



**UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**PAULO RIBEIRO NÓBREGA**

**LEUCODISTROFIAS DE INÍCIO NA VIDA ADULTA: CARACTERIZAÇÃO  
CLÍNICA, MOLECULAR E DE NEUROIMAGEM**

**FORTALEZA**

**2023**

PAULO RIBEIRO NÓBREGA

LEUCODISTROFIAS DE INÍCIO NA VIDA ADULTA: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA,  
MOLECULAR E DE NEUROIMAGEM

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Braga Neto

FORTALEZA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Sistema de Bibliotecas  
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

N676l Nóbrega, Paulo.  
Leucodistrofias de início na vida adulta: caracterização clínica, molecular e de neuroimagem / Paulo Nóbrega. – 2023.  
115 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2023.  
Orientação: Prof. Dr. Pedro Braga Neto.

1. Leucodistrofia. 2. Leucoencefalopatias. 3. Substância Branca. 4. Ressonância Magnética. I. Título.  
CDD 610

---

PAULO RIBEIRO NÓBREGA

LEUCODISTROFIAS DE INÍCIO NA VIDA ADULTA: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA,  
MOLECULAR E DE NEUROIMAGEM

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Data de aprovação: \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

---

Prof. Dr. Pedro Braga Neto

Orientador

Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Manoel Sobreira Neto

Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Anderson Rodrigues Brandão de Paiva

Universidade de São Paulo (USP)

---

Prof. Dr. Fernando Kok

Universidade de São Paulo (USP)

---

Prof. Dr. Norberto Anízio Ferreira Frota

Universidade de Fortaleza (UNIFOR)



A Carolina Figueiredo, meu alicerce.

À minha mãe, Maria Liduína, eterna inspiração.

Ao meu pai, Luís Gonzaga, exemplo maior de ser humano, marido e pai.

Ao Arthur Luís, que me faz tentar ser sempre o melhor que posso.

A Alice, que vai chegar trazendo luz e beleza para minha vida

A meus irmãos, Lídia e Tiago, que sempre me apoiaram e estiveram ao meu lado em todos os momentos tristes e felizes.

Ao meu orientador, Pedro Braga Neto, mestre paciente e incansável.

Aos pacientes, sem os quais esse trabalho não seria possível.

## AGRADECIMENTOS

“Nenhum dever é mais importante que a gratidão”. Assim começava Cícero seu discurso de agradecimento ao povo romano. Da mesma forma que Cícero, tenho muito a agradecer.

Ao PROF. DR PEDRO BRAGA NETO, “*oh captain, my captain*”, orientador e parceiro, chefe e amigo. “A palavra convence, o exemplo arrasta”. E assim, com seu exemplo de dedicação, profissionalismo, humanismo e justiça você tem arrastado todo nosso serviço de neurologia em direção a alturas nunca dantes imaginadas, liderando como um general no front ou um capitão na proa, empurrando com mão delicada e firme cada um de nós para ser o seu melhor, mas ao mesmo tempo nos apoiando quando caímos e nos compreendendo quando erramos. Por todas as dificuldades que passei ao longo dos últimos anos você foi meu maior incentivo para não desistir, pois não conseguia cogitar decepcionar alguém que fez tanto por mim. E aqui estamos hoje (mais uma vez).

Ao PROF. DR. MANOEL SOBREIRA NETO, pela valiosa amizade e pelas parcerias dentro e fora da medicina. Você é um fantástico amigo, além de buscar a excelência em tudo que faz, seja como pai, marido, chefe, médico ou pesquisador. Nos momentos difíceis você sempre esteve presente, e sempre reconheceu em mim muito mais do que eu reconheço em mim mesmo. Por tudo isso sou muito grato, principalmente pela sua ajuda em um dos momentos mais difíceis da minha vida. Imitei inclusive o nome de seu filho em admiração.

À PROFa. Dra. FERNANDA MARTINS MAIA, primeiramente por sempre me apoiar e estimular, desde o internato, depois por ser um dos grandes exemplos para minha formação na área da neurologia (de quem imitei boa parte dos passos, passando pela residência até a preceptoria no HC). E, de particular importância, por ter me dado espaço no Hospital Geral de Fortaleza, onde vi os primeiros casos desse trabalho, e sempre ter me dado o suporte acadêmico nesse projeto e em todos para os quais pedi sua ajuda.

Ao PROF. DR. ANDRÉ LUÍS SANTOS PESSOA, parceiro, mentor e amigo, que sempre serviu de exemplo para que eu tentasse ser o melhor que podia. Boa parte desse trabalho tem a sua participação direta e indireta amigo. Muito obrigado por me ver como um igual (apesar de eu não chegar nem perto da sua capacidade) e de sempre me incluir nos seus projetos.



E parabéns por ser o maior neurogeneticista da América Latina (atrás apenas do Fernando Kok). Sua presença e amizade são inspiradoras.

Ao DR. ANDERSON RODRIGUES BRANDÃO DE PAIVA, amigo de longa data e padrinho de casamento, com quem acompanhei os primeiros casos de leucodistrofias, e que tem sido meu parceiro, confidente, assessor para doenças “estranhas” e exemplo maior de dedicação ao paciente, à pesquisa e à família (não necessariamente nessa ordem) que já conheci. Além de tudo é meu maior parceiro para discutir filosofia e me concedeu a grande honra de participar da minha banca de doutorado.

Ao PROF. DR. FERNANDO KOK, maior inspiração para todos os neurogeneticistas do Brasil, meu eterno Professor, que com sua fala calma faz com que os casos e as análises de exoma mais difíceis pareçam muito fáceis. Mas não apenas de exoma entende o Professor Fernando; pelo contrário, é um exímio perito em todas as áreas do conhecimento e da cultura humanos. Muito obrigado por ter entendido meu momento quando diagnostiquei a doença da minha mãe e tive que abandonar o doutorado, e por ter mantido as portas abertas para que o filho pródigo enfim a casa retornasse. Com esse doutorado fecho um ciclo de sofrimento seguido de reconstrução e crescimento, exatamente como a “jornada do herói” de Joseph Campbell. E você foi a luz que me guiou nessas cavernas.

Aos residentes com quem tive o prazer de conviver nas preceptorias no HCFMUSP e hoje no HUWC. Tenho certeza de que vocês me ensinaram muito mais que eu lhes ensinei. Obrigado pelo carinho com que sempre me trataram e por serem parte integral do médico que sou hoje.

Aos meus sócios e parceiros FELIPE, LUCAS, RAUL, SAMIR, WAGNER, MILENA E RENATA. Juntos formamos algo muito maior que a soma das partes. Cada um de vocês está representado nesse trabalho de alguma forma.

À minha mãe, MARIA LIDUÍNA COELHO RIBEIRO, meu primeiro e eterno amor, por me ensinar quase todas as coisas boas que tenho em mim hoje, por sempre me servir de inspiração para cuidar, além de ser a melhor pessoa que já pisou nessa Terra.

Ao meu pai, LUÍS GONZAGA MEDEIROS NÓBREGA, maior exemplo de pai, marido, ser humano, profissional, chefe, professor. Até hoje tento lhe emular com a certeza de que nunca chegarei aos pés de tudo que você é. Sua honra, honestidade, integridade, solidariedade, cultura, tolerância, vivem em mim e me fazem ser o homem que sou.

A meus irmãos, LÍDIA RIBEIRO NÓBREGA E TIAGO RIBEIRO NÓBREGA, por junto com meu pai formarem o tripé que me sustenta, por sua amizade, companheirismo e parceria. A vida não seria a mesma sem vocês.

A meus sobrinhos, PEDRO, RAUL, EDUARDO, FERNANDO, LIZ e DAVI, por fazerem minha vida mais leve e mais bonita.

Ao meu grande amor, CAROLINA DE FIGUEIREDO SANTOS, por ser a melhor metade do meu espírito, minha companheira, aquela que cuida de todos mais do que de si mesma, e que com sua paciência compensa todos os meus defeitos, e ri comigo apesar das adversidades. Obrigado por ter me suportado quando não pude lhe dar atenção por conta desse trabalho (e de outros)

Ao meu ex-bebê (agora menino), ARTHUR LUÍS SANTOS NÓBREGA, por ser o meu motivo para acordar feliz e encarar a vida com um sorriso, na esperança de fazer qualquer contribuição para tornar esse mundo um lugar melhor para ele. Amo você mais do que todas as palavras do mundo conseguiriam expressar, meu filho.

A minha pequena ALICE, coisa mais linda do mundo, que certamente virá alegrar ainda mais a minha vida e a vida da família que me escolheu. Estou imensamente feliz de ser seu pai meu amor.

A nossa babá MARIA DE FÁTIMA, por ter me ajudado a cuidar do Arthur enquanto me isolei nas montanhas do meu escritório para escrever essa tese.

Mais importante de todos, muito obrigado aos pacientes que aceitaram participar desse estudo. Nosso trabalho é feito com vocês e para vocês, e sem vocês nada disso teria sido possível. Gostaria de ampliar meu agradecimento a todos os pacientes dos quais já cuidei. Cada um de vocês deixou uma marca em mim e ajudou a moldar tudo que faço hoje, inclusive esse trabalho. Aos pacientes dedico essa tese.

“Se vi mais longe foi por estar de pé sobre ombros de gigantes”.

(Sir Isaac Newton)

## RESUMO

**Introdução:** As leucodistrofias (LD) ou leucoencefalopatias geneticamente determinadas (LG) correspondem a um grupo de doenças de origem genética que comprometem a substância branca do sistema nervoso central e se manifestam de formas variadas na dependência das regiões afetadas. Alterações neuropsiquiátricas, déficits motores e incoordenação estão entre os sintomas mais comuns. Essas doenças são mais comuns e amplamente estudadas na infância. Recentemente o estudo das leucodistrofias do adulto tem ganhado relevância como diagnóstico diferencial de lesões de substância branca. Algumas dessas doenças podem inclusive ser tratadas. A presente tese tem como objetivos descrever os aspectos clínicos, laboratoriais e de neuroimagem em pacientes portadores de leucodistrofia de início na idade adulta, identificar características no exame neurológico e na neuroimagem que facilitem sua definição etiológica específica e descrever novas variantes ou possíveis expansões de fenótipo porventura observadas. **Metodologia:** Tratou-se de um estudo de retrospectivo, descritivo e observacional em humanos, com coleta dos dados de janeiro de 2021 a março de 2023. Os pacientes com suspeita diagnóstica de leucoencefalopatia foram encaminhados à equipe do estudo e avaliados clínica e laboratorialmente. Aqueles cujo resultado veio positivo para variantes patogênicas em genes envolvidos em leucodistrofias foram seguidos e incluídos no estudo. Foi realizada uma anamnese e avaliação clínica com preenchimento de um questionário padronizado através do “redcap”. Os exames de ressonância magnética foram avaliados pelo pesquisador principal com o auxílio de neuroradiologistas participantes. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) sob Parecer nº 51404621.5.0000.5045. Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). **Resultados:** Foram avaliados 24 pacientes com achados de imagem compatíveis com a hipótese de leucodistrofia. Em 4 pacientes o painel de leucodistrofias foi negativo e em um paciente o exoma foi negativo. Foi confirmada a suspeita diagnóstica de LD/LG em 19 pacientes, dos quais 68% eram do sexo feminino. As doenças mais frequentes foram as de autossômica recessivas (4 pacientes com xantomatose cerebrotendínea, 4 com leucoencefalopatia associada a *LAMA2*, 3 com leucoencefalopatia e ataxia relacionada ao *CLCN2*, 2 com doença da substância branca evanescente e 1 com Nazu-Hakola), seguidas das ligadas ao X (4 pacientes com Doença de Fabry e 1 paciente com Adrenoleucodistrofia/adrenomieloneuropatia ligada ao X). Com base nas doenças mais comuns nessa casuística, elaboramos um artigo de revisão em xantomatose cerebrotendínea, uma série de casos com uma mutação nova e expansão fenotípica em Doença de Fabry e uma série de casos com expansão fenotípica em leucoencefalopatia e ataxia relacionada ao *CLCN2*. **Discussão:** O conhecimento das principais etiologias de leucodistrofias de início na idade adulta deve permitir um melhor diagnóstico, aconselhamento genético, e, em alguns casos, até orientar um tratamento específico. Descrevemos o espectro de manifestações clínicas, neurorradiológicas e, sempre que possível, genéticas de pacientes com LD/LG. Dessas descrições resultaram alguns trabalhos de revisão e outros relatando variantes novas e/ou expansões de fenótipos. Os três trabalhos mais representativos entre eles foram expostos e discutidos nessa tese.

**Palavras-chave:** Leucodistrofia; Leucoencefalopatias; Substância Branca; Ressonância Magnética.

## ABSTRACT

**Introduction:** Leukodystrophies (LD) or genetic leukoencephalopathies (LG) correspond to a group of genetic diseases that compromise the white matter of the central nervous system and manifest in various ways depending on the affected regions. Neuropsychiatric disturbances, motor deficits, and incoordination are among the most common symptoms. These diseases are more common and extensively studied in childhood. The study of adult-onset leukodystrophies has recently gained relevance as a differential diagnosis of white matter lesions. Some of these diseases can even be treated. The present thesis aims to describe the clinical, laboratory, and neuroimaging aspects of patients with adult-onset leukodystrophy, identify characteristics in the neurological examination and neuroimaging that facilitate their specific etiological definition, and describe new variants or possible expansions of phenotype that may be observed.

**Methods:** This was a retrospective, descriptive, and observational study in humans, with data collection from January 2021 to March 2023. Patients with a suspected diagnosis of leukoencephalopathy were referred to the study team and evaluated clinically and laboratory. Those whose results were positive for pathogenic variants in genes involved in leukodystrophies were followed and included in the study. Clinical history and physical evaluation were performed and a standardized questionnaire in RedCap was completed. Magnetic resonance imaging examinations were evaluated by the principal investigator with the assistance of participating neuroradiologists. The project was approved by the Research Ethics Committee (REC) under Opinion No. 51404621.5.0000.5045. All patients signed an informed consent form (ICF).

**Results:** Twenty-four patients with imaging findings compatible with the hypothesis of leukodystrophy were evaluated. In 4 patients, leukodystrophy panels were negative, and exome (WES) was negative in one patient. The diagnostic suspicion of LD/LG was confirmed in 19 patients, of whom 68% were female. The most frequent diseases were autosomal recessive (4 patients with cerebrotendinous xanthomatosis, 4 with *LAMA2*-related leukoencephalopathy, 3 with *CLCN2*-related leukoencephalopathy and ataxia, 2 with vanishing white matter disease, and 1 with Nasu-Hakola), followed by X-linked (4 patients with Fabry disease and 1 patient with X-linked adrenoleukodystrophy/adrenomyeloneuropathy). Based on the most common diseases in this case series, we published a review article on cerebrotendinous xanthomatosis, a case series with a new mutation and phenotypic expansion in Fabry disease and a case series with phenotypic expansion in *CLCN2*-related leukoencephalopathy and ataxia.

**Discussion:** Knowledge of the main etiologies of adult-onset leukodystrophies should allow for better diagnosis, genetic counseling, and, in some cases, even guide specific treatment. We described the spectrum of clinical, neuroradiological, and, whenever possible, genetic manifestations of patients with LD/LG. These descriptions resulted in some review articles and others reporting new variants and/or expansions of phenotypes. The three most representative works among them were presented and discussed in this thesis.

**Keywords:** Leukodystrophy; Leukoencephalopathies; White Matter; Magnetic Resonance Imaging.

## LISTA DE ABREVIATURAS

CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DRP	Demência Rapidamente Progressiva
DSM-V	Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais 5. <sup>a</sup> edição
EEG	Eletroencefalograma
HGF	Hospital Geral de Fortaleza
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
MRC	<i>Medical Research Council</i>
RM	Ressonância magnética
SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
T1	Relaxamento Longitudinal
T2	Relaxamento Transversal
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TSH	Hormônio Tiroestimulante
UFC	Universidade Federal do Ceará

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Grau de força muscular de acordo com o escore de MRC.....	29
Tabela 2 - Classificação dos distúrbios de movimento.....	29
Tabela 3 - Características sociodemográficas e de diagnóstico dos pacientes estudados.....	33
Tabela 4 - Índice de suspeição de Mignarri para CTX.....	44
Tabela 5 - Critérios diagnósticos e categorias para CTX.....	46
Tabela 6 - Sintomas clínicos, achados de RM e LCR, e tratamento em 5 pacientes com variante nova GLA c.392 T > G (p.Leu131Arg).....	63
Tabela 7 - Análise inicial de LCR, tratamento, e recorrência de meningite ou AVC no seguimento de pacientes com meningite asséptica por Doença de Fabry.....	72
Tabela 8 - Resumo dos achados clínicos e variantes CLCN2 identificadas.....	81
Tabela 9 - Revisão clínica e de variante em CLCN2 na literatura.....	86

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Padrões de acometimento em estudos de imagem para Leucodistrofias/Leucoencefalopatas e diagnósticos diferenciais.....	21
Figura 2 – Características distintas e potenciais diagnósticos diferenciais a serem considerados.....	22
Figura 3 - Tipos de crises epiléticas.....	30
Figura 4 – Fluxograma representativo da investigação de pacientes com neuroimagem sugestiva de Leucoencefalopatia.....	33
Figura 5 – Frequência absoluta e relativa de diagnósticos de Leucoencefalopatas.....	34
Figura 6 - Vias metabólicas do metabolismo de ácidos biliares e mecanismos fisiopatológicos envolvidos na CTX.....	37
Figura 7 - Linha do tempo da história natural, progressão da doença e sinais e sintomas em cada fenótipo de CTX (clássico, espinal, e forma “não-neurológica), de acordo com o início dos sintomas.....	39
Figura 8 - Achados em exame físico de CTX.....	41
Figura 9 - Achados em neuroimagem em CTX.....	48
Figura 10 - Padrões de neuroimagem observados em CTX.....	48
Figura 11 - Características neurorradiológicas de CTX espinal.....	50
Figura 12 - Heredograma em uma família com Doença de Fabry causada por variante nova GLA c.392 T > G; p.Leu131Arg.....	62
Figura 13 - RM de crânio em paciente com Doença de Fabry e AVC.....	66
Figura 14 - Angioceratomas auriculares em paciente com Doença de Fabry.....	67
Figura 15 – Fluxograma de revisão de literatura em Leucoencefalopatia com ataxia relacionada a CLCN2.....	78
Figura 16 – Representação do canal CLC-2 de cloreto, mostrando os domínios proteicos e o sítio das variantes relatadas.....	85
Figura 17 – Achados em RM de pacientes com Leucoencefalopatia com ataxia relacionada a CLCN2.....	91



# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>20</b>
1.1 Leucodistrofias .....	20
1.2 Abordagem Diagnóstica .....	21
1.3 Atendimento a leucodistrofias e doenças neurogenéticas .....	25
1.4 Justificativa .....	26
1.5 Pergunta de partida .....	27
1.6 Hipótese .....	27
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>27</b>
2.1 Objetivos específicos .....	28
<b>3 METODOLOGIA .....</b>	<b>28</b>
3.1 Local e período do estudo .....	28
3.2 População e amostra .....	28
3.2.1 Critérios de inclusão .....	29
3.2.2 Critérios de exclusão .....	29
3.2.3 Busca por participantes .....	29
3.3 Aspectos éticos .....	29
3.4 Desenho do estudo .....	30
3.4.1 Avaliação clínica .....	30
3.4.2 Avaliação laboratorial .....	32
3.4.3 Avaliação por ressonância magnética .....	32
3.4.4 Avaliação genética .....	33
3.4.5 Análise estatística .....	34
<b>4 RESULTADOS .....</b>	<b>34</b>
<b>5 CAPÍTULO 1 .....</b>	<b>37</b>
5.1 Introdução .....	37
5.2 Fisiopatologia .....	38
5.3 Apresentação clínica de CTX .....	40
5.4 Neuroimagem .....	49
5.5 Acompanhamento clínico e abordagens terapêuticas .....	53
5.6 Prognóstico .....	58
5.7 Conclusão .....	59
<b>6 CAPÍTULO 2 .....</b>	<b>59</b>
6.1 Introdução .....	60

6.2 Metodologia .....	62
6.3 Resultados .....	62
6.3.1 Caso 1 .....	66
6.3.2 Caso 2 .....	68
6.3.3 Caso 3 .....	70
6.3.4 Caso 4 .....	70
6.3.5 Caso 5 .....	71
6.4 Discussão .....	71
<b>7 CAPÍTULO 3 .....</b>	<b>77</b>
<b>7.1 Introdução.....</b>	<b>77</b>
7.2 Metodologia .....	78
7.3 Resultados .....	80
7.4 Discussão .....	84
<b>7 DISCUSSÃO GERAL .....</b>	<b>94</b>
7.1 Pontos fortes .....	96
7.2 Limitações .....	97
7.3 Implicações clínicas e perspectivas .....	97
<b>8 CONCLUSÃO GERAL.....</b>	<b>98</b>
<b>REFERÊNCIAS GERAIS.....</b>	<b>100</b>
<b>ANEXO A – APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP) .....</b>	<b>111</b>
<b>APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....</b>	<b>116</b>
<b>APÊNDICE B - CEREBROTENDINOUS XANTHOMATOSIS: A PRACTICE REVIEW OF PATHOPHYSIOLOGY, DIAGNOSIS, AND TREATMENT .....</b>	<b>118</b>
<b>APÊNDICE C - ASEPTIC MENINGITIS IN FABRY DISEASE DUE TO A NOVEL GLA VARIANT: AN EXPANDED PHENOTYPE? .....</b>	<b>133</b>
<b>APÊNDICE D – EXPANDING THE PHENOTYPIC SPECTRUM OF CLCN2-RELATED LEUKOENCEPHALOPATHY AND ATAXIA .....</b>	<b>142</b>
<b>APÊNDICE D – ASEPTIC MENINGITIS IN FABRY DISEASE DUE TO A NOVEL GLA VARIANT: AN EXPANDED PHENOTYPE? .....</b>	<b>147</b>
<b>APÊNDICE E – INCIDENTAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING FINDINGS LEADING TO AN UNUSUAL DIAGNOSIS: ADULT ONSET KRABBE DISEASE .....</b>	<b>148</b>
<b>APÊNDICE F – CEROID LIPOFUSCINOSIS TYPE 5: NOVEL PATHOGENIC VARIANTS AND UNEXPECTED PHENOTYPIC FINDINGS .....</b>	<b>149</b>
<b>APÊNDICE G – ARGINASE 1 DEFICIENCY PRESENTING AS COMPLICATED HEREDITARY SPASTIC PARAPLEGIA .....</b>	<b>150</b>
<b>APÊNDICE H – MYSTERY SOLVED AFTER 23 YEARS: M SYNDROME IS PIGT-ASSOCIATED MULTIPLE CONGENITAL ANOMALIES-HYPOTONIA-SEIZURES SYNDROME 3 .....</b>	<b>151</b>

<b>APÊNDICE I – TRANSLATION, CROSS-CULTURAL ADAPTATION, AND VALIDATION TO BRAZILIAN PORTUGUESE OF THE CEREBELLAR COGNITIVE AFFECTIVE/SCHMAHMANN SYNDROME SCALE ...</b>	<b>152</b>
<b>APÊNDICE J – NUTRITIONAL STATUS AND EATING HABITS OF PATIENTS WITH HEREDITARY ATAXIAS: A CASE-CONTROL STUDY.....</b>	<b>153</b>
<b>APÊNDICE K – MOYAMOYA ASSOCIATED WITH TURNER SYNDROME IN A PATIENT WITH TYPE 2 SPINOCEREBELLAR ATAXIA-OCCAM’S RAZOR OR HICKAM’S DICTUM: A CASE REPORT.....</b>	<b>154</b>
<b>APÊNDICE L – AUTOIMUNE ENCEPHALITIS IN LATIN AMERICA: A CRITICAL REVIEW .....</b>	<b>155</b>
<b>APÊNDICE M – PERSISTENT PSYCHOSIS ASSOCIATED WITH EXTREME DELTA BRUSH IN ANTI-NMDA RECEPTOR ENCEPHALITIS: A CASE REPORT .....</b>	<b>156</b>
<b>APÊNDICE N – CHARACTERISTICS AND MANAGEMENT OF SUSAC SYNDROME IN AN EMERGENT COUNTRY: A MULTI-CENTER CASE SERIES FROM BRASIL .....</b>	<b>157</b>
<b>APÊNDICE O – STEROID RESPONSIVE CAVERNOUS SINUS SYNDROME DUE TO ROSAI-DORFMAN DISEASE: BEYOND TOLOSA-HUNT SYNDROME – A CASE REPORT.....</b>	<b>158</b>
<b>APÊNDICE P – STIFF-EYE SYNDROME-ANTI-GAD ATAXIA PRESENTING WITH ISOLATED OPHTHALMOPLEGIA: A CASE REPORT .....</b>	<b>159</b>
<b>APÊNDICE Q – “GLASS EEL” SIGN IN CHIKUNGUNYA MYELOPATHY.....</b>	<b>160</b>
<b>APÊNDICE R – INTRACRANIAL MASS LESIONS AND SKIN DISCOLORATION IN THE ARMPITS AS UNUSUAL CLUES TO ERDHEIM-CHESTER DISEASE: A CASE REPORT .....</b>	<b>161</b>
<b>APÊNDICE S – MYASTHENIA GRAVIS EXACERBATION AND MYASTHENIC CRISIS ASSOCIATED WITH COVID-19: CASE SERIES AND LITERATURE REVIEW .....</b>	<b>162</b>
<b>APÊNDICE T – CHARACTERIZATION OF HEADACHE IN COVID-19: A RETROSPECTIVE MULTICENTER STUDY .....</b>	<b>163</b>
<b>APÊNDICE U – NORMAL PRESSURE HYDROCEPHALUS ASSOCIATED WITH COVID-19 INFECTION: A CASE REPORT .....</b>	<b>164</b>
<b>APÊNDICE V – CENTRAL HYPERSOMNIA AND CHRONIC INSOMNIA: EXPANDING THE SPECTRUM OF SLEEP DISORDERS IN LONG COVID SYNDROME – A PROSPECTIVE COHORT STUDY.....</b>	<b>165</b>
<b>APÊNDICE X – READER RESPONSE: UNUSUAL POST-COVID-19 PRESENTATION WITH TETRAVENTRICULAR HYDROCEPHALUS: A CASE REPORT.....</b>	<b>166</b>
<b>APÊNDICE Z – LETTER RESPONSE TO “THE JANUS FACES OF SARS-COV-2 INFECTION IN MYASTHENIA GRAVIS AND MYASTHENIC CRISES” .....</b>	<b>167</b>
<b>APÊNDICE AA – MYELOPATHY ASSOCIATED WITH INTRATHECAL METHOTREXATE.....</b>	<b>168</b>
<b>APÊNDICE BB – UNILATERAL TENSION PNEUMOCEPHALUS OF THE SYLVIAN FISSURE: A RARE NEUROSURGICAL COMPLICATION .....</b>	<b>169</b>
<b>APÊNDICE CC – MULTINODULAR AND VACUOLATING NEURONAL TUMOR OF THE CEREBRUM: THREE CASE REPORTS .....</b>	<b>170</b>
<b>APÊNDICE DD – NEW OBSERVATIONS ON MINIFASCICULAR NEUROPATHY WITH SEX-DEPENDENT GONADAL DYSGENESIS: A CASE SERIES WITH NERVE ULTRASOUND ASSESSMENT .....</b>	<b>171</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Várias são as doenças que afetam a mielina em crianças e adultos, chamadas leucoencefalopatias. O uso disseminado da ressonância magnética permitiu a identificação de várias destas afecções, mesmo quando não suspeitadas clinicamente. Assim sendo, distúrbios da mielina devem ser incluídas nos diagnósticos diferenciais de grande número de síndromes neurológicas. Suas etiologias, significância clínica e implicações terapêuticas variam enormemente e uma definição precisa da etiologia é essencial.

