vida e apenas 5% sobrevivem até um ano. Malformações em numerosos outros órgãos são também encontrados na síndrome (EMERY; RIMOIN´S, 1997; WU et al, 2006; MENKES; FLORES-SARNAT, 2006; ZEN et al, 2008).

#### **4.1.2.Trissomia do cromossomo 18 (Síndrome de Edwards)**

A trissomia do cromossomo 18 é uma aneuploidia grave, observada com muita frequência em natimortos e na qual 90% das crianças acometidas falecem no primeiro ano de vida. A sua incidência gira em torno de 1 para cada 3.600-8,500 nascidos vivos. A doença ocorre com maior prevalência em pacientes do sexo feminino, o que sugere um maior número de mortes fetais de pacientes masculinos. Os sinais característicos da doença incluem um crânio estreito e longo com occipito proeminente, baixa implantação das orelhas, atraso importante no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) e campilodactilia (MENKES; FLORES-SARNAT, 2006; ZEN et al, 2008; LOANE et al, 2013; ROSA et al, 2013).

A maioria dos casos surge com a trissomia completa do cromossomo 18, ocasionada por um erro de disjunção na segunda meiose da oogênese materna. Esta alteração aumenta em incidência com o evoluir da idade da mãe. Translocações e mosaïcismos são vistos em 10% dos casos. As regiões críticas para o aparecimento destas alterações genéticas ainda são controversas e os estudos indicam que duas regiões cromossômicas são candidatas, incluindo

a 18q12→q21.2 e a 18q22.3→qter (BOGHOSIAN-SELL et al, 1194; ROSA et al, 2013; ZEN et al, 2013).

A síndrome cursa com numerosas e diferentes malformações, tais como a cardiopatia congênita, que ocorre em 90% dos casos. A PC típica da Síndrome de Edwards é a hipotônica no período neonatal revertida em hipertônica no decorrer da infância. A lesão cerebral mais comum é a agenesia de corpo caloso associada à hipoplasia pontocerebelar, ambas correlacionadas com a PC (MENKES; FLORES-SARNAT, 2006).

#### **4.1.3. Trissomia do cromossomo 21 (Síndrome de Down)**

A Síndrome de Down (SD) ou trissomia do cromossomo 21 é a anomalia cromossômica mais comum em nascidos vivos, ainda que, 75% de seus casos sejam abortados. Além dos seus dismorfismos característicos, a doença se manifesta com PC hipotônica, deficiência intelectual, flacidez ligamentar, cardiopatias congênicas (20 a 60%), malformações do TGI e doença de Alzheimer. A SD atinge 1 em cada 1.000 nascimentos nos Estados Unidos e 1 em cada 900 nascidos vivos na Europa (LOAME et al, 2013).

A forma mais comum da SD é a que apresenta a trissomia completa do cromossomo 21 e, na maioria dos casos, ocorre em função de erros de disjunção na meiose I. As mutações são herdadas em 90% dos casos da mãe, em 4,3% dos casos do pai e as restantes ocorrem *de novo*. A SD tem a sua incidência aumentada com o avanço da idade materna, chegando a 1/54 nascimentos de mães com 45 anos ou mais (MENKES; FLORES-SARNAT, 2006).

A trissomia por translocação Robertsoniana ocorre em 3% dos casos, nos quais se tem a fusão do cromossomo 21 a outro cromossomo acrocêntrico (13, 14, 15, 21 e 22), sendo mais frequente a fusão do 21 com o 14. Os portadores destas translocações balanceadas segregam a SD para seus descendentes com padrão de herança mendeliana. Mosaicismo pode ser encontrado em 2 a 3% dos casos, nos quais os pacientes podem apresentar um melhor desenvolvimento intelectual. Duplicações parciais no cromossomo 21 podem ocorrer, porém, esta representa uma causa rara da síndrome (MENKES; FLORES-SARNAT, 2006).

Os estudos sugerem que a região 21q22 seja crítica para o aparecimento dos sinais e sintomas da SD. O gene *MXI* (21q22.3) foi associado ao déficit intelectual e a vários dos

aspectos neurológicos da SD, entre eles, a hipotonia. O gene *DYRK1A* (21q22.13) foi também relacionado ao déficit intelectual observado na síndrome. Ambos os genes estão localizados na região crítica 21q22, porém genes localizados fora desta região também estão correlacionados com as manifestações da SD (OMIM).

Estudos morfológicos em pacientes com SD mostram um cérebro menor e esférico, com número de sulcos reduzido. O estudo histológico mostra densidade neuronal cortical diminuída no cérebro e cerebelo, interneurônios corticais diminuídos em número e acúmulo de células fetais indiferenciadas no cerebelo (MENKES; FLORES-SARNAT, 2006).

#### **4.1.4. Outras trissomias completas**

A trissomia do cromossomo nove é uma mutação rara que pode ocorrer ou não em mosaico. Os poucos pacientes relatados de trissomia completa apresentaram morte intra-útero ou nos primeiros dias de vida. A síndrome causada cursa com malformações múltiplas no SNC, dentre elas a agenesia de corpo caloso, malformação relacionada com a PC. As trissomias de outros cromossomos são entidades extremamente raras (KANNAN et al, 2009).

#### **4.1.5. Monossomia parcial do braço curto do cromossomo 4 (Síndrome de Wolf-Hirschhorn)**

A Síndrome de Wolf-Hirschhorn (WHS) é causada por uma monossomia parcial do cromossomo quatro, especialmente a região 4p16.3 (260Kb). A síndrome, oriunda de translocações não balanceadas ou deleções tanto de novo quanto herdadas, é caracterizada por PC hipotônica, retardo de crescimento severo, microcefalia, deficiência intelectual grave, epilepsia, malformações em diversos sistemas e face típica (capacete grego) (OMIM; WRIGHT et al, 1997).

A deleção na região 4p16.3 também se manifesta na Síndrome de Pitt-Rogers-Danks, com deficiência intelectual menos severa e sem os dismorfismos da WHS. Estudos sugerem que a diferença entre as síndromes são geradas por diferentes alelos nas regiões deletadas. Os genes candidatos para a síndrome não estão bem estabelecidos, pois a região em questão

apresenta alta densidade gênica. Os genes *LETMI*, *MSX1* e *WHSC1* são os candidatos na fisiopatologia dessas doenças (WRIGHT et al, 1997; MENKES; FLORES-SARNAT, 2006).

#### **4.1.6. Monossomia parcial do braço curto do cromossomo 5 (Síndrome do Miado do Gato ou de Cri-du-Chat)**

As crianças que apresentam uma deleção do braço curto do cromossomo cinco podem apresentar uma síndrome com um choro característico semelhante ao miado de um gato, em consequência de alterações no desenvolvimento e na inervação da laringe. Os sinais da doença incluem PC hipotônica, deficiência intelectual severa, baixo peso ao nascer, baixa estatura/peso e dismorfismos faciais característicos. A incidência dessa síndrome é de 1:20.000 a 1:50.000 nascidos vivos e de 1:500 a 1:1000 crianças institucionalizadas. As deleções 5p não se manifestam na forma de Síndrome do Miado do Gato em todos os casos e deleções pequenas e fora das áreas críticas se manifestam de forma diferenciada (MAINARDI, 2006; MENKES; FLORES-SARNAT, 2006).

A deleção pode ocorrer na região 5p15 ou em todo o braço curto do cromossomo cinco, com tamanho de 5 a 40 Mb. Os genes críticos da síndrome estão localizados na região 5p15.2 (deficiência intelectual e dismorfismos) e 5p15.3 (choro característico). O tipo e o tamanho da deleção estão relacionados à intensidade e variabilidade dos sintomas (MAINARDI, 2006).

Um estudo com 80 pacientes e 148 parentes mostrou que 77,5% dos casos tiveram uma deleção terminal 5p, 8,75% uma deleção intersticial, 5% uma translocação de novo, 3,75% uma translocação familiar e 1,25% uma inversão paterna. Os pontos de quebra variavam da região p13 à p15.2. Os mosaicismos também são encontrados na síndrome, tendo alguns pacientes mais de uma linhagem com a deleção 5p e outros com uma associação da deleção com duplicações da mesma região. A origem da mutação provém em 80% dos casos da linhagem paterna (MAINARDI, 2006).

Os genes envolvidos nesta síndrome compreendem o *SEMAF* (gene da semaforina F humana), o *CTNND2* (gene da  $\delta$ -catenina humana), o *hTERT* (gene da transcriptase reversa da telomerase). Os dois primeiros genes envolvidos diretamente com o

desenvolvimento neuronal e o último com a proliferação celular. O SEMAF cobre cerca de 10% da região 5p.15.2 (MAINARDI, 2006).

#### **4.1.7. Monossomia parcial do braço curto do cromossomo 17 (Síndrome de Miller-Dieker e Lisencefalia clássica ou tipo 1)**

A Síndrome de Miller-Dieker (SMD) é uma doença rara (11,7 por 1.000.000) causada pela deleção da região 17p13.3 e caracterizada por lisencefalia associada a características faciais distintas. A doença se manifesta com PC hipotônica que converge para PC tetraplégica espástica com o passar da idade. As crianças afetadas apresentam deficiência intelectual, epilepsia, microcefalia e malformações em diversos outros órgãos (PILZ, 2003).

A deleção da região 17p13.3 está presente em quase totalidade dos casos, sendo 50% visível no cariótipo e o restante encriptada, sendo estas herdadas a partir de rearranjos familiares em 12% dos casos. O gene responsável pela SMD é o *LIS1*, porém, os genes *CRK* e *14-3-3 $\epsilon$*  estão relacionados com os casos mais graves da doença. O *LIS1* também é responsável pela lisencefalia clássica (60% dos casos), que apresenta quadro semelhante à SMD, porém, não exibe os dismorfismos faciais da síndrome. Um estudo descreveu 106 diferentes tipos de mutações do gene *LIS1* em pacientes com a síndrome, incluindo 65 grandes deleções e 41 mutações intragênicas. As mutações intragênicas eram do tipo *nonsense* em 88% dos casos e do tipo *missense* em 12% dos casos (CARDOSO et al, 2002; PILZ, 2003).

No cérebro dos pacientes com SMD observa-se a agiria e paquigiria, alargamento dos ventrículos posteriores e hipoplasia de corpo caloso, lesões estas que podem explicar a ocorrência da PC (MENKES; FLORES-SARNAT, 2006).

#### **4.1.8. Trissomia parcial em mosaico do cromossomo 1**

Hirschfield e colaboradores (2001) relataram o caso de uma paciente afro-americana com PC espástica, déficit intelectual, hidrocefalia, epilepsia, múltiplas malformações e



dismorfismos faciais. A análise molecular mostrou um mosaicismos, onde 33% das células eram normais e 67% apresentavam uma duplicação em tandem da região 1q12-1q25. O diagnóstico citogenético foi realizado em banda G e posteriormente por FISH. O gene responsável pela PC neste paciente não foi elucidado pelo estudo.

#### **4.1.9. Trissomia parcial do braço curto do cromossomo 7**

A trissomia do braço curto do cromossomo sete, conforme revisão de trinta e sete casos relatado, caracteriza-se por PC hipotônica (33% dos casos), macrocefalia, dismorfismos faciais, malformações em diversos sistemas e déficit intelectual (KOZMA et al, 2000).

Um estudo relata o caso de uma menina com excesso de material no braço curto do cromossomo nove e monossomia parcial do cromossomo nove (9p24). A análise por hibridização fluorescente *in situ* (FISH) revelou material do cromossomo sete nesta região, o que caracterizou o quadro como uma trissomia parcial do cromossomo sete de novo [(7p15→pter)(46,XX,der(9),t(7;9)(p15;p24)]. O seguimento da paciente em longo prazo revelou hipotireoidismo, obesidade e PC hipotônica (KOZMA et al, 2000).

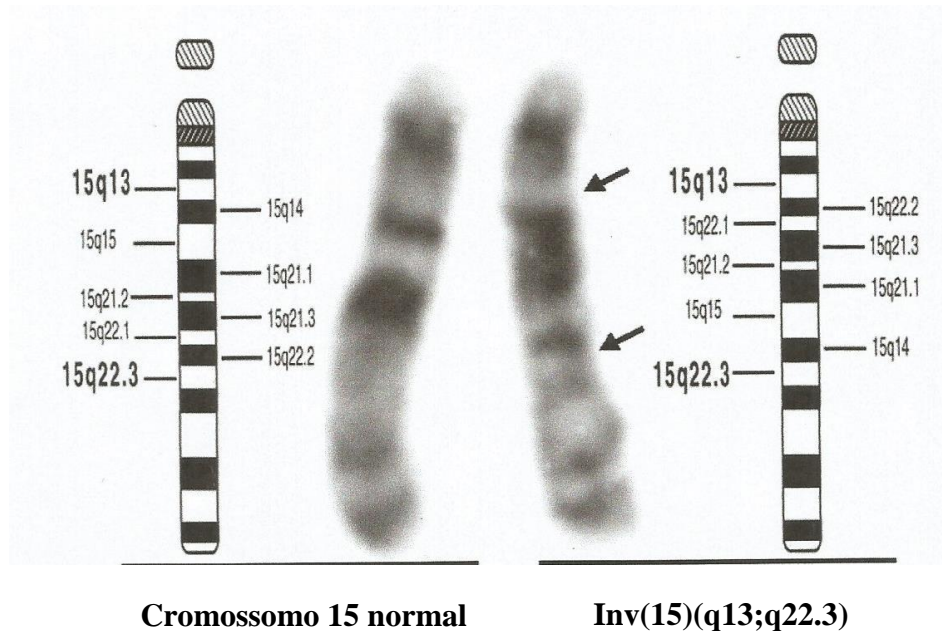
Apesar de a paciente apresentar uma monossomia do segmento 9p, não apresentava o quadro clínico característico desta síndrome, porém há relatos de PC em pacientes com esta mutação, o que será discutido em outro tópico desta dissertação (CHEN et al, 2012).

#### **4.1.10. Inversão do cromossomo 15**

Jankovic e Deng (2007) relataram o caso de um menino de 10 anos com PC discinética. Este apresentava coréia, tiques motores, marcha atáxica, disartria, síndrome de déficit de atenção e transtorno obsessivo compulsivo. O paciente não apresentava características sindrômicas ou dismorfismos.

O cariótipo de banda G revelou uma inversão paracêntrica no cromossomo 15, da região q13 até a q22.3 (46, XY, inv(15)(q13;q22.3)) (Figura 2). A inversão compreendia uma região de 5,7 cM e abrangia uma região com mais de 140 genes, alguns implicados em doenças neurológicas. Os pais da criança apresentavam cariótipo normal e, portanto, a mutação foi considerada *de novo* (JANKOVIC; DENG, 2007).

**Figura 2** - Cariótipo de banda G do cromossomo 15 e ideograma do paciente com tiques e coréia. A seta indica a posição aproximada dos pontos de quebra da inversão



Fonte: JANKOVIC e DENG (2007). Adaptado.

## **4.2. PC e mutações gênicas em vias metabólicas específicas**

A revisão bibliográfica sobre as mutações gênicas em vias metabólicas específicas associadas a PC resultou em um artigo de revisão (WANG et al, 1999), três estudos de séries de pacientes (MCHALE et al, 1999; LYNEK et al, 2004; NAUGHTEN et al, 2004) e cinco relatos de caso (LISSENS et al, 1999; BWEETIEN POLL-THE et al, 2003; VERKERK et al, 2009; MORENO DE LUCA et al, 2011; JAMRA et al, 2011), conforme mostrado no Quadro 3. Os genes avaliados relacionam-se com o metabolismo energético e de neurotransmissores, com ênfase especial para o metabolismo do glutamato.

### **4.2.1. Desidrogenase de Acil-coA de cadeia média**

A deficiência da enzima desidrogenase de Acil-coA de cadeia média (MCAD) é associada, em 90% dos casos, com a mutação K304E de seu gene, localizado no cromossomo 1 (1p31). A enzima é responsável pela primeira etapa do ciclo de oxidação dos ácidos graxos de cadeia média. A mutação K304E tem caráter de herança autossômica recessiva e manifestação clínica variada devido aos diferentes graus de penetrância. A doença se manifesta entre três meses e três anos de vida. Os sintomas compreendem surtos de hipoglicemia, encefalopatia aguda grave, dificuldade respiratória, convulsões, coma, apneia, comprometimento cardíaco e morte súbita. Os episódios deixam, a longo prazo, sequelas como o déficit intelectual e a PC (ZIADEH et al, 1995; POLLITT et al, 1998; WANG et al, 1999).

A incidência da mutação K304E varia de 1:40 a 1:100, em heterozigose, e 1:6.500 a 1:20.000, em homozigose, sendo encontrada principalmente em caucasianos descendentes de norte-europeus. A doença é diagnosticada facilmente por testes laboratoriais, possui caráter grave e é controlada com dieta, o que a elege para compor a triagem neonatal (WANG et al, 1999).

**Quadro 3 -** Mutações gênicas associadas à PC, regiões envolvidas, caráter da mutação e genes prováveis

<b>Referência</b>	<b>País</b>	<b>Nº de casos avaliados ou incidência</b>	<b>Região Cromossômica</b>	<b>Via metabólica (Gene/proteína)</b>	<b>Caráter da Mutação</b>	<b>Gene provável</b>
WANG et al, 1999	EUA	1 para 6.500-20.000	Cromossomo 1 (1p31)	Desidrogenase da Acil-coA	Recessiva	MCAD
LISSENS et al, 1999	Bélgica	2	Cromossomo X (Xp22.1-p22.2)	Complexo piruvato desidrogenase	Dominante ligada ao X	Gene da porção E1 $\alpha$ do PDH
BWEE TIEN POLL-THE et al, 2003	Holanda	1	Cromossomo X (Xp11.2)	CoA desidrogenase	Recessiva ligada ao X	HADH2
NAUGHTEN et al, 2004	Irlanda EUA	10/21	Cromossomo 19 (19p13.2)	Glutaril CoA desidrogenase	Recessiva	GCDH (E365K)
LYNEX et al, 2004 MCHALE et al, 1999	Reino Unido	6	Cromossomo 2 (2q24-31.1)	Metabolismo do glutamato	Recessiva	GAD1
VERKERK et al, 2009	Bélgica	2	Cromossomo 7 (7q22)	Complexo AP4	Recessiva	AP4M1
MORENO DE LUCA, 2011 JAMRA et al, 2011	EUA Alemanha	4 3	Cromossomo 15 (15q21.2)	Complexo AP4	Recessiva	AP4E1 e SPPL2A
JAMRA et al, 2011	Alemanha	3	Cromossomo 1 (1p13.2)	Complexo AP4	Recessiva	AP4B1
JAMRA et al, 2011	Alemanha	2	Cromossomo 4 (14q12 e 14q11)	Complexo AP4	Recessiva	AP4S1 e SLC22A17

#### 4.2.2. Complexo piruvato desidrogenase

Lissens e colaboradores (1999) relataram os casos de duas meninas com acidose láctica primária e quadro de PC espástica, atraso no DNPM, microcefalia e epilepsia. Os estudos moleculares evidenciaram nestas pacientes duas mutações distintas no gene da porção E1 $\alpha$  do complexo piruvato desidrogenase (PDH), localizado no cromossomo X (Xp22.1-p22.2).

As mutações resultam em atividade deficiente do complexo, que é responsável pela descarboxilação oxidativa irreversível do piruvato em acetil-CoA, em conjunto com outras enzimas. A primeira mutação descrita consistia da substituição do aminoácido arginina por histidina na posição 288 da proteína (968G/A) e, a segunda, de uma inserção de 12 pares de bases no gene, que resultou numa duplicação de quatro aminoácidos na parte terminal da molécula (LISSENS et al, 1999).

As duas pacientes do estudo eram heterozigotas para as mutações e, portanto, apresentavam tipo de herança dominante ligada ao X. As deficiências de piruvato desidrogenase podem determinar encefalopatias crônicas evolutivas, as quais foram descartadas pelo estudo com base na evolução clínica e na ausência de sinais radiológicos sugestivos (LISSENS et al, 1999).

#### 4.2.3. Hidroxibutiril CoA desidrogenase

Bwee Tien Poll-The e colaboradores (2003) avaliaram o caso de um menino de 19 meses de vida com PC diplégica espástica, associada a atraso no DNPM, dismorfismos faciais e deformidades de membros. A análise molecular (PCR e sequenciamento gênico) realizada em fibroblastos revelou uma mutação *missense* na posição 364 (C→G) do gene *HADH2*, que codifica a enzima 2-metil-3 hidroxibutiril- CoA desidrogenase (MHBD). A enzima é responsável pela degradação de ácidos graxos de cadeia curta e de isoleucina. O gene localizado no cromossomo X foi herdado de sua mãe assintomática, o que sugere uma herança recessiva ligada ao X (BWEE TIEN POLL-THE et al, 2003).

#### 4.2.4. Glutaril CoA desidrogenase

A acidúria glutárica Tipo I é um erro inato do metabolismo, no qual se tem um defeito no gene da enzima glutaril Co-A desidrogenase (GCDH), localizado na região 19p13.2. A deficiência da enzima manifesta-se em surtos, nos quais se verificam o aumento de metabólitos neurotóxicos, que levam a lesões irreversíveis no SNC. A encefalopatia aguda determinada por estes surtos deixa sequelas, entre elas, a PC espástica e distônica (SAUER et al, 2011).

Naughten e colaboradores (2004) ao estudar 21 pacientes na Irlanda observaram cinco mutações diferentes no gene da enzima GCDH (*E365K*, *T214M*, *P248L*, *C115Y* e *R227P*). Dentre esses pacientes, seis apresentavam PC espástica, um apresentava PC distônica e três apresentavam distonias, sendo todos homocigotos para a mutação *E365K*.

#### 4.2.5. Metabolismo do glutamato/GABA

Um estudo descreve uma série de seis casos de PC familiar relacionados a duas famílias consanguíneas do Paquistão, nas quais os pacientes apresentavam PC espástica tetraplégica, déficit intelectual, microcefalia e epilepsia. O tipo de herança encontrada foi autossômica recessiva. Os estudos moleculares identificaram uma mutação *missense* na posição 36 do gene *GADI* (2q24-31.1), responsável pela enzima L-glutamato descarboxilase isoforma de 67 KDa (GAD67), na qual o nucleotídeo guanina foi trocado por uma citosina (LYNEX et al, 2004).