### 1.1 Leucodistrofias

É comum que os neurologistas encontrem pacientes com hipersinal na substância branca em exames de ressonância magnética cerebral, que são principalmente secundários a doenças adquiridas de etiologia inflamatória, infecciosa, vascular, tóxica, metabólica ou neoplásica (AHMED et al., 2014; RENAUD, 2016)

O termo leucodistrofia tem sido historicamente usado para indicar doenças de origem genética da substância branca, denotando um grupo extremamente variado de doenças soltas agrupadas em conjunto devido à sua característica comum de envolvimento marcado da substância branca. Em 2015, VANDERVER et al. forneceu uma definição mais restrita do termo leucodistrofia e cunhou o termo leucoencefalopatia genética. As leucodistrofias (LD) seriam doenças hereditárias que afetam principalmente a substância branca do sistema nervoso central, com ou sem o envolvimento do sistema nervoso periférico. Essas doenças compartilham características comuns de alterações nas células da glia ou nos revestimentos de mielina. Leucoencefalopatias genéticas (LG) seriam doenças genéticas que afetam a substância branca que não atendem aos critérios de classificação como LD e resultam de danos neuronais, vasculares ou sistêmicos primários. Por outro lado, VAN DER KNAAP et al. em 2017 defendeu a manutenção do uso do termo leucodistrofias para todas as doenças da substância branca de origem genética, independente do componente estrutural da substância branca envolvido, dos processos moleculares afetados e do curso da doença. Na presente tese, para evitar confusão de nomenclatura, usaremos leucodistrofia, leucoencefalopatia ou LD/LG como termos sinônimos.

LD/LG são prevalentes durante uma fase da infância e, em menor escala, durante a adolescência, com uma incidência considerada rara em adultos. O uso generalizado da ressonância magnética e, mais recentemente, o crescente emprego de técnicas de sequenciamento de nova geração permitiram a identificação das mesmas doenças descritas na infância em adultos, embora com um fenótipo que é muitas vezes diferente (LEITE et al., 2014). Novos distúrbios genéticos de início tardio também foram identificados que podem com frequência surgir exclusivamente na idade adulta (DONATO et al., 2014).

Manifestações neurológicas, tanto em adultos como em crianças, são frequentemente não-específicas devido ao envolvimento de tratos longos, com LD/LG raramente sendo consideradas no diagnóstico diferencial antes da realização de ressonância magnética cerebral. De acordo com LABAUGE et al. (2014), alterações cognitivas e/ou comportamentais são comumente observadas em pacientes adultos, que podem ou não estar associadas a deterioração motora progressiva, como paraparesia espástica e / ou ataxia. Em crianças, as manifestações motoras tendem a predominar.

## 1.2 Abordagem Diagnóstica

Os padrões de herança genética podem ajudar a orientar as hipóteses diagnósticas, com todos os padrões sendo potencialmente identificáveis, incluindo formas autossômicas recessivas, formas autossômicas dominantes com diferentes graus de expressividade e penetração, formas ligadas ao X e formas mitocondriais (PARIKH et al., 2014). É importante ressaltar que em adultos, há um número significativo de casos esporádicos e formas autossômicas dominantes, em contraste com as crianças, onde as formas autossômicas recessivas predominam (DONATO et al., 2014). No entanto, é possível que não haja uma história familiar, pois existem formas de penetração incompleta e apresentações resultantes de mutações *de novo*.

As manifestações extra neurológicas também podem ajudar a limitar as hipóteses diagnósticas. Em adultos, informações relacionadas a manifestações de insuficiência adrenal (observadas na Adrenoleucodistrofia/Adrenoleucodistrofia ligada ao X ou *Adrenoleukodystrophy/adrenomyeloneuropathy* (ALD/AMN-X) em inglês), menopausa precoce (presente na *Vanishing White Matter Disease* (VWM) e na Leucodistrofia com

insuficiência ovariana relacionada a AARS2 (LYNCH et al., 2016)), hipogonadismo hipogonadotrófico (conforme observado na Síndrome de Gordon-Holmes (MARGOLIN et al., 2013)), xantomas tendíneos (como na Xantomatose Cerebrotendínea ou CTX), e sintomas gastrointestinais (diarreia em pacientes com CTX ou Encefalopatia mitocondrial neurogastrointestinal (MNGIE) (PARIKH et al., 2014)) são particularmente úteis.

Como regra geral, a suspeita de LD/LG surge quando um paciente apresenta um curso crônico da doença e envolvimento bilateral, simétrico ou confluyente de substância branca em imagens de ressonância magnética cerebral (RENAUD, 2016). No entanto, esta sugestão neurorradiológica apresenta dois problemas: as exceções são frequentes e este padrão também pode ocorrer em estágios avançados de qualquer outra etiologia. Lesões assimétricas com captação de gadolínio e progressão rápida sugerem doenças adquiridas (LABAUGE et al., 2014). No entanto, há também etiologias genéticas que podem exibir essas mesmas características.

Deve-se enfatizar que, embora os resultados da ressonância magnética possam ser altamente heterogêneos em vários LD/LG, esses resultados tendem a ser consistentes para cada doença, muitas vezes permitindo a identificação da doença com base na imagem. Portanto, tornou-se clara a necessidade de uma abordagem sistemática aos exames de ressonância magnética para orientar a investigação desses casos.

O trabalho de Schiffmann e van der Knaap em 2009 pode ser considerado o mais abrangente e prático para uma abordagem inicial, abrangendo doenças adquiridas entre os diagnósticos diferenciais e inicialmente dividindo doenças da substância branca em dois grupos principais: hipomielinização versus outras doenças da mielina. No entanto, essa abordagem teve que ser refinada, particularmente para a abordagem de casos suspeitos de LD / LG em adultos, o que foi alcançado por Laubauge et al. (2014) e Ayrignac e al. (2015). Esses autores classificaram as LD/LG em três grandes grupos: LG vascular, LD / LG cavitativo e LD /LG não-vascular, não-cavitativo. A identificação de achados específicos, como o envolvimento do tronco cerebral em certos tratos específicos ou da medula espinhal e a presença de calcificações e/ou cistos, pode ajudar ainda mais na direção do diagnóstico (VANDERVER et al., 2015).

Em 2019, RESENDE et al. descreveu um método passo-a-passo para caracterização de leucodistrofias que consideramos ainda mais prático e completo. Os passos sugeridos são os seguintes:

1. Identificar envolvimento simétrico da substância branca.

2. Descrever o padrão regional de acometimento de substância branca (dividido em Parieto-occipital, Frontal, Periventricular, Subcortical, Tronco Cerebral ou Cerebelar) (Figura 1).

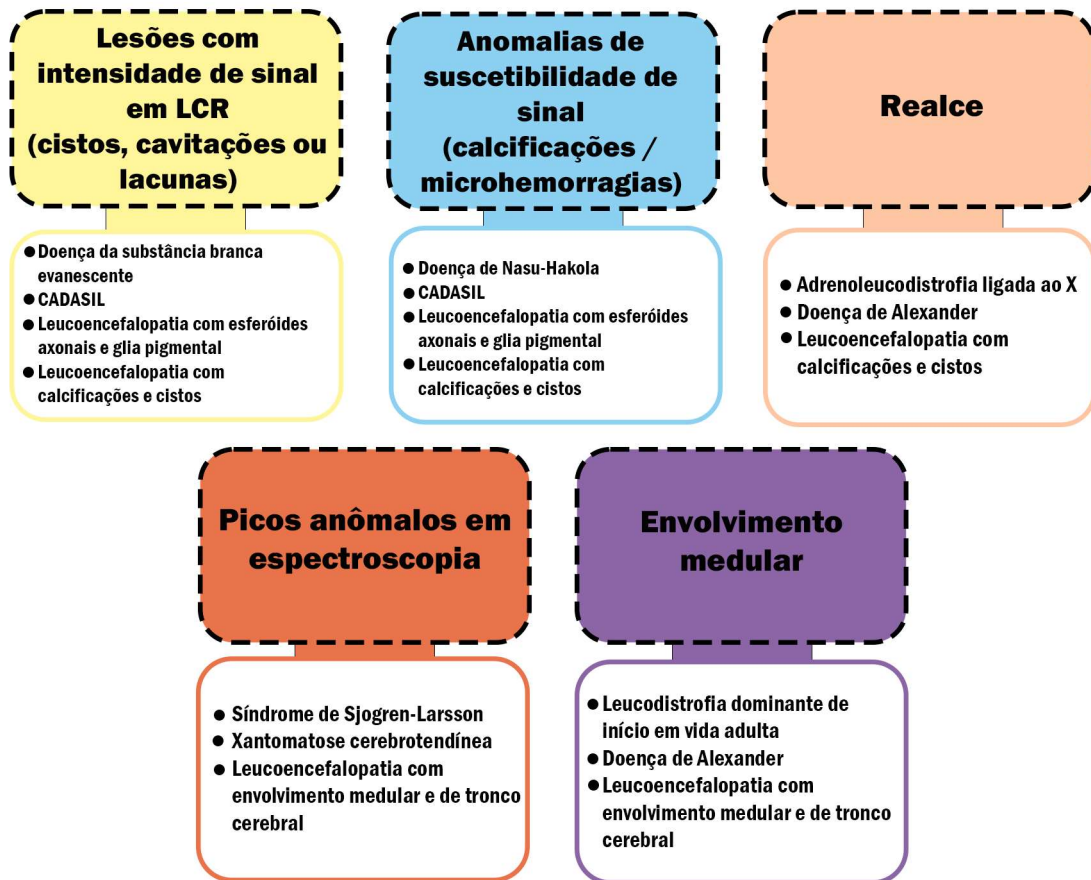
Figura 1 – Padrões de acometimento em estudos de imagem para Leucodistrofias/Leucoencefalopatias e diagnósticos diferenciais.



Fonte: Adaptado de RESENDE et al. (2019)

3. Procurar características distintas (Cistos, cavitações ou lacunas; Calcificações/hemorragias; Realce pós-contraste; Picos anormais na espectroscopia; Envolvimento de medula espinal) (Figura 2).

Figura 2 – Características distintas e potenciais diagnósticos diferenciais a serem considerados.



Fonte: Adaptado de RESENDE et al. (2019)

Seguindo esses passos é possível ter uma boa acurácia no diagnóstico etiológico de boa parte das condições desse grupo pela neuroimagem.

O diagnóstico definitivo pode ser obtido através de testes bioquímicos, tais como a medição de ácidos graxos de cadeia muito longa (VLCFA) no sangue de pacientes suspeitos de ALD/AMN-X, ou através de ensaios genéticos, como a identificação de variantes patogênicas em *ABCD1* em casos de ALD/AMN-X.

Nos casos em que os achados clínicos ou de imagem são altamente sugestivos, como na doença de Alexander em adultos ou leucoencefalopatia com envolvimento do tronco cerebral e da medula espinhal e elevação do lactato (LBSL), uma análise genética direcionada pode ser uma abordagem econômica. No entanto, existem cerca de 60 genes envolvidos em LD/LG e muitas vezes não é possível identificar um único gene candidato com base em achados clínicos (PARIKH et al., 2014). Neste contexto, as técnicas de Sequenciamento de Nova Geração (NGS) demonstraram uma relação custo-benefício superior e expandiram rapidamente o nosso conhecimento de Leucodistrofia/Leucoencefalopatia genética (LD/LG),



particularmente nas formas de início precoce (LYNCH et al., 2017; VANDERVER et al., 2016), bem como nas apresentações atípicas.

Leucoencefalopatias são bastante estudadas em crianças, onde já existem dados robustos sobre as etiologias mais frequentes e formas de apresentação clínica. Apenas recentemente têm sido descritas e estudadas as leucodistrofias de início na idade adulta, com poucos estudos de prevalência no nosso meio. Estes são frequentemente diagnosticados como esclerose múltipla atípica ou doença neurodegenerativa precoce (SUNDAL et al., 2012).

### **1.3 Atendimento a leucodistrofias e doenças neurogenéticas**

As doenças neurogenéticas formam um grupo bastante extenso que envolve doenças muitas vezes reconhecidas como raras. Apesar da raridade dessas doenças o Sistema Único de Saúde (SUS) tem como princípio garantir a integralidade do cuidado desde a atenção básica até a atenção especializada. A Portaria Nº 199, de 30 de janeiro de 2014 Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. A Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras tem abrangência transversal às redes temáticas prioritárias do SUS, em especial à Rede de Atenção às Pessoas com Doenças Crônicas, Rede de Atenção à Pessoa com Deficiência, Rede de Urgência e Emergência, Rede de Atenção Psicossocial e Rede Cegonha. Para efeito desta Portaria, considera-se doença rara aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas para cada 2.000 indivíduos.

As “DIRETRIZES PARA ATENÇÃO INTEGRAL ÀS PESSOAS COM DOENÇAS RARAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS”, instituídas por essa portaria, tem o objetivo de organizar a atenção às pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde, permitindo ao gestor de saúde a racionalização de recursos. Para tal objetivo, propõem a criação de Serviços de Atenção Especializada e Serviços de Referência em Doenças Raras como componentes estruturantes complementares à Rede de Atenção à Saúde, e determina que os Serviços de Atenção Especializada e Serviços de Referência em Doenças Raras serão componentes da Rede de Atenção à Saúde, na Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS, e deverão oferecer assistência especializada e integral,

prestada por equipe multidisciplinar e interdisciplinar. Serão responsáveis por ações preventivas, diagnósticas e terapêuticas aos indivíduos com doenças raras ou com risco de desenvolvê-las e seus familiares, de acordo com eixos assistenciais, sendo o primeiro composto por Doenças Raras de origem genética: I: 1 - Anomalias Congênitas ou de Manifestação Tardia, I: 2 - Deficiência Intelectual e I: 3 - Erros Inatos do Metabolismo, e o segundo composto por Doenças Raras não Genéticas: II: 1- Infecciosas, II: 2- Inflamatórias, II: 3- Autoimunes, e II: 4- Outras Doenças Raras de origem não Genética. Pacientes sob os 3 primeiros eixos apresentam grande possibilidade de envolvimento genético neurológico.

Nesse contexto, a instituição de um ambulatório especializado para os pacientes com leucodistrofias funcionando como um ponto focal para a criação de um ambulatório especializado em neurogenética tem importância fundamental para a consolidação do Hospital Universitário Walter Cantídio como um centro de referência em doenças raras no Estado do Ceará. Tal ambulatório iniciou suas atividades ainda em 2018, mas consolidou-se com o desenvolver do presente projeto de pesquisa e atualmente conta com residentes de neurologia, psiquiatria, clínica médica, além de alunos de iniciação científica e estagiários, ajudando a disseminar os conhecimentos de neurogenética no Estado e formar novos médicos com noções básicas de aplicação prática dos conceitos genéticos em doenças neurológicas.

#### **1.4 Justificativa**

As Leucodistrofias/Leucoencefalopatias Genéticas de início na idade adulta são doenças raras e ainda subdiagnosticadas, mas a atenção da comunidade científica tem se voltado cada vez mais para essas doenças na medida em que surgem tratamentos modificadores de doença para algumas delas.

Além disso, tais doenças fazem um diagnóstico diferencial importante com outras patologias neurológicas tratáveis, como doenças autoimunes, particularmente esclerose múltipla.

Apesar desses fatores, não existem estudos de prevalência ou registros nacionais de leucodistrofia que nos permitam conhecer a epidemiologia desse grupo de doenças no nosso país e na nossa região, levando muitos médicos a investigar a partir de conhecimentos obtidos

nos estudos de leucodistrofias da infância, que muitas vezes não são válidos em pacientes adultos.

A grande maioria dos estudos publicados na literatura representa pacientes de centros de referência internacionais em países desenvolvidos. Há poucos relatos de casos em nosso país (LYNCH et al., 2017), menos ainda nas regiões menos desenvolvidas como é o caso da região Nordeste, onde a escassez de recursos limita ainda mais a investigação clínica.

Por todos esses motivos, visualizamos a necessidade de uma descrição de casos com diagnóstico confirmado de leucodistrofias/leucoencefalopatias genéticas em nosso Estado, analisando os fatores clínicos e genéticos desses pacientes.

### **1.5 Pergunta de partida**

Qual o perfil clínico, de neuroimagem e molecular dos pacientes com leucoencefalopatia de início na idade adulta em regiões de alta consanguinidade como o Nordeste do Brasil?

### **1.6 Hipótese**

O perfil dos pacientes com leucodistrofia de início na idade adulta no Nordeste brasileiro tem particularidades significativas que merecem ser estudadas.

## **2 OBJETIVOS**

Descrever aspectos clínicos e de neuroimagem em pacientes portadores de leucodistrofia de início na idade adulta.

## **2.1 Objetivos específicos**

Identificar características no exame neurológico e na neuroimagem que facilitem a definição etiológica específica dentre as leucodistrofias de início na idade adulta;

Descrever novas variantes ou possíveis expansões de fenótipo porventura observadas.

## **3 METODOLOGIA**

Tratou-se de um estudo de coorte retrospectivo e parcialmente prospectivo, descritivo e observacional em humanos.

### **3.1 Local e período do estudo**

O estudo foi realizado no Ambulatório de Neurologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) vinculado à Universidade Federal do Ceará (UFC).

A coleta dos dados dos pacientes para fins dessa pesquisa iniciou em janeiro de 2021 e encerrou em março de 2023.

### **3.2 População e amostra**

A população foi composta por pacientes com diagnóstico confirmado de leucodistrofias ou leucoencefalopatias genéticas seguidos no HUWC ou HGF. Todos os pacientes foram cadastrados no banco de dados do HUWC.

### *3.2.1 Critérios de inclusão*

Pacientes adultos com diagnóstico genético confirmado de leucodistrofia/leucoencefalopatia genética.

### *3.2.2 Critérios de exclusão*

Pacientes com diagnóstico estabelecido de doenças metabólicas conhecidas que não as citadas nos critérios de inclusão;

Pacientes ou responsáveis que não desejem participar do estudo.

### *3.2.3 Busca por participantes*

Os pacientes com suspeita diagnóstica de leucodistrofia foram encaminhados à equipe do estudo e avaliados clínica e laboratorialmente. Aqueles cujo resultado veio positivo para variantes patogênicas em genes envolvidos em leucodistrofias foram seguidos e incluídos no estudo.

## **3.3 Aspectos éticos**

O projeto do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Walter Cantídio sob Parecer nº 51404621.5.0000.5045 de acordo com a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para participarem do estudo, tendo o direito ao anonimato, sigilo e confidencialidade das informações obtidas bem como a liberdade de

recusarem-se a participar das atividades e questões propostas. O TCLE foi aplicado em duas vias, uma retida pelo responsável e a outra pelo pesquisador (APÊNDICE A).

### 3.4 Desenho do estudo

O acompanhamento dos pacientes foi iniciado com a suspeita de leucodistrofia pelo pesquisador principal ou através de encaminhamento com essa suspeita por médicos de outros serviços do Sistema Único de Saúde ou de outros médicos do HUWC.

Todos os pacientes foram avaliados e seguidos pelo pesquisador principal.

#### 3.4.1 Avaliação clínica

A avaliação clínica constou de anamnese, exame físico geral e exame neurológico completo. Na anamnese foram valorizados dados como: a idade de início da doença, os sintomas apresentados, a progressão, sintomas psiquiátricos, a presença ou ausência de crises epiléticas ou distúrbios de movimento, disautonomia.

O exame neurológico completo incluiu avaliação de: função cognitiva (miniexame do estado mental, expansão de dígitos, bateria breve, fluência verbal – fonêmica e semântica - desenho do relógio), equilíbrio, coordenação, tônus, força, reflexos superficiais e profundos, sensibilidade superficial e profunda, exame de nervos cranianos e distúrbios do movimento.

Foi realizada a avaliação da força muscular esquelética utilizando a pontuação do escore do Conselho de Pesquisas Médicas - *Medical Research Council* – (MRC). Por meio desse escore, a força foi graduada em valores compreendidos entre 0 (paralisia) e 5 (força muscular normal) pela realização voluntária de movimentos específicos bilaterais (Tabela 1) (CAMPBELL; BAROHN, 2019).

Tabela 1 - Grau de força muscular de acordo com o escore de MRC

0	Nenhuma contração visível
---	---------------------------

1	Contração visível sem movimento do segmento
2	Movimento ativo com eliminação da gravidade
3	Movimento ativo contra a gravidade
4	Movimento ativo contra a gravidade e resistência
5	Força normal

Fonte: (CAMPBELL; BAROHN, 2019).

Os distúrbios do movimento foram analisados pelo pesquisador principal e classificados de acordo com a classificação de distúrbios do movimento da *Movement Disorder Society* (Tabela 2). Foram especificados os segmentos corporais envolvidos em distúrbios do movimento específico.

Tabela 2 – Classificação dos distúrbios de movimento

<b>HIPOCINÉTICOS</b>	<b>HIPERCINÉTICOS</b>
Bradicinesia (parkinsonismo)	Coréia
Apraxia	Distonia
Cataplexia	Mioclonia
Catatonía	Ataxia
"Freezing"	Balismo
Marcha Hesitante	Tique
Lentificação do Hipotireoidismo	Tremor
Rigidez	Estereotípiá
	Mioquímia e Síncinesia
	Hiperecplexia
	Pernas Inquietas
	Acatisia
	Espasmo Hemifacial
	Discinesia

Fonte:(FAHN; JANKOVIC; HALLETT, 2011).

As crises convulsivas foram classificadas clinicamente de acordo com sua apresentação fenomenológica na classificação da ILAE (Figura 3). Os sintomas psiquiátricos foram descritos e classificados de acordo com o DSM-V.

Figura 3 - Tipos de crises epilépticas

## Classificação dos Tipos de Crises da ILAE 2017<sup>1</sup>



Fonte: (FISHER et al., [s.d.])

### 3.4.2 Avaliação laboratorial

Foram avaliados os exames laboratoriais já realizados pelos pacientes de acordo com a solicitação dos médicos assistentes.

Todos os exames foram realizados em rotina laboratorial e incluíram: hemograma completo, eletrólitos, função renal, função hepática, hormônios tireoidianos, glicemia de jejum, lactato, colesterol total e frações, entre outros.

### 3.4.3 Avaliação por ressonância magnética



Foram avaliados exames de ressonância magnética de crânio previamente realizados em aparelho de 1,5 ou 3 Tesla com as seguintes sequências:

Imagens volumétricas FLAIR VISTA no plano sagital com FOV=25cm, slice=0,6mm, com gap=0,0mm, com matriz de 208x208, e com TE/TR=mínimo/6000ms e TI=1975ms.

Imagem volumétrica FSPGR ponderada em T1, com FOV=26cm, slice=1,6mm, e matriz de 320 x 192, com TE/TR=mínimo/450-650ms e TI=40ms.

Imagem axial TSE ponderada em T1 com pulso de transferência de magnetização (TM), com FOV=23cm, slice=4,5mm, com gap=0,5mm, com matriz de 256x122, e com TE/TR=10/800ms.

Imagem coronal TSE ponderada em T2 com saturação de gordura SPAIR, com FOV=20cm, slice=4,5mm, com gap=0,5mm, com matriz de 400x321, e com TE/TR=80/321ms.

Tensor de difusão: imagens axiais ponderadas em difusão com fator  $b=800$  s/mm<sup>2</sup>, com 15 direções de gradiente, com FOV=22,4 cm, slice=2,0mm, com gap=0,0mm, com matriz de 112x112, e com TE/TR=65/6106ms.

Espectroscopia de prótons multivoxel com a técnica PRESS com TE= 30 e TE= 135 ms, espessura de corte de 10mm.

Os exames de ressonância magnética de crânio já realizados pelos pacientes foram avaliados através das imagens originais em formato DICOM.

Os exames de ressonância foram laudados pelos radiologistas dos centros envolvidos no estudo e reavaliados pelo pesquisador e por neurorradiologistas participantes do estudo (Dr Leandro Lucato, Dr Daniel Aguiar Dias e Dr. Daniel Castro).

#### *3.4.4 Avaliação genética*

Pesquisa genética foi realizada em todos os pacientes de acordo com a disponibilidade. Alguns pacientes realizaram painel de leucodistrofias da Invitae com X genes, alguns realizaram exoma na Mendelics ou eventualmente em outros laboratórios comerciais. Os casos que tinham miopatia associada realizaram o painel “DNAmpl” da Mendelics e aqueles com suspeita de xantomatose cerebrotendínea realizaram um painel de dislipidemias da Mendelics.

#### 3.4.5 Análise estatística

Foi utilizada a estatística descritiva para análise das variáveis quantitativas. As variáveis categóricas foram apresentadas em frequências absolutas e percentuais e as variáveis contínuas foram representadas pela mediana e intervalo. Os dados foram agrupados em gráficos e tabelas quando apropriado.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa *Statistical Package for Social Science V18.0* [SPSS Inc, Chicago, IL, USA].

## 4 RESULTADOS

Foram avaliados 24 pacientes com neuroimagem sugestiva de leucoencefalopatia. Desses, 19 tiveram diagnóstico confirmado, sendo 14 deles por painéis de genes e 5 por exoma. Quatro pacientes fizeram painéis de leucoencefalopatia negativos e um paciente fez exoma, com resultado negativo para alterações explicativas do fenótipo.

A Figura 4 representa o fluxograma de investigação e diagnóstico dos pacientes analisados.

Figura 4 – Fluxograma representativo da investigação de pacientes com neuroimagem sugestiva de Leucoencefalopatia.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Dos pacientes confirmados, 13 (68%) eram do sexo feminino e 6 (32%) do sexo masculino com média de idade de 42,7 anos (intervalo de 17-71 anos). As doenças mais frequentemente encontradas foram aquelas de herança autossômica recessiva (4 pacientes com xantomatose cerebrotendínea, 4 com leucoencefalopatia associada a LAMA2, 3 leucoencefalopatia e ataxia relacionada ao CLCN2, 2 com doença da substância branca evanescente e 1 com Nazu-Hakola), seguidas das doenças com herança ligada ao X (4 pacientes com Doença de Fabry e 1 paciente com Adrenoleucoencefalopatia/adrenomielopatia ligada ao X). Não encontramos nenhum paciente confirmado com mecanismo de herança autossômico dominante. A Tabela 3 mostra as características sociodemográficas e a Figura 5 mostra os diagnósticos dos pacientes.

Tabela 3 – Características sociodemográficas e de diagnóstico dos pacientes estudados.

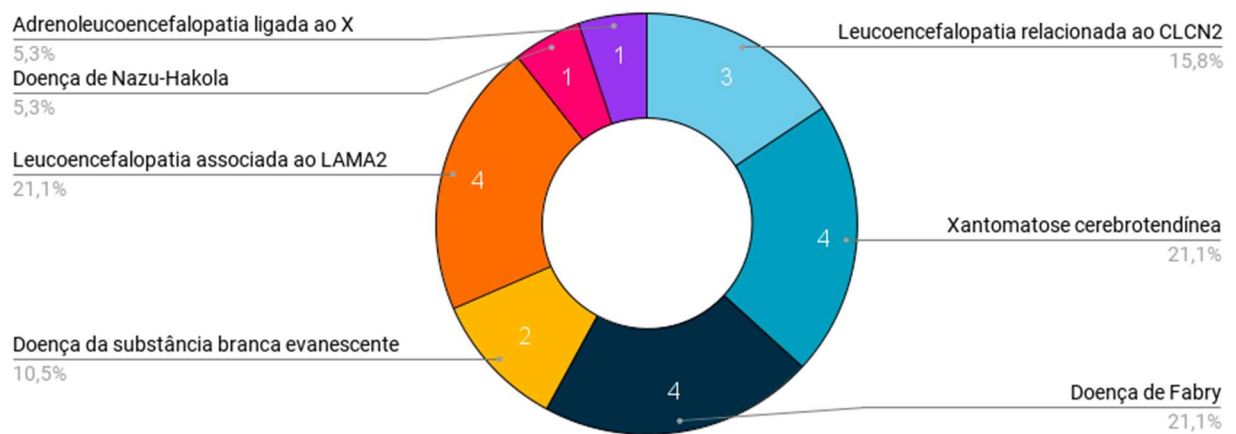
ID	SEXO	IDADE	DIAGNÓSTICO	MÉTODO
1	F	35	CLCN2	Painel
2	M	60	CLCN2	Exoma
3	F	33	CTX	Painel
4	M	40	CTX	Painel
5	F	58	CTX	Painel

6	M	44	CTX	Painel
7	F	17	Fabry	Painel
8	M	22	Fabry	Painel
9	F	45	Fabry	Painel
10	F	20	Fabry	Painel
11	F	54	VWMD	Painel
12	F	47	VWMD	Painel
13	F	48	LAMA2	Painel
14	F	31	LAMA2	Painel
15	F	50	LAMA2	Painel
16	M	37	Nazu Hakola	Exoma
17	F	71	X-ADL	Exoma
18	M	29	LAMA2	Painel
19	F	71	CLCN2	Exoma

Fonte: Elaborada pelo autor.

Legenda: M Masculino, F Feminino, CLCN2 Leucoencefalopatia com ataxia relacionada a CLCN2, Fabry Doença de Fabry, VWMD Doença da substância branca evanescente, LAMA2 Leucoencefalopatia relacionada a LAMA2, Nazu Hakola Doença de Hazu Nakola, X-ADL Adrenoleucoencefalopatia ligada ao X

Figura 5 – Frequência absoluta e relativa de diagnósticos de Leucoencefalopatias.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Em seguida serão apresentados um estudo de revisão sobre Xantomatose Cerebrotendínea (Capítulo 1) e uma série de casos de pacientes com Doença de Fabry portadores de uma variante patogênica nova e com alta incidência de meningite asséptica (Capítulo 2). Esses estudos representam as doenças mais frequentes da nossa casuística.

## 5 CAPÍTULO 1

Artigo “Cerebrotendinous Xanthomatosis: A practice review of pathophysiology, diagnosis, and treatment”, publicado no periódico “Frontiers in Neurology”

A Xantomatose Cerebrotendínea é uma doença neurometabólica hereditária rara e subdiagnosticada que resulta de mutações homozigóticas ou heterozigóticas compostas que afetam o gene CYP27A1. Esse transtorno do metabolismo dos ácidos biliares é uma condição neurogenética significativa que tem o potencial de ser tratada. Esta condição é caracterizada por uma série de manifestações neurológicas, incluindo ataxia cerebelar, neuropatia periférica, paraparesia espástica, epilepsia, parkinsonismo, declínio cognitivo, deficiência intelectual e distúrbios neuropsiquiátricos.

O ácido quenodesoxicólico é um tratamento eficaz amplamente reconhecido para este distúrbio metabólico hereditário. No entanto, sua acessibilidade é restrita em certas populações pelo fato de ainda não ser aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) ou pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). O objetivo deste artigo de revisão é examinar e enfatizar as informações mais atuais relativas aos aspectos clínicos, patofisiológicos, de neuroimagem, genéticos e terapêuticos da Xantomatose Cerebrotendínea.

### 5.1 Introdução

A Xantomatose Cerebrotendínea (CTX), também conhecida como colesterose cerebral (MIM #213700), é um distúrbio metabólico de armazenamento de lipídios que é herdado de forma autossômica recessiva. Esta condição rara está associada a disfunção das vias de biossíntese de ácido biliar (KOYAMA et al., 2021). CTX é uma condição médica que surge devido à presença de variantes patogênicas bialélicas no CYP27A1 (localizado no cromossomo 2q35), que codifica a esterol 27-hidroxilase. Esta enzima é um componente do sistema de citocromo P450 oxidase mitocondrial. A diminuição da atividade enzimática resulta em elevada acumulação e retenção de lipídios em vários tecidos, particularmente nos tendões, cristalinos e no sistema nervoso periférico e central (ISLAM; HOGGARD; HADJIVASSILIOU, 2021).

Desde o estudo inicial de Van Bogaert em 1937 (VAN BOGAERT et al., 1937), várias centenas de casos foram documentados. Com base nos dados atuais, pode-se concluir que a doença é significativamente subnotificada. A taxa de incidência nos Estados Unidos varia de 1:72.000 a 1:150.000, enquanto a frequência da doença entre os judeus sefarditas de Marrocos foi estimada em 6 para 70.000 (APPADURAI et al., 2015; BERGINER; ABELIOVICH, 1981). A literatura médica documentou grupos maiores de indivíduos afetados por CTX em vários países, incluindo Itália, Holanda, Alemanha, Japão, China, Turquia, Israel e Espanha, com um total global relatado de mais de 400 casos (STELTEN et al., 2021). A incidência de CTX varia entre diferentes grupos étnicos, com taxas que variam de 1:134,970 a 1:461,358 nos europeus, 1:263,222 a 1:468624 nos africanos, 1:71,677 a 1:148,914 nos americanos, 1:64,267 a 1:64,712 nos asiáticos orientais e 1:36,072 a 1:75,601 nos sul-asiáticos (SALEN; STEINER, 2017).

O objetivo deste artigo é fornecer uma visão geral das evidências atuais relativas aos aspectos clínicos, bioquímicos, radiológicos e terapêuticos da CTX.

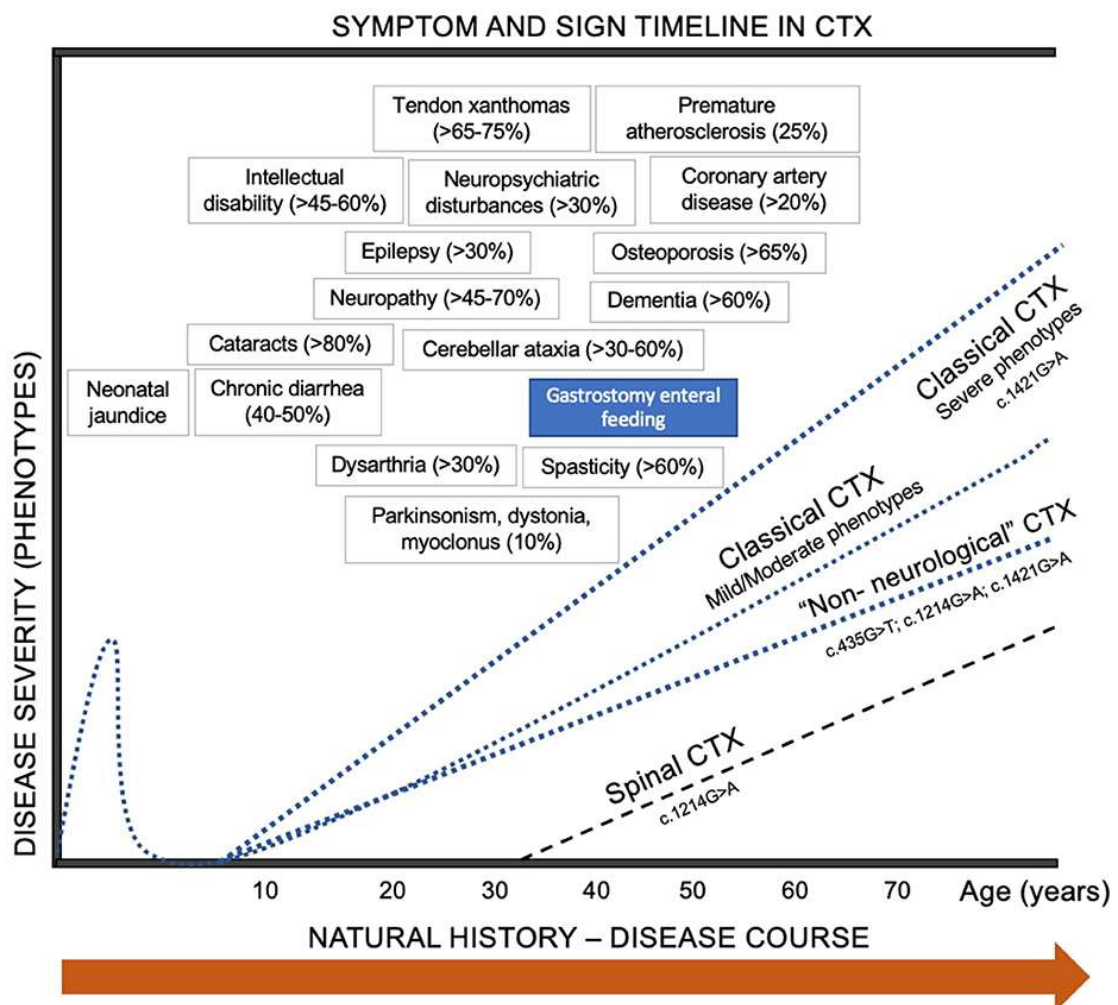
## 5.2 Fisiopatologia

A fisiopatologia subjacente à CTX é um assunto de interesse na literatura acadêmica. A CTX é uma condição médica que surge devido à presença de variantes patogênicas no CYP27A1. Isso resulta em uma deficiência de esterol 27-hidroxilase, que é uma enzima mitocondrial que desempenha um papel crucial no metabolismo do colesterol e na síntese de ácidos biliares. Várias variantes ligadas a CTX foram detectadas, como *missense*, inserção/deleção, *splice-site* e variantes de *nonsense*. No entanto, atualmente não há correlação genótipo-fenótipo estabelecida (KOYAMA et al., 2021; SALLEN; STEINER, 2017).

A síntese dos ácidos biliares ocorre através de duas vias metabólicas primárias. A iniciação da via clássica envolve a ação enzimática da colesterol-7 $\alpha$ -hidroxilase, que catalisa a 7 $\alpha$ -hidroxilação do colesterol. O estágio inicial da via alternativa envolve a 27-hidroxilação do colesterol, que é facilitada pela esterol-27-hidroxilase. Este processo resulta na oxidação das cadeias laterais de vários esteróis intermediários (MAST et al., 2017). A CTX é caracterizada por uma função deficiente da CYP27A1, que resulta na síntese inadequada de ácido quenodesoxicólico (CDCA) e, em menor grau, do ácido cólico. A ausência do efeito inibidor

do CDCA sobre a colesterol-7 $\alpha$ -hidroxilase leva a concentrações aumentadas de 7 $\alpha$ -hidroxi-4-colesten-3-ona e seus derivados na via convencional, como ilustrado na Figura 6. Estudos revelam a presença de níveis séricos elevados de colesterol e ácidos biliares na urina na forma de glucuronídeos (MIGNARRI et al., 2016). Os níveis elevados de metabolitos de colesterol mostram uma afinidade para aderir a vários tecidos. Além disso, foram observadas concentrações elevadas de vários intermediários patológicos anormais, incluindo colestanol. A doença é caracterizada por manifestações clínicas clássicas como disfunção neurológica progressiva, catarata e xantomas, que são causadas pelo acúmulo de colestanol principalmente no cérebro, cristalinus e tendões. No entanto, uma ampla gama de fenótipos com sintomas sistêmicos e neuropsiquiátricos variados foram identificados (WONG et al., 2018).

Figura 6 - Vias metabólicas do metabolismo de ácidos biliares e mecanismos fisiopatológicos envolvidos na CTX. Ambas as vias alternativas (ácida) e clássica (neutra) do metabolismo hepático são representadas em coloração azul. Ácidos biliares primários (Ácido cólico e ácido quenodesoxicólico) são representados em laranja. Sais biliares secundários e terciários são mostrados em vermelho. Etapas neurometabólicas do cérebro são representadas por quadrados pretos, assim como alvos moleculares (receptores) de CDCA e CA (KOYAMA et al., 2021; MONTEIRO-CARDOSO; CORLIANÒ; SINGARAJA, 2021; NIE et al., 2014).



A compreensão completa da acumulação de colestanol no cérebro permanece elusiva devido à sua capacidade limitada de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) de forma eficaz (SALEN; STEINER, 2017; WONG et al., 2018). A possibilidade de deterioração da BBB ou aumento da permeabilidade tem sido proposta em pacientes com CTX, como evidenciado pelos níveis elevados de colestanol e apolipoproteína B detectados em seu líquido cefalorraquidiano. (LCR). A alteração observada na BHE poderia potencialmente ser atribuída à presença de glicuronídeos de álcool biliar circulantes (KOYAMA et al., 2021). Apesar disso, vários estudos demonstraram uma barreira hematoencefálica intacta em indivíduos com Xantomatose Cerebrotendínea (CTX), sugerindo que os níveis elevados de colestanol podem ser atribuídos à eliminação inadequada ou síntese de novo de colestanol no cérebro a partir do colesterol ou de um outro precursor. Além disso, observou-se que o precursor do ácido biliar  $7\alpha$ -hidroxi-4-cholesten-3-ona tem a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e passar por conversão em colestanol por vários tipos de células, tais como neurônios, astrócitos, micróglia e macrófagos derivados de monócitos humanos (como descrito na Figura 7) (KOYAMA et al., 2021; SALEN; STEINER, 2017).

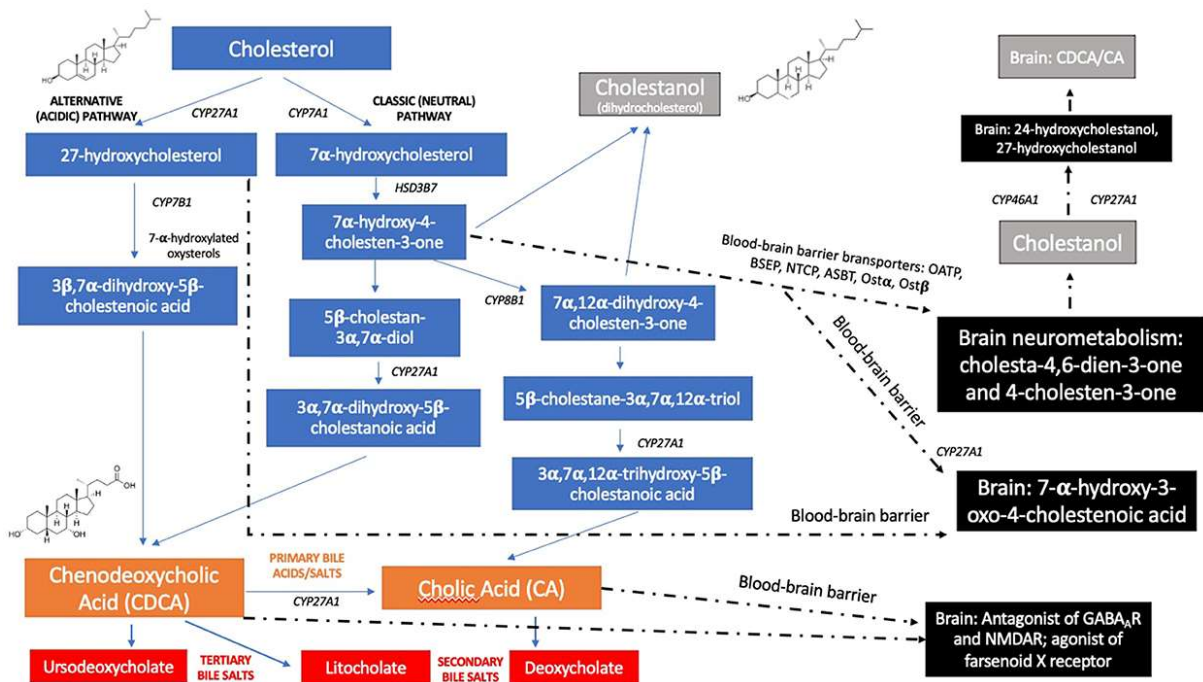
As lesões da CTX exibem acúmulos notáveis de colesterol e colestanol, apesar do fato de que os níveis de colesterol no soro estão tipicamente dentro do intervalo normal. Estudos revelam que há um aumento na síntese de novo e absorção intestinal do colesterol, como evidenciado pelos níveis séricos elevados de latosterol e fitosterol. Em relação ao metabolismo do colesterol, os indivíduos diagnosticados com CTX apresentam aterosclerose precoce e xantomas. Isto pode ser atribuído a uma diminuição no transporte do colesterol periférico para o fígado, como evidenciado pela redução significativa nos níveis plasmáticos de 27-hidroxicoolesterol. Este derivado particular do colesterol é conhecido por passar através das membranas celulares de forma mais eficiente devido à sua atividade 27-hidroxilase (DELL'AVERSANO ORABONA et al., 2020; KOYAMA et al., 2021). Os níveis elevados de N-carboximetil-lisina citoplasmática, que está associada a disfunção causada pelo estresse oxidativo, também foram observados em histiócitos espumantes localizados no núcleo dentado (GONZALEZ-CUYAR et al., 2007).

### **5.3 Apresentação clínica de CTX**



A identificação da CTX depende principalmente de observações clínicas, neurorradiológicas, genéticas e bioquímicas. A heterogeneidade da apresentação clínica da doença pode resultar em atrasos consideráveis no diagnóstico. Os sintomas predominantes relacionados à CTX na população mais jovem incluem cataratas juvenis bilaterais (82%), diarreia crônica (31%), e deficiência intelectual (48-74%) (KOYAMA et al., 2021; STELTEN et al., 2019b). No caso de adultos, a manifestação de xantomas tendinosos é a mais frequente, com uma prevalência de 76%. Além disso, transtornos psiquiátricos são observados em 11,4% dos casos, enquanto distúrbios neurológicos como neuropatia periférica (45%), ataxia cerebelar (36-83%), e distúrbio do movimento (incluindo parkinsonismo, distonia, mioclonias e tremor postural) também são relatados. O declínio cognitivo é observado em 87% dos casos, e a paraparesia espástica e outros sinais piramidais estão presentes em 64-92% dos casos. Estes resultados são apoiados por estudos anteriores (BERGINER et al., 1988; KOYAMA et al., 2021; STELTEN et al., 2019b, 2021) e são ilustrados na Figura 7.

Figura 7 - Linha do tempo da história natural, progressão da doença e sinais e sintomas em cada fenótipo de CTX (clássico, espinal, e forma “não-neurológica”), de acordo com o início dos sintomas (CAO et al., 2020; KOYAMA et al., 2021; SALEN; STEINER, 2017; SEKIJIMA et al., 2018; STELTEN et al., 2021; WONG et al., 2018).



Fonte:(NÓBREGA et al., 2022)

Durante os estágios iniciais de desenvolvimento, os sintomas podem incluir icterícia com colestase em recém-nascidos e diarreia na infância. A icterícia é geralmente uma condição temporária que não resulta em complicações significativas. Caracteriza-se por níveis aumentados de bilirrubina conjugada, transaminases hepáticas e fosfatase alcalina.

Normalmente, os níveis séricos de gama glutamil-transferase (GGT) tendem a estar dentro do intervalo normal ou exibir uma ligeira elevação. A diminuição dos níveis de CDCA não induz a ativação e manifestação do receptor X farnesoide, resultando em um declínio na exportação e transporte de sais biliares dentro dos canalículos biliares (GONG et al., 2017; KOYAMA et al., 2021). No entanto, existem relatos raros de colestase neonatal intensa entre indivíduos afetados por CTX, o que pode resultar em deterioração prematura e fatal ou exigir transplante de fígado para resolução (GONG et al., 2017).