A enzima GAD67 participa da transformação do neurotransmissor glutamato em GABA e é expressa ubiquamente no sistema nervoso central. O glutamato possui um efeito excitatório no SNC, que é contrabalanceado pelo efeito inibitório do GABA. O balanço entre esses dois neurotransmissores é crítico para o desenvolvimento cerebral, funcionamento neuroendócrino e plasticidade sináptica. A deficiência da GAD67 poderia levar a um desequilíbrio em favor do glutamato, aumentando assim a chance de excitotoxicidade cerebral, fato que ainda necessita de comprovação (MORENO DE LUCA, 2012).

As famílias descritas foram originalmente avaliadas por McHale e colaboradores (1999), que estudaram oito famílias com formas hereditárias de PC oriundas de Mirpur no Paquistão. Os estudos moleculares descreveram em três destas famílias uma região de homozigose na posição 2q24-25, onde provavelmente se localizava a mutação de caráter recessivo responsável pela PC, porém os autores não elucidaram o gene responsável.

#### **4.2.6. Complexo de proteínas adaptadoras AP-4/Receptores de glutamato**

O complexo de proteínas adaptadoras (AP-1, AP-2, AP-3 E AP -4) é formado por estruturas tetraméricas expressas universalmente em humanos, que apresentam um papel crucial no tráfico de vesículas do aparelho de golgi e endossomos para a membrana plasmática. Tais complexos criam uma interface entre as moléculas a serem transportadas e as proteínas de membrana externa das vesículas, permitindo a entrada dessas moléculas no interior das vesículas de transporte (MORENO DE LUCA et al, 2012).

O complexo de proteínas adaptadoras 4 (AP-4), de interesse neste estudo, é composto por quatro subunidades diferentes ( $\epsilon$ ,  $\beta$ ,  $\mu$  e  $\sigma$ ) e expresso no sistema nervoso central, tanto no período embrionário, quanto no pós-natal. As proteínas transportadas pelo complexo AP-4 incluem: receptores de glutamato AMPA (ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiônico) e subunidades  $\delta 2$ , proteínas transmembranares reguladoras do receptor AMPA, receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e proteína precursora do amiloide da Doença de Alzheimer (PPA). O transporte adequado destas proteínas é importante para a eficiência da neurotransmissão e plasticidade sináptica. Estudos em animais mostraram que a ausência da subunidade  $\beta$  do complexo AP4 leva a um edema axonal e a erros de localização dos receptores AMPA, subunidades  $\delta 2$  e de receptores de LDL (MATSUDA et al, 2008; VERKERK et al, 2009; JAMRA et al, 2011; MORENO DE LUCA et al, 2012).

O receptor AMPA participa da transmissão sináptica excitatória mediada por glutamato e foi relacionado à excitotoxicidade mediada por este neurotransmissor. Os distúrbios no ciclo do glutamato e de seus receptores têm uma grande probabilidade de associação com a fisiopatologia da PC. Os erros de transporte da PPA pela AP-4 também podem levar a um aumento no seu processamento e formação do peptídeo  $\beta$  amiloide, nocivo ao sistema nervoso central (SNC) (JENSEN, 2005; VERKERK et al, 2009).

<b>Quadro 4 - Achados clínicos em pacientes que apresentavam mutações em subunidades distintas do complexo AP4</b>																
	JAMRA et al, 2011								MORENO DE LUCA et al, 2012		VERKERK et al, 2009					
Família	1	1	1	2	2	2	3	3								
Paciente	IV-2	IV-4	IV-5	V-14	V-28	VI-3	III-5	III-11	IV-4	IV-5	IV-1	IV-3	IV-4	IV-5	IV-6	
Subunidade AP4	B1	B1	B1	S1	S1	S1	E1	E1	E1	E1	M1	M1	M1	M1	M1	
Sexo	F	F	M	M	F	M	M	F	F	M	F	M	F	M	M	
Idade de avaliação	23	15	11	22	20	18	11	6	23	22	24	23	22	1,5	21	
Déficit intelectual severo	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Fala normal	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	NA	-
Riso estereotipado	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	NA	+
Personalidade tímida	+	+	-	+	+	+	-	-	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Hipotonia neonatal	+	+	+	+	NA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Progressão para hipertonia	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	NA	+
Hiperreflexia	+	+	+	+	NA	+	NA	NA	+	+	+	+	+	+	NA	+
Sinal de Babinski	+	-	+	NA	NA	NA	NA	NA	+	+	+	+	+	+	NA	+
Espasticidade	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	NA	+
Sialorréia	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	NA	+
Andar independente(anos)	2,5	2,5	2,5	2	2	2,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Locomoção	cadeira de roda	+	cadeira de roda	-	-	-	andador	andador	-	-	-	-	-	-	NA	-
Deformidade nos pés	-	-	-	+	+	+	+	+	NA	NA	-	+	-	-	-	-
Circunferência craniana (DP)	-2	-2,5	-3	-1	-4	-2	-3	-4	-3	-3	-1	0	-2	NA	-2,5	
Estatura (cm)	↓	↓	↓	145	130	140	125	105	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Epilepsia	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
Controle de esfíncteres	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
Avaliação ocular	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Amb	Normal	Normal	Normal	Normal	NA	Normal	NA	NA	NA	POD
Avaliação auditiva	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Sobrepeso	+	+	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Abreviações: F: Feminino; M: Masculino; NA: Não avaliado; POD: Disco óptico pálido; Amb: Ambliopia; DP: Desvio padrão. Símbolos: +: Presente; -: Ausente; ↓: Baixa est. não medida

Fonte: JAMRA et al (2011). Adaptado.



Verkerk e colaboradores (2009) descreveram casos de PC congênita, associados a déficit intelectual, microcefalia, estrabismo e outros sintomas. Eles selecionaram e acompanharam, por 20 anos, onze irmãos pertencentes a uma família marroquina, dos quais cinco apresentavam o quadro clínico de PC tetraplégica espástica. A mutação foi localizada, por análise de ligação e *arrays*, na porção 7q22, mais especificamente no gene *AP4M1*. A avaliação molecular demonstrou uma mutação recessiva em homozigose no intron quatorze (c.1137+1G→T), o que levava à formação de um RNA menor com *splicing* aberrante (VERKERK et al, 2009).

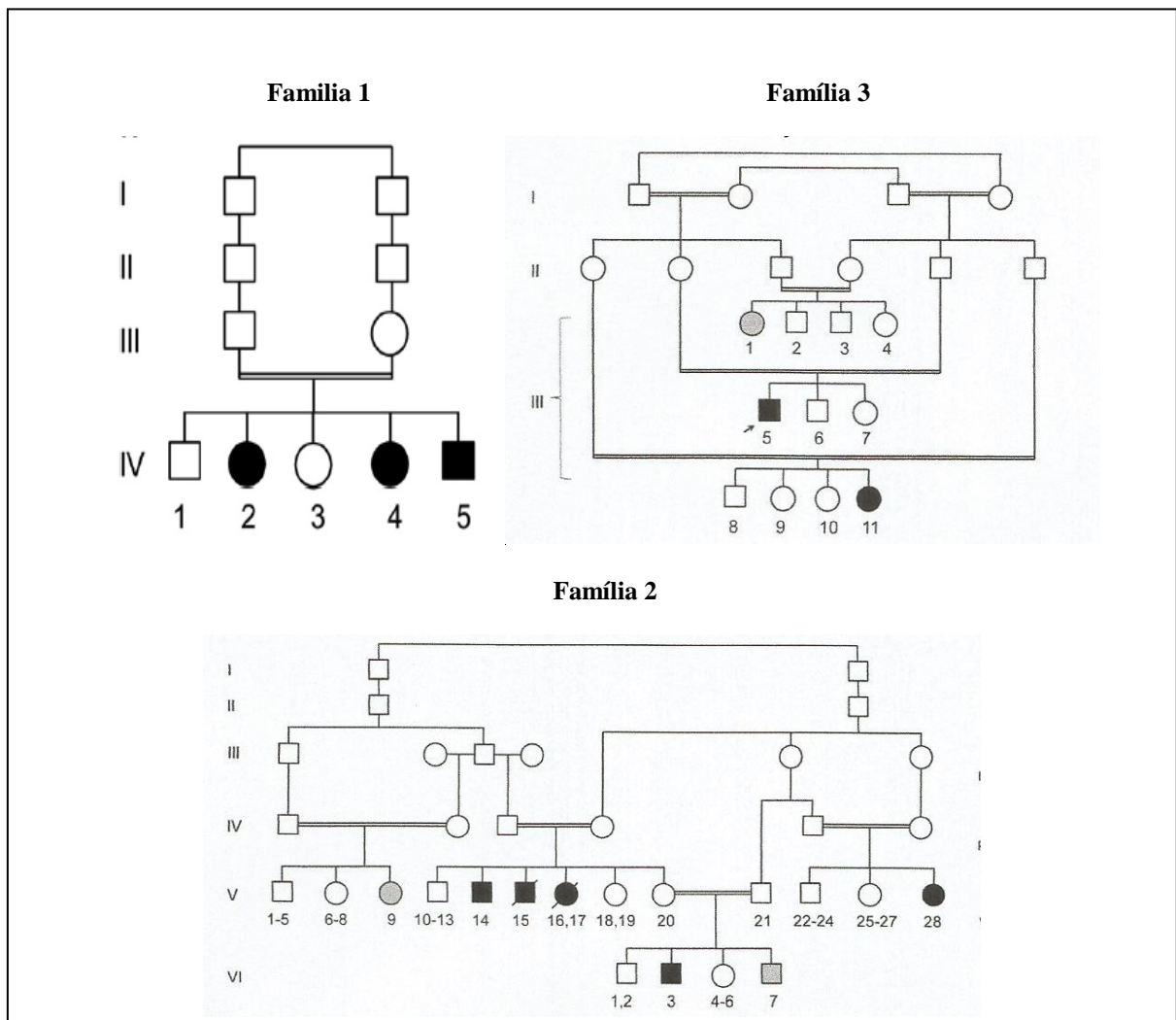
Moreno De Luca e colaboradores (2012) avaliaram dois irmãos com PC, vindos de uma família de indivíduos consanguíneos da Jordânia-Palestina. Os pacientes apresentavam a forma tetraplégica espástica, associada à epilepsia, microcefalia, nistagmo, déficit intelectual e distúrbio da fala. Os achados na RNM revelaram ventriculomegalia, atrofia cerebelar e cortical, volume do hipocampo reduzido e perda de massa branca difusa. A identificação dos genes responsáveis foi feita por *microarray* e revelou uma dupla deleção da região 15q21.2 com padrão de herança recessivo. A região selecionada engloba dois genes de interesse, o *AP4E1* (Proteína adaptadora 4 épsilon 1) e o *SPPL2A* (Quadro 4).

Jamra e colaboradores (2011) visualizaram casos de PC espástica dipléica e tetraplégica familiar de caráter autossômico recessivo em três famílias. Estas famílias apresentavam histórico de casamento consanguíneo e seus membros afetados exibiam manifestações clínicas similares (Quadro 4). Na primeira família havia três pacientes com a PC, na segunda família cinco portadores e na terceira família dois casos (Figura 3). Os estudos bioquímicos desses pacientes não resultaram em alterações relacionadas a outras doenças e os estudos de imagem não foram realizados. A análise molecular e os estudos de ligação (PCR e sequenciamento gênico) nas três famílias revelaram mutações em diferentes componentes da família do complexo AP4.

Os pacientes da primeira família do estudo apresentavam uma inserção de 3 pb em homozigose no exon 5 da subunidade AP4B1 (região 1p13.2) e uma expressão diminuída do gene. Os componentes da segunda família apresentavam duas mutações relevantes, sendo a primeira *nonsense* com troca de um nucleotídeo no exon um da subunidade AP4S1 (c.124C→T, p.Arg42\* - região 14q12); a segunda mutação era *missense* com troca de nucleotídeo no último exon do gene SLC22A17 (c.1429G→A, p.Val477Met – região 14q11). Ambos os genes são altamente expressos no cérebro, porém, com base em outras mutações

identificadas do complexo AP4, os sintomas encontrados devem estar associados à mutação neste gene. Os membros afetados pertencentes à terceira família apresentavam uma mutação no sítio de splicing do intron cinco do gene da subunidade AP4E1, localizada na região 15q21.2. Neste gene havia uma deleção de quatro pares de bases, levando à perda do exon cinco e uma mudança na moldura de leitura do exon 6 com sua parada prematura (c.542+1\_542+4delGTAA) (JAMRA et al, 2011).

**Figura 3** - Heredograma de três famílias com PC familiar associada a mutações em genes do complexo AP4. Família 1: três irmãos acometidos. Família 2: cinco acometidos, três irmãos, um primo e um sobrinho. Família 3: dois primos acometidos



Fonte: JAMRA et al (2011). Adaptado

Estudos com o gene da subunidade AP1S2 do complexo AP1 (Xp22.2) demonstraram associações com a Síndrome de Fried, doença neurológica de caráter progressivo e que não se encaixa no diagnóstico de PC (TARPEY et al, 2006; SAILLOUR et al, 2007; BORCK et al, 2008).

### 4.3. PC e mutações relacionadas aos padrões de metilação

A revisão bibliográfica sobre as mutações gênicas relacionadas aos padrões de metilação associados à PC resultou em quatro artigos de revisão (LAAN et al, 1998; GUERRINI et al, 2003; SMITH e LAAN, 2003; MCCANDELESS, 2010), duas séries de pacientes (MONCLA et al, 1999; LERER et al, 2005) e um relato de caso (CHEN et al, 2012), conforme mostrado no Quadro 5.

**Quadro 5** - Mutações associadas aos padrões de metilação e PC, regiões envolvidas e genes prováveis

Referências	Pais	Nº de casos avaliados ou incidência	Região Cromossômica	Síndrome	Gene provável
LAAN et al, 1998 MONCLA et al, 1999 GUERRINI et al, 2003 SMITH e LAAN, 2003 MCCANDELESS, 2010	Holanda França Itália Reino Unido EUA	1/10.000-20.000 (Angelman) 1/15.000-25.000 (Prader-Willi)	Cromossomo 15 (15q11-q13)	Síndrome de Angelman e Prader-Willi	<i>UBE3A</i> <i>SNRPN</i>
LERER et al, 2005	Israel	9	Cromossomo 9 (9p24.3)		<i>KANK1/ANKRD15</i>
CHEN et al, 2012	China	1	9p23→pter		

Define-se como *imprinting* genômico a expressão diferencial dos alelos em um loco gênico em função de sua origem parental, como observado nos estudos abaixo (EMERY; RIMOIN'S, 1997).

#### 4.3.1. Síndrome de Angelman e Prader-Willi

Estas duas síndromes, com diferenças clínicas importantes, estão associadas com a deleção intersticial da região 15q11-q13. A observação de que o quadro clínico depende do tipo de herança, se paterna ou materna, proveu um claro exemplo de *imprinting* genômico. Os genes contidos na região responsável pela Síndrome de Angelman (AS) encontram-se normalmente ativos no cromossomo de origem materna, porém inativos no de origem paterna, por consequência do *imprinting*. Com os genes contidos na região responsável pela Síndrome de Prader-Willi (PW) sucede o contrário, estes estão ativos no cromossomo paterno e inativos no materno, também por efeito do *imprinting*. Como os genes da região AS se expressam

apenas no cromossomo de origem materna, a sua deleção ou ausência (no caso de dissomia uniparental paterna) resulta na Síndrome de Angelman (SA). Já os genes da região PW se expressam apenas no cromossomo de origem paterna, e a sua deleção ou ausência (agora em dissomia uniparental materna) resulta na Síndrome de Prader-Willi (MONCLA et al, 1999; SMITH; LAAN, 2003; GUERRINI et al, 2003; MENKES; FLORES-SARNAT, 2006).

A SA apresenta uma incidência de 1:10.000 a 1:40.000 nascidos vivos. A doença se manifesta com PC mista atáxica/hipertônica, déficit intelectual severo, epilepsia, déficit da fala e dismorfismos faciais característicos. O gene principal responsável pela doença é o *UBE3A* (gene da enzima ligase E3A da ubiquitina), que participa na ubiquitinação de proteínas no cérebro, marcando-as para serem degradadas. O único gene expresso no cérebro é o de origem paterna, enquanto nos outros tecidos são ambos expressos (MONCLA et al, 1999; SMITH; LAAN, 2003; GUERRINI et al, 2003).

Vários tipos de mecanismos moleculares foram descritos para a SA, incluindo deleção intersticial de novo em 70% dos casos, dissomia uniparental paterna em 2% dos casos, defeito de *imprinting* com ou sem mutação no centro de *imprinting* em 4% dos casos, mutação no gene *UBE3A* em 5 a 10% dos casos e nenhuma anormalidade genética identificada em 12 a 15% dos casos (MONCLA et al, 1999; SMITH; LAAN, 2003; GUERRINI et al, 2003).

A Síndrome de Prader-Willi (SPW) é caracterizada por PC hipotônica, obesidade, hipogonadismo, baixa estatura, hiperfagia, deficiência intelectual e dismorfismos faciais. A sua incidência varia em torno de 1:10.000 à 1:25.000 nascidos vivos. Setenta por cento dos casos apresentam a deleção típica da região 15q11-q13, 20% apresentam dissomia uniparental materna, e o restantes apresenta mutações no centro de *imprinting* ou outras causas complexas. Numerosos genes foram envolvidos com a SPW, entre estes o *SNRPN*, que codifica RNAs nucleolares pequenos (MENKES; FLORES-SARNAT, 2006; MCCANDLESS et al, 2011).

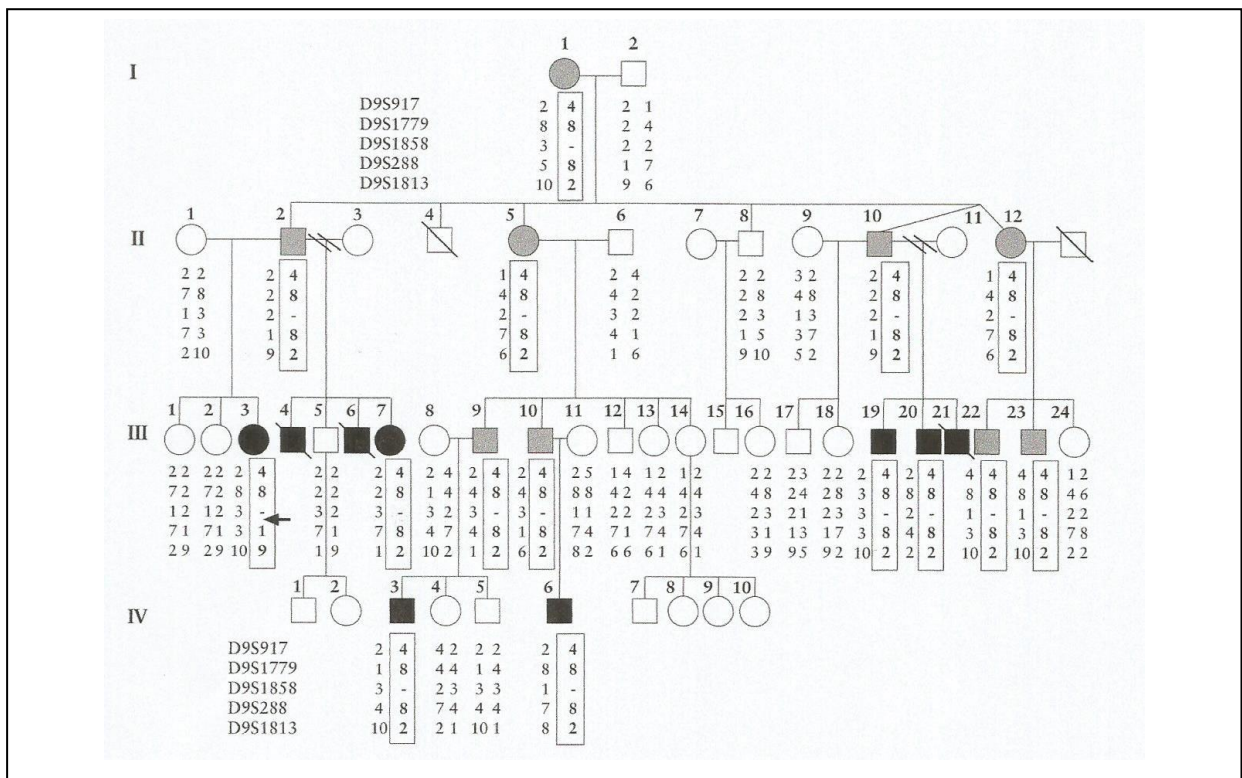
#### **4.3.2. KANK1/ANKRD15**

Lerer e colaboradores (2005) pesquisaram quatro gerações de uma família de judeus marroquinos que moravam em Israel e descreveram uma forma hereditária de PC com herança autossômica dominante e penetrância incompleta. Os pacientes apresentavam

hipotonia ao nascer que evoluía para tetraplegia espástica, associada à nistagmo e déficit intelectual. Os exames de imagem mostraram atrofia cerebral e ventriculomegalia.

No heredograma familiar (Figura 4) foi observado que a doença era expressa somente em nove descendentes, nos quais a mutação era de origem paterna, o que não ocorria com os demais vinte descendentes, nos quais o gene mutado era de origem materna. Os estudos de ligação e as análises moleculares indicaram como provável anormalidade genética uma deleção na região distal no braço curto do cromossomo nove (9p24.3). Os pacientes afetados e os portadores assintomáticos apresentavam hemizigose desta região (LERER et al, 2005).

**Figura 4** - Heredograma e análise de segregação familiar em judeus marroquinos com PC familiar. Para cada polimorfismo, o número de 1-10 representa os diferentes alelos e (-) indica hemizigose do D9S1858. A seta aponta para a recombinação entre D9S288 e D9S1858. Os quadrados negros e os círculos são os pacientes afetados, cinza escuro são os carreadores, indivíduos I-1, II-2, III-22 e III-23 são carreadores reconhecidos pelos estudos de ligação



Fonte: LERER et al (2005). Adaptado.