A prevalência de condições gastrointestinais em lactentes caracterizadas por diarreia crônica de etiologia desconhecida é alta, com 76% dos pacientes com CTX apresentando com esta sintomatologia. Isto é atribuído ao acúmulo intraluminal de álcool biliar e uma diminuição correspondente nos níveis de CDCA. A ausência de esteatorreia, colestanol, colesterol e ácidos graxos no conteúdo das fezes, juntamente com a ocorrência de mal absorção e déficit de crescimento, tem sido relatada (KOYAMA et al., 2021). A utilização de CDCA tem demonstrado ser uma intervenção terapêutica altamente eficaz para alcançar a remissão da diarreia sintomática.

A ocorrência de catarata juvenil bilateral é uma observação prevalente, relatada em 85% da população com CTX (GALLUS; DOTTI; FEDERICO, 2006). Durante os estágios da juventude e da idade adulta, podem ocorrer complicações neuro-oftalmológicas adicionais, como neuropatia óptica e aterosclerose prematura dos vasos da retina (KOYAMA et al., 2021). A manifestação de sintomas neurológicos e xantomas tendinosos é frequentemente observada após o início da catarata.

Xantomas foram observados em uma proporção significativa de indivíduos diagnosticados com CTX, com uma taxa de prevalência de 71%. Estas manifestações geralmente surgem durante a primeira a terceira década de vida, com uma maior incidência nos grupos de idade da adolescência tardia e da idade adulta precoce. Os xantomas são caracterizados por quantidades significativas de macrófagos espumosos que contêm complexas estruturas de cristais lipídicos (KOYAMA et al., 2021; SALEN; STEINER, 2017; WONG et al., 2018). A ocorrência dessas entidades é mais prevalente no tendão de Aquiles; no entanto, eles também podem ser detectados nos tendões tricpitais, flexores dos dedos e tuberosidade tibial, como ilustrado na Figura 8. O envolvimento dos tendões em distúrbios metabólicos hereditários estende-se além da manifestação de xantomas em CTX. Outras condições, como hipercolesterolemia familiar tipo 3 (PCSK9), sitosterolemia (ABCG8), ataxia com deficiência de vitamina E (TTPA), hiperlipoproteinemia tipo III (APOE), hipoalfalipoproteinemia primário

tipo 2 (APOA1), síndrome de Alagille (JAG1), e em casos raros, hipofosfatasia congênita, ocronose e galactosemia (ABATE; SALINI; ANDIA, 2016), também podem exibir este fenômeno. Observações clínicas habituais adicionais associadas à hipercolesterolemia familiar, como arco senil na córnea e xantelasma da pálpebra, não são observados na CTX.

Figura 8 – Achados em exame físico de CTX. Nota-se a presença de xantoma tendíneo (setas brancas) localizados na tuberosidade tibial anterior (A) e no tendão de Achilles (B). Pé cavo (ponta de seta branca) é outra característica possível (C).



Fonte: (NÓBREGA et al., 2022)

O início da disfunção neurológica geralmente ocorre durante a adolescência tardia ou início da idade adulta, como descrito na Figura 6. A presença de sintomas psiquiátricos como distúrbios comportamentais, depressão, alucinações e agitação, bem como demência e deficiência intelectual foram relatadas (STELTEN et al., 2019b). A deficiência intelectual é uma complicação neurológica prevalente observada em CTX, tipicamente surgindo durante a primeira década de vida (WONG et al., 2018). Manifestações piramidais como espasticidade e hiperreflexia, bem como indicações cerebrais, incluindo ataxia progressiva e disartria são frequentemente observadas.

Embora raros, há relatos de distúrbios do movimento, incluindo parkinsonismo, distonia, mioclonia e tremor. A distonia é predominantemente multifocal, com casos documentados de blefarospasmo, distonia oromandibular, cervical e distonia dos membros (STELTEN et al., 2019a). A ocorrência de mioclonia, seja positiva ou negativa, tem sido documentada como uma manifestação inicial de distúrbios do movimento na CTX. As extremidades superiores são principalmente afetadas, exibindo um padrão poliminimioclonus que é semelhante ao tremor de intenção ou ação (AKTUĞLU ZEYBEK et al., 2020). A presença de mioclonia palatal com envolvimento das regiões faríngea, laríngea e língua já foi relatada

(STELTEN et al., 2019a). Outras possíveis manifestações da CTX incluem convulsões, neuropatia periférica de natureza axonal, desmielinizante ou mista. Além disso, pés cavos também podem ser observados (Figura 8).

Posteriormente, à medida que os indivíduos envelhecem, pode haver manifestações adicionais, como aterosclerose prematura, osteoporose e doenças cardiovasculares, incluindo doença cardíaca isquêmica, insuficiência da válvula mitral, aneurisma da aorta abdominal, dissecação de artéria coronária e espessamento do septo interatrial devido à hipertrofia lipomatosa (KOYAMA et al., 2021). Já foram relatadas também disfunção autonômica cardíaca, taquicardia ventricular e fibrilação atrial (ROSSI; WAINSTEIN; MERELLO, 2021; SALEN; STEINER, 2017).

A osteoporose é uma complicação crônica da CTX que representa um desafio significativo. Muitas vezes resulta em morbidade significativa, particularmente em pacientes que foram recentemente diagnosticados e naqueles que não respondem bem à terapia com CDCA. (ISLAM; HOGGARD; HADJIVASSILIOU, 2021; KOYAMA et al., 2021; SALEN; STEINER, 2017; STELTEN et al., 2021). A osteoporose que ocorre durante a infância e a adolescência é uma possível complicação precoce da CTX e pode não ser adequadamente diagnosticada durante as primeiras décadas de vida (KOYAMA et al., 2021; STELTEN et al., 2021).

Embora a ataxia seja comumente considerada como o distúrbio primário de marcha observado em indivíduos com CTX, os achados piramidais são mais prevalentes do que os sinais cerebrais (STELTEN et al., 2019b). Além disso, casos de xantomatose espinhal, que são ocasionalmente classificados como formas puras de paraparesia espástica, foram documentados na literatura (BURGUEZ et al., 2017; SAUTE et al., 2015; VERRIPS et al., 1999b). Em uma revisão recente da literatura, um total de 34 casos de xantomatose espinhal foram examinados. A revisão relatou que a idade média de início dos sintomas neurológicos foi de 24 anos nos casos apresentando um fenótipo de paraplegia espástica. As características complicadas deste fenótipo incluíram demência, ataxia, polineuropatia, convulsões e doenças psiquiátricas. É notável que uma proporção de 23,5% dos pacientes relatados exibia paraplegia espástica como seu fenótipo neurológico exclusivo, enquanto apenas 31% dos pacientes diagnosticados com xantomatose espinhal exibiram xantomas. Em contraste, observou-se que as cataratas e a diarreia crônica eram características prevalentes, ocorrendo em 78% e 65% dos casos, respectivamente (ATALLAH et al., 2021).

Após o estudo de Burguez et al. em 2029, o centro de pesquisa afiliado a um dos autores deste manuscrito (Saute JA) está realizando exames de CYP27A1 em pacientes suspeitos de ter HSP. A coorte no sul do Brasil, composta por 115 famílias examinadas com HSP, deu um diagnóstico de CTX em seis delas, indicando uma taxa de prevalência de 5%. Esta descoberta reforça a importância de considerar a CTX como um diagnóstico potencial em indivíduos apresentando com o fenótipo HSP, e conduzir o rastreio bioquímico ou genético apropriado para confirmar a doença.

Quando duas das quatro características clínicas, ou seja, cataratas prematuras, diarreia, sinais neurológicos progressivos e xantomas de tendão, são observadas, recomenda-se iniciar testes bioquímicos para CTX (VERRIPS et al., 2020). Cataratas bilaterais, um sintoma frequentemente observado, especialmente em crianças e adolescentes, pode ser identificado por oftalmologistas (CRUYSBERG et al., 1995). A combinação entre a catarata juvenil e a diarreia crônica é de grande importância devido à sua ocorrência como indicador forte de CTX na infância (BERGINER et al., 2009; CRUYSBERG; WEVERS; TOLBOOM, 1991; DEGOS et al., 2016). Além disso, recomenda-se que crianças e adolescentes que exibam distúrbios psiquiátricos, como transtorno do espectro do autismo, Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), irritabilidade, surtos de agressividade ou transtornos de oposição, sejam submetidos a testes adicionais, particularmente em casos de consanguinidade ou quando estiverem presentes cataratas ou diarreia crônica (FRAIDAKIS, 2013).

O índice Mignarri de suspeita é uma ferramenta útil em ambientes clínicos para determinar a pontuação de previsão CTX e determinar a estratégia de diagnóstico mais adequada para cada paciente. A Tabela 4 apresenta um índice que atribui pontuações variáveis a categorias distintas de achados, nomeadamente: (I) história familiar, (II) sinais sistêmicos e (III) envolvimento neurológico (37). O indicador com a maior pontuação de 100 está associado com a classificação de "indicador muito forte" (A), que engloba a história familiar positiva de um irmão com CTX (A1) e/ou a existência de xantomas tendinosos. (A2). A presença de pais consanguíneos (B1), cataratas de início juvenil (B2), diarreia crônica de início na infância (B3), icterícia neonatal prolongada e inexplicável (B4), ataxia ou paraparesia espástica (B5), alterações nos núcleos denteados na ressonância magnética cerebral (B6) e/ou incapacidade intelectual ou distúrbios psiquiátricos (B7) são considerados indicadores fortes (B) quando um indivíduo marca 50. O "indicador moderado" (C) é atribuído a uma pontuação individual de 25 e está associado com o início precoce da osteoporose (C1), epilepsia (C2), parkinsonismo (C3), e polineuropatia (C4) (MAKARY et al., 2018; MIGNARRI et al., 2014; SALEN; STEINER,

2017). A avaliação dos níveis plasmáticos de colestanol é recomendada para indivíduos que tenham pontuações de Mignarri iguais ou maiores que 100. Indivíduos que exibem níveis elevados de colestanol plasmático ou uma pontuação de Mignarri de pelo menos 200, que inclui pelo menos um "indicador muito forte" ou quatro "indicadores fortes", são formalmente recomendados que se submetam à análise genética do gene CYP27A1 (ISLAM; HOGGARD; HADJIVASSILIOU, 2021; KISA et al., 2021; MA et al., 2021; MIGNARRI et al., 2014).

Tabela 4 – Índice de suspeição de Mignarri para CTX.

	Very strong criteria (A)	Strong criteria (B)	Moderate criteria (C)
Family history	Sibling with CTX	Consanguineous parents	–
Multisystemic involvement	Tendon xantomas	Juvenile cataract; childhood-onset chronic diarrhea; prolonged neonatal jaundice	Early osteoporosis
Neurological involvement	–	Cerebellar ataxia and/or spastic paraparesis; dentate nucleus signal change in neuroimaging; intellectual disability and/or neuropsychiatric involvement	Epilepsy; Parkinsonism; polyneuropathy

Score for each group of criteria: very strong criteria = 100/strong criteria = 50/moderate criteria = 25.

Obs. 1: Suspicion index scores of 200 or higher with at least one (A) criteria or four (B) criteria indicate the need of assessment of the CYP27A1 gene analysis or, if unavailable, plasma colestanol level evaluation.

Obs. 2: As diagnostic resources are limited in most centers, cases with suspicion index scores of 100 or higher should be evaluated initially with the assessment of plasma colestanol levels. High plasma colestanol levels indicate the need of further genetic analysis for CTX, as well as cases with normal plasma colestanol levels but with a positive family history of a sibling with CTX also indicate the need of genetic testing.

Obs. 3: The Mignarri suspicion index can be used for patients with clinical suspicion at any age of symptom-onset, despite being more indicated for juvenile and adult patients.

Fonte: (MIGNARRI et al., 2014).

A utilização da pontuação de Mignarri na prática clínica não deve restringir a avaliação imediata de pacientes com manifestações clínicas que indicam fortemente um diagnóstico de Xantomatose Cerebrotendínea (CTX), como o início de cataratas durante a infância ou diarreia crônica na infância. Esta recomendação é válida mesmo nos casos em que a pontuação de Mignarri não exceda 100 ou 200 pontos, ou quando outros sinais clínicos não estão presentes.

No que diz respeito às características bioquímicas que oferecem suporte para o diagnóstico, os níveis elevados de colestanol no soro representam o principal marcador diagnóstico para CTX (SALEN; STEINER, 2017). O aumento de precursores adicionais de colesterol, ou seja, 7-deidrocolesterol e 8-deidrocolesterol, é uma ocorrência frequentemente observada na análise plasmática para CTX (DE SAIN-VAN DER VELDEN et al., 2008). Os álcoois biliares, especificamente os glucuronídeos, estão presentes em quantidades significativas na bile, plasma e urina, e servem como indicadores confiáveis para a detecção de Xantomatose Cerebrotendínea. A concentração de colesterol nos tecidos é tipicamente elevada, enquanto no plasma é normal ou diminuída. Foram observados níveis elevados de precursores adicionais de ácido biliar, nomeadamente latosterol e lanosterol, tanto no plasma como na bile.

A forma típica de CTX geralmente resulta em níveis plasmáticos de colestanol notavelmente elevados em comparação com as formas atípicas e CTX espinhal.

Os níveis elevados de colestanol e intermediários anormais da síntese de ácido biliar também foram observados em doenças crônicas do trato biliar colestático, incluindo cirrose biliar primária e colestase intra-hepática familiar progressiva tipo 3 (ABCB4), bem como em distúrbios metabólicos hereditários, tais como doença de Niemann-Pick tipo C, sitosterolemia, hipercolesterolemia familiar e transtornos de biogênese peroxissômica (KOYAMA et al., 2021; KÜÇÜKÇONGAR YAVAŞ et al., 2020; PORTER et al., 2010; STELTEN et al., 2021). A administração de medicamentos que induzem atividade atípica no metabolismo do ácido biliar, como o propofol intravenoso durante a anestesia completa, pode resultar em perfis metabólicos semelhantes aos de distúrbios da síntese primária de ácidos biliares (CLAESEN et al., 2020). Variações significativas nos níveis plasmáticos de colestanol podem ser observadas em vários grupos étnicos e etários, particularmente quando se compara populações neonatais, infantis e adultos (GELZO et al., 2019). A administração prolongada de esteroides tem o potencial de diminuir os níveis de colestanol no plasma, o que pode resultar em valores normais e resultados falsamente negativos. Inversamente, o hipotireoidismo pode causar um aumento nos níveis de colestanol. Estes resultados foram relatados em estudos anteriores (KOYAMA et al., 2021; SIMAN-TOV; MEINER; GADOTH, 2006). Concentrações elevadas de colestanol, colesterol, fragmentos de Apolipoproteína B, Apolipoproteína-A1 e albumina foram identificadas na análise do LCR (KOYAMA et al., 2021; MIGNARRI et al., 2016; SALEN; STEINER, 2017). O citoplasma pode exibir depósitos eletrodensos e formação de cristais, como evidenciado pela biópsia hepática (KISA et al., 2021; KOYAMA et al., 2021; STELTEN et al., 2021), embora tais procedimentos não sejam tipicamente recomendados.

Existe uma proposta de utilizar a quantificação do precursor do ácido biliar 7 alfa-hidroxi-4-cholesten-3-ona como um exame diagnóstico rápido e potencialmente substitutivo do colestanol para CTX, o qual pode ser utilizado como um biomarcador terapêutico ideal para uso durante o monitoramento clínico, pois as variações de colestanol são muito lentas para serem registradas a curto prazo e orientar o tratamento.

Recomenda-se que sequenciamento de CYP27A1 seja realizado em todos os indivíduos que são suspeitos de ter CTX. Vários autores propuseram a utilização de testes genéticos em pacientes que exibam níveis elevados de colestanol ou mostram suspeita clínica significativa (BERGINER et al., 2009). No entanto, nos tempos modernos, o teste genético tornou-se mais prontamente disponível do que a medição de colestanol para a maioria das

instalações médicas. O diagnóstico de CTX pode ser estabelecido através da presença de variantes patogênicas bialélicas, juntamente com manifestações clínicas típicas. No entanto, é importante verificar variantes de significância desconhecida através da realização de análises plasmáticas de colestanol. A formulação de critérios diagnósticos distintos para CTX tornou-se um passo crucial para facilitar o diagnóstico e permitir futuros ensaios clínicos. (como mostrado na Tabela 5).

Tabela 5 – Critérios diagnósticos e categorias para CTX

Diagnostic category:
(i) Definite CTX: One or more symptoms or signs in criteria (A) + <u>criteria B ± C ± D</u>
(ii) Probable CTX: One or more symptoms or signs in criteria (A) + <u>criteria B ± D</u>
(iii) Possible CTX: One or more symptoms or signs in criteria (A) + <u>criteria B</u>
Criteria (A): Signs and symptoms (seven different classes): juvenile or adult-onset tendon xanthoma; intellectual disability or progressive neurological or neuropsychiatric involvement (e.g., cognitive decline, spastic paraparesis, cerebellar ataxia, polyneuropathy, seizures, parkinsonism, dystonia); childhood or juvenile-onset cataracts; juvenile coronary artery disease; chronic unexplained childhood-onset diarrhea; juvenile osteoporosis; prolonged neonatal cholestasis.
Criteria (B): Biochemical studies: raised levels of plasma/serum colestanol levels.
Criteria (C): Genetic testing studies: presence of biallelic pathogenic variants in the <i>CYP27A1</i> gene (homozygous or compound heterozygous).
Criteria (D): Exclusion of other potential differential diagnosis: especially for abnormal plasma colestanol levels and atypical profile of bile alcohols (e.g., sitosterolemia, hypothyroidism, obstructive biliary tract disease, familial hypercholesterolemia)

Obs. 1: Despite the existence of criteria B, as discussed in other topic of this review manuscript, there are several cases of genetically-proven CTX with normal plasma colestanol levels during assessment.

Obs. 2: Presentations with pure behavioral involvement or affective/mood disorders are generally not included as a single positive neurological sign in criteria A.

Obs. 3: The absence of signal changes involving the dentate nuclei and cerebellar and deep and periventricular white matter on brain MRI studies does not rule out the diagnosis of CTX, as well as normal spine MRI studies do not exclude the diagnosis of spinal CTX.

Obs. 4: Identification of biallelic pathogenic variants may be performed by single-gene sequencing analysis, by next-generation sequencing-based multigene panels, by large-scale sequencing techniques (whole-exome or genome sequencing) or rarely by deletion/duplication analysis by MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) or quantitative PCR techniques.

Fonte: (SEKIJIMA et al., 2018; STELTEN et al., 2021).

No contexto dos diagnósticos diferenciais, vale a pena notar que vários distúrbios compartilham características clínicas com a CTX, incluindo sitosterolemia, hipercolesterolemia familiar (que também pode estar presente com xantomas do tendão), síndrome de Smith-Lemli-Opitz (que é caracterizada por 7-deidrocolesterol elevado, um achado que também pode ser observado em alguns pacientes com CTX), outros erros congênitos do metabolismo do ácido biliar (como HSP tipo 5A), e doença hepática não específica (BJÖRKHEM et al., 2014; MA et al., 2021; MOGHADASIAN et al., 2002; PEDLEY et al., 1985). CTX pode ser diferenciado de outros distúrbios com base na presença de sintomas neurológicos progressivos, diarreia crônica e cataratas (BERGINER et al., 2009; MOGHADASIAN et al., 2002). O início da infância apresenta uma série de diagnósticos diferenciais, incluindo diarreia congênita e síndrome de Alagille, bem como outras causas potenciais de icterícia neonatal. O diagnóstico diferencial é realizado em pacientes adultos para distinguir CTX de outras doenças neurológicas progressivas, incluindo HSP, ataxia cerebelar hereditária, esclerose múltipla, doença mitocondrial, histiocitose e outras condições causadoras de ataxia adquirida. Xantomas de



tendão e cataratas são considerados indicadores significativos para CTX em tais casos (TEIVE et al., 2022).

A inclusão de CTX em programas nacionais de triagem de recém-nascidos poderia potencialmente evitar atrasos significativos no diagnóstico e no tratamento, que são atualmente prevalentes. A incorporação de programas de triagem de recém-nascidos requer cuidadosa consideração e deve ser implementada dentro de um quadro de pesquisa inicialmente, pois existe a possibilidade de identificar variantes leves que podem permanecer assintomáticas por um período prolongado sem intervenção (STELTEN et al., 2021). Não foi estabelecido um nível definitivo de metabólito ou bateria para a realização de triagem metabólica ou genética neonatal para CTX. O biomarcador primário observado em recém-nascidos CTX positivos após o rastreio foi identificado como 5- $\beta$ -colestano-3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ ,25-tetrol,3-O- $\beta$ -D-glucuronida (GlcA-Tetrol) (DEBARBER et al., 2018; HONG et al., 2020). Tanto o GlcA-tetrol como a proporção de GlcA-Tetrol para ácido tauro-quenodesoxicólico foram determinados como os biomarcadores de diagnóstico mais precisos para o rastreio de recém-nascidos (HONG et al., 2020; STELTEN et al., 2021; VAZ et al., 2017).

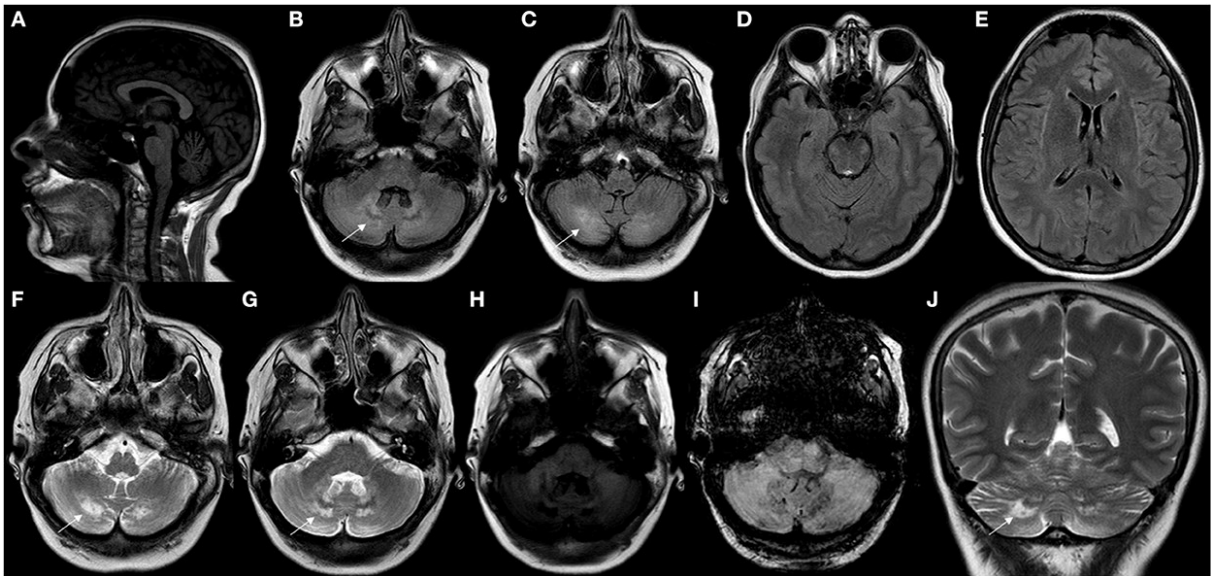
#### **5.4 Neuroimagem**

O achado de neuroimagem mais característico em Xantomatose Cerebrotendínea (CTX) é a manifestação de hiperintensidade em T2 no núcleo dentado. Em alguns casos, hipossinal nessa mesma região também pode ser observado no estágio avançado devido à presença de depósitos de hemosiderina e microhemorragias após vaculação cerebelar (ZHANG; SUN; LI, 2021).

Os resultados de um artigo de revisão envolvendo 38 pacientes indicam que 84% dos pacientes exibiram anormalidades de ressonância magnética cerebral. Essas anomalias incluíram atrofia cortical supra e infratentorial, anormalidades da substância branca subcortical e periventricular, lesões do tronco cerebral, atrofia cerebelar e outras anormalidades do parênquima cerebelar envolvendo os núcleos dentados e a substância branca circundante (NIE et al., 2014). A ressonância magnética do cérebro ponderada em T2 e a recuperação de inversão com atenuação de fluido (FLAIR) pode exibir áreas bilaterais simétricas de aumento da intensidade do sinal na substância branca periventricular, extremidades posteriores das cápsulas

internas, globo pálido, pedúnculos cerebrais que se estendem para a substância nigra, região anterior da ponte, oliva inferior, ou no parênquima cerebral, envolvendo os núcleos dentados e a substância branca circundante. Estas áreas costumam ser hipointensas em T1 e imagens de difusão (DWI), como demonstrado nas Figuras 9 e 10.