Experimentos subsequentes refinaram a localização provável para um segmento no qual o único gene encontrado era o *KANK1/ANKRD15* (Proteína com domínio de repetição de anquirina 15). O gene *KANK1/ANKRD15* é expresso no cérebro fetal e seu produto é essencial para o desenvolvimento do SNC fetal. A proteína correspondente também é encontrada em numerosos tecidos e está relacionada às interações proteína-proteína e aos complexos de adesão. O grau de metilação do gene *KANK1/ANKRD15* nos pacientes afetados e nos portadores da mutação não diferiu, não sendo possível estabelecer uma relação entre os padrões de metilação e o aparecimento da doença (LERER et al, 2005).

Um relato de caso descreve uma criança do sexo feminino com uma deleção no braço curto do cromossomo nove de origem paterna (9p23→pter) associada à PC hipotônica, déficit intelectual e dismorfismos faciais característicos. A deleção engloba a mesma região do estudo de Lerer e colaboradores (2005), o que sugere que o gene *KANK1/ANKRD15* também está envolvido no desenvolvimento da PC neste paciente, porém outros genes estão presentes nesta região (CHEN et al, 2012).

#### **4.4. PC e mutações nas quais os genes envolvidos não estão completamente elucidados**

A revisão bibliográfica sobre as mutações gênicas associadas à PC, nas quais os genes responsáveis não foram completamente elucidados, resultou em um artigo de revisão (BRANCATI et al, 2010), cinco séries de pacientes (REYNIERS et al, 1999; LAAKKONEN et al, 2006; VAN DER AA et al, 2009; D'HAENE et al, 2010; COUCH et al, 2011) e dois relatos de caso (MCHALE et al, 2000; ZAHANOVA et al, 2012), conforme mostrado no Quadro 6.

##### **4.4.1. Mutação na região Xp11**

Reyniers e colaboradores (1999) observaram em quatro gerações de uma família cinco casos de PC. Os pacientes apresentavam PC mista (espástica e discinética), déficit intelectual e comportamento anormal. Os estudos com marcadores moleculares apontaram para a região Xp11, que contém vários genes envolvidos na sinalização neuronal. O caráter de herança apresentado foi recessivo ligado ao X e o gene causador da PC não pode ser identificado.

##### **4.4.2. Região de homozigose em 9p12-q12**

McHale e colaboradores (2000) descreveram três casos de PC atáxica e um caso de PC mista (atáxica-diplégica) em uma família asiática. As crianças apresentavam inteligência normal, disartria e base larga ao andar. Os exames de imagem em dois destes pacientes mostravam atrofia do cerebelo e da medula espinhal.

O mecanismo de herança era autossômico recessivo com penetrância completa, estudos de ligação propuseram a região em homozigose 9p12-q12 como provável causa da doença. Dois genes importantes estão localizados nessa região, o *FRDA* (gene da proteína frataxina) e o *PAX5*, ambos relacionados com quadros de ataxia, porém com quadros clínicos divergentes ao encontrado nestes pacientes. A PC atáxica apresenta caráter hereditário em aproximadamente 50% dos casos, relação maior que as outras formas de PC que giram em torno de 2% (MCHALE et al, 2000).



**Quadro 6** - Mutações associadas à PC cujos genes envolvidos não estão completamente elucidados

<b>Referências</b>	<b>País</b>	<b>Nº de casos avaliados</b>	<b>Região Cromossômica</b>	<b>Síndrome</b>	<b>Caráter da Mutação</b>	<b>Genes sugeridos ou localizados nas regiões</b>
REYNIERS et al, 1999	Luxemburgo	5	Cromossomo X (Xp11)		Recessivo	?
MCHALE et al, 2000	Reino Unido	3	Cromossomo 9 (9p12-q12)	PC atáxica familiar	Recessivo	<i>FRDA</i> e <i>PAX5/BSAP</i>
LAACKONEN et al, 2006	Finlândia	6	Cromossomo 19 (19q13.1)	Síndrome nefrótica congênita do tipo final	Recessivo	<i>NHPS1</i> ?
VAN DER AA et al, 2009	Bélgica	27	Cromossomo 7 Duplicação (7q11.23)			<i>LIMK1</i> e <i>CYLN2</i>
BRANCATI et al, 2010 COUCH et al, 2011	Itália EUA	1/80.000-100.000 3	Cromossomo 6 (6p23.3)	Síndrome de Joubert	Recessivo	<i>AHII</i> e outros
D'HAENE et al, 2010 ZAHANOVA et al, 2012	Bélgica Canada	17 1	Cromossomo 3 (3q23)	Síndrome de Blefarofimose-ptose-epicanto invertido	Dominante	<i>FOXL2</i> e outros

? = Gene não definido ou com envolvimento nos sintomas motores duvidoso.

#### 4.4.3. Síndrome nefrótica congênita do tipo final

Laakkonen e colaboradores (2006) descreveram seis pacientes com síndrome nefrótica congênita do tipo final e PC discinética (distonia e atetose). A análise molecular revelou mutações no gene *NPHS1* que codifica a proteína nefrina, este localizado na região 19q13.1. Noventa e quatro por cento dos pacientes com mutações no gene *NPHS1* apresentam uma deleção de 2-pb no exon 2 (Fin(Major)) ou uma mutação *nonsense* no exon 26 (Fin(Minor)). Quatro pacientes do estudo apresentavam homozigose para Fin-major, um apresentava heterozigose para a forma major e minor, e, outro não foi investigado. O papel deste gene nos sintomas motores ainda não foi estabelecido (ROMPPANEN; MONONEN, 2000; LAAKKOKEN et al, 2006 )

#### 4.4.4. Duplicação da região 7q.11.23

A duplicação da região 7q.11.23 foi relatada em 27 casos até a publicação de Van der Aa e colaboradores (2009). Os achados clínicos desses pacientes incluíam PC hipotônica, déficit intelectual, comportamento autista, epilepsia, anomalias do SNC e outras malformações diversas. Os autores descreveram quatorze casos que apresentavam uma microduplicação da região 7q.11.23 de 1,4-1,5 Mb, sendo que cinco eram mutações de novo e nove familiares. Os genes *CYLN2* e *GTF2I*, localizados nesta região, apresentavam expressão aumentada nos pacientes em relação aos controles, o que sugere o envolvimento desses genes nos sintomas encontrados (VAN DER AA et al, 2009).

#### 4.4.5. Síndrome de Joubert

Uma série de casos descreveu três irmãos de uma família do Kuwait com a Síndrome de Joubert e desordens associadas (JSRD), o mais velho com diagnóstico de PC. A doença não progressiva manifestava-se com PC hipotônica e atáxica, déficit intelectual e múltiplas anomalias do sistema nervoso central. O padrão de herança dos pacientes era autossômico recessivo, comum à doença, exceto em alguns raros casos com herança recessiva ligada ao X. Os pacientes acima apresentavam homozigose para uma mutação *missense* no gene

*AHII* (Sítio 1 de ajuda de integração de Abelson) na região 6p23.3. Mutações em outros dez genes diferentes foram implicadas com a JSRD, todas em genes que codificam proteínas do cílio primário ou centrossomo (*TMEM216*, *CEP290*, *TMEM67*, *RPGRIP1L*, *CC2D2A*, entre outros) (BRANCATI et al, 2010; COUCH et al, 2011).

#### **4.4.6. Síndrome de Blefarofimose-ptose-epicanto invertido**

Zahanova e colaboradores (2012), ao estudar um paciente do sexo masculino com a Síndrome de blefarofimose-ptose-epicanto invertido (BPES), observaram uma diplegia espástica não progressiva. A doença apresenta caráter autossômico dominante e está relacionada com mutações no gene *FOXL2* e em suas regiões regulatórias (3q23). O paciente apresentava uma grande deleção na região 3q22.3-q23, o que gera dúvidas sobre a participação do gene na sintomatologia motora, pois outros genes e centros regulatórios estão localizados na mesma região.

Em uma série de 17 pacientes com a síndrome BPES foram observados quadros de hipotonia, microcefalia e atraso no desenvolvimento. Os trabalhos descrevem quadros motores sugestivos de PC, porém sem classificá-los como tal (D'HAENE et al, 2010).

#### 4.5. PC e alterações morfológicas específicas do SNC

A revisão bibliográfica sobre as alterações morfológicas específicas do SNC associadas à PC resultou em três séries de pacientes (TAYLOR e DAVID, 1998; BEDESCHI et al, 2006; SCHELL-APACIK et al, 2008) e um relato de caso (AMROM et al, 2007), conforme mostrado no Quadro 7.

**Quadro 7** - Mutações associadas a alterações morfológicas específicas do SNC e PC, regiões envolvidas e genes prováveis

Referências	País	Nº de casos avaliados ou incidência	Região Cromossômica	Síndrome	Gene provável
TAYLOR e DAVID, 1998 BEDESCHI et al, 2006 SCHELL-APACIK et al, 2008	Itália Alemanha Reino Unido	56 63 172	Várias	Agenesia de Corpo Caloso	Vários
AMROM et al, 2007	Turquia	1	Xq28	Hidrocefalia Congênita	<i>LICAM</i>

##### 4.5.1. Agenesia e disgenesia de corpo caloso

A agenesia de corpo caloso (ACC), completa e parcial, está entre as malformações mais comuns no cérebro humano. Sua incidência estimada é de 0,5-0,7 por 10.000 habitantes e de 230 por 10.000 crianças com problemas de desenvolvimento. A ACC se manifesta em mais de 40 síndromes genéticas diferentes, porém em cerca de 64% de seus casos a etiologia é desconhecida (Quadro 8). As manifestações clínicas da ACC incluem déficit intelectual (60-83%), distúrbios psiquiátricos (33%) e epilepsia (25-66%). Malformações do SNC estão presentes em 33% a 42% destes pacientes, como também em diversos outros órgãos e sistemas (TAYLOR et al, 1998; BEDESCHI et al, 2006; SCHELL-APACIK et al, 2008).

**Quadro 8 - Síndromes genéticas complexas associadas à agenesia de corpo caloso**

Síndrome	Região Cromossômica	Gene
<b>Autossômica Dominante</b>		
1) Síndrome de Apert	10q26	<i>FGFR2</i>
2) Síndrome do nevus basal	9q22.3	<i>PTCH</i>
3) Síndrome da cefalopolidactilia de Greig	7p13	<i>GLI3</i>
4) Síndrome de Miller–Dieker	17p13.3	<i>LIS1</i>
5) Síndrome de Mowat–Wilson	2q22	<i>ZFHX1B</i>
6) Síndrome de Opitz GBBB	22q11.2	?
7) Síndrome de Rubinstein–Taybi	16p13.3	<i>CREBBP</i>
	22q13	<i>EP300</i>
<b>Autossômica Recessiva</b>		
1) Síndrome acrocálosal	7p13	<i>GLI3</i>
2) Síndrome de Andermann	15q13-q14	<i>SLC12A6</i>
3) Síndrome de Coffin–Siris		
4) Síndrome de Dincsoy		
5) Síndrome de Fryns		
6) Distrofia muscular congênita de Fukuyama	9q31	<i>FCMD</i>
7) Síndrome de Hidroretaluz	11q23-q25 9q34.3	
8) Síndrome de Joubert	6q23.2-q23.3	<i>AHI1</i>
9) Síndrome de Lowry–Wood		
10) Síndrome de Lyon		
11) Síndrome de Marden–Walker		
12) Síndrome de Meckel–Gruber	17q22-q23	
13) Nanismo primordial osteodisplásico microcefálico, tipo 1		
14) Nanismo primordial osteodisplásico microcefálico, tipo 3		
15) Doença do músculo-olho-cérebro	1p34-p33	<i>POMGNT1</i>
16) Síndrome de Neu–Laxova		
17) Apraxia motora ocular (Síndrome de Cogan)	2q13	
18) Síndrome de Peters-Plus		
19) Displasia septo-óptica	3p21.2-p21.1	<i>HESX1</i>
20) Síndrome de Toriello–Carey		
21) Síndrome de Vici	9q34.1 14q24.3	<i>POMT1</i> <i>POMT2</i>
22) Síndrome de Walker–Warburg	9q31	<i>FCMD</i>
23) Síndrome de Warburg–Mikro	2q21.3	<i>RAB3GAP</i>
<b>Ligada ao X</b>		
1) ACC em associação com Displasia ectodermal		
2) Síndrome de Aicardi	Xp22	
3) Síndrome de ATR-X	Xq13	<i>ATRX</i>
4) Síndrome de FG	Xq12-q21.31	
5) Síndrome do hidrocefalo ou estenose aquedutal ligada ao X/MASA	Xq28	<i>L1CAM</i>
6) Síndrome Craniofrontonasal	Xq12	<i>EFNB1</i>
7) Síndrome de Lujan–Fryns		
8) Síndrome MLS	Xp22.31	
9) Síndrome de Opitz GBBB	Xp22	<i>MID1</i>
10) Síndrome Oro-facial digital, TIPO 1	Xp22.3-p22.2	<i>CXORF5</i>
11) Síndrome de Proud	Xp22.13	<i>ARX</i>
12) Lisencefalia ligada ao X	Xq22.3-q23	<i>DCX</i>

Fonte: SCHELL-APACIK et al (2008). Adaptado.

Em uma série de 63 casos de ACC foram observadas alterações motoras em 92% dos casos, incluindo 12 casos de PC tetraparética (espástica e espástica-distônica), oito casos de PC atáxica e 12 casos de PC hipotônica generalizada. Em outra série de casos com 172 pacientes foram descritas alterações do tônus em 91% das ACC completas e em 83% das parciais. Os autores não classificaram estas alterações como PC, apesar das manifestações descritas serem compatíveis à mesma (BEDESCHI et al, 2006; SCHELL-APACIK et al, 2008).

#### **4.5.2. Hidrocefalia ligada ao X**

A hidrocefalia ligada ao X é uma doença recessiva associada à estenose do Aqueduto de Silvius. Um relato de caso descreve um adolescente de 13 anos com a doença e PC espástica tetraparética, associada a atraso no DNPM. O paciente apresentou sofrimento fetal e hidrocefalia ainda na vida intrauterina e necessidade de derivação ventrículo-peritonal aos 15 meses de idade. O estudo molecular por PCR e sequenciamento revelou uma mutação *missense* no gene *LICAM* (Molécula de adesão celular L1), também relacionada com a ACC. A mutação consistia de uma substituição de base na posição 363 do gene (G=>A) que interferiu no processamento do *exon* seis da molécula. A mãe era portadora da mutação e não apresentava sintomas (AMROM et al, 2007; SCHELL-APACIK et al, 2008).

## **5. Paralisia cerebral /AVC na infância e trombofilias hereditárias**

---

A associação entre trombofilias hereditárias e a PC tem sido exaustivamente estudada sob o ponto de vista genético molecular. Inúmeras mutações foram investigadas em genes que codificam fatores da coagulação e a revisão sobre o tema resultou em oito relatos de caso, dez estudos com séries de pacientes, 43 estudos caso-controle e quatro metanálises.

### **5.1. PC e acidentes vasculares cerebrais**

Sigmund Freud, em 1968, foi o primeiro a correlacionar a PC com os acidentes vasculares cerebrais (AVC) da infância. Estudos relatam que os AVC são responsáveis por 50 a 70% dos casos de PC hemiplégicas de início no período perinatal. Os AVC pediátricos podem ser divididos em arteriais (isquêmicos e hemorrágicos) e venosos e em perinatais (da gestação até 28 dias de vida) e da infância. Os AVC representam uma importante causa de mortalidade e morbidade em crianças (NELSON; LYNCH, 2004; NELSON, 2007; STELLA et al, 2008; CNOSSEN et al, 2009; ZADRO et al, 2012).

Os AVC isquêmicos arteriais (AVC-IA) perinatais apresentam uma incidência de 17 a 23 por 100.000 nascidos vivos, sendo estes 17 vezes mais frequentes neste período do que nos demais períodos da vida da criança (NELSON, 2007). Os AVC isquêmicos arteriais possuem uma etiologia multifatorial com fatores genéticos e adquiridos resultando em trombooses ou embolias. Um estudo em pacientes com AVC – IA perinatal evidenciou que 68% dos casos desenvolveram PC espástica, 59,4% a forma hemiplégica e 8,6% a forma tri/tetraplégica (WU et al ,2004). Em outra publicação foi descrito que 78% dos pacientes com AVC-IA perinatais evoluíam para PC (Quadro 9) (CURRY et al, 2007; GOLOMB et al, 2007)

**Quadro 9** - Associação entre os AVC e a PC

<b>Tipo de AVC</b>	<b>Incidência</b>	<b>Evolução para PC</b>
Isquêmico arterial perinatal Isquêmico arterial da infância	17 a 23 por 100.000 nascidos vivos (NELSON, 2007) 17 vezes menos que o AVC –IA perinatal (NELSON, 2007)	68-78% (87,6% hemiplégica e 12,4% para tetraplégica) (WU et al, 2004; CURRY et al, 2007)
Trombose venosa central	0,67 para cada 100.000 crianças (DEVEBER et al, 2001)	67% (FITZGERALD et al, 2006)
Hemorrágico perinatal Hemorrágico da infância	2-3 por 100.000 crianças (JORDAN e HILLIS, 2006)	Sequela em 42% dos casos, entre elas a PC (JORDAN e HILLIS, 2006)

A definição de trombose sinovenosa cerebral (TVC) consiste na presença de trombos nas veias ou seios cerebrais. A TVC é uma doença rara, com alta taxa de mortalidade (4-6%) e sua incidência é estimada em 0,67 para cada 100.000 crianças. Os fatores de risco relacionados com a TVC podem ser adquiridos ou congênitos. Sua frequência no período neonatal é semelhante ao restante da infância e no período neonatal, a prematuridade representa um fator de alta relevância na sua incidência. Um estudo com recém-nascidos com TVC demonstrou que 67% dos casos evoluem para PC (Quadro 9). Os exames de imagem mostram que, em pacientes com TVC, é comum a presença de mais de um tipo de AVC (isquêmico e hemorrágico), o que pode explicar a alta frequência em que estes casos evoluem para PC (DEVEBER et al, 2001; WU et al, 2002; FITZGERALD et al, 2006).

O AVC hemorrágico não traumático é responsável por metade dos AVC pediátricos e sua incidência é de 2 a 3 por 100.000 crianças. A doença está entre as dez maiores causas de mortalidade na infância, com uma taxa de mortalidade de 25%. Os fatores de risco para os AVC hemorrágicos pediátricos incluem as malformações arteriovenosas, as anomalias genéticas e adquiridas da coagulação, entre outras. A doença evolui com sequela em 42% dos casos, entre elas a PC (JORDAN; HILLIS, 2006; WAN et al, 2009).

Um tipo específico de AVC hemorrágico é a hemorragia da matriz germinal ou hemorragia intraventricular (MG – HIV). A matriz germinal é um tecido que recobre os ventrículos fetais e gradativamente vai desaparecendo com o evoluir da gravidez. Este tecido embrionário, altamente vascularizado, dá origem aos futuros neurônios e células da glia. Os prematuros são particularmente suscetíveis à MG–HIV, podendo demonstrar valores de 85-90% de incidência neste grupo. A etiologia da MG–HIV é multifatorial, podendo estar envolvidas no seu aparecimento tanto trombofilias genéticas como adquiridas. As lesões



cerebrais encontradas na MG – HIV são a leucomalácia periventricular (75%), a hidrocefalia e o infarto hemorrágico periventricular e cerebelar, todas elas consideradas lesões altamente correlacionadas com a PC (YIN et al, 2000; BASSAN, 2009; RAMENGHI et al, 2011).

O AVC na infância contribui significativamente para os casos de PC e numerosos trabalhos vêm sendo desenvolvidos para determinar o grau de influência das trombofilias hereditárias no aparecimento destes fenômenos vasculares e, conseqüentemente, da PC (JORDAN; HILLIS, 2006; FITZGERALD et al, 2006; NELSON, 2007).

## **5.2. Mutações e polimorfismos genéticos das trombofilias hereditárias**

As trombofilias são estados de hipercoagulabilidade que estão relacionados às trombooses e embolias, podendo ser hereditárias ou adquiridas. As trombofilias hereditárias são causadas por mutações e polimorfismos na cascata de coagulação ou em genes associados a esta via. As principais mutações e polimorfismos associados aos estados pró-trombóticos são descritas no fator V Leiden, na protrombina G20210A, na metileno tetrahydrofolato redutase (C677T e A1298C), na proteína C, na proteína S, na antitrombina e na lipoproteína-A (YEHEZKELY-SCHILKRAUT et al, 2005).

O fator V de Leiden (fVL) resulta da troca da arginina pela glutamina no resíduo 506 do fator V. O fVL apresenta uma resistência de 10-20 vezes maior à sua degradação pela proteína C ativada. Esta mutação autossômica dominante é a mais frequente trombofilia hereditária, responsável por 60 a 70% dos casos. A prevalência é de 10 a 15% na população norte europeia (predomínio de caucasianos), sendo rara entre asiáticos e negros africanos. Estudos sugerem que o estado heterozigoto para a mutação confere um risco de 3 a 7 vezes maior e o homozigoto de 80 vezes maior para fenômenos tromboembólicos (HARUM et al, 1999; SCANTLEBURY et al, 2002; BONDUEL et al, 2003; YEHEZKELY-SCHILKRAUT et al, 2005; GAWISH, 2010).

A mutação no gene da protrombina G20210A resulta da substituição de uma guanina por uma adenina na posição 20210 do gene. A mutação desencadeia o aumento da proteína no sangue que, em excesso, eleva em 2,8 vezes o risco de trombose vascular (GIBSON et al, 2003; BARNES; DEVEBER, 2005).

A metileno tetrahidrofolato redutase (MTHFR) é uma enzima que transforma o folato da dieta em 5-metiltetrahidrofolato, a forma atuante desta vitamina. A mutação C677T do gene da MTHFR é de caráter autossômico recessivo e resulta da substituição da citosina por timina no nucleotídeo 677 do gene. Outra mutação no gene da MTHFR é a A1298C, que envolve a troca de uma adenina por uma citosina na posição 1298 da molécula. As enzimas mutadas apresentam atividade diminuída em relação à proteína selvagem (termolábeis), que pode levar a um aumento da homocisteína sérica. Este aumento está associado a um risco maior de acidentes vasculares, principalmente na deficiência de folato ou de vitamina B12. A mutação da MTHFR C677T é comum no mundo inteiro, sendo mais frequente na Ásia e Europa (6-12% da população caucasiana) em comparação com a África (CARDO et al, 2000; GIBSON et al, 2005; CURRY et al, 2007; BARBAGALLO et al, 2009).

A proteína C (PROC) é uma glicoproteína plasmática dependente da vitamina K que exerce seu efeito anticoagulante ativando a proteína S (PROS). As deficiências de PROC podem ser classificadas em quantitativas (Tipo I) e qualitativas (Tipo II) e estão associadas a mutações heterozigóticas no gene que codifica esta proteína. A PROS desempenha sua função anticoagulante através da inativação dos fatores de coagulação V, Va, VIIIa e X. As mutações gênicas (PROS1) que levam à sua deficiência são relativamente raras e de caráter autossômico dominante (SILVA, 1998; BARNES; DEVEBER, 2005; FONG et al, 2010; HARTEMAN et al, 2011).

A antitrombina (antitrombina III ou ATIII) é um anticoagulante natural que inibe numerosas proteínas da coagulação (IIa, IXa, Xa e XIa). O seu gene se localiza no cromossomo 1 e várias mutações já foram descritas (ZADRO; HERAK, 2012).

O efeito pró-trombótico dos níveis elevados de Lipoproteína-A está associado a uma provável competição com o plasminogênio na fibrinólise. A semelhança desta lipoproteína com o plasminogênio faz com que se ligue competitivamente à fibrina e reduza a formação de plasmina (HARTEMAN et al, 2011; ZADRO; HERAK, 2012).

Os polimorfismos 4G/5G do inibidor do ativador de plasminogênio 1 (PAI-1) e as mutações do aloantígeno plaquetário humano 1 e do fator VIII também foram correlacionados aos estados pró-trombóticos, porém, são escassos os estudos sobre estes fatores (ZADRO; HERAK, 2012).

### 5.3. PC e trombofilias hereditárias (estudos com correlação direta)

A revisão bibliográfica sobre os estudos de correlação direta entre as trombofilias hereditárias e a PC resultou em cinco estudos de relatos de caso (THORARENSEN et al, 1997; HARUM et al, 1999; STEINER et al, 2000; BARBAGALLO et al, 2009; FONG et al, 2010), quatro estudos com séries de pacientes (HALLIDAY et al, 2000; LYNCH et al, 2001; SMITH et al, 2001; SEMBIL et al, 2007) e sete estudos caso-controle (NELSON et al, 1998; GIBSON et al, 2003; YEHEZKELY-SCHILDKRAUT et al, 2005; REID et al, 2006; DEKKER et al, 2007; WU et al, 2011; ARENAS-SORDO et al, 2012). Os resultados destes estudos estão sintetizados no Quadro 10.

Três estudos com relatos de casos de PC foram encontrados na literatura em portadores da mutação do fVL, sendo que dois destes eram heterozigotos e um homozigoto para a mutação. Os pacientes apresentavam PC espástica (diplégica e tetraplégica) e mista (espástica-discinética). Os estudos de imagem dos três casos mostraram evidências de múltiplos AVC venosos e arteriais (isquêmicos e hemorrágicos) (THORARENSEN et al, 1997; HARUM et al, 1999; STEINER et al, 2000).

Duas irmãs que apresentavam PC espástica e uma deficiência combinada de PROC (tipo I e II) foram descritas, ambas apresentavam trombose venosa intramedular, AVC hemorrágicos periventriculares e porencefalia. A análise molecular revelou duas substituições *missense* distintas em heterozigose no gene da PROC (PROC), a primeira PROC c.131C>T (Asn21Ile) e a segunda c.669C>A (Ser181Arg) (FONG et al, 2010). Outro estudo descreveu dois irmãos que desenvolveram AVC – IA infantil. O mais velho faleceu e não pode ser estudado do ponto de vista das trombofilias. O irmão mais novo desenvolveu PC hemiplégica e na análise molecular apresentou homozigose para a mutação MTHFR C677T. Um terceiro irmão também apresentava a mutação em homozigose, porém, não tinha histórico de doenças cerebrovasculares (BARBAGALLO et al, 2009).

Quatro séries de pacientes com PC foram descritas na literatura. A primeira descreveu nove pacientes com a mutação do fVL e PC espástica hemiplégica e tetraplégica. Numerosos fatores de risco adquiridos foram encontrados nesses casos (complicações na gravidez), o que dificulta a avaliação do papel da mutação na etiologia da PC (LYNCH et al, 2001).

**Quadro 10** - Estudos que analisaram as associações diretas entre a PC e as trombofilias hereditárias (autor, ano, país, tipo de estudo e genes analisados)

Referências	País	Tipo de estudo	Nº de pacientes caso/controle	Genes estudados	Resultados encontrados
THORARENSEN et al, 1997	EUA	Relato de caso	3	fVL	Um com PC
HARUM et al, 1999	EUA	Relato de caso	1	fVL	PC
STEINER et al, 2000	EUA	Relato de caso	1	fVL	PC
BARBAGALLO et al, 2009	Itália	Relato de caso	2 (irmãos)	MTHFR C677T	Um com PC e outro faleceu
FONG et al, 2010	Reino Unido	Relato de caso	2 (irmãos)	PROC	PC
HALLIDAY et al, 2000	Austrália	Série de casos	54 52	fVL PT20210	* Todos com PC
LYNCH et al, 2001	EUA	Série de casos	9	fVL	Todos com PC e a mutação
SMITH et al, 2001	Reino Unido	Série de casos	27	fVL, PT20210, PROC (I e II), PROS, ATIII e aumento de homocisteína sérica.	*
SEMBIL et al, 2007	Japão	Série de casos	23	fVL, PT20210, PROC (I e II), PROS, ATIII, Lipoproteína-A e homocisteína sérica.	**
NELSON et al, 1998	EUA	Caso-controle	31/65	fVL	Aumento significante
GIBSON et al, 2003	EUA	Caso-controle	354/708	fVL, PT20210, MTHFR C677T e A1298G	Diferença não significante
YEHEZKELY-SCHILDKRAUT et al, 2005	Israel	Caso-controle	61/62	fVL, PT20210, MTHFR C677T	Diferença não significante
REID et al, 2006	Canadá	Caso-controle	57/167	fVL	Diferença não significante
DEKKER et al, 2007	Austrália	Caso-controle	443/883	MTHFR C677T PT20210	Aumento de risco em grupos específicos
WU et al, 2011	EUA	Caso-controle	138/165	fVL, PT20210, MTHFR C677T	Diferença não significante
ARENAS-SORDO et al, 2012	México	Caso-controle	94/120	fVL	Diferença não significante

\*Não houve diferença significativa \*\* A frequência acumulada de mutações foi elevada, porém não comparada com a população ou controle nas frequências das mutações quando foram comparados os resultados com as frequências esperadas para a população do país do estudo.

Um estudo de série desenvolvido no Reino Unido (n=27) e outro na Austrália (n=54) compararam as frequências das trombofilias hereditárias em portadores de PC com as frequências esperadas para a população local e não observaram diferenças significativas. Outro estudo analisou 23 crianças com quadro de PC hemiplégica para a presença de trombofilias hereditárias e observou uma frequência acumulada elevada (56,52%), porém, o percentual elevado de fatores de risco para trombofilias adquiridas nestes pacientes (73,9%) e o fato do estudo não ser caso-controle dificultou a análise dos resultados (Quadro 10) (HALLIDAY et al, 2000; SMITH et al, 2001; SEMBIL et al, 2007).

Dekker e colaboradores (2007) estudaram 443 pacientes com PC e 883 controles para a presença de trombofilias. Os resultados revelaram que a mutação C677T da MTHFR em homozigose dobrou o risco para PC em infantes pré-termos. A associação da mutação C677T da MTHFR em homozigose com a mutação G20210A da protrombina em heterozigose aumentou o risco de PC em cinco vezes em todas as idades gestacionais. As mutações do fVL, da protrombina e da MTHFR (C677T e a A1298C) estiveram, neste estudo, associadas a complicações da gravidez e do parto.

Um estudo caso-controle (n = 31 e 65) em crianças com PC espástica descreveu oito pacientes com a mutação do fVL no grupo caso e um no grupo controle, resultando diferença estatisticamente significativa (NELSON et al, 1998). Outro estudo avaliou 354 casos de PC e 708 controles e não demonstrou uma frequência aumentada no grupo de estudo para o mutações do fVL, protrombina G20210A e MTHFR C677T e A1298G. A heterozigose para o fVL e a mutação MTHFR A1298G, em homozigose, foram negativamente associadas com a PC (GIBSON et al, 2003).

Yehezkely-Schildkraut e colaboradores (2005) analisaram 61 crianças com PC espástica e não demonstraram frequências maiores para a mutação do fVL, da PT G20210A e da MTHFR C677T em comparação ao grupo controle (n=62). Outro estudo caso-controle em pacientes mexicanos com PC espástica hemiplégica detectou a mutação do fVL no grupo estudado (ARENAS-SORDO et al, 2012). Os resultados são concordantes com o estudo anterior, que também observou frequências muito baixas para a mutação do fVL na população mexicana (MAJLUF-CRUZ et al, 2008).

Reid e colaboradores (2006) estudaram 57 pacientes com PC secundária à AVC – IA e 167 com PC de causas diversas e não visualizaram diferenças significativas nas frequências

do fVL entre os dois grupos. O grupo de estudo apresentava uma frequência da mutação do fVL de 10,5%, estatisticamente maior que a esperada para a população australiana (4%). Wu e colaboradores (2011) não conseguiram encontrar uma maior frequência da mutação do fVL, da PT G20210A e da MTHFR C677T em pacientes portadores de PC em comparação aos controles (n=138 e 165).

#### **5.4. Acidentes vasculares cerebrais (AVC) e trombofilias hereditárias**

##### **5.4.1. AVC – isquêmico arterial (AVC-IA) perinatal**

Numerosos estudos foram encontrados sobre os AVC-IA perinatais e as trombofilias hereditárias (Quadro 11). Um desses estudos descreveu o caso de um recém-nascido do sexo masculino com a mutação do fVL em heterozigose e diagnóstico de AVC isquêmico arterial na 28ª semana de gestação. A criança evoluiu com PC hemiplégica espástica e porencefalia (VERDU et al, 1999).

Suppiej e colaboradores (2007) evidenciaram maior frequência acumulada de trombofilias (fVL, PT G20210A, deficiência de PROC e PROS) em uma série de pacientes com ACV – IA perinatal que tiveram pior evolução neurológica (PC). Outro estudo detectou uma frequência acumulada de trombofilias em 75% dos pacientes com ACV – IA perinatal, porém não houve comparação de resultados com controles (HERAK et al, 2007).

Oito estudos caso-controle foram publicados no período avaliado e apresentaram resultados discordantes sobre a maior frequência de trombofilias hereditárias nos pacientes com AVC – IA perinatal (Quadro 11). Um estudo recente avaliou 13 neonatos com AVC-IA perinatal e não evidenciou neste grupo aumento significativo nas frequências das mutações do fVL, da mutação PT G20210A e das mutações da MTHFR C677T e A1298C (GELFAND et al, 2013).

Duas metanálises avaliaram em conjunto o risco relativo de trombofilias hereditárias para os pacientes com AVC-IA perinatais e da infância. Renaud e colaboradores (2010)

observaram uma frequência maior da mutação do fVL e da mutação da PT G20210 nestes pacientes em comparação com os controles.

**Quadro 11** - Estudos caso-controle que investigaram possíveis associações entre trombofilias hereditárias e AVC-IA perinatais em diferentes populações

<b>Trombofilia congênita</b>	<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>País da população</b>	<b>Casos</b>	<b>Controles</b>	<b>OR (95% IC)</b>
<b>Fator V de Leiden</b>						
Caso-controle	Gunther	2000	Alemanha	17/91	10/182	3,9 (1,7-9,0)
	Kurnik	2003	Alemanha	32/215	10/182	2,7 (1,3- 5,7) <sup>1</sup>
	Debus	2004	Alemanha	19/76	4/76	5,8 (1,7-20,1)
	Miller	2006	EUA	1/35	14/433	0,9 (0,1-6,9) <sup>1</sup>
	Herak	2007	Croácia	3/26	2/112	7,2 (1,1-45,4)
	Sinchen	2008	Israel	10/47	7/112	3,4 (1,2-9,5) <sup>1</sup>
	Laugesaar	2010	Estônia	1/49	12/400	0,7 (0,1-5,3)
	Gelfand	2013	EUA	0/13	5/85	-
<b>Protrombina G20210A</b>						
Caso-controle	Gunther	2000	Alemanha	4/91	4/182	2,0 (0,4-8,3)
	Kurnik	2003	Alemanha	8/215	4/182	1,7 (0,5-5,7) <sup>1</sup>
	Debus	2004	Alemanha	4/76	2/76	2,3 (0,3-17,2)
	Miller	2006	EUA	2/35	8/420	3,0 (0,6-14,7) <sup>1</sup>
	Herak	2007	Croácia	0/26	4/112	0,5 (0,1-8,7)
	Sinchen	2008	Israel	3/47	4/112	1,8 (0,4-8,3) <sup>1</sup>
	Laugesaar	2010	Estonia	1/49	13/400	0,6 (0,1-4,8)
	Gelfand	2013	EUA	0/13	1/86	-
<b>MTHFR C677T HOMO</b>						
Caso-controle	Gunther	2000	Alemanha	15/91	20/182	1,6 (0,8-3,3)
	Debus	2003	Alemanha	9/76	10/76	0,6 (0,2-2,4)
	Miller	2004	EUA	4/35	52/434	1,0 (0,3-2,8) <sup>1</sup>
	Herak	2007	Croácia	4/26	10/112	1,9 (0,5-6,5)
	Sinchen	2008	Israel	9/47	17/112	1,3 (0,5-3,0) <sup>1</sup>
<b>Deficiência de ATIII</b>						
Caso-controle	Gunther	2000	Alemanha	0/91	0/182	
	Debus	2004	Alemanha	1/76	0/76	
	Sinchen	2008	Israel	0/47	0/112	
<b>Deficiência de proteína C</b>						
Caso-controle	Gunther	2000	Alemanha	6/91	0/182	/
	Debus	2004	Alemanha	3/76	0/76	/
	Sinchen	2008	Israel	9/47	2/112	10,7(2,2-51,5) <sup>1</sup>
<b>Deficiência de proteína S</b>						
Caso-controle	Gunther	2000	Alemanha	0/91	0/182	/
	Debus	2004	Alemanha	0/76	0/76	/
	Sinchen	2008	Israel	6/47	0/112	/
<b>Elevação de LP-A (&gt;0,3mg/L)</b>						
Caso-controle	Gunther	2000	Alemanha	20/91	10/182	4,8 (2,2-10,9)
	Debus	2004	Alemanha	10/76	4/76	2,1 (0,6-7,1)
<b>PAI 1 (apenas homozigose 4G/4G)</b>						
Caso-controle	Miller	2006	EUA	7/35	98/433	0,6 (0,3-1,3) <sup>1</sup>
<b>Aloantígeno plaquetário humano</b>						
Caso-controle	Miller	2006	EUA	4/35	52/434	1,0 (0,3-2,8) <sup>1</sup>
	Herak	2007	Croácia	4/26	10/112	1,9 (0,5-6,5)

IC = Intervalo de confiança. <sup>1</sup>OR e IC de 95%, calculado pelo autor do quadro Fonte: ZADRO e HERAK (2012). Adaptado.

Kenet e colaboradores (2010) obtiveram nos grupos de estudo uma frequência maior de mutação do fVL (OR/IC 95%: 3.70/2.82–4.85), da PT G20210A (OR/IC 95%: 2.60/1.66–4.08), da mutação da MTHFR C677T, em homozigose, (OR/IC 95%: 1.58/1.20–2.08), da deficiência de PROC (OR/IC 95%: 11.0/5.13–23.59) e aumento de lipoproteína-A (OR/IC 95%:6.53/4.46–9.55), comparados aos controles. A associação de duas ou mais trombofilias hereditárias também foi 18.75 vezes (IC 95%: 6.49–54.14) maior nos pacientes estudados. Esta metanálise não detectou risco relativo maior para a deficiência de antitrombina (OR/IC 95%: 3.29/0.70–15.48) e de proteína S (OR/IC 95%:1.49/0.32–6.92).

A análise em conjunto das frequências de trombofilias hereditárias nos pacientes com AVC – IA perinatal e da infância nas duas metanálises é um fator a ser questionado. Os dois períodos da criança apresentam fatores de risco distintos para AVC-IA, tanto que em grande parte dos estudos caso-controle tais parâmetros são avaliados em separado (RENAUD et al, 2010; KENET et al, 2010).

Três estudos pesquisaram trombofilias hereditárias em pares de mãe e filho, nos quais as crianças apresentaram AVC-IA perinatal. O primeiro, realizado na França, pesquisou as mutações do fVL e da PT G20210A e não demonstrou maior frequência, quando comparado com a frequência esperada para a população francesa em geral. O segundo estudo detectou ao menos uma trombofilia congênita em 68% das mães destes pacientes, porém não houve comparação com grupo controle. O terceiro estudo observou uma frequência maior de fatores trombofílicos congênitos e adquiridos nas progenitoras do que nos filhos (55% e 50%) (CURRY et al, 2007; SINCHEN et al, 2008; RENAUD et al, 2010).

#### **5.4.2. AVC – isquêmico arterial (AVC-IA) na infância**

Estudos de diferentes naturezas e qualidades foram encontrados ao se pesquisar as frequências de trombofilias hereditárias em pacientes com AVC–IA da infância (Quadro 12). Duran e colaboradores (2006) descreveram o caso de uma criança que desenvolveu um AVC – IA e PC espástica hemiplégica aos três anos de vida. A análise molecular do paciente revelou a associação de três trombofilias, incluindo a mutação do fVL em heterozigose, uma deficiência de antitrombina III e níveis elevados de fator VIII.



Dezesseis estudos caso-controles investigaram as associações entre as trombofilias hereditárias e os AVC-IA da infância e apresentaram resultados divergentes (Quadro 12). O levantamento bibliográfico resultou também em duas metanálises que avaliaram estas associações. Haywood e colaboradores (2005) avaliaram estudos caso-controles publicados entre 1989 e 2000 e demonstraram maior frequência da deficiência de PROC (OR/IC 95%: 11.0/5.1-23.6) e da presença da mutação de MTHFR C677T (OR/IC 95%: 1.70/1.23-2.34) em pacientes com AVC-IA infantil. Os autores não detectaram uma frequência aumentada para a mutação do fVL (OR/IC 95%: 1,2/0,8-1,9), da PT G20210A (OR/IC 95%: 1,1/0,5-2,3), ou da deficiência de antitrombina (OR/IC 95%: 1,0/0,3-3,7) e da deficiência de PROS (OR/IC 95%: 1,1/0,3-3,8) nos casos em relação aos controles.

#### **5. 4.3. AVC – trombose sinovenosa central (TVC)**

A revisão bibliográfica sobre a associação das trombofilias hereditárias com a TVC pediátrica resultou em um relato (VIELHABER et al,1998) e uma série de casos (RAMENGGHI et al, 2002). O relato de caso descreveu um recém-nascido pré-termo, portador da mutação do fVL em heterozigose, que evoluiu com trombose venosa cerebral extensa. Uma série de 32 pacientes com a TVC apresentou uma frequência acumulada de trombofilias hereditárias de 62,5%, dois destes pacientes eram portadores de duas trombofilias.

O levantamento resultou em sete estudos caso-controle, que também mostraram resultados divergentes sobre a influência das trombofilias hereditárias nas TVC (Quadro 13). Um destes trabalhos detectou aumento na frequência da mutação da MTHFR C677T em heterozigose em pacientes com TVC, como também, na associação desta mutação com a mutação do fVL. Os autores não observaram frequências elevadas da mutação da MTHFR C677T em homozigose e da mutação da PT G20210A nesses casos (KOCH et al, 1999).