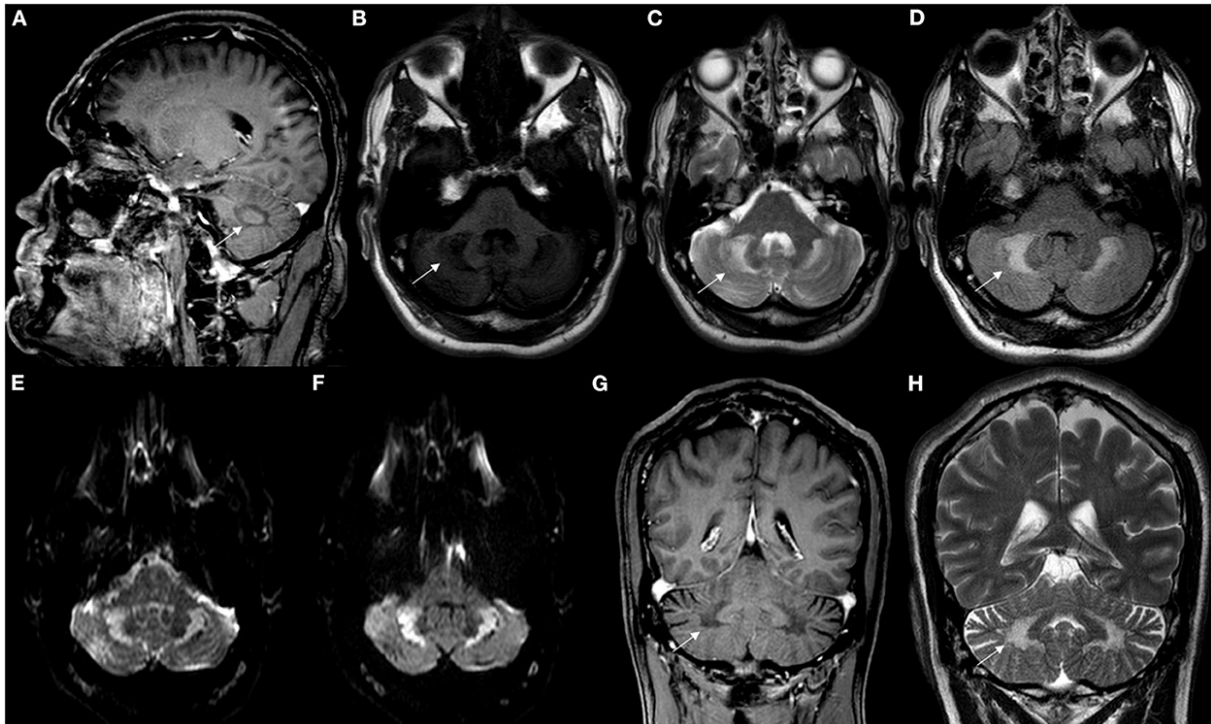
Figura 9 – Achados em neuroimagem em CTX. (A) RM de crânio em T1W sagital revelando atrofia cerebelar leve. (B-G) RM de crânio axial mostrando hipersinal envolvendo a substância branca cerebelar e núcleo dentado (setas brancas) em FLAIR (B-E) e T2W (F, G). RM de crânio axial mostrando hipossinal leve envolvendo substância branca cerebelar e núcleo dentado em T1W (H) e sequência SWI (I). RM de crânio coronal mostrando hipersinal (setas brancas) envolvendo substância branca cerebelar e núcleo dentado em T2W (J).



Fonte: (NÓBREGA et al., 2022).

Figura 10 – Padrões de neuroimagem observados em CTX. (A) RM de crânio sagital em ponderação T1 mostrou hipossinal em substância branca cerebelar profunda (seta branca). RM de crânio axial revelou alteração de sinal em substância branca cerebelar profunda (setas brancas), com hipossinal em T1W (B) e hipersinal em T2W (C) e FLAIR (D). RM de crânio axial revelou hipersinal em substância branca cerebelar profunda em DWI (E) e

sequência ADC (F). RM de crânio coronal mostrou hipossinal em substância branca cerebelar profunda na ponderação T1W (G), assim como hipersinal (setas brancas) em T2W (H).



Fonte: (NÓBREGA et al., 2022).

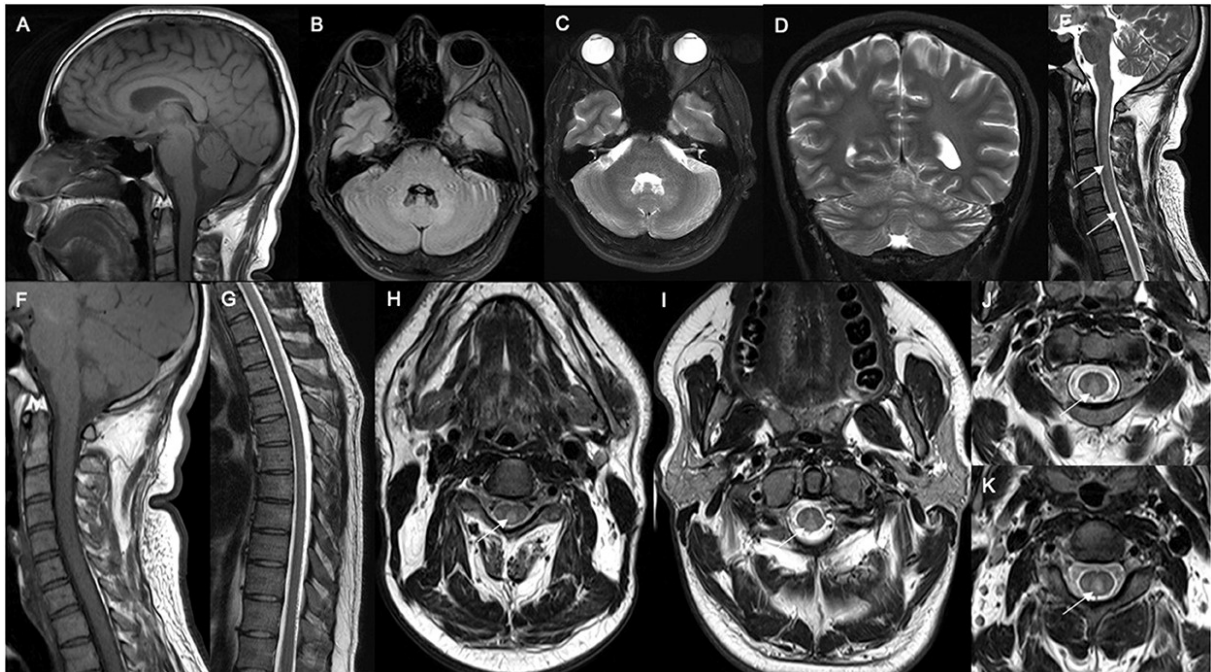
Com o tempo, os núcleos dentados podem exibir hipointensidades em imagens ponderadas T2/FLAIR e susceptibilidade magnética (SWI). Os achados mais prevalentes em pacientes com CTX foram anormalidades do sinal T2W/FLAIR nos núcleos dentados, como relatado em 30 casos. A razão do envolvimento seletivo do núcleo dentado permanece desconhecida, como indicado por estudos anteriores (ATALLAH et al., 2021; WONG et al., 2018). Um estudo revelou uma correlação notável entre o grau de lesões hiperintensas do denteado e o nível de incapacidade indicado pela Escala Rankin modificada (ATALLAH et al., 2021).

A distribuição consistente de lesões ao longo do trato corticospinal ou no cerebelo alinha-se com a apresentação clínica de sinais piramidais ou cerebelares. Por outro lado, as anormalidades da substância negra podem estar ligadas a características de parkinsonismo, como relatado anteriormente (ATALLAH et al., 2021; MA et al., 2021).

A manifestação da xantomatose espinal pode ser observada através da presença de lesões hiperintensas em T2 longitudinais sem realce que afetam principalmente a medula central e posterior, como descrito na Figura 11. De acordo com um estudo, o curso clínico da doença foi relativamente leve em comparação com sua forma clássica (ATALLAH et al., 2021). Essa série de casos de 33 pacientes revelou que a maioria dos pacientes exibiam sinais piramidais,

enquanto 48% deles exibiram sinais de coluna dorsal. Um paciente foi diagnosticado com CTX em um estágio tardio e subsequentemente desenvolveu sintomas psiquiátricos e xantomatose espinal notável, uma condição rara que se apresentou como paraparesia espástica sem a presença de xantomas, após a descontinuação do tratamento. Os resultados da ressonância magnética espinal indicaram a presença de novas hiperintensidades lineares nos tratos corticoespinal e grácil (ATALLAH et al., 2021; ZHANG; SUN; LI, 2021).

Figura 11 – Características neurorradiológicas de CTX espinal. RM de crânio sagital mostrou estrutura cerebelar e de corpo caloso normal. RM de crânio axial mostrou hipersinal leve em núcleo denteado em FLAIR (B) e sequência T2W (C), assim como hipersinal em núcleo denteado em T2W coronal (D). RM de coluna sagital mostrou hipersinal (setas brancas) em T2W (E) e alteração isointensa na coluna dorsal da medula espinal cervical em T1 (F). RM de coluna torácica revelou estrutura medular normal (G). RM de coluna cervical axial mostrou hipersinal acentuado na coluna dorsal (setas brancas) em T1W (H) e T2W (I-K).



Fonte: (NÓBREGA et al., 2022)

Os resultados da neuroimagem, embora exibam variabilidade significativa entre pacientes, são raramente reversíveis após o tratamento com CDCA, mesmo naqueles com diagnóstico precoce de CTX (DELL'AVERSANO ORABONA et al., 2020). A relação entre o grau de envolvimento dos núcleos dentados e da substância branca e a gravidade do comprometimento neurológico não é clara. As características de neuroimagem mostram um alto grau de semelhança em casos de início adulto e infantil (DELL'AVERSANO ORABONA et al., 2020; KOYAMA et al., 2021; ZHANG; SUN; LI, 2021).

A ressonância magnética cerebral costuma mostrar atrofia cerebelar difusa, dilatação *ex-vacuum* do IV ventrículo, hiperintensidade simétrica dos núcleos dentados e

substância branca cerebelar, com algumas hipointensidades em DWI associadas na zona adjacente. Além disso, uma hiperintensidade suave no T2W e no FLAIR pode ser observada nos pedúnculos cerebelares superiores e nos tratos piramidais. Os primeiros sinais de atrofia cerebral também podem estar presentes com o alargamento dos espaços insular e frontal (DELL' AVERSANO ORABONA et al., 2020).

Além disso, a espectroscopia de ressonância magnética (MRS) pode detectar picos lipídicos característicos, níveis elevados de colina e picos reduzidos de N-acetil-aspartato nas áreas afetadas, indicando deterioração axonal significativa e disfunção mitocondrial. (40). A denervação pré-sináptica foi observada em estudos dopaminérgicos funcionais, indicando melhora leve em alguns pacientes com levodopa, como relatado em MIGNARRI et al. (2012) e RUBIO-AGUSTI et al. (2012).

Xantomas tendinosos tipicamente exibem hipo ou isointensidade em imagens ponderadas em T1 e demonstram baixa intensidade a intensidade de sinal intermediária em imagens pesadas em T2. O envolvimento dos tendões de Aquiles foi a localização mais frequente. A tomografia tem o potencial de revelar casos de alargamento de partes moles acompanhado por regiões de atenuação reduzida. Este fenômeno pode ser potencialmente associado à acumulação atípica de lipídios, como indicado por pesquisas anteriores (DELL' AVERSANO ORABONA et al., 2020; MAKARY et al., 2018; ZHANG; SUN; LI, 2021).

## **5.5 Acompanhamento clínico e abordagens terapêuticas**

Normalmente, recomenda-se que os pacientes passem por avaliações anuais de funções neurológicas e neuropsicológicas, níveis plasmáticos de colestanol, ressonância magnética cerebral, ecocardiografia e densidade óssea total do corpo. Nos casos em que os pacientes foram recentemente diagnosticados, monitoramento mais frequente pode ser necessário até que os marcadores bioquímicos da doença atinjam um estado estável. Vale a pena mencionar que a normalização dos níveis de colestanol pode exigir uma quantidade significativa de tempo (uma média de 34 meses para uma redução de 91  $\mu\text{mol/l}$ ) após o início do tratamento específico. Portanto, em ensaios clínicos, álcoois biliares intermediários, que

fazem parte das vias de colestanol, poderiam ser empregados como resultados de substituição ou para acompanhamento de curto prazo (SALEN; STEINER, 2017).

A fisiopatologia da CTX é caracterizada por uma diminuição significativa na síntese de ácidos biliares, particularmente ácido quenodesoxicólico (CDCA), e, em menor grau, ácido cólico. (CA). O feedback fisiológico negativo do CDCA e da CA sobre a 7- $\alpha$ -hidroxilase, que é a enzima limitante da taxa na via sintética dos ácidos biliares, resulta em um aumento significativo na atividade da 7-a-hydroxylase, como relatado na literatura (MANDIA et al., 2019). O resultado deste fenômeno é uma diminuição na síntese de CDCA, um aumento na produção de colestanol e sua subsequente acumulação em vários tecidos. Além disso, há níveis normais ou baixos de colesterol no plasma (AMADOR et al., 2018). A potencial neurotoxicidade do colestanol é sustentada pela observação do acúmulo de colestanol e apoptose em células neuronais, particularmente células de Purkinje, localizadas no cerebelo de ratos que receberam uma dieta contendo 1% de colestanol (INOUE; KUBOTA; SEYAMA, 1999).

A diminuição da síntese do ácido quenodesoxicólico (CDCA) e a produção elevada de colestanol levaram à adoção do CDCA como tratamento preferencial para pacientes com Xantomatose Cerebrotendínea. (CTX). Esta decisão é apoiada por descobertas recentes sugerindo que o colestanol pode ter propriedades neurotóxicas. Por meio de um caminho de feedback negativo, o CDCA inibe a síntese de ácido biliar, impedindo assim a acumulação de colestanol (VERRIPS et al., 2020). A administração deste tratamento resulta em uma redução significativa dos níveis plasmáticos de colestanol em pacientes, bem como uma diminuição na sua acumulação dentro dos tecidos corporais. Embora a pesquisa inicial sobre CDCA tenha demonstrado benefícios clínicos óbvios a curto prazo para a maioria dos pacientes com CTX, estudos subsequentes de longo prazo indicaram estabilização em um subconjunto de pacientes (AMADOR et al., 2018). Um estudo publicado em 1984 apresentou evidências que apoiam os benefícios de longo prazo da terapia com CDCA, incluindo níveis reduzidos de colestanol sérico, resultados de exame neurológico melhorados e resultados eletroencefalográficos positivos (BERGINER et al., 1988). Até a presente data, não foram realizados ensaios clínicos randomizados controlados por placebo de CDCA em pacientes com CTX, apesar deste fato.

O tratamento com CDCA tem mostrado um impacto limitado na redução de xantomas de tendão ou na melhoria da catarata. No entanto, demonstrou o potencial para estabilizar ou melhorar manifestações neurológicas como declínio cognitivo, sinais do trato piramidal e déficits cerebelares (STELTEN et al., 2019b). Portanto, considerando a progressão

inerente da CTX, o principal objetivo da terapia é estabilizar ou melhorar as manifestações neurológicas, de acordo com os resultados de estudos retrospectivos anteriores. (VERRIPS et al., 2020).

Embora a terapia com CDCA seja eficaz para a maioria dos pacientes com CTX, há um subconjunto de pacientes que experimentam declínio neurológico contínuo. Isto é especialmente verdadeiro para pacientes que são diagnosticados com a doença após os 25 anos de idade e que já exibem comprometimento neurológico significativo (DUELL et al., 2018). A eficácia do tratamento parece ser limitada quando há patologia neurológica notável (STELTEN et al., 2019b). A identificação e gestão oportuna de CTX é crucial para mitigar o risco de deterioração neurológica irreversível e alterar positivamente a trajetória da doença, melhorando assim as manifestações neurológicas e sistêmicas da condição. Um estudo foi realizado em 43 pacientes diagnosticados com CTX, com um período de acompanhamento de 8 anos. O estudo revelou que as condições mais comuns observadas nos pacientes foram comprometimento cognitivo (74%), cataratas prematuras (70%), xantomas de tendão (77%), e doenças neurológicas (81%). O tratamento com CDCA mostrou melhora de sintomas em 57% dos pacientes, enquanto 20% continuaram a deteriorar (DUELL et al., 2018).

Um estudo realizado sobre o tratamento com CDCA envolvendo 56 pacientes é o estudo de coorte retrospectivo mais extenso até à data. O estudo revelou que os pacientes que foram diagnosticados e tratados antes dos 24 anos de idade experimentaram resolução completa de seus sintomas neurológicos anteriores sem qualquer novo início de sintomas. No entanto, os pacientes que foram diagnosticados e tratados após a idade de 24 anos tinham uma chance de 61% de experimentar deterioração neurológica, com o parkinsonismo sendo a principal característica resistente ao tratamento. Os resultados acima mencionados indicam que o início imediato da terapia com CDCA é imperativo e que a detecção oportuna desempenha um papel crucial na obtenção de resultados favoráveis nesta doença (STELTEN et al., 2022).

A dosagem recomendada para CDCA varia dependendo do grupo etário. Em crianças, o intervalo recomendado é de 5 a 15 mg/kg por dia, enquanto em adultos, a dose recomendada é de 750 mg/dia, dividida em três doses. Foi feita uma recomendação formal para uma introdução gradual da dosagem, começando com 500 mg por dia durante um período de duas semanas, seguida de um aumento semanal de 250 mg/dia até que a dose habitual seja atingida (STELTEN et al., 2021).

Nos casos em que o colestanol sérico ou os álcoois da bile na urina continuem a apresentar níveis elevados além de um período de três meses, pode ser considerado apropriado aumentar a dose de CDCA até um máximo de 1.000 mg por dia. Recomenda-se que uma dose inicial de 5 mg/kg/dia, administrada em três doses divididas, seja administrada a crianças e adolescentes.

Foram documentados casos limitados de eventos adversos ou preocupações de segurança para o tratamento com ácido quenodesoxicólico (CDCA) em pacientes com Xantomatose Cerebrotendínea (CTX), com a maioria dos relatos indicando a ausência de acontecimentos adversos significativos. A incidência de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos é inferior a 5% (VERRIPS et al., 2020). A principal preocupação associada com CDCA é a hepatotoxicidade, embora na maioria dos casos, haja apenas pequenas elevações nos níveis de aminotransferase sérica (HUIDEKOPER et al., 2016). A ocorrência de hepatotoxicidade requer o ajuste da dose (YAHALOM et al., 2013). Embora pequenas elevações nos níveis de transaminases séricas (até três vezes o limite superior da normalidade) sejam tipicamente transitórias, a resolução completa pode levar até 6 meses após a cessação do uso da droga. Pacientes com níveis séricos de aminotransferase superiores a três vezes o limite superior da normalidade e que experimentam uma recorrência de tais alterações laboratoriais após a reintrodução de CDCA podem optar por interromper o tratamento. É geralmente recomendado iniciar a reinicialização da CDCA em doses mais baixas de 5 mg/kg por dia e manter essa dosagem sem quaisquer complicações significativas (VERRIPS et al., 2020).

Nos casos em que os pacientes experimentam diarreia persistente ou sintomas gastrointestinais graves, é comum reduzir temporariamente a dose recomendada até que os sintomas melhorem. Uma vez que os sintomas tenham melhorado, a dose efetiva é retomada. De acordo com fontes (DUELL et al., 2018; VERRIPS et al., 2020), pacientes que têm disfunção hepatocítica moderada a grave, colestase intra-hepática, cirrose biliar primária, colangite esclerosante, pancreatite biliar, fistula gastrointestinal biliar, colecistite aguda ou colangite, ou obstrução do trato biliar não devem receber terapia com CDCA. A utilização de ácido cólico (CA) (BARTHOLDI et al., 2004) como alternativa pode fornecer benefícios potenciais para pacientes que têm contraindicações absolutas para CDCA ou que experimentaram eventos adversos graves.

Os resultados iniciais sobre o uso de terapia combinada envolvendo doses baixas de CDCA e o inibidor da HMG-CoA redutase pravastatina indicaram uma diminuição nos níveis plasmáticos de colestanol e impediram o aumento dos níveis de triglicerídeos e



lipoproteína de baixa densidade (LDL)-colesterol observados com monoterapia com CDCA. No entanto, a duração do estudo foi insuficiente para identificar resultados clínicos significativos (KURIYAMA et al., 1994). Vários relatos de casos adicionais apoiaram a utilização de uma terapia combinada envolvendo inibidores da CDCA e da HMG-CoA redutase, como sinvastatina e atorvastatina. Estes relatos indicaram uma resposta bioquímica positiva e notaram melhorias na neuropatia periférica e sintomas cognitivos após a adição de estatina ao CDCA (LUYCKX et al., 2014; VERRIPS et al., 1999a). A utilização de LDL-aférese em combinação com CDCA e inibidores da HMG-CoA redutase é um método sob estudo. No entanto, apesar da redução consistente de colestanol para níveis normais ou subnormais, não houve melhora definida dos sintomas clínicos observados com esta terapia agressiva de redução de colestanol (DOTTI et al., 2004; ITO et al., 2003). Os resultados clínicos de CDCA sozinho parecem ser mais robustos do que os da terapia combinada com CDCA e inibidor da HMG-CoA redutase. De acordo com uma recente declaração de consenso usando o método Delphi, um painel de especialistas determinou que a monoterapia CDCA é o tratamento inicial preferido para CTX. No entanto, o painel também reconheceu que a combinação de CDCA com um inibidor da HMG-CoA redutase pode melhorar o prognóstico e fornecer estabilização da condição. O painel manifestou o seu desacordo quanto à eficácia da aférese de LDL na melhoria ou estabilização do prognóstico, por referência (STELTEN et al., 2021).

Pesquisas anteriores também examinaram o uso potencial da terapia de CA para tratar pacientes com CTX que exibem respostas clínicas variáveis, particularmente em relação a sintomas neurológicos (PIERRE et al., 2008; POLAK; JACOBS; KEMPER, 2021). A administração de ácido cólico (CA) resultou em uma diminuição notável na excreção urinária e na produção sérica de biomarcadores intermediários da via de biossíntese do ácido biliar (KOOPMAN et al., 1985) através da inibição da biossíntese endógena do ácido biliar por meio de mecanismos de feedback negativos semelhantes aos do ácido quenodesoxicólico. (CDCA). Um estudo multicêntrico realizado na França e na Bélgica avaliou retrospectivamente a eficácia e a segurança do ácido cólico (CA) no tratamento de pacientes com colestase devido a CTX, incluindo aqueles que não tinham recebido anteriormente ácido quenodesoxicólico (CDCA) e aqueles que tinham (MANDIA et al., 2019). O estudo revelou que uma proporção significativa de indivíduos, superior a 80%, mostrou melhora clínica ou estabilização, juntamente com uma diminuição substancial nos níveis plasmáticos de colestanol, após o tratamento. Esses resultados sugerem que a CA pode servir como uma opção terapêutica de segunda linha viável ou alternativa para pacientes que experimentam efeitos adversos moderados a graves com a

terapia com CDCA (MANDIA et al., 2019). Atualmente, não há consenso sobre a utilização de CA como tratamento único em CTX, conforme indicado por referência (STELTEN et al., 2021). Pesquisas anteriores examinaram o envolvimento potencial de vários compostos, incluindo colestiramina, ácido ursodesoxicólico hidrofílico e ácido ursodesoxicólicos, nos parâmetros bioquímicos e clínicos de pacientes com CTX. No entanto, não foram detectadas respostas ou benefícios significativos. As investigações pré-clínicas demonstraram que a restauração metabólica completa da doença em um modelo de rato transgênico de CTX pode ser alcançada em maior medida através da administração intravenosa única de vírus adenoassociado (AAV) expressando CYP27A1 direcionado para o fígado, em comparação com CDCA. Esta descoberta tem promessa significativa como uma opção terapêutica e justifica mais exploração em estudos futuros.

## 5.6 Prognóstico

A idade de diagnóstico definitivo e a introdução precoce do tratamento são fatores prognósticos cruciais que influenciam as respostas e os resultados do tratamento, particularmente em pacientes assintomáticos ou naqueles sem envolvimento neuropsiquiátrico significativo (KOYAMA et al., 2021; SALEN; STEINER, 2017; STELTEN et al., 2021). A desaceleração da progressão clínica da CTX está associada à diminuição gradual dos níveis plasmáticos de colestanol após o início do tratamento. (STELTEN et al., 2021). Pacientes que exibem envolvimento característico de ressonância magnética cerebral da substância branca cerebelar profunda, mostrando vacuolação que parece hipointesa nas sequências T1 e FLAIR, tendem a experimentar um prognóstico pior (MANDIA et al., 2019). Inversamente, a falta de alteração de sinal nos núcleos dentados é tipicamente indicativa de um melhor prognóstico. (STELTEN et al., 2021). Certas variantes patogênicas do CYP27A1 foram associadas a complicações neurológicas e multissistêmicas aumentadas, levando a um pior prognóstico. A disponibilidade de tratamento a longo prazo para iniciação e manutenção é um fator crucial para alcançar melhores resultados neurológicos e sistêmicos e aumento da expectativa de vida no contexto da CDCA, que é uma terapia medicamentosa projetada para uso contínuo (STELTEN et al., 2021).