**Quadro 12** - Estudos caso-controle que investigaram possíveis associações entre trombofilias hereditárias e AVC-IA na infância em diferentes populações

<b>Trombofilia congênita</b>	<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>País da população</b>	<b>Casos</b>	<b>Controles</b>	<b>OR (95% IC)</b>
<b>Fator V de Leiden</b>						
Caso-controle	Ganesan	1998	Reino Unido	6/50	4/77	2,3 (0,6-8,6) <sup>1</sup>
	Zenz	1998	Áustria	6/22	7/152	4,6 (1,2-17,2)
	Akar	1999	Turquia	7/28	10/106	3,2 (1,1-9,3)
	Nowak-Gottl	1999	Alemanha	30/148	12/296	6,0 (3,0-12,1)
	Strater	1999	Alemanha	5/38	4/100	3,6 (0,9-14,9) <sup>4</sup>
	Kenet	2000	Israel	10/58	4/118	4,8 (1,4-16,5)
	Akar	2001	Turquia	10/46	3/68	6,4 (1,7-23,0)
	Bonduel	2003	Argentina	1/44	2/102	1,2 (0,2-13,2)
	Barreirinho	2003	Portugal	3/21	4/115	4,6 (0,9-22,4)
	Duran	2005	Turquia	7/30	1/33	9,7 (1,1-452,3)
	Herak	2009	Croácia	4/33	2/112	7,6 (1,3-43,5)
	Biswas	2008	Índia	8/54	10/58	0,9 (0,3-2,3) <sup>1,3</sup>
	Djordjevic	2009	Sérvia	1/26	2/50	1,0 (0,1-11,1)
<b>Protrombina G20210A</b>						
Caso-controle	Zenz	1998	Áustria	1/17	1/98	3,9 (0,1-307,6)
	Akar	1999	Turquia	5/28	3/106	7,4 (1,7-33,5)
	Nowak-Gottl	1999	Alemanha	9/148	4/296	4,7 (1,4-15,6)
	Kenet	2000	Israel	2/58	3/118	1,3 (0,2-8,2)
	Bonduel	2003	Argentina	0/44	1/102	/
	Barreirinho	2003	Portugal	2/21	1/115	11,8 (1,0-136,5)
	Herak	2009	Croácia	1/33	4/112	1,0 (0,1-7,3)
	Djordjevic	2009	Sérvia	2/26	3/50	1,3 (0,2-8,4)
<b>MTHFR C677T HOMO</b>						
Caso-controle	Akar	1999	Turquia	4/28	6/106	3,9 (0,7-12,1)
	Nowak-Gottl	1999	Alemanha	30/148	12/296	2,6 (1,5-4,5)
	Kenet	2000	Israel	8/58	18/118	1,1 (0,4-2,7)
	Cardo	2000	Espanha	6/21	4/28	2,0 (0,5-8,0) <sup>1</sup>
	Akar	2001	Turquia	4/46	6/68	1,0 (0,3-3,7) <sup>1</sup>
	Barreirinho	2003	Portugal	1/21	13/115	0,4 (0,1-3,0)
	Herak	2009	Croácia	5/33	10/112	1,8 (0,6-5,8)
	Biswas	2008	Índia	2/58	0/58	/ <sup>4</sup>
	Djordjevic	2009	Sérvia	1/26	5/50	0,4 (0,04-3,3)
	Zak	2009	Polônia	9/64	2/59	5,8 (1,0-42,7)
	Morita	2009	EUA	4/15	5/90	1,1 (0,2-4,0)
<b>Deficiência de ATIII</b>						
Caso-controle	Nowak-Gottl	1999	Alemanha	0/148	0/296	/
	Strater	1999	Alemanha	0/38	0/100	/
	Kenet	2000	Israel	0/58	0/89	/
<b>Deficiência de proteína C</b>						
Caso-controle	Nowak-Gottl	1999	Alemanha	9/148	2/296	9,5 (2,0-44,6)
	Strater	1999	Alemanha	6/38	1/100	18,5 (2,1-16) <sup>2</sup>
	Kenet	2000	Israel	4/58	1/89	7,0 (0,7-65,1)
<b>Deficiência de proteína S</b>						
Caso-controle	Nowak-Gottl	1999	Alemanha	0/148	0/296	/
	Strater	1999	Alemanha	0/38	0/100	/
	Kenet	2000	Israel	0/58	0/89	/
<b>Elevação de LP-A (&gt;0,3mg/L)</b>						
Caso-controle	Nowak-Gottl	1999	Alemanha	39/148	14/296	7,2 (3,8-13,8)
	Strater	1999	Alemanha	7/38	5/100	4,3 (1,3-14,4)
	Teber	2010	Turquia	14/52	10/78	2,5 (1,0-6,2)
<b>Inibidor do ativador de plasminogênio (apenas homozigote 4G/4G)</b>						
Caso-controle	Nowak-Gottl	1999	Alemanha	65/198	275/951	1,2 (0,9-1,7)
	Akar	2003	Turquia	13/43	28/113	1,3 (0,4-3,5)
<b>Fator VIII – A Val34Leu</b>						
Caso-controle	Akar	2007	Turquia	25/116	27/100	0,8 (0,4-1,5) <sup>1</sup>
<b>Aloantígeno plaquetário humano</b>						
Caso-controle	Herak	2009	Índia	10/33	30/112	1,2 (0,5-2,8)
	Biswas	2008	Croácia	18/58	6/58	3,0 (1,1-8,1) <sup>1,3</sup>

IC = Intervalo de confiança. <sup>1</sup>OR e IC de 95%, calculado pelo autor do quadro. <sup>2</sup>Apenas crianças com AVC –IA de origem cardíaca <sup>3</sup>Apenas crianças com AVC –IA de origem não cardioembólica. <sup>4</sup>Dados agrupados para os homozigotos e heterozigotos. Fonte: ZADRO e HERAK (2012). Adaptado.

Duas metanálises abordaram o tema, sendo que a primeira demonstrou um risco relativo de 3,1 vezes maior tanto para a ocorrência de TVC em portadores da mutação do fVL (IC 95% 1,8-5,5) quanto para a mutação da protrombina G20210A (IC 95% 1,4-6,8). Os autores avaliaram seis estudos caso-controle de cinco países diferentes. A análise separada das TVC neonatais e infantis, nesta metanálise, descreveu um risco relativo maior para a mutação do fVL no período neonatal (OR/IC 95% 5,5/2,1-14,5) e para a mutação da PT G20210A no período infantil (OR/IC 95% 5,3/1,4-19,8) (LAUGESAAR et al, 2010).

**Quadro 13** - Estudos caso-controle que investigaram possíveis associações entre trombofilias hereditárias e TVC na infância em diferentes populações

<b>Trombofilia congênita</b>	<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>País da população</b>	<b>Casos</b>	<b>Controles</b>	<b>OR (95% IC)</b>
<b>Fator V de Leiden</b>						
Caso-controle	Hagstron	1998	EUA	0/9	2/65	/
	Heller	2003	Alemanha	22/149	8/149	3,4 (1,3-9,3) <sup>1</sup>
	Bonduel	2003	Argentina	1/23	2/102	2,3(0,2-6,2) <sup>2</sup>
	Kenet	2004	Israel	6/46	7/112	2,1 (0,7-6,5) <sup>2</sup>
	Miller	2006	EUA	2/24	14/433	2,6 (0,5-12,0) <sup>2</sup>
	Laugesaar	2010	Estônia	2/7	12/400	12,9 (2,3-73,0)
<b>Protrombina G20210A</b>						
Caso-controle	Heller	2003	Alemanha	7/149	3/149	3,8 (0,8-17,3) <sup>1</sup>
	Bonduel	2003	Argentina	1/23	1/102	4,6 (0,3-76,3)
	Kenet	2004	Israel	2/46	4/112	1,2 (0,2-6,9) <sup>2</sup>
	Miller	2006	EUA	1/24	8/420	2,2 (0,3-18,2) <sup>2</sup>
	Laugesaar	2010	Estônia	2/7	13/400	11,9 (2,1-67,2)
<b>MTHFR C677T HOMO</b>						
Caso-controle	Kenet	2004	Israel	2/46	4/112	1,2 (0,2-6,9) <sup>2</sup>
	Miller	2006	EUA	3/24	52/434	1,0 (0,3-3,6) <sup>2</sup>
	Morita	2001	EUA	0/8	5/90	/
<b>Deficiência de ATIII</b>						
Caso-controle	Heller	2003	Alemanha	5/149	0/149	/
	Kenet	2004	Israel	0/46	0/112	/
<b>Deficiência de proteína C</b>						
Caso-controle	Heller	2003	Alemanha	6/149	1/149	14,2 (1,6-129,3) <sup>1</sup>
	Kenet	2004	Israel	3/46	2/112	3,7 (0,6-22,6) <sup>2</sup>
<b>Deficiência de proteína S</b>						
Caso-controle	Heller	2003	Alemanha	8/149	1/149	17,0 (1,9-151,2) <sub>1</sub>
	Kenet	2004	Israel	1/46	0/112	/
<b>Elevação de LP-A (&gt;0,3mg/L)</b>						
Caso-controle	Heller	2003	Alemanha	44/106	17/149	7,2 (3,7-14,2) <sup>1</sup>
<b>Inibidor do ativador de plasminogênio (apenas homozigote 4G/4G)</b>						
Caso-controle	Miller	2006	EUA	5/24	98/433	0,9 (0,3-2,5) <sup>2</sup>
<b>Aloantígeno plaquetário humano</b>						
Caso-controle	Miller	2006	EUA	8/24	102/434	1,4 (0,6-3,2) <sup>2</sup>

IC = Intervalo de confiança. <sup>1</sup>Análise univariada <sup>2</sup>OR e IC de 95% calculado pelo autor do quadro. Fonte: ZADRO e HERAK (2012). Adaptado.

Kenet e colaboradores (2010) observaram nos pacientes com TVC uma frequência maior para a mutação do fVL (OR/IC 95%: 2,7/1,7-4,3), a deficiência de antitrombina (OR/IC 95%: 18.41/3.25–104.29), a deficiência de PROC (OR/IC 95%: 6,3/1,6-25,4) e deficiência de PROS (OR/IC 95%: 5,3/1,5-18,2). Entretanto, não visualizaram uma frequência maior da mutação da PT G20210A (OR/IC 95% 1,9/0,9-4,1) e para a associação de duas ou mais trombofilias (OR/IC 95%: 6,1/0,9–43,1).

Em um estudo com 266 neonatos e crianças com TVC, foi evidenciada uma relação entre a recorrência de tromboembolismos (TE) e a heterozigose para a mutação da protrombina G20210A. Entretanto, não foram encontradas frequências elevadas da mutação do fVL, da deficiência de PROC, da deficiência de PROS e da deficiência de antitrombina nos pacientes com TE recorrentes (KENET et al, 2007).

#### **5.4.4. AVC - hemorrágico**

Cinco estudos que relacionavam as trombofilias hereditárias e os AVC hemorrágicos foram selecionados neste estudo. Quatro caso-controle (GOPEL et al, 2001; PETAJA et al, 2001; KOMLÓSI et al, 2005; RAMENGGHI et al, 2011) e uma série de pacientes (HARTEMAN et al, 2011), todos eles referentes a hemorragias no período neonatal. Os dados condensados desses estudos são apresentados no Quadro 14.

Harteman e colaboradores (2011) avaliaram 17 neonatos prematuros com apresentação atípica da hemorragia periventricular para a presença de trombofilias, tais pacientes, com exceção de dois, evoluíram para PC hemiplégica. Os dados mostraram seis pacientes (41%) com a mutação do fVL, um paciente com a mutação no fVL associada à mutação da protrombina (G20210A), dois pacientes homozigotos e quatro heterozigotos para a mutação C677T da MTHFR, três pacientes homozigotos e um heterozigoto para a mutação A1298C da MTHFR e quatro pacientes heterozigotos para as duas mutações da MTHFR.

Ramenghi e colaboradores (2011), em um estudo caso-controle com recém-nascidos com peso menor que 1500 e GM –HIV, pesquisaram as mutações do fVL e da protrombina.

Os resultados mostraram que as frequências das duas mutações, em conjunto, determinavam um risco 2,65 vezes maior para a HIV.

**Quadro 14** - Estudos que analisaram as possíveis associações entre AVC hemorrágico e as trombofilias hereditárias (autor, ano, país, tipo de estudo e genes analisados)

Referências	País	Tipo de estudo	Nº de pacientes caso	Nº de pacientes controle	Genes estudados	Resultados encontrados
GOPEL et al, 2001	Alemanha	Caso-controle	43	262	fVL, PT20210, MTHFR C677T	Diferença não significativa**
PETAJA et al, 2001	Finlândia	Caso-controle	22	29	fVL PT20210	Diferença não significativa
KOMLÓSI et al, 2005	Hungria	Caso-controle	125	128	fVL	Aumento significativo
HARTEMAN et al, 2011	Holanda	Série de casos	17		fVL, PT20210, MTHFR C677T e A1298G	Não houve comparação com controles
RAMENGIHI et al, 2011	UK	Caso-controle	22	84	fVL PT20210	*

\* A frequência acumulada das duas mutações aumentava o risco de AVC-H em 2,65 vezes. \*\*O autor observou um provável efeito protetor contra as formas mais graves de GM –HIV.

Um estudo caso controle em pacientes com GM-HIV Grau I verificou uma frequência de 7,2% no grupo caso e de 3,9 % no grupo controle, com diferenças estatisticamente significativa entre os dois grupos. Ao separar os grupos em prematuros e pacientes a termo, a frequência maior se manteve nos prematuros (10% e 4,8%), porém, não diferiu significativamente entre os pacientes a termo (4,6% e 3,1%) (KOMLÓSI et al, 2005). Petaja e colaboradores (2001), em um estudo caso-controle com neonatos com GM-HIV grau II-IV, descreveram quatro pacientes com a mutação do fVL (18%) e um com a mutação PT G20210A (5%), porém, as diferenças não foram estatisticamente significantes entre os dois grupos.

Gopel e colaboradores (2001) analisaram 305 neonatos alemães com peso menor que 1500g ao nascer. Os resultados não evidenciaram maior frequência de GM-HIV nos pacientes que apresentaram a mutação do fVL e da protrombina G20210A em comparação com o grupo controle; porém, maior frequência de hemorragias grau I e menor de hemorragias grau II, III e IV foram detectadas nos pacientes com estas mutações (efeito protetor contra formas mais graves). A frequência das GM-HIV, em geral e dividida em

níveis de gravidade, não diferiu entre os pacientes com a mutação no MTHFR C677T em homozigose e o grupo controle.

## 6. Paralisia cerebral e polimorfismos da apolipoproteína E e citocinas

### 6.1. PC e polimorfismos da Apolipoproteína E

A apolipoproteína E (APOE) é uma proteína de transporte de lipídeos, abundantemente expressa no SNC. Possui três isoformas (E2, E3 e E4) correlacionadas com três alelos ( $\epsilon_2, \epsilon_3$  e  $\epsilon_4$ ). Esta proteína tem como função proteger o SNC contra injúrias (Braga et al, 2009). Cinco estudos caso-controle (MEIRELLES et al, 2000; KURODA et al, 2006; MCMICHAEL et al, 2008; BRAGA et al, 2009; WU et al, 2011) e uma metanálise (WU et al, 2011) sobre as frequências dos polimorfismos da APOE na PC foram encontrados na literatura e os resultados são resumidos no Quadro 15.

**Quadro 15** - Estudos que analisaram as possíveis associações entre os polimorfismos da apolipoproteína E e a PC (autor, ano, país, tipo de estudo e genes analisados)

Referências	País	Tipo de estudo	Nº de pacientes caso	Nº de pacientes controle	Resultados encontrados para APOE $\epsilon_2, \epsilon_3$ e $\epsilon_4$
MEIRELLES et al, 2000	Brasil	Caso-controle	40	40	Maior frequência de $\epsilon_4$ nos pacientes com PC
KURODA et al, 2006	EUA	Caso-controle	209	209	Maior frequência de $\epsilon_2$ e $\epsilon_4$ nos pacientes com PC
MCMICHAEL et al, 2008	EUA	Caso-controle	343	774	Diferenças não significante
BRAGA et al, 2009	Brasil	Caso-controle	243	243	Maior frequência de $\epsilon_2$ nos pacientes com PC
WU et al, 2011	EUA	Caso-controle	138	165	Diferenças não significante para $\epsilon_4$
WU et al, 2011	EUA	Metanálise	835	1266	Diferenças não significante

Dois estudos detectaram maior frequência para o alelo  $\epsilon_4$  da APOE nos pacientes com PC e um deles correlacionou este alelo com as formas mais graves de PC. Em dois estudos maiores frequências do alelo  $\epsilon_2$  foram encontradas nos portadores de PC (MEIRELLES et al, 2000; KURODA et al, 2006; BRAGA et al, 2009).

McMichael e colaboradores (2008) não evidenciaram maior frequência dos alelos  $\epsilon 2$  e  $\epsilon 4$  em 343 pacientes com PC comparados a 774 controles. A frequência muito baixa do  $\epsilon 2$  nesta amostra dificultam as conclusões para este alelo. Resultados semelhantes para o alelo  $\epsilon 4$  foram encontrados em outro estudo caso-controle (WU et al, 2011).

Uma metanálise avaliou as frequências dos três diferentes alelos entre os pacientes com PC e os controles e não demonstrou diferenças significantes (WU et al, 2011).

## **6.2. PC e polimorfismos das citocinas**

As citocinas são mediadores inflamatórios secretados por diferentes células e que apresentam grande importância na resposta contra agressões. As citocinas com ações pró-inflamatórias podem ser neurotóxicas e, portanto, levar à PC. A interleucina 6 (IL-6) é uma citocina pró-inflamatória e um SNP na posição 174 da sua região promotora leva a um aumento de seus níveis circulantes. (O'CALLAGHAN et al, 2009).

Um estudo com 148 neonatos prematuros não observou associação significativa entre a presença do polimorfismo da IL-6-174, em comparação ao grupo controle (HARDING et al, 2004). Um estudo caso-controle com portadores de PC espástica ou discinética demonstrou maior frequência do polimorfismo da IL-6-174 nestes pacientes. O polimorfismo determinou um risco aumentado de 2,6 vezes para a PC em geral, de 4,1 vezes para a PC tetraplégica e de 2,7 vezes para a PC hemiplégica (WU et al, 2009). Uma metanálise demonstrou uma associação positiva para o polimorfismo da IL-6 e a PC (WU et al, 2011).

As pesquisas abrangendo os polimorfismos de outras citocinas ou fatores relacionados à cascata inflamatória em pacientes com PC são escassas e novas pesquisas são necessárias a fim de confirmar esta associação (NELSON et al, 2005; DOLDERMANN et al, 2006; GIBSON et al, 2006).



## 7. Discussão

---

A PC é uma manifestação multifatorial e complexa, na qual diferentes mecanismos celulares estão envolvidos. As mutações genéticas estão implicadas na sua etiologia e nos últimos anos a genética ganhou destaque nesta área. A revisão da literatura apresentada corrobora com esta afirmação e evidenciou numerosos estudos sobre mutações genéticas associadas com a PC. As alterações encontradas incluem desde a substituição de um nucleotídeo único, passando por diferentes alterações genéticas (inserções, deleções, translocações e inversões), até a trissomia cromossômica completa.

Nos estudos revisados foram encontradas numerosas mutações cromossômicas numéricas e estruturais associadas aos sinais e sintomas da PC (WRIGHT et al, 1997; KOZMA et al, 2000; HIRSCHFIELD et al, 2001; PILZ, 2003; MENKES; FLORES-SARNAT, 2006; MAINARDI, 2006; JANKOVIC; DENG, 2007; ZEN et al, 2008; ROSA et al, 2013; LOAME et al, 2013). Genes pertencentes a vias metabólicas distintas, localizados em diferentes regiões cromossômicas e com padrões de herança distintos foram implicados em suas manifestações (WANG et al, 1999; LISSENS et al, 1999; BWEI TIEN POLL-THE et al, 2003; NAUGHTEN et al, 2004; LYNEX et al, 2004; VERKERK et al, 2009; MORENO DE LUCA, 2011; JAMRA et al, 2011).

Os trabalhos revisados representam um avanço na compreensão dos mecanismos bioquímicos e moleculares decorrentes destas mutações, principalmente, aqueles que correlacionam a PC com o neurotransmissor glutamato. A morte neuronal decorrente da excitotoxicidade mediada pelo glutamato pode estar envolvida na fisiopatologia de diferentes encefalopatias crônicas, dentre estas, a PC. Os estudos levantados associaram a PC com mutações no complexo AP4, responsável pelo transporte vesicular de diferentes receptores, entre eles o do glutamato. Os autores sugerem a denominação de Síndrome do Complexo AP4, uma PC familiar originada por diferentes mutações nos genes que codificam as proteínas deste complexo (VERKERK et al, 2009; MORENO DE LUCA et al, 2011; JAMRA et al, 2011).

Outro estudo descreve a PC em portadores de mutações no gene que codifica a enzima GAD67, responsável pela metabolização do glutamato em GABA, neurotransmissores com funções antagônicas. O desequilíbrio entre os dois, a favor do glutamato, pode desencadear neurotoxicidade e, conseqüentemente, à PC (LYNEX et al, 2004).

A agenesia de corpo caloso e suas síndromes associadas também estão correlacionadas com a etiologia da PC e a hipótese da anomalia estrutural desencadear a PC ou mecanismos paralelos, ainda necessita ser elucidada. O fato de que pacientes com a agenesia de corpo caloso possam variar de assintomáticos a portadores de manifestações severas, sugere que mecanismos além das alterações morfológicas do corpo caloso devem estar envolvidas na etiologia da PC (BEDESCHI et al, 2006; SCHELL-APACIK et al, 2008).

Em alguns estudos, a região cromossômica em que ocorreu a mutação foi identificada, porém, os genes envolvidos ainda permanecem desconhecidos (REYNIERS et al, 1999; MCHALE et al, 2000; VAN DER AA, 2009; BRANCATI et al, 2010; D'HAENE et al, 2010; COUCH et al, 2011; ZAHANOVA et al, 2012). Os avanços nos métodos de diagnóstico em biologia molecular devem mudar este panorama, tanto para os casos novos, quanto para a revisão dos casos antigos.

Os estudos levantados mostraram que os fatores epigenéticos também interferem nas manifestações clínicas da PC, como por exemplo, os padrões de metilação relacionados ao sexo do progenitor doador da mutação, como observado na Síndrome de Angelmann e Prader-Willi. Os estudos também sugerem que os microRNA possam desempenhar algum papel na etiologia da PC, porém, novos estudos são necessários para comprovar esta hipótese (MENKES; FLORES-SARNAT, 2006; MCCANDLESS et al, 2011).

Os polimorfismos e mutações genéticas em diversos fatores foram pesquisados na tentativa de correlacioná-los com a PC. Os fatores relacionados à cascata de coagulação, levando às trombofilias hereditárias, foram os mais amplamente explorados e, desta forma, se tornaram foco importante desta revisão. Estudos correlacionando a PC com polimorfismos em citocinas e na apolipoproteína E também foram descritos, porém, com importância ainda a ser definida (HAYWOOD et al, 2005; KENET et al, 2010; RENAUD et al, 2010; LAUGESAAR et al, 2010; WU et al, 2011).

Quanto ao tipo de estudo, relatos de casos, análises de séries de casos, estudos caso-controle, metanálises e artigos de revisão abordando a associação entre trombofilias

hereditárias e a PC ou AVC pediátricos foram encontrados. Os relatos e séries de casos foram apresentados nos devidos capítulos desta dissertação, porém, em sua grande maioria, apresentaram baixo poder de associação (HALLIDAY et al, 2000; LYNCH et al, 2001; SMITH et al, 2001; BARBAGALLO et al, 2009; FONG et al, 2010). Os resultados dos estudos caso-controles, das metanálises e os artigos de revisão serão os alvos principais da nossa discussão, devido ao fato desses estudos apresentarem maior impacto para o conhecimento na área (Quadro 16,17 e 18).