## 5.7 Conclusão

A Xantomatose Cerebrotendínea é um distúrbio genético que tem baixa prevalência e é suscetível de tratamento. Ela se manifesta como uma condição multissistêmica. Manifestações neurológicas como sinais piramidais, ataxia e comprometimento cognitivo são os principais contribuintes para a incapacidade nesses pacientes. A identificação da hiperintensidade em T2 típica no núcleo dentado, cataratas juvenis bilaterais e a presença de xantomas tendinosos através da neuroimagem são indicações significativas para o diagnóstico. Com base em estudos retrospectivos, a administração de CDCA parece ser segura e eficaz, especialmente quando implementada de forma precoce. A identificação oportuna desta condição, possivelmente através de rastreio neonatal, tem o potencial de aliviar substancialmente o impacto desta doença.

## 6 CAPÍTULO 2

Artigo “Aseptic meningitis in Fabry disease due to a novel GLA variant: an expanded phenotype?”, publicado no periódico “Neurological Sciences”.

A doença de Fabry (DF) é um distúrbio genético que é herdado através do cromossomo X e resulta na acumulação de globotriosilceramida dentro dos lisossomas. Esta condição é caracterizada principalmente por sintomas neurológicos como acroparestesia e doença cerebrovascular. Onze casos de meningite asséptica foram relatados em pacientes com DF. No entanto, nenhuma pesquisa anterior estabeleceu uma correlação entre variantes específicas da alfa-galactosidase (GLA) e a ocorrência de meningite. O manuscrito atual descreve uma família em que uma nova variante patogênica do GLA foi ligada à meningite asséptica em dois de cinco membros da família.

A presente investigação começou com a identificação do caso índice, seguido de triagem de membros da família para sintomas de DF e avaliação daqueles que exibiam sintomas para o seu status genético e bioquímico. Imagens de ressonância magnética foram realizadas em todos os pacientes, e a análise de líquido cefalorraquidiano (LCR) foi realizada naqueles que apresentaram cefaleia.

Este estudo consistiu em um total de cinco pacientes, dos quais três eram mulheres e todos pertenciam a uma única família. A idade média de diagnóstico foi de 20,6 anos. Um total de dois pacientes, constituindo 40% da amostra, foram diagnosticados com meningite asséptica. Além disso, um desses pacientes apresentou eventos cerebrovasculares concomitantes. Foram observados níveis elevados de proteína C reativa e velocidade de hemossedimentação durante episódios de meningite asséptica. A resolução de febre, dor de cabeça e vômito foi observada em ambos os pacientes após administração intravenosa de metilprednisolona. Um dos pacientes teve uma recorrência e necessitou de terapia imunossupressora a longo prazo com azatioprina.

O presente estudo delineou a manifestação clínica da meningite asséptica em uma coorte familiar que abriga uma nova variante no gene GLA. A prevalência da meningite em DF pode não ser exclusiva a esta variante em particular, mas sim uma ocorrência frequente. Compreender os mecanismos subjacentes à meningite e sua correlação com eventos cerebrovasculares tem o potencial de estabelecer um novo paradigma de tratamento para acidente vascular cerebral nesta população de pacientes. Investigações prospectivas adicionais envolvendo amostragem de líquido cefalorraquidiano (LCR) em indivíduos com Doença de Fabry (DF) e dores de cabeça recorrentes podem ajudar a esclarecer esta investigação.

## 6.1 Introdução

A doença de Fabry (DF) é um distúrbio genético que segue um padrão de herança ligado a X e é caracterizado por disfunção de armazenamento lisossômico relacionada ao metabolismo dos glicosfingolipídeos. A condição é atribuída a variantes em GLA que afetam a codificação da hidrolase  $\alpha$ -galactosidase A ( $\alpha$ -GalA) (BRADY et al., 2010). A presença de uma enzima deficiente resulta na acumulação de globotriosilceramida (Gb3) em múltiplos sistemas, incluindo o endotélio vascular, células do músculo liso, coração, rins, pele, olhos, trato gastrointestinal, gânglio da raiz dorsal células e sistema nervoso central. Esta acumulação foi observada em vários tecidos, incluindo tecidos placentários, como descrito em estudos anteriores (SWEETLEY; KLIONSKY, 1963; VEDDER et al., 2006). A presença de Gb3 intralisossomal foi demonstrada resultar em disfunção celular, processos inflamatórios crônicos, oclusão vascular, isquemia, e danos subsequentes de órgãos (SESTITO;

CERAVOLO; CONCOLINO, 2013). A prevalência de DF em indivíduos do sexo masculino varia entre 1:8454 a 1:117,000, sem qualquer preferência étnica (MEIKLE et al., 1999). No entanto, os exames neonatais indicaram uma maior prevalência de DF na Áustria, no noroeste da Itália (1:3000) e em Taiwan (LIN et al., 2009; SPADA et al., 2006). Até a presente data, mais de 1000 variantes patogênicas foram detectadas no GLA (CHIEN et al., 2012). A gravidade da DF é tipicamente determinada pelo grau de acumulação de Gb3. A confiabilidade da atividade enzimática é limitada aos indivíduos do sexo masculino, com um intervalo de valores de 1 a 30% dos controles normais (YOSHITAMA et al., 2001).

A DF pode manifestar-se tanto nas formas típicas como atípicas, conforme documentado nas fontes (CHIEN et al., 2012; WILCOX et al., 2008; YOSHITAMA et al., 2001). Indivíduos com o fenótipo clássico tipicamente exibem sintomas desde a primeira infância (entre 1 e 3 anos de idade) até a idade adulta, que são caracterizados por acroparestesia, telangiectasias, angioqueratomas, intolerância ao calor e sintomas gastrointestinais subsequentes como dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia. Além disso, os indivíduos afetados podem experimentar intolerância ao exercício e córnea verticilata, e exibir atividade enzimática ausente ou residual. Durante a idade adulta, os indivíduos com DF apresentam doença renal que inicialmente se manifesta como proteinúria e, eventualmente, progride para doença renal de estágio final (ORTIZ et al., 2018; SESTITO; CERAVOLO; CONCOLINO, 2013). Complicações cardiovasculares, incluindo doença arterial coronária, arritmias, morte súbita e hipertrofia ventricular esquerda, foram identificadas como as principais causas de mortalidade (HAGÈGE et al., 2019).

O envolvimento de eventos cerebrovasculares engloba uma série de condições, tais como acidente vascular cerebral isquêmico, dissecação cervical, hemorragia intraparenquimatosa e trombose venosa cerebral (SCHIFFMANN, 2015). Além disso, tem-se observado que a dor neuropática pode manifestar-se nas fases iniciais da condição. Outros sintomas neurológicos descritos são cefaleia, demência vascular, vertigem/zumbido, perda de audição neurossensorial, e distúrbios psiquiátricos e cognitivos (HSU; NIU, 2018; MICHAUD et al., 2020).

Estudos anteriores relataram casos de meningite asséptica em 11 pacientes que tinham diferentes variantes patogênicas do GLA. No entanto, não houve investigação anterior que tenha estabelecido uma correlação entre variantes específicas e esta característica particular. Neste estudo, relatamos a identificação de uma nova variante patogênica no gene GLA dentro

de uma família de cinco indivíduos. Dois membros da família foram diagnosticados com meningite asséptica.

## 6.2 Metodologia

A presente investigação foi conduzida de forma observacional e começou com a identificação do caso índice. Posteriormente, um exame clínico foi realizado em membros da família para identificar a presença de DF. Nos casos em que os sintomas estavam presentes, uma avaliação do status genético e bioquímico foi realizada. Em seguida, todos os indivíduos que testaram positivo para DF fizeram uma Ressonância de crânio e aqueles que exibiam sintomas sugestivos de meningite foram submetidos a punção lombar com análise do LCR, além de testagem para citomegalovírus, enterovírus, herpes simplex vírus 1 e 2, herpes vírus humano 6, parechovírus humano, varicela zoster vírus, Escherichia coli K1, Haemophilus influenzae, Listeria monocytogenes, Neisseria meningitidis, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae, e Cryptococcus neoformans/gattii.

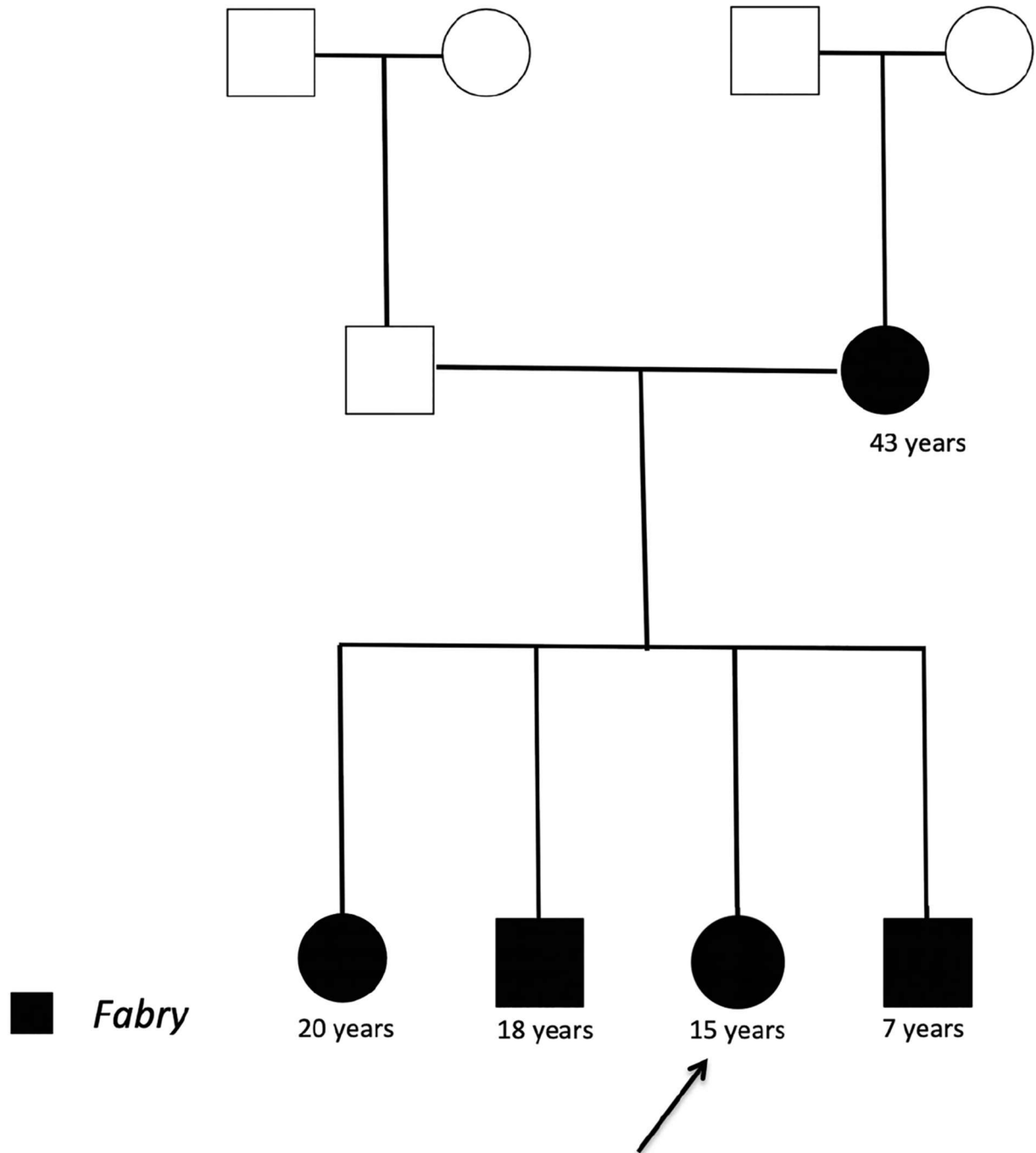
O estudo empregou sequenciamento de nova geração (NGS-Illumina) para realizar a análise genética do GLA. A espectrometria de massa de cromatografia líquida (LC-MS) foi utilizada para avaliar a lyso-Gb3, enquanto a espectroscopia de fluorescência foi empregada para determinar a atividade da enzima alfa-galactosidase.

O estudo envolveu uma coorte de pacientes que foram monitorados durante um período de quatro anos, de dezembro de 2016 a novembro de 2020, no Hospital Geral de Fortaleza, que é um Centro de Referência de Neurologia localizado no estado de Ceará, no Brasil. A participação dos doentes nesta publicação foi condicionada ao seu consentimento, obtido de acordo com as diretrizes estabelecidas pelo Comitê de Ética Institucional local.

## 6.3 Resultados

Uma coorte de cinco pacientes, consistindo em três mulheres e dois homens, todos pertencentes à mesma família, foram submetidos ao estudo. A idade média de diagnóstico foi de 20,6 anos. O heredograma está descrito na Figura 12. Quarenta por cento dos pacientes incluídos no estudo tiveram meningite asséptica recorrente, com um desses pacientes também apresentando eventos cerebrovasculares. Os resultados da PCR multiplex do LCR para os patógenos causadores predominantes foram negativos em ambos os pacientes. Durante os episódios de meningite asséptica velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C reativa (PCR) estavam elevadas. Em contraste, os pacientes que não apresentaram meningite mostraram níveis normais de VHS e PCR.

Figura 12 – Heredograma em uma família com Doença de Fabry causada por variante nova GLA c.392 T>G; p.Leu131Arg.



Fonte:(NÓBREGA et al., 2023).

A variabilidade dos sinais clássicos de DF foi observada entre os membros da família, como apresentado na Tabela 6. A presença de córnea verticillata foi observada em todos os cinco pacientes. Acroparestesia e hipo/hiperidrose estavam presentes em quatro pacientes, enquanto a hipertrofia ventricular esquerda e a proteinúria estiveram presentes em dois pacientes. Hipertensão arterial e angioqueratomas foram observados apenas em um paciente.



Tabela 6 – Sintomas clínicos, achados de RM e LCR, e tratamento em 5 pacientes com variante nova GLA c.392 T &gt; G (p.Leu131Arg).

CASO	IDADE	SEXO	SINTOMAS APRESENTAÇÃO	A RM	LCR	TRATAMENTO
1	15	Feminino	Cefaleia, náuseas, fonofobia, AVC prévio	Lesões hiperintensas em tálamo direito e cápsula interna a esquerda	40 células/mm <sup>3</sup>	Agalsidade alfa + MPIV
2	18	Masculino	Cefaleia recorrente, febre, vômitos, acroparestesias	Normal	15 células/mm <sup>3</sup>	Agalsidade alfa + MPIV
3	20	Feminino	Acroparestesias, hipoidrose, migrânea crônica	Normal	Não realizado	Agalsidade alfa
4	7	Masculino	Acroparestesias, hipoidrose	Normal	Não realizado	Agalsidade alfa
5	43	Feminino	Acroparestesias, hipoidrose, migrânea crônica	Múltiplos hipersinais periventriculares	Não realizado	Agalsidade alfa

Fonte: (NÓBREGA et al., 2023)

Os dois pacientes diagnosticados com meningite asséptica mostraram uma resposta positiva à administração intravenosa de metilprednisolona (MPIV), resultando na resolução completa de sintomas como febre, dor de cabeça e vômitos, sem quaisquer complicações decorrentes do processo de infusão. Um paciente mostrou resolução completa da pleocitose de LCR após o tratamento intravenoso com MPIV, enquanto outro paciente experimentou resolução temporária da condição com recorrência de meningite após a aplicação de esteroides. Esse paciente mostrou melhora após uma administração subsequente de metilprednisolona intravenosa (MPIV) e azatioprina oral.

A variante chrX:101,404,787A > C (GRCh38/hg38), c.3927 T > G ENST00000218516, p.(Leu131Arg) foi identificada através da análise molecular de GLA em todos os pacientes, seja em homozigose ou heterozigose. A substituição acima mencionada não foi detectada nos bancos de dados populacionais, nomeadamente gnomADv2.1.1 ou gnomadv3.1.2. Além disso, não foi previamente documentada na literatura médica ou repositórios de variantes como ClinVar ou LOVD. No entanto, um estudo indicou que a substituição de um aminoácido [p.Leu131Pro] dentro do mesmo códon é patogênica. A conservação da leucina na posição 131 é observada em várias espécies, e ferramentas computacionais como PolyPhen, Mutation Taster e CADD indicam que esta substituição é provável ser prejudicial. Além disso, a presença de níveis elevados de lyso-Gb3 e diminuição da atividade de GLA em indivíduos do sexo masculino fornece evidências de apoio para a natureza patogênica da substituição de p.Leu131Arg.

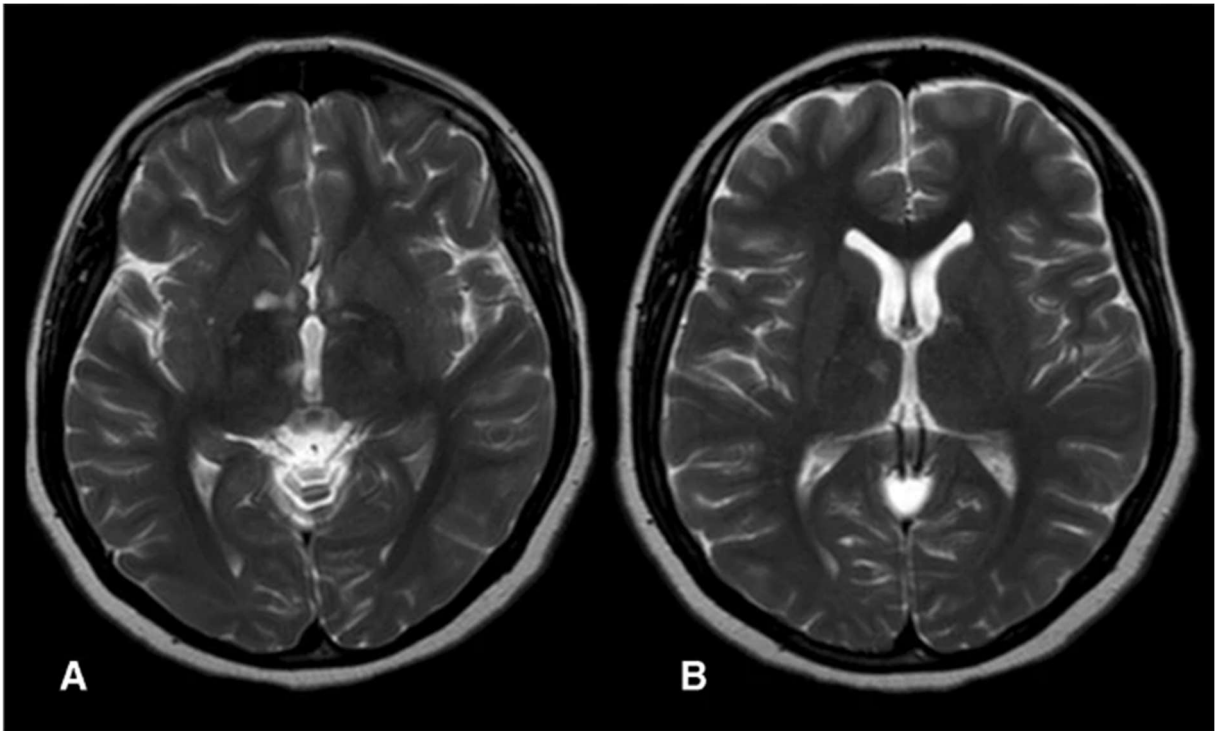
A terapia de substituição enzimática utilizando agalsidase alfa (Replagal®) está atualmente sendo administrada a todos os pacientes.

### *6.3.1 Caso 1*

Em outubro de 2016, uma paciente de 15 anos relatou ter tido uma dor de cabeça intensa na região occipital, acompanhada de sintomas de fotofobia, fonofobia, náusea e febre. Os registros médicos do paciente indicam uma incidência anterior de acidente vascular cerebral durante a adolescência e um diagnóstico de oligoartrite que afeta as articulações do joelho e do cotovelo. Não havia registro médico documentado de acroparestesia ou padrões anormais de

suor. Hiperreflexia bilateral e sinal de Babinski foram observados durante o exame neurológico. A paciente mostrou uma acuidade visual de 20/20 em ambos os olhos; no entanto, a análise biomicroscópica indicou a presença de córnea verticillata. A ressonância magnética revelou a presença de lesões hiperintensas T2 no tálamo direito, núcleo caudado direito, e cápsula interna esquerda, como descrito na Figura 13. O exame do fluido cefalorraquidiano revelou uma contagem de leucócitos de 40 células por mm<sup>3</sup>, com 87% de linfócitos, 8% de neutrófilos e 5% de monócitos. Além disso, as culturas foram negativas, o que é consistente com um diagnóstico de meningite asséptica. O nível de proteína C reativa (PCR) do paciente foi medido em 5,62 mg/l, o que excede o intervalo normal de menos de 1 mg/L. Além disso, a taxa de sedimentação dos eritrócitos (VHS) do paciente foi encontrada em 37 mm/h, o que é maior do que o intervalo normal de menos de 20 mm / h. A presença de proteinúria, com um valor de 325,4 mg/24 h e um intervalo normal de menos de 150 mg/24 horas, foi observada, além de hipertrofia ventricular esquerda ao ecocardiograma. Os resultados dos testes genéticos revelaram a presença de uma nova mutação GLA heterozigótica c.392 T > G (p.Leu131Arg), juntamente com um nível aumentado de lyso-Gb3 (valor de 3,8 ng/mL, referência < 1,8 ng/ml). A administração de  $\alpha$ -galactosidase como uma forma de terapia de substituição enzimática (ERT) foi iniciada. Apesar da administração de terapia de substituição enzimática e uma redução nos níveis de lyso-Gb3 para 1,8 ng/mL, a paciente experimentou episódios repetidos de meningite asséptica e oclusão da artéria central da retina. Em seguida foi administrada MPIV em uma dose de 1 g/dia durante um período de 5 dias, o que resultou em alívio dos sintomas de dor de cabeça e náusea. A pleocitose do LCR foi resolvida subsequentemente à administração intravenosa de metilprednisolona. No entanto, os sintomas clínicos da meningite ressurgiram após a redução de esteroides, com um registro de 20 células por mm<sup>3</sup> em LCR. Uma administração subsequente de metilprednisolona intravenosa foi realizada, e o indivíduo foi mantido em um regime de azatioprina e prednisona, resultando em nenhuma recorrência adicional durante um período de quatro anos de observação.

Figura 13 – RM de crânio em paciente com Doença de Fabry e AVC. Ponderação em T2 mostra lesões com hipersinal no tálamo ventromedial direito, núcleo caudado a direita, e cápsula interna a esquerda, compatível com infartos lacunares remotos.



Fonte: (NÓBREGA et al., 2023).

### 6.3.2 Caso 2

Um indivíduo masculino, de 18 anos, irmão do caso 1, foi submetido a exames clínicos para rastreio de DF. O paciente apresentou acroparestesia em ambas as mãos e pés, hiperidrose, dor de cabeça, febre recorrente, vômitos, dispneia durante o esforço, e angioqueratomas auriculares como descrito na Figura 14. A variante de GLA identificada no caso 1 também foi detectada através de testes genéticos, com níveis de lyso-Gb3 medindo 78,9 ng/mL (em comparação com um valor de referência de  $< 1,8$  ng/ml) e a atividade da enzima alfa-galactosidase medindo  $< 2,8$   $\mu\text{mol/L/h}$  (enquanto o valor de referência é  $> 15,3$   $\mu\text{mol / L/h}$ ). A ressonância magnética do cérebro não revelou nenhuma anomalia. A análise do fluido cefalorraquidiano (CSF) realizada durante um episódio agudo de febre alta e dor de cabeça intensa em novembro de 2018 indicou uma contagem de leucócitos de 15 células por  $\text{mm}^3$ , com 97% das células sendo linfócitos. Estes resultados são consistentes com o diagnóstico de meningite

asséptica. O nível de proteína C-reativa (PCR) foi observado em 147,98 mg/L, o que é acima do intervalo normal de menos de 1 mg / L. Além disso, a taxa de sedimentação dos eritrócitos (VHS) foi encontrada em 59 mm/h, excedendo o intervalo normal de menos de 20 mm / h. A administração de MPIV foi iniciada, resultando em alívio de sintomas como dor de cabeça, febre e vômitos, bem como a resolução da pleocitose do fluido cerebrospinal. Os resultados do ecocardiograma estavam dentro dos limites normais, e não houve presença de proteinúria. A avaliação oftalmológica revelou a presença de córnea verticillata. Não houve recorrência de meningite ou incidência de acidente vascular cerebral observada no indivíduo.

Figura 14 – Angioceratomas auriculares em paciente com Doença de Fabry.



Fonte: (NÓBREGA et al., 2023).

### 6.3.3 Caso 3

A irmã do Caso 1, uma mulher de 20 anos, foi submetida a exames clínicos para manifestações de DF. A paciente exibiu acroparestesias que foram agravadas pela atividade física e sensibilidade ao calor, bem como hipoidrose e enxaqueca acompanhada por escotomas visuais. Os resultados da ressonância magnética do cérebro e do ecocardiograma não revelaram quaisquer anormalidades significativas. Os resultados dos testes genéticos revelaram a presença da variante de GLA descoberta no caso 1, em um estado de heterozigosidade. Além disso, os níveis de lyso-Gb3 foram medidos em 4 ng/mL, superando o valor de referência de < 1,8 ng/ml. O exame de LCR não foi coletado devido à ausência de manifestações clínicas de meningite no paciente. O exame do olho revelou a presença de córnea verticillata. A terapia de reposição enzimática com monitoramento de lyso-Gb3 foi iniciada. Nenhum caso de AVC ou meningite foi detectado durante o período de acompanhamento.