Os estudos que objetivaram descrever uma correlação direta entre as trombofilias hereditárias e a PC, em sua maioria, falharam na constatação dessa associação (GIBSON et al, 2003; REID et al, 2006; WU et al, 2011; YEHEZKELY-SCHILDKRAUT et al, 2012; ARENAS-SORDO et al, 2012). Apenas dois estudos conseguiram estabelecer algum grau de relação, com destaque para o estudo de Dekker e colaboradores (2007) que demonstrou maior risco de PC em prematuros com a mutação da MTHFR C677T, em homozigose, e em pacientes que acumulavam os polimorfismos da MTHFR C677T, em homozigose, e da PT G20210A, em heterozigose. O estudo de Nelson e colaboradores (1998) foi o único que demonstrou associação significativa entre uma trombofilia congênita isolada (fVL) e a PC, sem estratificação da amostra.

Os estudos caso-controle não foram consensuais no sentido de estabelecer associação significativa entre o AVC – IA perinatal e as trombofilias hereditárias. Os pacientes com AVC-IA perinatal apresentaram uma frequência maior da mutação do fVL nos cinco estudos caso-controle encontrados na literatura (GUNTHER et al, 2000; KURNIK et al, 2003; DEBUS et al, 2004; HERAK et al, 2007; SINCHEN et al, 2008) e em duas metanálises (KENET et al, 2010; RENAUD et al, 2010). Entretanto, três estudos não observaram diferenças estatísticas significativas entre os grupos (MILLER et al, 2006; LAUGESAAR et al, 2010; GELFAND et al, 2013). Dois estudos caso-controle (GUNTHER et al, 2000; SINCHEN et al, 2008) e uma metanálise (KENET et al, 2010) que avaliaram a deficiência genética da PROC, observaram uma frequência maior desta deficiência nos pacientes avaliados e um estudo caso-controle demonstrou resultados estatisticamente semelhantes (Quadro 16) (DEBUS et al, 2004).

**Quadro 16-** Integração dos resultados dos estudos caso-controle e metanálises sobre as possíveis associações entre trombofilias hereditárias e AVC –IA perinatal

<b>Trombofilias hereditárias</b>	<b>Associação positiva significativa (Nº de estudos)</b>	<b>Associação não significativa (Nº de estudos)</b>
<b>Fator V de Leiden</b>		
Caso-controle	5	3
Metanálise	2 <sup>1</sup>	0
<b>Protrombina G20210A</b>		
Caso-controle	0	8
Metanálise	2 <sup>1</sup>	0
<b>MTHFR C677T HOMO</b>		
Caso-controle	0	6
Metanálise	1 <sup>1</sup>	0
<b>Deficiência de ATIII</b>		
Caso-controle	0*	3*
Metanálise	0	1 <sup>1</sup>
<b>Deficiência de proteína C</b>		
Caso-controle	2	1
Metanálise	1 <sup>1</sup>	0
<b>Deficiência de proteína S</b>		
Caso-controle	0*	3*
Metanálise	0	1 <sup>1</sup>
<b>Elevação de LP-A (&gt;0,3mg/L)</b>		
Caso-controle	1	1
Metanálise	1 <sup>1</sup>	0
<b>Inibidor do ativador de plasminogênio 4G/5G (apenas homozigose 4G/4G)</b>		
Caso-controle	0	1
<b>Aloantígeno plaquetário humano-1</b>		
Caso-controle	0	2
<b>Dois ou mais fatores de risco</b>		
Metanálise	1 <sup>1</sup>	0

\*Raros casos encontrados, análise estatística não foi possível. <sup>1</sup>Estudos com dados conjuntos para AVC – IA perinatal e da infância.

Oito estudos caso-controle investigaram a mutação da PT G20210A em portadores AVC –IA perinatal, entretanto, não observaram maiores frequências da mutação nestes pacientes (GUNTHER et al, 2000; KURNIK et al, 2003; DEBUS et al, 2004; MILLER et al, 2006; HERAK et al, 2007; SINCHEN et al, 2008; LAUGESAAR et al, 2010; GELFAND et al, 2013). Duas metanálises demonstraram uma frequência relativa de 2,0-2,2 vezes maior da PT G20210A nos pacientes com AVC-IA perinatal (KENET et al, 2010; RENAUD et al,

2010). Um estudo caso-controle e uma metanálise evidenciaram aumento de lipoproteína-A em portadores de AVC-IA perinatal (GUNTHER et al, 2000; KENET et al, 2010), porém, um estudo caso-controle não observou esta associação (DEBUS et al, 2004).

Os estudos caso-controle revisados não demonstraram associações significativas entre a mutação de MTHFR C677T, em homozigose, a deficiência de ATIII, a deficiência de PROS e das demais trombofilias hereditárias estudadas e o AVC-IA perinatal (GUNTHER et al, 2000; DEBUS et al, 2004; MILLER et al, 2006; HERAK et al, 2007; SINCHEN et al, 2008). A metanálise de Kenet e colaboradores (2010) demonstrou uma frequência relativa 1,6 vezes maior da mutação da MTHFR C677T, em homozigose, nos pacientes com AVC-IA perinatal, porém não foi capaz de comprovar esta associação para a deficiência de ATIII e a deficiência de PROS. Um risco de AVC – IA perinatal 18,7 vezes maior foi encontrado para os pacientes que apresentavam mais de uma trombofilia hereditária, o que reforça a tese da associação de fatores implicados aos AVC (KENET et al, 2010).

As séries de casos que avaliaram os pacientes com AVC-IA perinatal e suas mães levantam a questão sobre o papel da trombofilia materna no aparecimento da doença. Os resultados destes estudos ainda são escassos e inconclusivos. Em análises de mãe e filho que compartilham essas mutações, é quase impossível determinar qual o papel de cada um no aparecimento da doença, principalmente, pelo fato das trombofilias maternas estarem associadas às complicações na gravidez. O papel do pai nestes casos é raramente estudado, pela dificuldade em colher amostras desses progenitores (CURRY et al, 2007; SINCHEN et al, 2008; RENAUD et al, 2010).

Um grande número de estudos caso-controle, com resultados divergentes, foi publicado abordando a correlação entre trombofilias hereditárias e AVC-IA na infância (Quadro 12 e 17). Sete desses estudos apresentaram frequência aumentada da mutação do fVL nos pacientes com AVC-IA na infância (ZENS et al, 1998; AKAR et al, 1999; NOWAK-GOTTL, 1999; KENET et al, 2000; AKAR et al, 2001; DURAN et al, 2005; HERAK et al, 2009) e outros seis estudos observaram frequências da mutação do fVL estatisticamente semelhantes entre os grupos de casos e controles (GANESAN et al, 1998; STRATER et al, 1999; BONDUEL et al, 2003; BARREIRINHO et al, 2003; BISWAS et al, 2008; DJORDJEVIC et al, 2009). Dois estudos apresentaram maior frequência da mutação da PT G20210 nesses pacientes (AKAR et al, 1999; NOWAK-GOTTL, 1999), entretanto, seis estudos não demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre as frequências

observadas nos diferentes grupos (ZENS et al, 1998; KENET et al, 2000; BONDUEL et al, 2003; BARREIRINHO et al, 2003; HERAK et al, 2009; DJORDJEVIC et al, 2009).

Um trabalho obteve como resultado maior frequência da mutação da MTHFR C677T, em homozigose, nos acometidos por AVC-IA na infância (NOWAK-GOTTTL, 1999), em contrapartida, outros dez estudos não detectaram frequências maiores dessa mutação nos pacientes avaliados (AKAR et al, 1999; KENET et al, 2000; CARDO et al, 2000; AKAR et al, 2001; BARREIRINHO et al, 2003; BISWAS et al, 2008; HERAK et al, 2009; DJORDJEVIC et al, 2009; ZAK et al, 2009; MORITA et al, 2009). Dois estudos observaram maior frequência da deficiência de PROC nos pacientes avaliados (NOWAK-GOTTTL, 1999; STRATER et al, 1999) e um estudo observou valores estatisticamente semelhantes da deficiência entre os grupos (KENET et al, 2000).

Dois estudos visualizaram aumento dos níveis de lipoproteína-A nos pacientes com AVC-IA na infância (NOWAK-GOTTTL, 1999; STRATER et al, 1999), entretanto, outra pesquisa observou valores semelhantes entre estes pacientes e os controles (TEBER et al, 2010). Os três trabalhos que abordaram a deficiência de antitrombina e a deficiência de PROS não observaram associação destas trombofílias com os AVC-IA na infância (NOWAK-GOTTTL, 1999; STRATER et al, 1999; KENET et al, 2000). Os resultados acima e para as demais trombofílias podem ser observados no Quadro 17.

As duas metanálises revisadas (HAYWOOD et al, 2005; KENET et al, 2010) observaram uma frequência relativa 1,6-1,7 vezes maior para a mutação da MTHFR C677T, em homozigose, de 6,5-11 vezes para a deficiência de PROC e de 6,5 vezes para o aumento de lipoproteína-A nos pacientes com AVC-IA na infância. As metanálises apresentaram resultados divergentes para a mutação do fVL e para a mutação da PT G20210A e não visualizaram frequências maiores para a deficiência de antitrombina e deficiência de PROS em pacientes com AVC-IA na infância. Uma metanálise observou que a presença de duas ou mais trombofílias hereditárias no mesmo paciente foi 18,7 mais frequente nos pacientes com AVC-IA infantil do que no grupo controle (KENET et al, 2010).

**Quadro 17** - Integração dos resultados dos estudos caso-controle e metanálises sobre as possíveis associações entre trombofilias hereditárias e AVC –IA da infância

<b>Trombofilias hereditárias</b>	<b>Associação positiva significativa (Nº de estudos)</b>	<b>Associação não significativa (Nº de estudos)</b>
<b>Fator V de Leiden</b>		
Caso-controle	7	6
Metanálise	1 <sup>1</sup>	1
<b>Protrombina G20210A</b>		
Caso-controle	2	6
Metanálise	1 <sup>1</sup>	1
<b>MTHFR C677T HOMO</b>		
Caso-controle	1	10
Metanálise	2 <sup>1</sup>	0
<b>Deficiência de ATIII</b>		
Caso-controle	0*	3*
Metanálise	0	2 <sup>1</sup>
<b>Deficiência de proteína C</b>		
Caso-controle	2	1
Metanálise	2 <sup>1</sup>	0
<b>Deficiência de proteína S</b>		
Caso-controle	0*	3*
Metanálise	0	2 <sup>1</sup>
<b>Elevação de LP-A (&gt;0,3mg/L)</b>		
Caso-controle	2	1
Metanálise	1 <sup>1</sup>	0
<b>Inibidor do ativador de plasminogênio 4G/5G (apenas homozigose 4G/4G)</b>		
Caso-controle	0	2
<b>Fator VIII – A Val34Leu</b>		
Caso-controle	0	1
<b>Aloantígeno plaquetário humano-1</b>		
Caso-controle	1	1
<b>Dois ou mais fatores de risco</b>		
Metanálise	1 <sup>1</sup>	0

\*Raros casos encontrados e a análise estatística não foi possível. <sup>1</sup>Inclui estudos com dados conjuntos para AVC –IA perinatal e da infância.

Os resultados encontrados para os AVC –IA são muito semelhantes para os dois períodos pediátricos (perinatal e da infância). Os fatores genéticos relacionados às trombofilias, analisados individualmente, apresentam papel discreto e controverso no aparecimento da AVC isquêmico arterial. A associação de trombofilias hereditárias ou a

junção destas trombofilias com fatores de riscos clínicos apresentam maior importância na prática clínica do que os fatores genéticos isolados. Este fato impede que o diagnóstico dessas mutações determine condutas clínicas, pois o risco benefício do uso de anticoagulantes e outras medicações ainda não pôde ser estabelecido (CNOSSEN et al, 2009).

Um fato importante a ser abordado é que duas (KENET et al, 2010; RENAUD et al, 2010) das três metanálises revisadas neste estudo (HAYWOOD et al, 2005) avaliaram as frequências relativas das trombofilias agrupando os pacientes com AVC –IA perinatais e da infância. Este fato prejudica uma conclusão mais acurada, pois os dois períodos apresentam fatores de riscos adquiridos distintos e, portanto, merecem ser analisados em separado (KENET et al, 2010). Outro fator prejudicial é que a metanálise de Haywood e colaboradores (2005) avaliou estudos antigos e numerosos estudos mais recentes foram publicados. Em nossa opinião, estas dificuldades não mudam o fato da associação entre AVC-IA e trombofilias hereditárias ser discreta e secundária, conforme abordado acima.

Os estudos caso-controle também mostraram resultados discordantes em relação às maiores frequências de trombofilias hereditárias nos portadores de TVC. Dois estudos que investigaram o fVL apresentaram frequência aumentada da mutação nesses pacientes (HELLER et al, 2003; LAUGESAAR et al, 2010) e em quatro estudos não houve diferença nas frequências em relação ao grupo controle (HAGSTROM et al, 1998; BONDUEL et al, 2003; KENET et al, 2004; MILLER et al, 2006). Uma pesquisa obteve maior frequência da mutação da PT G20210A nos pacientes com TVC (LAUGESAAR et al, 2010), entretanto, quatro não observaram diferenças estatísticas significativas entre os grupos analisados (HELLER et al, 2003; BONDUEL et al, 2003; KENET et al, 2004; MILLER et al, 2006).

Três estudos que avaliaram a MTHFR C677T, em homozigose, observaram frequências estatisticamente semelhantes da mutação nos pacientes com TVC e no grupo controle (MORITA et al 2001; KENET et al, 2004; MILLER et al, 2006). Os estudos abordando a deficiência de PROC, a deficiência de PROS e a deficiência de ATIII exibiram frequência maior das mutações em uma pesquisa (HELLER et al, 2003) e em outra não conseguiu estabelecer essa associação (KENET et al, 2004). Um trabalho avaliou o aumento da lipoproteína-A nos pacientes com TVC e observou maiores valores da proteína neste grupo (HELLER et al, 2003). Os dados acima e os resultados dos estudos para as demais trombofilias estão descritas no Quadro 18.



**Quadro 18** - Integração dos resultados dos estudos caso-controle e metanálises sobre as possíveis associações entre trombofilias hereditárias e TVC pediátrica

<b>Trombofilias hereditárias</b>	<b>Associação positiva significativa (Nº de estudos)</b>	<b>Associação não significativa (Nº de estudos)</b>
<b>Fator V de Leiden</b>		
Caso-controle	2	4
Metanálise	2	0
<b>Protrombina G20210A</b>		
Caso-controle	1	4
Metanálise	2	0
<b>MTHFR C677T HOMO</b>		
Caso-controle	0	3
<b>Deficiência de ATIII</b>		
Caso-controle	1	1
Metanálise	1	0
<b>Deficiência de proteína C</b>		
Caso-controle	1	1
Metanálise	1	0
<b>Deficiência de proteína S</b>		
Caso-controle	1	1
Metanálise	1	0
<b>Elevação de LP-A (&gt;0,3mg/L)</b>		
Caso-controle	1	0
<b>Inibidor do ativador de plasminogênio 4G/5G (apenas homozigose 4G/4G)</b>		
Caso-controle	0	1
<b>Aloantígeno plaquetário humano-1</b>		
Caso-controle	0	1
<b>Dois ou mais fatores de risco</b>		
Metanálise	0	1

As metanálises avaliadas indicaram uma frequência relativa maior em pacientes com TVC para a mutação do fVL (2,7-3,1x), para a mutação da PT G20210A (1,9-3,1x), deficiência de PROC (6,3x), deficiência de PROS (5,3x), deficiência da ATIII (18,4x) e dos níveis elevados de lipoproteína-A (7,2x) (LAUGESAAR et al, 2010; KENET et al, 2010). Uma metanálise concluiu que a presença de duas ou mais trombofilias no mesmo paciente não determinou um risco maior de TVC (KENET et al, 2010).

As conclusões feitas para os AVC-IA pediátricos também se encaixam para a associação entre trombofilias hereditárias e o aparecimento da TVC. Estas mutações têm um efeito brando e questionável no aparecimento da doença. Este fato, adicionado à baixa prevalência das TVC na infância, dificulta a utilização destes resultados na prática médica (KENET et al, 2010).

Encontramos em nossa revisão apenas estudos sobre as trombofilias hereditárias e AVC hemorrágico neonatal (GM-HIV). Não foram detectados estudos com esta associação para os demais períodos da infância. A série de casos analisada só avaliou prematuros com apresentações atípicas de GM-HIV (grupo muito específico) e não comparou seus resultados com um grupo controle (HARTEMAN et al, 2011). Os estudos caso-controle que apresentaram frequências aumentadas para trombofilias hereditárias, o fizeram para faixas etárias e graus de severidade específicos ou utilizando frequências acumuladas para grupos de mutações, fato que prejudica a utilização destas informações (KOMLÓSI et al, 2005; RAMENGGHI et al, 2011). Os demais estudos caso-controle não demonstraram um risco relativo maior de trombofilias hereditárias em pacientes com TVC. (PETAJA et al, 2001; GOPEL et al, 2011).

Gopel e colaboradores (2001) levantam a hipótese sobre as trombofilias hereditárias terem um efeito protetor contra as formas mais graves da GM-HIV e observaram menor número de casos graves em portadores da mutação do fVL e da mutação da PT G20210A.

Em nossa revisão sobre a correlação das trombofilias hereditárias com a PC e os AVC algumas dificuldades que prejudicaram a análise dos estudos foram encontradas, conforme listadas abaixo:

- Os pacientes de grande parte dos estudos avaliados apresentavam numerosos fatores adquiridos para o aparecimento dos acidentes vasculares cerebrais pediátricos, os quais podem ter interferido nos resultados encontrados (sepse, insuficiência respiratória, cateter umbilical, etc.) (DEVEBER et al, 2001);
- a dosagem de algumas proteínas pode ser influenciada por doenças diversas, como ocorre com a PROC, PROS e ATIII, que podem ser consumidas por doenças hepáticas, síndrome nefrótica ou coagulação vascular disseminada, simulando uma trombofilia congênita (O'CALLAGHAN e MACLENNAN, 2009);

- a enzima MTHFR é modulada pela quantidade de folato e vitamina B12 da dieta, que interfere na sua dosagem e pode gerar falsos resultados (O'CALLAGHAN e MACLENNAN, 2009);
- a maioria dos estudos foi feita em populações da América do Norte e Europa. As frequências das trombofilias hereditárias variam fortemente de população para população e, portanto, os dados encontrados não podem ser extrapolados para toda a população mundial (KENET et al, 2010; RENAUD et al, 2010);
- alguns estudos avaliaram os acidentes cerebrovasculares como um todo, não os dividindo em arterial/venoso ou perinatal/infância (HAYWOOD et al, 2003);
- as trombofilias hereditárias podem exercer interferência nos casos de PC de origem vascular. Os seus efeitos nas PC de outras etiologias são questionáveis, apesar de que, as trombofilias hereditárias fetais foram associadas a complicações na gravidez (GIBSON et al, 2005).

Os polimorfismos genéticos em diversas vias metabólicas também estão sendo investigados para a sua correlação com a PC, como é o caso da APOE e das proteínas inflamatórias, em especial as citocinas.

Os estudos caso-controle tendem a relacionar o alelo  $\epsilon 2$  e  $\epsilon 4$  da apolipoproteína E com a PC (MEIRELLES et al, 2000; KURODA et al, 2006; BRAGA et al, 2009), o que não foi confirmado por metanálise (WU et al, 2011). A hipótese formulada seria de que o alelo  $\epsilon 4$  e sua proteína teriam uma efetividade menor na proteção contra injúrias, justificando esta associação. As informações referentes à participação do alelo  $\epsilon 2$  no aparecimento da PC ainda estão obscuras. Em resumo, os poucos estudos sobre a APOE não foram capazes de estabelecer uma correlação confiável entre a presença de diferentes alelos desse gene e a PC e novos estudos precisam ser feitos para se obter dados mais contundentes (MEIRELLES et al, 2000; KURODA et al, 2006; MCMICHAEL et al, 2008; BRAGA et al, 2009; WU et al, 2011).

A correlação entre os polimorfismos da IL-6 e a PC foi encontrada em um estudo (HARDING et al, 2004) e não visualizada em outro (WU et al, 2009). O mesmo pesquisador que teve o estudo positivo para a correlação do polimorfismo da IL-6-174 foi o autor da metanálise sobre o assunto. Na metanálise este autor usou mais de um teste estatístico para obter associação significativa entre os parâmetros avaliados (WU et al, 2011).

Os demais polimorfismos avaliados, tanto das citocinas quanto de outras moléculas, apresentaram poucos estudos correlacionando-os com a PC. Uma análise crítica destas associações só será possível quando novos estudos estiverem concluídos (WU et al, 2011).

Esta revisão realizou uma ampla e profunda abordagem das causas genéticas da PC, consideradas hoje como a principal etiologia desta desordem, como também sistematizou o conhecimento para a sua utilização por profissionais na área de pesquisa, diagnóstico e atenção à saúde. Esperamos que os resultados obtidos tragam benefícios e esclarecimentos aos familiares e pacientes portadores da PC através destes profissionais, para que o sofrimento destes possa (ao menos) ser atenuado.

A etiologia multifatorial e complexa da PC faz com que seja necessário aumentar os esforços para se entender os mecanismos moleculares implicados nas suas manifestações clínicas e os estudos já realizados servem de orientação e estímulo aos novos trabalhos a serem feitos (LYNEX et al, 2004; VERKERK et al, 2009; MORENO DE LUCA et al, 2011; JAMRA et al, 2011).

O grande número e a qualidade dos estudos levantados durante a pesquisa bibliográfica dão robustez e credibilidade às conclusões obtidas nesta revisão, entretanto, a revisão e sistematização de estudos de diferentes tipos, tamanhos e qualidade estão sujeitas a erros de interpretação. Estes erros foram minimizados por um exaustivo e longo processo de revisão e checagem.

Nosso trabalho ratifica a necessidade de maior atenção pelos gestores públicos e melhor formação dos profissionais de saúde na área de diagnóstico e tratamento em genética humana. O alto custo gerado pelas doenças genéticas, não autoriza os governantes a negligenciá-las. Os portadores de PC são seres humanos fragilizados e vulneráveis e necessitam de todo o empenho das autoridades públicas para a melhoria de sua qualidade de vida.