### 6.3.4 Caso 4

Um menino de 7 anos, irmão do caso 1, foi submetido a exame para DF. O indivíduo relatou sentir desconforto em seus membros, descrito como uma sensação de agulhas picando e queimando. Além disso, foi relatada uma sudorese reduzida, presente desde a idade de três anos. Os sintomas acima mencionados afetaram significativamente a qualidade de vida do indivíduo, já que levavam a dor e intolerância ao exercício e ao calor. De acordo com relatos de membros da família, a frequência de queixas aumentou e a dor não respondeu ao tratamento analgésico. A análise molecular de GLA revelou a presença da variante idêntica detectada no caso 1. Os níveis de lyso-Gb3 foram medidos em 60,1 ng/dL, com um valor de referência inferior a 1,8 ng/mL. Além disso, a atividade enzimática da alfa-galactosidase foi encontrada em menos de 0,8  $\mu\text{mol/L/h}$ , com um valor de referência superior a 15,3  $\mu\text{mol / L/h}$ . O exame de LCR não foi realizado devido à ausência de manifestações clínicas de meningite no paciente. Após um período de 4 meses de terapia de substituição enzimática, o paciente relatou uma redução nos sintomas de dor. Além disso, os pais do paciente observaram um aumento no

envolvimento do paciente em atividades físicas e participação em jogos com colegas. Nenhum caso de AVC ou meningite foi detectado durante o período de acompanhamento.

### 6.3.5 Caso 5

A triagem para DF foi realizada em uma paciente feminina que tem 43 anos de idade, mãe do caso 1. A paciente apresentou acroparestesia, hipoidrose e enxaqueca crônica. Não havia antecedentes médicos de piroxia ou inflamação das meninges. O ecocardiograma revelou a presença de hipertrofia ventricular esquerda, enquanto a ressonância magnética cerebral exibiu pequenas hiperintensidades bilaterais de substância branca que indicam microangiopatia. A paciente apresentava hipertensão, dislipidemia e proteinúria com um valor registrado de 536,6 mg/24 h, que excede o intervalo normal de < 150 mg/24 horas. Os resultados dos testes genéticos revelaram a presença da variante GLA idêntica a observada no caso 1. Além disso, os níveis de lyso-Gb3 foram medidos em 9,8 ng/mL, o que é superior ao valor de referência de < 1,8 ng/ml. A avaliação oftalmológica revelou a presença de córnea verticillata. O exame do LCR não foi realizado devido à ausência de manifestações clínicas de meningite no paciente. Terapia de reposição enzimática com monitoramento anual de lyso-Gb3 foi iniciada. Nenhum caso de AVC ou meningite foi detectado durante o período de acompanhamento.

## 6.4 Discussão

Onze casos de meningite em DF foram documentados anteriormente, incluindo 7 pacientes do sexo masculino e 4 do sexo feminino, cujas idades variaram de 15 a 54 anos, como relatado em referências 16 a 24. A maioria dos doentes (9 de 11) apresentava uma associação com doença cerebrovascular, com um impacto predominante na circulação vertebro-basilar. A co-ocorrência de meningite e AVC em DF tem sido hipotetizada de ter uma relação causal por certos autores (ENG et al., 1994, 2007; LINHART et al., 2007; PERROT et al., 2002).

Os casos relatados indicam que a meningite exibe uma resposta inconsistente à terapia de reposição de enzimática. Por outro lado, a maioria dos casos apresentou resposta a esteroides, com a maioria dos pacientes experimentando uma redução na frequência das dores de cabeça. Vale a pena notar que a ocorrência de eventos cerebrovasculares não parece diminuir após a terapia de reposição de enzimática com base nas evidências disponíveis. Pesquisas anteriores indicaram que os indivíduos com DF exibem níveis elevados de moléculas de adesão endotelial e inibidor de ativador de plasminogênio, bem como níveis diminuídos de trombomodulina (BIANCINI et al., 2012). A acumulação de Gb3 tem sido correlacionada com níveis elevados de estresse oxidativo, enquanto o crescimento do músculo liso vascular tem sido conectado com lyso-Gb3, levando à hipertrofia observada das paredes dos vasos na DF (BIANCINI et al., 2012). A presença de polimorfismos nos genes responsáveis por IL-6, eNOS, fator V e proteína Z tem sido observada com uma correlação com lesões cerebrais vasculares em pacientes diagnosticados com DF. Esta descoberta sugere que a inflamação e a ativação da coagulação podem desempenhar um papel na fisiopatologia da doença cerebrovascular nestes indivíduos (ALTARESCU; MOORE; SCHIFFMANN, 2005; ZAGO et al., 2008).

A ocorrência de meningite em indivíduos com DF pode estar associada a acumulações anormais de glicosfingolípídeos nos vasos do plexo coroide e aracnoide. Essa ideia é apoiada pelo fato de os glicosfingolípídeos poderem ser transportados do plasma para o LCR através do plexo coroide e subsequentemente reabsorvidos nas granulações aracnoides, como documentado em uma investigação de autópsia (LOU; RESKE NIELSEN, 1971). A inflamação crônica da aracnoide e a pleocitose do LCR podem surgir como resultado. Níveis elevados de citocinas pro-inflamatórias, especificamente IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ , foram detectados na análise de células mononucleares do sangue periférico entre indivíduos com DF. Além disso, a administração in vitro de Gb3 em quantidades comparáveis às observadas em DF para macrófagos normais resultou em aumentos comparáveis de IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ . Estas descobertas apoiam ainda mais o envolvimento da deposição de Gb3 na resposta inflamatória associada à DF, incluindo a meningite. O estudo atual descobriu que os níveis de lyso-Gb3 em pacientes femininos não excederam 6 vezes o limite superior de referência e não estavam ligados à manifestação de sintomas de meningite. No entanto, em pacientes do sexo masculino, os níveis de lyso-Gb3 foram notavelmente maiores, excedendo 44 vezes o limite superior de referência, independentemente de terem tido meningite ou não, o que se alinha com o padrão esperado em homens com DF.



Inversamente, certos autores têm postulado que uma resposta inflamatória sistêmica é a etiologia primária da meningite, e têm defendido a inclusão de Fabry na categoria de distúrbios autoinflamatórios. As concentrações elevadas de Gb3 dentro do plasma e dos lisossomas, juntamente com o seu processamento anormal, foram identificadas como antígenos que se ligam ao receptor “Toll-like” -4 (TLR4). Este receptor é expresso não apenas em células imunes, mas também em células renais e endoteliais. A acumulação da substância em questão desencadeia uma resposta imune inata que envolve CDd1 e TRL4. Esta resposta leva à desregulação das células T natural-killer e dendríticas, bem como a um aumento na produção de citocinas específicas, incluindo TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-14, e IL-1740.

Vários distúrbios genéticos têm o potencial de induzir inflamação repetitiva. Estes distúrbios incluem febre familiar do mediterrâneo (OMIM 249 100), síndrome periódica associada à superfamília de receptores do fator de necrose tumoral 1A (TRAPS), febre periódica relacionada à deficiência de mevalonato-kinase (MVK) (OMI 260 920), e febres periódicas hereditárias que estão ligadas a mutações no gene CIAS1 (síndrome autoinflamatória induzida pelo frio 1) (ALFADHEL; SIRRS, 2011). As manifestações clínicas frequentes incluem episódios recorrentes de febre, bem como sintomas articulares, abdominais e cutâneos, acompanhados por uma resposta inflamatória sistêmica. O envolvimento do sistema nervoso central (SNC), a meningite recorrente e a perda auditiva neurosensorial foram documentados nestas condições, bem como na doença de Fabry. Um estudo mostrou que os pacientes com meningite asséptica em DF exibiram indicadores de inflamação sistêmica, incluindo febre, taxa elevada de sedimentação de eritrócitos (VHS) e proteína C reativa. (PCR). Os indicadores acima mencionados também foram detectados em indivíduos com meningite recorrente no estudo atual (casos 1 e 2). A produção elevada de citocinas inflamatórias tem sido documentada em vários distúrbios de armazenamento lisossômico, incluindo a doença de Gaucher (DE FRANCESCO et al., 2013).

No presente estudo, observou-se que 40% dos indivíduos na coorte familiar (2/5) exibiam meningite asséptica sintomática, com um desses casos apresentando-a como a manifestação clínica primária. Ambos os pacientes apresentaram uma resposta positiva à administração intravenosa de esteroides. O caso 1 experimentou uma recorrência um ano após o tratamento intravenoso inicial com metilprednisolona (IVMP), enquanto a terapia com esteroides orais estava sendo reduzida. Um segundo curso de IVMP foi necessário, juntamente com azatioprina, para estabilizar anormalidades do LCR.

Na literatura, há onze pacientes diagnosticados com FD e meningite asséptica. Destes pacientes, cinco foram tratados com terapia de reposição enzimática. No entanto, não houve melhora observada em suas anormalidades do fluido cefalorraquidiano ou sinais neurológicos (CALLEGARO; LINO; KAIMEN-MACIEL, 2006; KRAEMER et al., 2017; LIDOVE et al., 2007, 2009; PERROT et al., 2002; SAWADA et al., 2015; UYAMA et al., 1995; YANAGIMURA et al., 2015). Um dos pacientes teve múltiplos casos de acidente vascular cerebral durante o tratamento. Em contraste, uma proporção de 8 em 11 indivíduos receberam corticosteroides sozinhos ou em combinação com azatioprina. Entre estes, metade dos indivíduos demonstrou uma melhoria (3/8) ou estabilização (1/8) nos resultados do líquido cefalorraquidiano. A administração de esteroides resultou em melhoria dos sinais focais, nomeadamente hemiparesia e afasia, em um único paciente, como relatado na Tabela 7. No que diz respeito aos conhecimentos atuais, apenas um paciente foi documentado na literatura que foi submetido a tratamento com corticoide, ERT e azatioprina. Foi observado que este paciente exibiu melhora clínica e do fluido LCR (KRAEMER et al., 2017). No entanto, a quantidade limitada e diversidade de relatórios disponíveis atualmente impedem a capacidade de fazer determinações conclusivas sobre o gerenciamento da meningite asséptica em indivíduos com DF.

Tabela 7 – Análise inicial de LCR, tratamento, e recorrência de meningite ou AVC no seguimento de pacientes com meningite asséptica por Doença de Fabry.

	ANO DE PUBLICAÇÃO	SEXO
(DUBOST; SAUVEZIE, 1985)	1984	M
(UYAMA et al., 1995)	1995	M
(PERROT et al., 2002)	2002	M
(CALLEGARO; LINO; KAIMEN-MACIEL, 2006)	2006	M
(LIDOVE et al., 2007)	2007	F
(SCHREIBER; UDVARDI; KRISTOFERITSCH, 2007)	2007	F
(LIDOVE et al., 2009)	2009	M
(LIDOVE et al., 2009)	2009	M
(YANAGIMURA et al., 2015)	2014	M
(SAWADA et al., 2015)	2015	F
(KRAEMER et al., 2017)	2017	F

IDADE	AVC PRÉVIO	LCR (CÉLULAS MM2/PROTEÍNA MG/DL)	POR TRATAMENTO	RECORRÊNCIA DE AVC OU MENINGITE(FOLLOW-UP)
54	Não	26/123	CS	Não (36 m)
18	Sim	21/119	CS	Meningite (24 m)
39	Sim	22/98	Não tratado	Não (3 m)
49	Sim	09/48	CS/TRE	Não (NR)
25	Sim	76/47	CS/AZA/TRE	Não (24 m)
26	Sim	42/52	CS/TRE	AVC (6 m)
30	Sim	24/81	CS/TRE	Não (6 m)
31	Sim	08/70	TRE	Não (24 m)
45	Sim	11/31	CS/TRE	Meningite (NR)
39	Sim	10/64	TRE	Não (NR)
38	Sim	Pleocitose (NR)	CS/MTX/TRE	Não (NR)

Fonte: (NÓBREGA et al., 2023)

Legenda: CS Corticosteroides, TRE Terapia de reposição enzimática, AZA Azatioprina, MTX Metotrexato, NR Não relatado

A série atual de casos demonstrou que a administração de esteroides resultou em uma melhoria dos sintomas clínicos, como dores de cabeça e febre. No entanto, em um caso, anormalidades no LCR persistiram apesar do uso de esteroides e só se resolveram após um curso subsequente de metilprednisolona intravenosa (IVMP) e a iniciação de azatioprina em outro caso. A estratégia terapêutica ideal para indivíduos afetados por meningite e DF permanece incerta.

Os marcadores bioquímicos e a atividade enzimática não mostraram diferenças significativas em relação a outros casos convencionais de doença de Fabry. Isso sugere que a meningite asséptica pode ser uma característica negligenciada da DF, em vez de um resultado

distinto da nova mutação que foi documentada neste estudo. A etiologia por trás da manifestação da meningite asséptica sintomática em certos membros desta família permanece ambígua. Existe uma correlação potencial entre a doença de Fabry e o desenvolvimento de um estado pró-inflamatório, o que pode levar à ocorrência de meningite asséptica recorrente em alguns pacientes, pleocitose de LCR assintomática em outros, e nenhuma alteração observável nos indivíduos restantes. A etiologia por trás das múltiplas apresentações permanece incerta e poderia estar ligada a diferentes perfis de citocinas, mesmo entre indivíduos que carregam as mesmas variantes de GLA. Outros fatores genéticos, incluindo polimorfismos complexos de HLA, receptores de citocina e fatores epigenéticos também podem desempenhar um papel.

A avaliação da meningite infecciosa entre os nossos pacientes foi realizada usando PCR multiplex, que efetivamente excluiu os patógenos mais prevalentes. A meningite asséptica induzida por medicamentos foi excluída durante a história, e é comumente associada a medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, antibióticos como sulfamidas e penicilinas, imunoglobulina intravenosa, anticorpos monoclonais e vacinas.

O caso 1 mostrou oclusão da artéria central da retina, uma ocorrência rara que foi documentada na literatura em apenas quatro outros casos de DF (ANDERSEN et al., 1994; FLEDELIUS et al., 2015; SHER et al., 1978). A compreensão completa da fisiopatologia permanece elusiva, no entanto, acredita-se que o depósito de glicosfingolipídios, que está ligado à tortuosidade vascular e à constrição arteriolar (uma manifestação comum da retina na DF), pode desempenhar um papel contribuinte (ANDERSEN et al., 1994; FLEDELIUS et al., 2015; SHER et al., 1978). Portanto, é aconselhável considerar a possibilidade de Fabry em indivíduos diagnosticados com oclusão da artéria central da retina na ausência de fatores de risco, particularmente se houver estigmas cutâneo ou dor em extremidade. A ocorrência de oclusão da artéria central da retina em DF pode ter uma fisiopatologia compartilhada com acidente vascular cerebral. Consequentemente, ela também pode estar ligada à inflamação sistêmica e meningite asséptica, como observado no caso 1.

O presente estudo mostra uma série de restrições. O tamanho limitado da amostra de pacientes representa um desafio em termos de generalização de nossas descobertas. O estudo incluiu apenas pacientes com manifestações clínicas de meningite para o teste de LCR, excluindo assim a avaliação da pleocitose assintomática e a correlação entre a pleocitose no LCR e os sintomas da meningite. Existe a possibilidade de que pacientes adicionais dentro desta coorte familiar possam ter exibido alterações assintomáticas do fluido cerebrospinal. Em terceiro lugar, devido à ausência de um ensaio controlado, a avaliação do impacto dos esteroides

na melhoria dos sintomas neurológicos foi sujeita a vários vieses. Um teste abrangente e imparcial para etiologias infecciosas, como os testes metagenômicos do LCR recentemente desenvolvidos, não está atualmente disponível em nossa instituição. Como resultado, a possibilidade de meningite infecciosa recorrente não pode ser completamente eliminada. Por outro lado, a probabilidade de encontrar dois irmãos afetados por uma doença infecciosa esporádica incomum é altamente improvável, dado que eliminamos os agentes infecciosos predominantes.

Em resumo, foi descrita uma família exibindo uma nova variante patogênica no GLA com uma alta incidência de meningite acompanhada por resposta inflamatória sistêmica. O potencial subdiagnóstico da meningite em DF pode não ser exclusivo da mutação acima mencionada, mas sim uma ocorrência mais ampla. Compreender os mecanismos subjacentes à meningite na doença de Fabry e sua correlação com eventos cerebrovasculares tem o potencial de estabelecer um novo paradigma de tratamento para acidente vascular cerebral em tais pacientes. Esta complicação é altamente debilitante e não parece responder à terapia de substituição enzimática. Os esforços de pesquisa adicionais que envolvendo tamanho de amostra maior de indivíduos diagnosticados com doença de Fabry e que experimentam episódios recorrentes de febre e dor de cabeça, conduzidos de forma prospectiva com coleta de LCR, podem fornecer mais informações sobre esta investigação.

## 7 CAPÍTULO 3

Artigo “Expanding the Phenotypic Spectrum of CLCN2-Related Leukoencephalopathy and Ataxia”, submetido no periódico “Brain”.

### 7.1 Introdução

As variantes patogênicas bialélicas no *CLCN2* estão associadas a uma leucoencefalopatia autossômica recessiva rara com proeminente ataxia (DEPIENNE et al., 2013), recentemente designada Leucoencefalopatia com ataxia (LKPAT; OMIM #615651).

Desde a sua primeira descrição em 2013, foram registados cerca de 31 indivíduos de 30 famílias (D et al., 2014; DEPIENNE et al., 2013; GIORGIO et al., 2017; GUO et al., 2019; HANAGASI et al., 2015; HOSHI et al., 2019; NGO et al., 2020; OZAKI et al., 2020; PARAYIL SANKARAN et al., 2020; ZEYDAN et al., 2017). Estas observações levaram à caracterização de um fenótipo típico com ataxia leve, déficite cognitivo variável, deficiência visual por coriorretinopatia ou atrofia óptica, infertilidade masculina e cefaleia (DEPIENNE et al., 2013). Curiosamente, todos os indivíduos descritos até à data permaneceram em atendimento ambulatorial e os resultados atuais sugerem uma progressão muito lenta da doença.

Estudos por ressonância magnética em pacientes com a condição revelam um padrão típico de hipersinal em T2 com restrição à difusão variável envolvendo tratos longos de substância branca, especialmente as porções posteriores das cápsulas internas, pedúnculos cerebrais do mesencéfalo e pedúnculos cerebelares médios, causado por edema miélnico e vacuolização, devido ao comprometimento da homeostase de água e íons mediada pelo canal CLC-2. Esse padrão de imagem é considerado altamente sugestivo desta doença (DEPIENNE et al., 2013).

No entanto, devido ao número muito pequeno de casos relatados, é possível que formas muito leves ou atípicas desta doença passem despercebidas, levando a subdiagnóstico. Além disso, a maioria dos casos desta doença foi observada em populações europeias e asiáticas, com poucas variantes causadoras da doença relatadas até agora.

O presente estudo descreve doze pacientes adicionais com variantes patogénicas ou provavelmente patogénicas no gene *CLCN2*, incluindo três novas variantes *missense*, bem como uma variante recorrente *nonsense* associada a um possível efeito fundador no Brasil. O espectro fenotípico nesta série revelou características anteriormente não relatadas, incluindo um fenótipo de paraplegia espástica puramente hereditária (HSP em inglês), convulsões proeminentes, atraso no desenvolvimento infantil com transtorno do espectro autista, psicose e tremor. Mudanças características na ressonância magnética (RM) típicas da leucoencefalopatia relacionada ao *CLCN2* foram observadas em todos os pacientes.

## 7.2 Metodologia

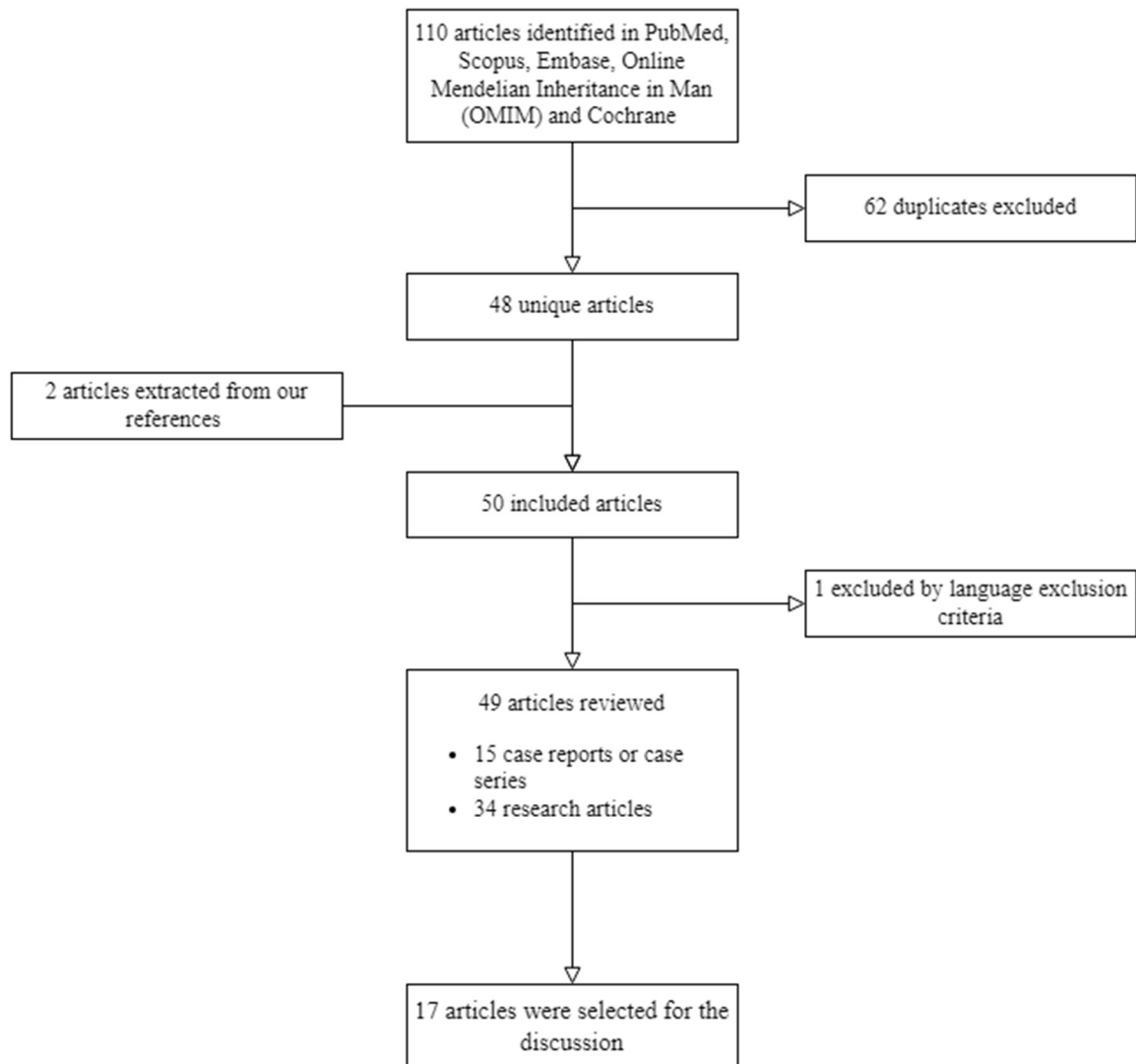
Os pacientes foram identificados por meio de uma busca ativa por variantes patogênicas do gene *CLCN2* em todo o banco de dados de painéis de sequenciamento de próxima geração (NGS ou *New Generation Sequencing* em inglês) e sequenciamento do exoma completo (WES ou *Whole Exome Sequencing* em inglês) de um laboratório comercial (Mendelics Genomic Analysis, São Paulo, SP) e por meio do contato com médicos assistentes para verificar achados clínicos e radiológicos compatíveis com a leucoencefalopatia (9 pacientes foram obtidos por este método). Também utilizamos iniciativas de rede em doenças neurogenéticas no Brasil, Reino Unido (University College London - UCL) e Alemanha (University Hospital Essen) para buscar pacientes adicionais com leucoencefalopatia e ataxia relacionadas ao *CLCN2* (três pacientes foram obtidos por este método).

O consentimento foi obtido de todos os pacientes para trabalho genético e publicação de informações clínicas e de imagem. O DNA foi extraído de amostras de esfregaço oral e o sequenciamento do exoma completo foi realizado em uma plataforma *NovaSeq Illumina* na *Mendelics Genomic Analysis*, São Paulo, SP, Brasil. As variantes foram categorizadas de acordo com as diretrizes do *American College of Medical Genetics* (RICHARDS et al., 2015). O seguinte transcrito foi usado como referência: NM\_004366.6, ENST00000265593. Foram recrutados pacientes com variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas em homozigose e os médicos assistentes foram contatados para informações clínicas. O histórico clínico, o exame físico, a ressonância magnética e estudos adicionais foram revisados para cada paciente.