Do ponto de vista pessoal, esta revisão sistemática mudou profundamente nosso conhecimento sobre a PC e sua correlação com os fatores genéticos. Os resultados foram sentidos em nossos atendimentos como pediatra, que passaram a integrá-los e utilizá-los de forma efetiva.

## 8. Conclusões e perspectivas futuras

---

Com base na revisão bibliográfica realizada, foi possível concluir que:

- os mais variados tipos de alterações genéticas estão implicados com as manifestações clínicas da PC, o que evidencia a complexidade de sua fisiopatologia;
- os numerosos estudos revelaram que mutações em diferentes cromossomos e vias metabólicas associam-se à PC;
- síndromes genéticas já estabelecidas e novas síndromes em estágio de elucidação foram encontradas em nossa pesquisa, em especial, a Síndrome do Complexo AP4, uma forma familiar autossômica dominante de PC (JAMRA et al, 2011);
- os estudos revisados mostraram um avanço no conhecimento sobre os mecanismos moleculares e bioquímicos que levam à PC. O neurotransmissor glutamato esteve implicado com a PC em diferentes estudos e merece destaque na sua fisiopatologia (LYNEX et al, 2004; VERKERK et al, 2009);
- algumas vias metabólicas e bioquímicas foram descritas em associação com a PC, mas numerosas outras estão ocultas e ainda fazem com que a PC seja considerada idiopática em 20% dos casos. O primeiro passo foi dado, porém falta muito esforço e trabalho para se descobrir, passo a passo, os mecanismos celulares que levam à PC;
- os polimorfismos genéticos, em especial, aqueles que levam a trombofilias hereditárias, desencadeiam riscos relativos discretamente aumentados para a PC e desempenham papel secundário no aparecimento desta desordem;
- estudos multicêntricos (maior número de pacientes) devem ser conduzidos tanto para elucidar as alterações genéticas e os mecanismos moleculares, ainda ocultos, que levam à PC, como também o real papel dos polimorfismos genéticos na sua etiologia. A etiologia multifatorial e complexa da PC torna esta tarefa árdua e difícil, porém os benefícios gerados por estes estudos são incalculáveis.

## 9. Referências

---

A. A, Nathalie Van Der et al. Fourteen new cases contribute to the characterization of the 7q11.23 microduplication syndrome. **European Journal of Medical Genetics**, Europa, v. 1, n. 52, p.94-100, 2009.

AKAR, N.; DÖNMEZ, B.; DEDA, G. FXIII gene Val34Leu polymorphism in Turkish children with cerebral infarct. **J Child Neurol**, Europa, v. 2, n. 22, p.222-224, fev. 2007.

AKAR, Nejat et al. Coexistence of two Prothrombotic mutations, Factor V 1691 G-A and Prothrombin Gene 20210 G-A, and the risk of cerebral infarct in pediatric patients. **Pediatric Hematology and Oncology**, Turquia, v. 1, n. 16, p.565-566, 1999.

\_\_\_\_\_. Common Mutations at the Homocysteine Metabolism Pathway and Pediatric Stroke. **Thrombosis Research**, Europa, n. 102, p.115-120, 2001.

\_\_\_\_\_. Factor V1691 G-A, Prothrombin 20210 G-A, and Methylenetetrahydrofolate Reductase 677 C-T Variants in Turkish Children with Cerebral Infarct. **J Child Neurol**, Europa, n. 14, p.749-751, 1999.

AKAR, Nejat. Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/5G Polymorphism in Turkish Children with Cerebral Infarct and Effect on Factor V 1691 a Mutation. **J Child Neurol**, EUA, p.294-295, 16 2001.

AMROM, D. et al. X-linked Hydrocephalus due to a new missense mutation: a cause of cerebral palsy. **Seventh European Paediatric Neurology Society (EPNS) Congress**, Europa, v. 1, n. 1, p.48-48, jan. 7.

ARENAS-SORDO, María de la Luz M. et al. Leiden V Factor and Spastic Cerebral Palsy in Mexican Children. **Genetic Testing and Molecular Biomarkers**, México, v. 16, n. 8, p.978-980, 2012. DOI: 10.1089/gtmb.2012.0017.

BARBAGALLO, Massimo et al. Two siblings with a homozygous MTHFR C677T (G80A-RFC1) mutation and stroke. **Childs Nerv Syst**, Itália, p.361-365, 25 jan. 2009. DOI 10.1007/s00381-008-0724-3.

BARNES, Chris; DEVEBER, Gabrielle. Prothrombotic abnormalities in childhood ischaemic stroke. **Elsevierhealth**. Disponível em: <intl.elsevierhealth.com/journals/thre>. Acesso em: 30 nov. 2013.

BARREIRINHO, Sameiro et al. Inherited and Acquired Risk Factors and their Combined Effects in Pediatric Stroke. **Pediatric Neurology**, Europa, v. 2, n. 28, p.134-138, 2003.

BASSAN, Haim. Intracranial Hemorrhage in the Preterm Infant: Understanding it, Preventing it. **Perinatology**. Doi:10.1016/j.clp.2009.07.014. Disponível em: <perinatology.theclinics.com>. Acesso em: 30 out. 2013.

BEDESCHI, Maria Francesca et al. Agenesis of the Corpus Callosum: Clinical and Genetic Study in 63 Young Patients. **Pediatric Neurology**, Itália, v. 3, n. 34, p.186-193, 1 out. 2006.

BENDERS, Manon J.n.l. et al. Maternal and Infant Characteristics Associated with Perinatal Arterial Stroke in the Preterm Infant. **Strokeaha**. DOI: 10.1161/STROKEAHA.106.479311. Disponível em: <http://www.strokeaha.org>. Acesso em: 30 nov. 2013.

BISWAS, Arijit et al. Prothrombotic polymorphisms, mutations, and their association with pediatric non-cardioembolic stroke in Asian-Indian patients. **Ann Hematol (2009) 88:473–478**, USA, n. 88, p.473-478, 2009.

BONDUEL, Mariana et al. Factor V Leiden and Prothrombin Gene G20210A: Mutation in Children with Cerebral Thromboembolism. **American Journal of Hematology**, EUA, v. 1, n. 73, p.81-86, jan. 2003.

BORCK, G. et al. Clinical, cellular, and neuropathological consequences of AP1S2 mutations: further delineation of a recognizable X-linked mental retardation syndrome. **Hum Mutat**, Paris, v. 7, n. 29, p.966-974, jul. 2008. Doi: 10.1002/humu.20531.

BRAGA, Lucia W. et al. Apolipoprotein e genotype and cerebral palsy. **Developmental Medicine & Child Neurology**, EUA, n. 52, p.666-671, 2010.

BRANCATI, Francesco; DALLAPICCOLA, Bruno; VALENTE., Enza Maria. Joubert Syndrome and related disorders. **Orphanet Journal of Rare Diseases**. Disponível em: <<http://www.ojrd.com/content/5/1/20>>. Acesso em: 1 nov. 2013.

BRANKOVIC-SRECKOVIC, V. et al. Inherited Thrombophilia as a Risk Factor for Stroke in Serbian Children. **Clinic For Child Neurology and Psychiatry**. Belgrade, Serbia, Serbia and Montenegro, Belgrado, p.1-1, 2006.

CARDO, Esther et al. Children With Stroke: Polymorphism of the MTHFR Gene, Mild Hyperhomocysteinemia, and Vitamin Status. **JCN**. Disponível em: <<http://jcn.sagepub.com/>>. Acesso em: 30 nov. 2013.

CARDOSO, Carlos et al. Clinical and Molecular Basis of Classical Lissencephaly: Mutations in the LIS1 Gene (PAFAH1B1). **Human Mutation**, Chicago, v. 415, n. 18, p.4-15, jan. 2002.

CHEN, C. P. Pure Distal 9p Deletion in a Female Infant with Cerebral Palsy. **Genetic Counseling**, Taiwan, v. 1, n. 1, p.1-8, abr. 2012.

CLAYTON-SMITH, J. ; LAAN, L. Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. **J Med Genet** 2003;40:87–95. Disponível em: <<http://jmg.bmj.com/>>. Acesso em: 30 out. 2013.

CNOSSEN, M.H.; VAN OMMENB, C.H.; APPEL, I.M. Etiology and treatment of perinatal stroke: a role for prothrombotic coagulation factors? **Elsevier**.

Doi:10.1016/j.siny.2009.07.004. Disponível em: <[www.elsevier.com/locate/siny](http://www.elsevier.com/locate/siny)>. Acesso em: 30 nov. 2013.

COSTEFF, H.. Goeteborg Revisited: Estimated Frequency of Genetic and Nongenetic Causes of Congenital Idiopathic Cerebral Palsy in West Sweden. **Annals Of Human Genetics** (2004) **68,515–520**, U.K., v. 1, n. 68, p.515-520, 1 jan. 2004. Doi: 10.1046/j.1529-8817.2004.00105.x.

COUCH, Steven M. et al. Something to Sink Your Teeth Into. **Survey Of Ophthalmology**. Volume 56 Number 6 November–december 2011, Rochester, v. 56, n. 6, p.544-549, 1 nov. 2011. Bimestral.



CURRY, Cynthia J. et al. Risk Factors for Perinatal Arterial Stroke: A Study of 60 Mother-Child Pairs. **J.Pediatrneurol**, California, v. 7, n. 4, p.99-107, 2007.

Doi:10.1016/j.pediatrneurol.2007.04.007 0887-8994/07.

D'HAENE, B. et al. FOXL2 Copy Number Changes in the Molecular Pathogenesis of BPES: Unique Cohort of 17 Deletions. **Human Mutation**. Mutation in Brief 31: E1332-E1347 (2010). Disponível em: <www.hgvs.org>. Acesso em: 30 out. 2013.

DEBUS, Otfried M. et al. The Factor V G1691A Mutation is a Risk for Mutation is a Risk for Porencephaly: A Case–Control Study. **American Neurological Association**, EUA, n. 56, p.287-290, 2004.

\_\_\_\_\_. Factor V Leiden and genetic defects of thrombophilia in childhood porencephaly. **Arch Dis Child Fetal Neonatal**, Alemanha, v. 1, n. 78, p.121-124, jan. 1998.

DEKKER, G. Fetal prothrombotic genetic risk factors and fetal acquired risk factors for adverse perinatal outcome. **2nd Int. Symp. On Women's Health Issues in Thrombosis and Haemostasis / Thrombosis Research 119 Suppl. 1** Australia, v. 1, n. 119, p.27-26, 2007.

DEVEBER, Gabrielle et al. **Cerebral** Sinovenous Thrombosis in Children. **NEJM**. Disponível em: <www.nejm.org>. Acesso em: 10 nov. 2013.

DJORDJEVIC, Valentina et al. Genetic Risk Factors for Arterial Ischemic Stroke in Children: A Possible MTHFR and eNOS Gene-Gene Interplay? **JCN**. DOI: 10.1177/0883073808330164. Disponível em: <http://jcn.sagepub.com/>. Acesso em: 30 nov. 2013.

DURAN, Ridvan et al. Factor V Leiden Mutation and Other Thrombophilia Markers in Childhood Ischemic Stroke. **Clin Appl Thromb Hemost**, Ny, v. 83, n. 11, p.82-88, 2005. DOI: 10.1177/107602960501100110.

\_\_\_\_\_. Factor V Leiden mutation, deficiency of antithrombin III and elevation of factor VIII in a child with ischemic stroke: A case report. **Brain & Development**, Japão, n. 28, p.604-606, 2006.

DÖRDELMANN, M. et al. Interleukin-10 High Producer Allele and Ultrasound-Defined Periventricular White Matter Abnormalities in Preterm Infants: A Preliminary Study. **Neuropediatrics**, EUA, v. 3, n. 37, p.130-136, 2006. DOI: 10.1055/s-2006-924554.

E., Jensen F. Role of glutamate receptors in periventricular leukomalacia. **J Child Neurol**, USA, v. 12, n. 20, p.950-959, 1 dez. 2005. Mensal.

E.B., Hook. Unbalanced Robertsonian translocations associated with Down's syndrome or Patau's syndrome: chromosome subtype, proportion inherited, mutation rates, and sex ratio. **Hum Genet.** 1981;59(3):235-9., Europa, v. 3, n. 59, p.235-239, 1 jan. 1981. Mensal. PMID: 6459988 [PubMed - indexed for MEDLINE].

FATTAL-VALEVSKI, Aviva et al. Role of thrombophilic risk factors in children with non-stroke cerebral palsy. **Thrombosis Research**, Israel, n. 116, p.133-137, 133 sept. 2005.

FITZGERALD, Karima C. et al. Cerebral Sinovenous Thrombosis in the Neonate. **Arch Neurol**, EUA, n. 63, p.405-409, 2006.

FONG, Choong Yi et al. Cerebral palsy in siblings caused by compound heterozygous mutations in the gene encoding protein C. **Journal Compilation Mac Keith Press**, UK, v. 1, n. 1, p.489-493, 2010. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2010.03618.x 489.

FREUD, Sigmund. Infantile cerebral paralysis. **University Of Miami Press**. Miami: University Of Miami Press, 1968. 376 p.

GANESAN, V et al. Inherited prothrombotic states and ischaemic stroke in childhood. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, UK, v. 1, n. 65, p.508-511, 1998.

\_\_\_\_\_. Activated protein C resistance in childhood stroke. **The Lancet**, UK, v. 347, n. 1, p.260-260, jan. 1996.

GAWISH, Gihan E-h. Molecular Characterization of Factor V Leiden G1691A and Prothrombin G20210A Mutations in Saudi Newborns with Stroke. **Biochem Genet**, Arábia Saudita, v. 1, n. 49, p.601-610, 2011. DOI 10.1007/s10528-011-9435-7.

GELFAND, Amy A. et al. Genetic Risk Factors for Perinatal Arterial Ischemic Stroke. **Pediatric Neurology**, EUA, v. 1, n. 48, p.36-41, 2013.

GIBSON, Catherine S. Candidate Genes and Cerebral Palsy: A Population-Based Study. DOI: 10.1542/peds. 2007-3758. **Pediatrics**. Disponível em:

<<http://pediatrics.aappublications.org/content/122/5/1079.full.html>>. Acesso em: 30 out. 2013.

\_\_\_\_\_. Antenatal Causes of Cerebral Palsy: Associations between Inherited Thrombophilias, Viral and Bacterial Infection, and Inherited Susceptibility to Infection. **Obstetrical And Gynecological Survey**, EUA, v. 58, n. 3, p.2009-2020, 2003.

\_\_\_\_\_. Associations between fetal inherited thrombophilia and adverse pregnancy outcomes. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, EUA, n. 194, p.947-947, 2006.

GIBSON, Catherine S. et al. Associations between inherited thrombophilias, gestational age, and cerebral palsy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, EUA, n. 193, p.1437-1437, 2005.

\_\_\_\_\_. The association between inherited cytokine polymorphisms and cerebral palsy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, EUA, n. 194, p.674-674, 2006.

\_\_\_\_\_. Fetal thrombophilic polymorphisms are not a risk factor for cerebral palsy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, EUA, v. 189, n. 6, p.75-75, dez. 2003.

GOLOMB, M.R. et al. Presumed pre- or perinatal arterial ischemic stroke: risk factors and outcomes. **Annals Of Neurology**, EUA, n. 50, p.163-168, 2001.

\_\_\_\_\_. Cerebral Palsy after Perinatal Arterial Ischemic Stroke. **Annals Of Neurology**, EUA, v. 62, n. 11, p.104-104, 2007. DOI: 10.1002/ana.11630.

GREEN, S. Systematic reviews and meta-analysis. **Singapore Med J: Evidence – Based Medicine and Healthcare**. Singapore, v. 6, n. 46, p.270-274, 2005.

GUERRINI, Renzo et al. Angelman Syndrome: Etiology, Clinical Features, Diagnosis, and Management of Symptoms. **Pediatr Drugs** 2003, Itália, v. 10, n. 5, p.647-661, 1 jan. 2003. Mensal.

GÜNTHER, Gudrun et al. Symptomatic Ischemic Stroke in Full-Term Neonates: Role of Acquired and Genetic Prothrombotic Risk Factors. **Stroke**. 2000;31:2437-2441. Disponível em: <<http://www.strokeaha.org>>. Acesso em: 30 nov. 2013.

GÖPEL, W. et al. Low prevalence of large intraventricular haemorrhage in very low birthweight infants carrying the factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. **Acta Paediatr**, Alemanha, v. 1, n. 90, p.1021-1024, 2001.

HAGSTROM, J.N. et al. Prevalence of the factor V Leiden mutation in children and neonates with thromboembolic disease. **J Pediatr**, Europa, v. 6, n. 133, p.777-781, dez. 1998.

HALLIDAY, J. L. et al. Hemiplegic cerebral palsy and the factor V Leiden mutation. **J Med Genet**, UK, v. 1, n. 37, p.787-789, 2000.

HARDING, David R. et al. Does Interleukin-6 Genotype Influence Cerebral Injury or Developmental Progress After Preterm Birth? DOI: 10.1542/peds.2003-0494-F. **Pediatrics**. Disponível em: <<http://pediatrics.aappublications.org/content/114/4/941.full.html>>. Acesso em: 30 nov. 2013.

HARTEMAN, Johanna C. et al. Atypical timing and presentation of periventricular haemorrhagic infarction in preterm infants: the role of thrombophilia. **Developmental Medicine & Child Neurology**, Holanda, v. 1, n. 54, p.140-147, 2012. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2011.04135.x.

HARUM, Karen H. et al. Homozygous factor-V mutation as a genetic cause of perinatal thrombosis and cerebral palsy. **Developmental Medicine & Child Neurology**, USA, v. 1, n. 41, p.777-780, jan. 1999.

HARUM, Karen H.; HOON JUNIOR, Alexander H.; CASELLA, James F. Factor-V Leiden: a risk factor for cerebral palsy. **Developmental Medicine & Child Neurology**, EUA, n. 41, p.781-785, 1999.

HAYWOOD, S. et al. Thrombophilia and first arterial ischaemic stroke: a systematic review. **Arch Dis Child**. 2005;90:402-405. Doi: 10.1136/adc.2004.049163. Disponível em: <[group.bmj.com](http://group.bmj.com)>. Acesso em: 30 nov. 2013.

HELLER, Christine. Cerebral Venous Thrombosis in Children: A Multifactorial Origin. **Circulation**, Alemanha, n. 108, p.1362-1367, 2003.

HERAK, D. Coen et al. Inherited prothrombotic risk factors in children with perinatal arterial stroke. **2nd Int. Symp. On Women's Health Issues in Thrombosis and Haemostasis / Thrombosis Research**, Europa, v. 1, n. 119, p.102-102, 2007.

\_\_\_\_\_. Inherited Prothrombotic Risk Factors in Children with Stroke, Transient Ischemic Attack, or Migraine. DOI: 10.1542/peds.2007-3737. **Pediatrics**. Disponível em: <<http://pediatrics.aappublications.org/content/123/4/e653.full.html>>. Acesso em: 30 nov. 2013.

HIRSHFELD, Amy B. et al. Proximal Trisomy of 1q Mosaicism in a Girl with Hypertrophic Cardiomyopathy Associated with Wolff-Pa. **American Journal of Medical Genetics**, EUA, v. 1, n. 100, p.264-268, jan. 2001.

JAMRA, Rami Abou et al. Adaptor Protein Complex 4 Deficiency Causes Severe Autosomal-Recessive Intellectual Disability, Progressive Spastic Paraplegia, Shy Character, and Short Stature. **The American Journal of Human Genetics**, EUA, v. 1, n. 88, p.788-795, 10 jun. 2011.

JANKOVIC, Joseph; DENG, Hao. Candidate Locus for Chorea and Tic Disorders at 15q? **Pediatr Neurol**, Houston, v. 1, n. 37, p.70-73, jan. 2007.

JORDAN, Lori C.; HILLIS, Argye E. Hemorrhagic Stroke in Children. **Pediatr Neurol**, EUA, n. 36, p.73-80, 2007.

KANNAN, T.P. et al. Clinical Manifestations in Trisomy 9. **Indian J Pediatr**, Índia, v. 7, n. 76, p.745-746, 2009.

KENET, G. et al. Factor V Leiden and Antiphospholipid Antibodies are Significant Risk Factors for Ischemic Stroke in Children. **Journal Of The American Heart Association**, EUA, v. 31, n. 6, p.1283-1288, jun. 2000.

\_\_\_\_\_. Impact of Thrombophilia on Risk of Arterial Ischemic Stroke or Cerebral Sinovenous Thrombosis in Neonates and Children: A Systematic Review and Meta-Analysis

of Observational Studies. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913673. **Ahajournal**. Disponível em: <<http://circ.ahajournals.org>>. Acesso em: 30 nov. 2013.

\_\_\_\_\_. Risk factors for recurrent venous thromboembolism in the European collaborative paediatric database on cerebral venous thrombosis: a multicentre cohort study. **Lancet Neurol**, UK, n. 6, p.595-603, 2007. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70131-X.

KOCH, H. G. et al. The 677T genotype of the common MTHFR thermolabile variant and fasting homocysteine in childhood venous thrombosis. **Eur J Pediatr**, Europa, v. 3, n. 158, p.113-116, 1999.

KOMLÓSI, K. et al. Increased prevalence of factor V Leiden mutation in premature but not in full-term infants with grade I intracranial haemorrhage. **Biol Neonate**, Europa, v. 91, n. 87, p.56-59, 30 set. 2005.

KOREN, Ariel et al. Thrombophilia in Infancy: Factor V Leiden and MTHFR or Factor II Double Heterozygosity as a Risk Factor. **Pediatric Hematology And Oncology**, UK, n. 20, p.219-227, 2003. DOI: 10.1080/08880010390158847.

KOZMA, Chahira; HADDAD, Bassem R.; MECK, Jeanne M.. Trisomy 7p Resulting From 7p15;9p24 Translocation: Report of a New Case and Review of Associated Medical Complications. **American Journal of Medical Genetics**. 91:286–290 (2000), EUA, v. 1, n. 91, p.286-290, jan. 2000.

KRLEŽA, Jasna Lenicek et al. Multiple presence of prothrombotic risk factors in Croatian children with arterial ischemic stroke and transient ischemic attack. **Croat Med J.**, Croácia, n. 54, p.346-354, 2013. Doi: 10.3325/cmj.2013.54.346.

KURNIK, K. et al. Recurrent thromboembolism in infants and children suffering from symptomatic neonatal arterial stroke: a prospective follow-up study. **Stroke**. 2003,-34:2887-93, EUA, n. 34, p.2887-2893, 2003.

\_\_\_\_\_. Recurrent Thromboembolism in Infants and Children Suffering from Symptomatic Neonatal Arterial Stroke: A Prospective Follow-Up Study. **Strokeaha**. DOI: 10.1161/01.STR.0000103745.03393.39. Disponível em: <<http://www.strokeaha.org>>. Acesso em: 30 nov. 2013.

KURODA, Maxine M. et al. Association of Apolipoprotein E Genotype and Cerebral Palsy in Children. DOI: 10.1542/peds.2006-1083. **Pediatrics**. Disponível em:

<<http://pediatrics.aappublications.org/content/119/2/306.full.html>>. Acesso em: 30 nov. 2013.

LAACKONEN, Hanne et al. Muscular dystonia and athetosis in six patients with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (NPHS1). **Pediatr Nephrol**, Finlândia, v. 1, n. 21, p.182-189, jan. 2006. DOI 10.1007/s00467-005-2116-1.

LAAN, Laura A.E.M.; HAERINGEN, Arie V.; BROUWER, Oebele F. Angelman syndrome: a review of clinical and genetic aspects. **Clinical Neurology and Neurosurgery** 101 (1999) 161–170. Disponível em: <[www.elsevier.com/locate/clineneuro](http://www.elsevier.com/locate/clineneuro)>. Acesso em: 30 out. 2013.

LAUGESAAR, R. et al. Factor V Leiden and prothrombin 21210G>A mutation and paediatric ischaemic stroke: a case–control study and two meta-analyses. **Acta Paediatrica**, Europa, n. 99, p.1168-1174, 2010. DOI:10.1111/j.1651-2227.2010.01784.x.

LERER, Israela et al. Deletion of the ANKRD15 gene at 9p24.3 causes parent-of-origin-dependent inheritance of familial cerebral palsy. **Human Molecular Genetics**, Oxford, v. 14, n. 25, p.3911-3920, 2005. Doi:10.1093/hmg/ddi415.

LISSENS, W. et al. Cerebral palsy and pyruvate dehydrogenase deficiency: identification of two new mutations in the E1a gene. **Eur J Pediatr**, Europa, v. 1, n. 158, p.853-857, jan. 1999.

LYNCH, John Kylan et al. Cerebrovascular Disorders in Children with the Factor V Leiden Mutation. **Journal Of Child Neurology**, EUA, v. 16, n. 10, p.735-744, out. 2001.

LYNEX, Clare N et al. Homozygosity for a missense mutation in the 67 kDa isoform of glutamate decarboxylase in a family with parallels with Stiff-Person Syndrome and other movement disorders. **Biomedcentral**. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2377/4/20>>. Acesso em: 30 set. 2004.

M., Loane et al. Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. **Eur J Hum Genet**, Europa, v. 1, n. 21, p.27-33, 1 jan. Doi: 10.1038/ejhg.2012.94. Epub 2012 Jun. 20.

MAINARDI\*, Paola Cerruti. Cri du Chat syndrome. **OJRD**. Disponível em: <<http://www.OJRD.com/content/1/1/33>>. Acesso em: 1 out. 2013.

MAJLUF-CRUZ, A. et al. Activated protein C resistance and factor V Leiden in Mexico. **Clin Appl Thromb Hemost**, México, v. 4, n. 14, p.428-437, out. 2008.

MARTINEZ, Francisco et al. Genetic localization of mental retardation with spastic diplegia to the pericentromeric region of the X chromosome: X inactivation in female carriers. **MedGenet** 1998;35:284-287. Disponível em: <<http://jmg.bmj.com/>>. Acesso em: 30 out. 2013.

MCCANDLESS, Shawn E.; GENETICS, The Committee On. Clinical Report: Health Supervision for Children with Prader-Willi Syndrome. **Pediatrics**. Disponível em: <<http://pediatrics.aappublications.org/content/127/1/195.full.html>>. Acesso em: 30 out. 2013.

MCHALE, D. P. et al. A Gene for Autosomal Recessive Symmetrical Spastic Cerebral Palsy Maps to Chromosome 2q24-25. **Am. J. Hum. Genet**, EUA, v. 1, n. 64, p.526-532, jan. 1999.

\_\_\_\_\_. A gene for ataxic cerebral palsy maps to chromosome 9p12–q12. **European Journal of Human Genetics** (2000) 8, 267–272. Disponível em: <[www.nature.com/ejhg](http://www.nature.com/ejhg)>. Acesso em: 1 nov. 2013.

MCMICHAEL, Gai L. et al. Association between Apolipoprotein E genotype and cerebral palsy is not confirmed in a Caucasian population. **Hum Genet**, EUA, n. 124, p.411-416, 2008.

MEIRELLES, Kalil Pessoa de Barr et al. Presence of apolipoprotein E epsilon4 allele in cerebral palsy. **J Pediatr Orthop**, EUA, p.786-789, 20 nov-dec. 2000.

MENKES, John H.; FLORES-SARNAT, Laura. Cerebral Palsy due to Chromosomal Anomalies and Continuous Gene Syndromes. **Clin Perinatol** 33 (2006) 481– 501. Disponível em: <[perinatology.theclinics.com](http://perinatology.theclinics.com)>. Acesso em: 1 nov. 2013.

MERCURI, Eugenio et al. Cerebral palsy, brain lesions, and thrombophilic genetic factors. **Developmental Medicine & Child Neurology**, Italia, p.100-100, 2011. Doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.04146.x.



MERCURI, Eugênio. Prothrombotic disorders and abnormal neurodevelopmental outcome in infants with neonatal cerebral infarction. **Pediatrics**, New York, v. 6, n. 107, p.1400-1400, jun. 2001.

MILLER, Steven P. et al. Candidate Gene Polymorphisms do not Differ between Newborns with Stroke and Normal Controls. **Strokeaha**. DOI: 10.1161/01.STR.0000244810.91105.c9. Disponível em: <<http://www.strokeaha.org>>. Acesso em: 30 nov. 2013.

MONCLA, Anne et al. Angelman syndrome resulting from UBE3A mutations in 14 patients from eight families: clinical manifestations and genetic counselling. **J Med Genet** 1999;36:554–560. Disponível em: <<http://jmg.bmj.com/>>. Acesso em: 30 out. 2013.

MORENO-DE-LUCA, Andres et al. Adaptor protein complex-4 (AP-4) deficiency causes a novel autosomal recessive cerebral palsy syndrome with microcephaly and intellectual disability. **J Med Genet**, Atlanta, v. 1, n. 48, p.141-144, jan. 2011.  
Doi:10.1136/jmg.2010.082263.

MORENO-DE-LUCA, Andres; LEDBETTER, David H.; MARTIN, Christa L. Genomic insights into the etiology and classification of the cerebral palsies. **Lancet Neurol**, USA, v. 3, n. 11, p.283-292, mar. 2012. Doi:10.1016/S1474-4422(11)70287-3..

MORITA, D. C. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and childhood stroke. **Pediatr Neurol**, EUA, v. 4, n. 41, p.147-249, out. 2009.  
10.1016/j.pediatrneurol.2009.04.017.

NAUGHTEN, E. R. et al. Glutaric aciduria type I: Outcome in the Republic of Ireland. **J. Inherit. Metab.Dis.**, Holanda, n. 27, p.917-920, 2004.

NELSON, Karin B. Perinatal Ischemic Stroke. **Strokeaha**. DOI: 10.1161/01.STR.0000247921.97794.5e. Disponível em: <<http://www.strokeaha.org>>. Acesso em: 30 nov. 2013.

NELSON, Karin B. et al. Neonatal Cytokines and Coagulation Factors in Children with Cerebral Palsy. **American Neurological Association**, EUA, v. 1, n. 44, p.665-675, 1998.

NELSON, Karin B.; LYNCH, John K. Stroke in newborn infants. **Neurology**. Disponível em: <<http://neurology.thelancet.com>>. Acesso em: 30 nov. 2013.

NOWAK-GÖTTL, Ulrike et al. Lipoprotein (a) and Genetic Polymorphisms of Clotting Factor V, Prothrombin, and Methylenetetrahydrofolate Reductase are Risk Factors of Spontaneous Ischemic Stroke in Childhood. **Bloodjournal** .1999 94: 3678-3682. Disponível em: <<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/>>. Acesso em: 30 nov. 2013.

OZYUREK, Emel et al. Significance of Factor V, Prothrombin, MTHFR, and PAI-1 Genotypes in Childhood Cerebral Thrombosis. **Cat**. DOI: 10.1177/1076029606298988. Disponível em: <<http://cat.sagepub.com/>>. Acesso em: 30 nov. 2013.

O'CALLAGHAN, M. E. et al. The genomic basis of cerebral palsy: a HuGE systematic literature review. **Hum Genet**, EUA, n. 126, p.149-172, 2009. DOI 10.1007/s00439-009-0638-5.

PETÄJÄ, Jari; HILTUNEN, Leena; FELLMAN, Vineta. Increased Risk of Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants with Thrombophilia. **Pediatric Research**, EUA, v. 49, n. 5, p.643-646, 2001. 0031-3998/01/4905-0643.

PILZ, Daniela. Miller-Dieker Syndrome. **Orpha**. Disponível em: <<http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-MDS.pdf>>. Acesso em: 1 nov. 2013.

POLL-THE, Bwee Tien et al. Spastic diplegia and periventricular white matter abnormalities a defect of isoleucine metabolism: differential diagnosis with hypoxic–ischemic brain diseases. **Molecular Genetics And Metabolism** 81 (2004) 295–299, Amsterdam, v. 1, n. 81, p.295-299, jan. 2004.

RAMENGHI, L. A. et al. Cerebral venous thrombosis, intraventricular haemorrhage and white matter lesions in a preterm newborn with factor V (Leiden) mutation. **Neuropediatrics**, UK, v. 2, n. 33, p.97-99, abr. 2002.

\_\_\_\_\_. Germinal Matrix Hemorrhage: Intraventricular Hemorrhage in Very-Low-Birth-Weight Infants: The Independent Role of Inherited Thrombophilia. **Stroke**. 2011;42:1889-1893. Disponível em: <<http://stroke.ahajournals.org>>. Acesso em: 30 nov. 2013.

REID, Sue et al. Factor V Leiden mutation: a contributory factor for cerebral palsy?.

**Developmental Medicine & Child Neurology**, Canada, v. 1, n. 48, p.14-19, jan. 2006.

RENAUD, C. et al. Low prevalence of coagulation F2 and F5 polymorphisms in mothers and children in a large cohort of patients with neonatal arterial ischemic stroke. **British Journal Of Haematology**, UK, n. 150, p.700-730, 2010.

REYNIERS, Edwin et al. A New Neurological Syndrome with Mental Retardation, Choreoathetosis, and Abnormal Behavior Maps to Chromosome Xp11. **Am. J. Hum. Genet**, EUA, v. 1, n. 65, p.1406-1412, jan. 1999.

RIMOIN, D. et al. **Emery and Rimoin's: Principles and Practice of Medical Genetics**. 3. ed. New York: Churchill Livingstone, 1997.

ROMPPANEN, Eeva-liisa; MONONEN, Ilkka. Detection of the Finnish-Type Congenital Nephrotic Syndrome by Restriction Fragment Length Polymorphism and Dual-Color Oligonucleotide Ligation Assays. **Clinical Chemistry**, Finlândia, v. 6, n. 46, p.811-816, jan. 2000.

ROSA, Rafael Fabiano M. et al. Trissomia 18: revisão dos aspectos clínicos, etiológicos, prognósticos e éticos. **Rev Paul Pediatr** 2013;31(1):111-20., São Paulo, v. 1, n. 31, p.111-120, 1 jan. 2013.

ROSENBAUM, Peter et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy. **Report Executive Committee**, Eua, v. 1, n. 1, p.8-14, abr. 2006.

ROTA. Paralisia cerebral, novas perspectivas terapêuticas. **J Pediatr**, Rio Janeiro, v. 78, n. 1, p.S48-S54, 2002.

SAILLOUR, y. Mutations in the AP1S2 gene encoding the sigma 2 subunit of the adaptor protein 1 complex are associated with syndromic X-linked mental retardation with hydrocephalus and calcifications in basal ganglia. **J Med Genet** 2007;44:739-744. Doi: 10.1136/jmg.2007.051334. Disponível em: <www.jmedgenet.com>. Acesso em: 1 nov. 2013.

SAUER, Sven W. et al. Therapeutic modulation of cerebral L-lysine metabolism in a mouse model for glutaric aciduria type I. **Brain: A Journal of Neurology**, EUA, n. 134, p.157-170, 2011.

SCANTLEBURY, Morris H.; DAVID, Michèle; CARMANT, Lionel. Association between Factor V Leiden Mutation and the Hemiconvulsion, Hemiplegia, and Epilepsy Syndrome: Report of two cases. **Journal Of Child Neurology**, Montreal, v. 17, n. 9, p.713-717, set. 2002.

SCBIRE, Guillaume. Factor V Leiden as a Cause of Hemiplegic Cerebral Palsy, Neonatal Stroke, and Placental Thrombosis? **Annals Of Neurology**, EUA v. 44, n. 3, p.426-426, set. 1998.

SCHELL-APACIK, Chayim Can et al. Agenesis and Dysgenesis of the Corpus Callosum: Clinical, Genetic and Neuroimaging Findings in a Series of 41 Patients. **Am J Med Genet A**, EUA, v. 19, n. 146, p.2501-2511, 1 out. 2008. Doi:10.1002/ajmg.a.32476.

SENBIL, Nesrin et al. Prothrombotic risk factors in children with hemiplegic cerebral palsy. **Pediatrics International**, Japão, v. 1, n. 49, p.600-602, 2007. Doi: 10.1111/j.1442-200X.2007.02424.x.

SILVA, Luciana Pugliese da. **Caracterização molecular da deficiência de proteína S**. 1998. 100 f. Tese (Doutorado) - Brasil, Brasil, 1998.

SIMCHEN, Michal J. et al. Factor V Leiden and Antiphospholipid Antibodies in Either Mothers or Infants Increase the Risk for Perinatal Arterial Ischemic Stroke? **Stroke** . DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.527283. Disponível em: <<http://stroke.ahajournals.org>>. Acesso em: 1 nov. 2013.

SMITH, Robert A. et al. Is thrombophilia a factor in the development of hemiplegic cerebral palsy? **Developmental Medicine & Child Neurology**, UK, v. 1, n. 43, p.724-730, 2001.

STEINER, Marie et al. Postoperative Stroke in a Child With Cerebral Palsy Heterozygous for Factor V Leiden. **Journal Of Pediatric Hematology/oncology**, EUA, v. 22, n. 3, p.262-264, maio 2000.

STELLA, Caroline L.; HOW, Helen Y.; SIBÇAI, Baha M. Fetal Thrombophilia, perinatal stroke, and novel ideas about CP. **Obg Managemen**, EUA, v. 20, n. 10, p.26-34, out. 2008.

STRÄTER, R. et al. Genetic risk factors of thrombophilia in ischaemic childhood stroke of cardiac origin: A prospective ESPED survey. **Eur J Pediatr**, Europa, v. 3, n. 158, p.122-125, 1999.

\_\_\_\_\_. Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood—a 5-year follow-up study. **Lancet**, Alemanha, n. 360, p.1540-1545, 2002.

SUPPIEJ, Agnese et al. High prevalence of inherited thrombophilia in ‘presumed perinatal’ ischemic stroke. **European Journal Of Haematology**, Europa, n. 80, p.71-75, 2007. Doi:10.1111/j.1600-0609.2007.00971.x.

TARPEY, Patrick S. et al. Mutations in the Gene Encoding the Sigma 2 Subunit of the Adaptor Protein 1 Complex, AP1S2, Cause X-Linked Mental Retardation. **The American Journal of Human Genetics**. Volume 79 December 2006. Disponível em: <www.ajhg.org>. Acesso em: 1 out. 2013.

TAYLOR, M; DAVID, A. S. Agenesis of the corpus callosum: a United Kingdom series of 56 cases. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, Londres, v. 1, n. 64, p.131-134, 1 1998. Doi: 10.1136/jnnp.64.1.131.

TEBER, Serap et al. Lipoprotein (a) Levels in Childhood Arterial Ischemic Stroke. **1. Divisions Of Pediatric Neurology**, University Of Ankara Faculty Of Medicine, **Turquia**, v. 1, n. 1, p.1-1, 2013.

THORARENSEN, Olafur et al. Factor V Leiden Mutation: An Unrecognized Cause of Hemiplegic Cerebral Palsy, Neonatal Stroke, and Placental Thrombosis. **American Neurological Association**, EUA, n. 42, p.372-375, 1997.

TZOUFI, Meropi et al. Genetic Risk Factors Associated with Thrombosis in Children with Congenital Neurologic Disorders. **Journal Of Child Neurology**, Grécia, v. 20, n. 6, p.509-512, jun. 2005.

VERDU, Alfonso et al. Prenatal stroke in a neonate heterozygous for factor V Leiden mutation. **Brain & Development**, Japão, n. 27, p.451-454, 2005.

VERKERK, Annemieke J.M.H. et al. Mutation in the AP4M1 Gene Provides: a Model for Neuroaxonal Injury in Cerebral Palsy. **The American Journal Of Human Genetics**, EUA, v. 1, n. 85, p.40-52, 10 jul. 2009. Semanal.

VIELHABER, H. et al. Cerebral venous sinus thrombosis in infancy and childhood role of genetic and acquired risk factors of thrombophilia. **Eur J Pediatr**, Europa, n. 157, p.555-560, 1998.

WANG, Jian-jun. Risk Factors for Arterial Ischemic and Hemorrhagic Stroke in Childhood. **Pediatric Neurology**, Europa, v. 40, n. 4, p.277-281, 2009.  
Doi:10.1016/j.pediatrneurol.2008.11.002.

WANG, Sophia S. et al. Medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: Human genome epidemiology review. **Mcad Deficiency Huge Review**, Atlanta, v. 1, n. 7, p.332-339, nov. 1999.

WRIGHT, Tracy J. et al. A transcript map of the newly defined 165 kb Wolf–Hirschhorn syndrome critical region. **Trhuman Molecular Genetics: 317–324**, Inglaterra, v. 6, n. 2, p.317-324, jan. 1997.

WU, Y.W. et al. The association of genetic polymorphisms with cerebral palsy: a meta-analysis. **Developmental Medicine & Child Neurology**, EUA, n. 53, p.217-225, 2011. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2010.03884.x.

\_\_\_\_\_. Interleukin-6 genotype and risk for cerebral palsy in term and near-term infants. **Ann Neurol**, EUA, v. 5, n. 66, p.663-670, 2009. Doi: 10.1002/ana.21766.

\_\_\_\_\_. Multiple risk factors in neonatal sinovenous thrombosis. **Neurology**, EUA, n. 59, p.438-440, ago. 2012.

\_\_\_\_\_. Cerebral Palsy in a Term Population: Risk Factors and Neuroimaging Findings. **Pediatrics** 2006;118;690. Disponível em:  
<<http://pediatrics.aappublications.org/content/118/2/690.full.html>>. Acesso em: 1 nov. 2013.

- \_\_\_\_\_. Perinatal Stroke in Children with Motor Impairment: A Population-Based Study. **Pediatrics**. DOI: 10.1542/peds.2004-0385. Disponível em: <<http://pediatrics.aappublications.org/content/114/3/612.full.html>>. Acesso em: 30 nov. 2013.
- \_\_\_\_\_. Candidate Genes and risk for Cerebral Palsy: a Population-Based Study. **Pediatr Res**, EUA, v. 6, n. 70, p.642-646, dez. 2011. Doi:10.1203/PDR.0b013e31823240dd.
- YEHEZKELY-SCHILDKRAUT, Vered et al. Thrombophilia: A Risk Factor for Cerebral Palsy?. **Imaj**, Israel, v. 7, n. 1, p.808-811, Dez. 2005.
- YIN, R. et al. Magnetic resonance imaging findings in cerebral palsy. **Paediatr. Child Health**, EUA, n. 36, p.139-144, 2000.
- ZADRO, Renata; HERAK, Désirée Coen. Inherited prothrombotic risk factors in children with first ischemic stroke. **Biohemica Medica**, Europa, v. 3, n. 22, p.298-310, 2012.
- ZAHANOVA, S. et al. Blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome plus: deletion 3q22.3q23 in a patient with characteristic facial features and with genital anomalies, spastic diplegia, and speech delay. **Clin Dysmorphol**, Canada, v. 1, n. 21, p.48-52, jan. 2012. Doi: 10.1097/MCD.0b013e32834977f1.
- ZAK, I. et al. The T allele of the 677C>T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with an increased risk of ischemic stroke in Polish children? **J Child Neurol.**, Polônia, p.1262-1267, out. 2009. Doi: 10.1177/0883073809333527.
- ZANINI, Graziela; CEMIN, Natália Fernanda; PERALLES, Simone N.. Paralisia Cerebral: causas e prevalências. **Fisioter. Mov., Curitiba**, Curitiba - Brasil, v. 22, n. 3, p.375-381, 1 jul. 2009.
- ZEN, Paulo Ricardo G. et al. Apresentações clínicas não usuais de pacientes portadores de síndrome de Patau e Edwards: um desafio diagnóstico?. **Rev Paul Pediatr**, São Paulo, v. 3, n. 26, p.295-299, 2008.
- ZENZ, W. et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G 20210: A variant in children with ischemic stroke. **Thromb Haemost**, Austria, v. 5, n. 80, p.763-766, nov. 1998.
- ÖZDUMAN, Koray et al. Fetal Stroke. **Pediatric Neurology**, EUA, v. 30, n. 3, p.151-162, 2004.