Revisamos a literatura para artigos em inglês que relatam ou pesquisam a leucoencefalopatia com ataxia (LKPAT ou *Leukoencephalopathy with Ataxia* em inglês) associada ao *CLCN2* publicados entre 1969 e 2023. Os termos de busca "CLCN2", "CLC-2 chloride channel", "CL-2 CL-Channel", "chloride channel clc-2", "leukoencephalopathy", "leukodystrophy", "white matter disease" e "lkpat" foram utilizados para a pesquisa nas bases de dados PubMed, Scopus, Embase, Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) e Cochrane. Também foram pesquisadas as listas de referência dos artigos identificados. A revisão inicial foi realizada em março de 2023.

A pesquisa resultou em 110 artigos relevantes, sendo que 48 artigos permaneceram após a identificação de duplicatas. Adicionamos 2 artigos de uma de nossas referências por sua relevância para nossa discussão. Após a leitura do texto completo, todos eles estavam relacionados ao escopo desta revisão, com 15 relatos de caso e 33 artigos de pesquisa sobre modelos experimentais e aspectos moleculares da doença. Os passos são resumidos em um fluxograma (Figura 15).

Figura 15 – Fluxograma de revisão de literatura em Leucoencefalopatia com ataxia relacionada a *CLCN2*.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Os dados clínicos, radiológicos e moleculares foram extraídos de relatos e séries de casos, e usados para caracterizar o perfil clínico de LKPAT e comparar com os achados da série atual. Estudos moleculares e de modelo experimental foram utilizados para discutir achados radiológicos e moleculares à luz dos desenvolvimentos mais recentes na base de conhecimento dessa doença.

### 7.3 Resultados



Analisamos 12 pacientes de 11 famílias não relacionadas (9 do Brasil, 2 do Reino Unido e 1 da Alemanha) com idade de início variando entre 6 meses e 62 anos (média de 25,95 anos), sendo 7 homens e 5 mulheres. A maioria dos pacientes (58%) era adulta no momento da apresentação.

O achado clínico mais comum foi ataxia, observada em 9 pacientes (75%) e variando de ataxia cerebelar leve a grave. O segundo achado mais comum foi o declínio cognitivo, em 5 pacientes (42%), variando desde atraso no desenvolvimento cognitivo e regressão até demência de início tardio. No entanto, a maioria dos pacientes era cognitivamente normal. Convulsões estavam presentes em 3 pacientes (25%), principalmente convulsões tônico-clônicas. Cefaleia foi relatada em 2 pacientes. Sinais piramidais proeminentes foram observados em dois pacientes. Dois pacientes apresentaram comprometimento visual. Achados menos comuns foram mioclonia, ptose transitória, tremor de repouso, sinais do transtorno do espectro autista (TEA), psicose, discinesias paroxísticas e dor nas costas, observados em apenas um paciente cada. Um paciente apresentou hemiparesia atribuída a um acidente vascular cerebral perinatal. Consanguinidade foi relatada na maioria dos pacientes.

Exames de RM revelaram hiperintensidades simétricas e bilaterais em ponderação T2 envolvendo as porções posteriores das cápsulas internas, os pedúnculos cerebrais do mesencéfalo e os pedúnculos cerebelares médios de todos os pacientes. Restrição à difusão na imagem ponderada em difusão (DWI) foi observada em todos os 11 casos para os quais tivemos acesso às imagens de DWI, variando de leve hiperintensidade em DWI no esplênio do corpo caloso à hiperintensidade difusa de DWI de todos os tratos de substância branca longa. A restrição de difusão foi mais proeminente em crianças em comparação com pacientes adultos. Um paciente (paciente 9) apresentou uma área de encefalomielite cercada por gliose na região temporoparietal direita atribuída a um acidente vascular cerebral perinatal. Em outro paciente, além do envolvimento do trato de substância branca previamente descrito, também foram observadas novas descobertas de envolvimento da substância cinzenta na forma de hiperintensidades putaminais bilaterais com cavitação, envolvimento da cabeça do núcleo caudado e tálamo.

A maioria dos pacientes brasileiros (8 de 9 pacientes) apresentou a variante patogênica *nonsense* c.1709G>A, p.Trp570Ter previamente relatada em homozigose ou heterozigose composta. Um paciente britânico apresentou uma variante patogênica *missense* previamente relatada (c.1412G>A, p.Arg471His) em homozigose (ZEYDAN et al., 2017). O outro paciente do Reino Unido apresentou uma variante patogênica *frameshift* previamente

relatada (p.Leu813Argfs\*20) (ZEYDAN et al., 2017) em heterozigose composta com a variante c.1709G>A, p.Trp570Ter. Identificamos três novas variantes *missense* provavelmente patogênicas: c.1015G>C, p.Val339Leu, c.1190T>C, p.Leu397Pro e c.1529C>T, p.Ala510Val.

A variante p.Ala510Val estava presente em heterozigose composta em trans com a variante patogênica c.1709G>A, p.Trp570Ter em um caso e em homozigose em outro. Esta nova variante tem uma frequência gnomAD2 de 0,0000443, sem homozigotos observados. É prevista para ser prejudicial por ferramentas computacionais, com um escore DANN (QUANG; CHEN; XIE, 2015) de 0,9993 e um escore CADD PHRED de 24,8. É um resíduo conservado com um escore GERP (COOPER et al., 2005) de 5,1399. Alanina 510 está localizada no domínio helicoidal transmembrana “O”; não existem valores de corte estabelecidos para os escores GERP em *CLCN2*, mas um estudo anterior que analisou múltiplos genes descobriu que todas as variantes patogênicas tinham um escore GERP de 2,95 ou maior (AMENDOLA et al., 2015). De acordo com as recomendações do *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) (RICHARDS et al., 2015), essa variante foi classificada como provavelmente patogênica.

A nova variante *missense* c.1190T>C, p.Leu397Pro tem uma frequência no gnomAD (LEK et al., 2016) de 0,00000398. Ferramentas computacionais preveem que a variante é prejudicial, com um escore DANN (QUANG; CHEN; XIE, 2015) de 0,999 e um escore CADD PHRED de 32. Ela altera um resíduo altamente conservado com um escore GERP (COOPER et al., 2005) de 5,73 e foi encontrada em um paciente em homozigose. De acordo com as recomendações da *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) (RICHARDS et al., 2015), essa variante foi classificada como provavelmente patogênica.

A nova variante *missense* c.1015G>C, p.Val339Leu foi identificada no estado homozigoto em uma paciente alemã. Ela tem uma frequência de 0,00001064 (3 heterozigotos), sem homozigotos no gnomAD. Essa variante altera uma valina conservada (até o peixe-zebra) do domínio J transmembrana do canal e tem um escore CADD PHRED de 26,5. Essa variante foi inicialmente classificada como de significado desconhecido, mas reclassificada como provavelmente patogênica com base nos achados altamente concordantes de RM cerebral sugestivos de LKPAT.

Um resumo dos achados clínicos e variantes *CLCN2* identificadas com origens geográficas pode ser encontrado na Tabela 8.

Tabela 8 – Resumo dos achados clínicos e variantes *CLCN2* identificadas.

<b>ID</b>	<b>SEXO</b>	<b>IDADE DE INÍCIO</b>	<b>MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS</b>	<b>SINTOMAS DE INÍCIO</b>	<b>VARIANTE</b>	<b>ORIGEM</b>
1	M	13	Paraparesia espástica	Espasticidade em membros inferiores	c.1709G>A,p. Trp570Ter	Brasil
2	F	30	Ptose a esquerda	Ptose unilateral reversível	c.1709G>A,p. Trp570Ter c.1529C>T, p.Ala510Val	Brasil
3	M	8	Ataxia de marcha, disartria, sinais piramidais	Ataxia	c.1709G>A,p. Trp570Ter	Brasil
4	M	6meses	Transtorno do espectro autista, atraso de desenvolvimento, ptose, ataxia	Atraso de desenvolvimento motor	c.1529C>T, p.Ala510Val	Brasil
5	M	54	Ataxia flutuante, comprometimento visual	Ataxia flutuante	c.1709G>A,p. Trp570Ter	Brasil
6	F	18	Lombalgia	Lombalgia	c.1190T>C,p. Leu397Pro	Reino Unido
7	F	47	Convulsões, cefaleia, disartria, ataxia mioclonia, comprometimento de memória	Convulsões, cefaleia	c.1412G>A,p. Arg471His	Reino Unido
8	M	62	Alterações comportamentais, comprometimento cognitivo, ataxia, hiperreflexia, convulsões	Alterações comportamentais, ataxia, convulsões	p.Leu813Argfs*20 c.1709G>A,p. Trp570Ter	Brasil
9	F	14	Cefaleia, ataxia, epilepsia, declínio cognitivo, discinesia paroxística	Cefaleia	c.1709G>A,p. Trp570Ter	Brasil

10	F	36	Psicose, ataxia, tremor postural e de repouso	Psicose	c.1015G>C, p.Val339Leu (homozygous)	Alemanha
11	M	3	Atraso do neurodesenvolvimento, ataxia, estrabismo, comprometimento visual	Atraso do neurodesenvolvimento, ataxia	c.1709G>A, p.Trp570Ter	Brasil
12	M	26	Ataxia de marcha, tremor de ação, disartria leve	Ataxia	c.1709G>A, p.Trp570Ter	Brasil

Fonte: Elaborada pelos autores.

#### 7.4 Discussão

O gene *CLCN2* codifica o canal de cloreto sensível a voltagem CLC-2, que desempenha um papel na homeostase de íons e água no cérebro (DEPIENNE et al., 2013). A disfunção desse canal de cloreto é hipotetizada como sendo a causa do edema intramielínico, e, portanto, das alterações típicas de sinal na ressonância magnética que caracterizam a leucoencefalopatia relacionada à *CLCN2*. A variabilidade no fenótipo tem sido relatada desde a primeira identificação dessa doença, especialmente em relação à idade de início.

Os canais CLC-2 são expressos no cérebro principalmente na superfície celular de astrócitos fibrosos, especialmente na porção posterior das cápsulas internas, em feixes densos de substância branca, e em processos astrocíticos que correm paralelos ou perpendiculares aos feixes axonais. Também há alguma expressão dentro dos axônios e na superfície axonal em contato com a mielina adaxonal (DEPIENNE et al., 2013). Em astrócitos perivasculares, o CLC-2 co-localiza com GlialCAM e MLC1.

A substância branca cerebral é formada principalmente por axônios mielinizados que estão envolvidos na condução do impulso. Os potenciais de ação são conduzidos pela despolarização neuronal mediada pelo influxo de sódio nos nodos de Ranvier, e o equilíbrio osmótico é mantido por meio do efluxo de potássio em sítios paranodais cobertos por mielina. O sincício panglial é uma rede de astrócitos, oligodendrócitos e células ependimárias interconectados por junções gap que é essencial para a disposição de íons e água após a

mudança osmolar induzida pelos potenciais de ação. O sincício astrocítico é particularmente responsável pelo amortecimento de mudanças rápidas de volume. O CIC-2 parece estar envolvido na geração de correntes de cloreto necessárias para a diminuição regulatória do volume astrocítico após o inchaço celular induzido pelo potencial de ação, juntamente com o MLC1 (leucoencefalopatia megalencefálica com cistos subcorticais associada ao MLC1). A diminuição da função de CIC-2 na membrana plasmática dos astrócitos leva à retenção de volume, edema miélinico e vacuolização (DEPIENNE et al., 2013).

Outras duas proteínas importantes, MLC1 e GlialCAM, co-localizam-se com o CIC-2 em pés astrocíticos na lâmina basal perivascular e parecem fazer parte do mesmo caminho de homeostase de água e íons. Tanto a GlialCAM (também conhecida como HEPACAM) quanto a MLC1 estão associadas à leucoencefalopatia megalencefálica com cistos subcorticais (MLC) (LEEGWATER et al., 2001; LÓPEZ-HERNÁNDEZ et al., 2011), outra doença associada a edema e vacuolização miélinica. Diferentemente da LKPAT associada a *CLCN2*, na MLC, as fibras nervosas brancas compactas, como o corpo caloso, a cápsula interna, o tronco cerebral e as vias cerebelares, são poupadas. MLC1 e GlialCAM são localizados predominantemente nos processos astrocíticos distais, enquanto CIC-2 é mais difusamente localizado nos astrócitos, e isso pode estar relacionado à predominância de edema miélinico em longas fibras nervosas brancas em *CLCN2*.

DEPIENNE et al. (2013) encontraram apenas 6 pacientes com leucoencefalopatia relacionada a *CLCN2* de um banco de dados de 3000 pacientes com leucoencefalopatia indistinguível em Amsterdam. Eles hipotetizam que a leucoencefalopatia associada a *CLCN2* é muito rara, ou tem uma variação fenotípica muito maior do que se pensava anteriormente. Nossa descoberta de 9 novos casos no Brasil em um banco de dados de aproximadamente 60000 exomas não selecionados apoia essa segunda hipótese, e a triagem dos serviços de radiologia para achados típicos de RMI pode revelar um número cada vez maior de pacientes com formas muito leves ou até mesmo assintomáticas dessa doença.

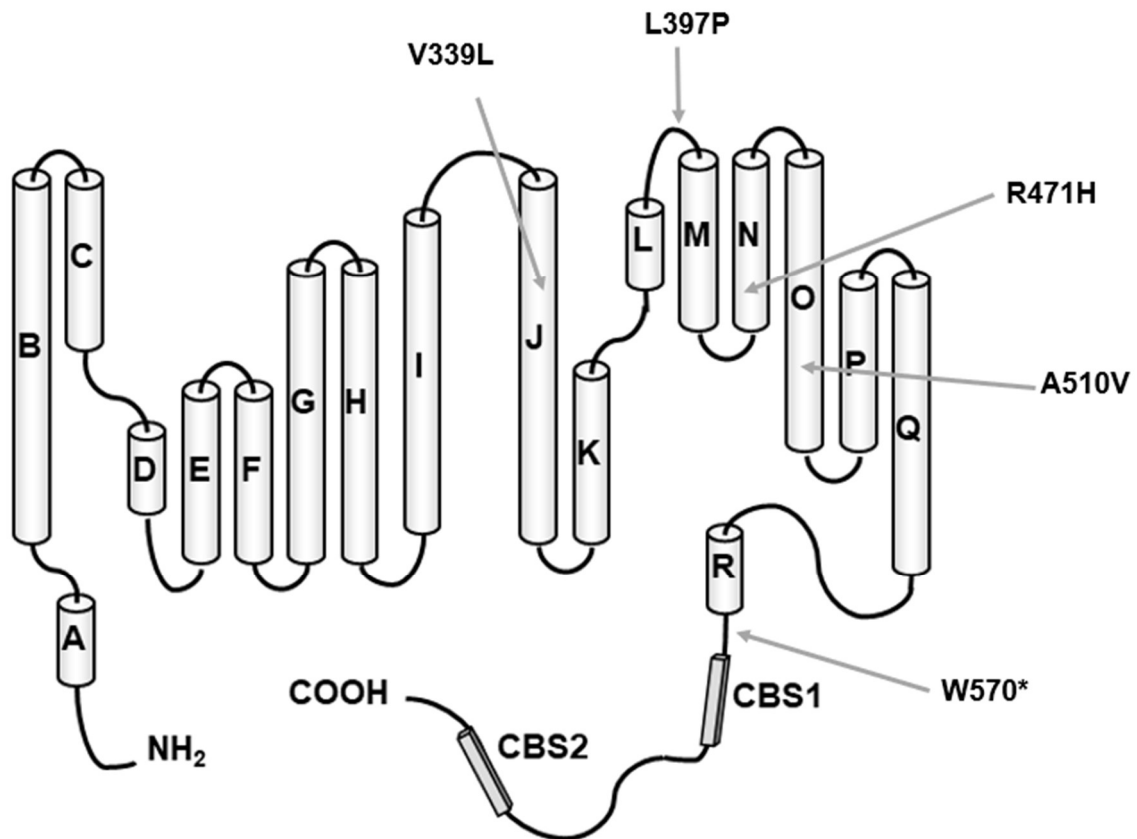
A falta de correlação genótipo-fenótipo no pequeno número de relatos de casos até o momento é reforçada por este relatório. Neste estudo, os Pacientes 1, 3, 5, 9, 11 e 12 apresentavam todos a mesma mutação homozigótica *nonsense* (p.Trp570Ter), no entanto, houve diferenças significativas não apenas na idade de início, mas também na expressão fenotípica entre esses pacientes. Essa variante estava presente na maioria dos casos do Brasil, possivelmente sugerindo um efeito fundador. Houve 78 heterozigotos para essa variante no

banco de dados da *Mendelics Genomic Analysis*, o laboratório comercial onde investigamos todos os pacientes brasileiros.

O p.Trp570Ter é uma variante de perda de função previamente descrita no artigo inicial de Depienne et al. e essa variante tem sido mostrada para levar à *downregulation* do mRNA do *CLCN2* e diminuição da expressão da proteína resultante devido à degradação mediada por *nonsense* (DEPIENNE et al., 2013). Muitas variantes descritas neste gene são variantes de perda de função, seja *nonsense* ou *frameshift* (LANDRUM et al., 2016).

Também identificamos uma variante *missense* previamente relatada em *CLCN2* (c.1412G>A, p.Arg471His), uma variante *frameshift* previamente descrita (p.Leu813Argfs\*20) e três novas variantes *missense* provavelmente patogênicas: c.1015G>C, p.Val339Leu, c.1190T>C, p.Leu397Pro e c.1529C>T, p.Ala510Val. Existem algumas variantes *missense* patogênicas previamente descritas neste gene. O mecanismo pelo qual algumas dessas variantes *missense* podem levar a fenótipos clínicos tem sido estudado com mais detalhes. Essas variantes são previstas para afetar as hélices transmembranares “B” (p.Gly98Arg), N (p.Gly466Glu e p.Arg471His) e “O” (p.Ala500Val e p.Gly503Arg) do ClC-2 (Figura 16). Em um estudo com mutantes de ClC-2 expressos em oócitos de *Xenopus*, nenhum dos canais mutantes de ClC-2 produzidos por essas variantes elicitam correntes de cloreto ativadas após a hiperpolarização quando injetados em oócitos de *Xenopus*, e todos os mutantes apresentaram expressão reduzida da membrana plasmática, sugerindo que a função reduzida de ClC-2 nesses mutantes está relacionada a uma expressão PM gravemente prejudicada devido ao tráfego anormal (GAITÁN-PEÑAS et al., 2017).

Figura 16 – Representação do canal CLC-2 de cloreto, mostrando os domínios proteicos e o sítio das variantes relacionadas.



Fonte: Elaborado pelos autores.

A nova variante *missense* p.Ala510Val está localizada em um códon próximo à variante p.Ala500Val previamente relatada, que foi mostrada produzir canais CLC-2 restritos ao retículo endoplasmático e escassamente expressos na membrana plasmática, possivelmente devido a uma mudança de aminoácidos hidrofóbicos conservados nos domínios transmembrana de CLC-2 (DEPIENNE et al., 2013), que também são esperados serem afetados pela variante p.Ala510Val. Outro estudo sobre as propriedades eletrofisiológicas e bioquímicas dos canais mutantes CLC-2 p.Ala500Val indicou que essa variante não afeta a condutância de canal único, mas altera as propriedades de controle e expressão do canal na membrana plasmática, provavelmente devido a uma má conformação e tráfego prejudicado para membranas plasmáticas (GAITÁN-PEÑAS et al., 2017). É possível que um mecanismo semelhante ocorra com esta nova variante *missense* p.Ala510Val, bem como com a variante *missense* p.Gly503Arg previamente descrita (GAITÁN-PEÑAS et al., 2017).

As características clínicas mais comuns da leucoencefalopatia relacionada ao *CLCN2* relatadas até o momento incluem ataxia cerebelar, comprometimento visual, dor de

cabeça e infertilidade masculina (DEPIENNE et al., 2013). Os sinais físicos incluem ataxia, tremor, nistagmo e espasticidade (Tabela 9). Apresentações incomuns incluem convulsões precoces (HOSHI et al., 2019) e discinesia paroxística (HANAGASI et al., 2015).

Tabela 9 – Revisão clínica e de variantes em *CLCN2* na literatura.

ID	SEXO	IDADE DE INÍCIO	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	SINTOMA DE INÍCIO	VARIANTES	ORIGEM
1	M	2meses	Convulsões; Nistagmo; Hipotonia apendicular; Tremores	Convulsões	c.2068G > T, p.Glu690Ter	Índia
2	F	22	Comprometimento cognitivo, Ataxia, Cefaleia, Paraplegia espástica, Humor deprimido	Cefaleia	c.1709G > A, p.Trp570Ter	Tunisia
3	F	54	Ataxia, Comprometimento de visão, Perda auditiva, Tinnitus, Vertigem	Tinnitus, Vertigem		Norte da África
4	M	52	Assintomático	Assintomático	c.1769A>C, p.His590Pro	Marrocos
5	M	36	Azoospermia	Assintomático	c.1507G>A, p.Gly503Arg	Itália
6	F	44	Ataxia, Tremor	Tremor de ação, Ataxia de marcha leve	c.709G>A, p.Trp570X	Norte da África
7	F	57	Ataxia, Comprometimento de visão, Surdez, Tinnitus, Vertigem	Tinnitus, Vertigem	c.1709G>A, p.Trp570X	Norte da África
8	F	30	Ataxia, Comprometimento cognitivo, Comprometimento de visão, Cefaleia	Comprometimento de visão, Psicose	c.430_435del, p.Leu144_Ile145del	Norte da África
9	F	12	Espasticidade, Comprometimento de visão, Cefaleia, Ataxia,	Cefaleia, Dificuldade de aprendizado	c.1143delT, r.1143delt, p.Gly382A lafs X34 ; c.64-	Europa



			Comprometimento cognitivo		1107_639del, r.64_639delins 82, p.Met22Leufs X5	
10	M	6	Ataxia, Cefaleia	Cefaleia	c.1499C>T, r.1499C>T, p.Ala500Val	Europa
11	F	3	Espasticidade, Comprometimento de visão, Ataxia, Comprometimento cognitivo, Tremor	Tremor de ação, Ataxia de marcha leve	c.828dupG, p.Arg277Alafs X23	Europa
12	F	21	Ataxia, Discinesia, Comprometimento cognitivo	Discinesias paroxísticas	c.1113delinsA CTGCTCAT, p.Ser375Cysfs X6	Turquia
13	F	28	Perda auditiva, Ataxia	Desequilíbrio, Dificuldade de marcha	c.1412G>A, p.Arg471His	Turquia
14	F	27	Ataxia, Cefaleia	Cefaleia, Instabilidade postural e Turvação visual	p.Glu475Lysfs Ter79	Turquia
15	F	46	Ataxia	Ataxia de marcha e hipoestesia em hemisfério direito	p.Leu435Argfs Ter7	Turquia
16	F	3meses	Convulsões	Convulsões tônico-clônicas	c.61dup, p.Leu21Profs* 27	Japão
17	F	22	Comprometimento cognitivo, Tremor, Comprometimento de visão, Tinnitus, Tontura	Tremor postural em membros superiores de 8Hz	c.2257C > T, p.Arg753Ter	China
18	F	48	Ataxia	Ataxia	3:184073499G >NP_004357.3:p.Gln385Ter	EUA
19	M	11	Cefaleia, Perda auditiva, Vertigem	Cefaleia, Perda auditiva, Vertigem	c.1100C>T, p.P367L	Índia

20	M	6	Cefaleia, Perda auditiva, Vertigem	Cefaleia	c.61dupC, p.Leu21Profs* 27	Japão
----	---	---	---------------------------------------	----------	----------------------------------	-------

Fonte: Elaborado pelos autores

Além da ataxia, também descrevemos três pacientes com convulsões como característica proeminente, uma criança com transtorno do espectro autista e atraso motor e de fala, e pacientes com início tardio de ataxia flutuante e rápida deterioração na paraplegia espástica após lesão. Esses achados podem ampliar o espectro fenotípico da leucoencefalopatia e ataxia relacionadas ao *CLCN2*.

Antes da identificação da leucoencefalopatia e ataxia relacionadas ao *CLCN2*, variantes heterozigotas no *CLCN2* foram relatadas como causa de epilepsia generalizada idiopática dominante (COMBI et al., 2009; D'AGOSTINO et al., 2004; EVERETT et al., 2007; HAUG et al., 2009; KLEEFUSS-LIE et al., 2009; SAINT-MARTIN et al., 2009; STOGMANN et al., 2006), mas essa descoberta foi posteriormente refutada (NIEMEYER et al., 2010; PLANELLS-CASES; JENTSCH, 2009) e o artigo original foi retratado (HAUG et al., 2009). DEPIENNE et al. (2013) sugeriram que variantes patogênicas no *CLCN2* não estavam associadas à epilepsia depois que nenhum de seus 6 pacientes e parentes heterozigotos assintomáticos apresentaram epilepsia. No entanto, dois pacientes com LKPAT típico e convulsões foram posteriormente descritos na literatura (HOSHI et al., 2019; NANDANA et al., 2023). Na presente série, as convulsões foram relatadas em um terço dos pacientes, sugerindo que a epilepsia pode ocorrer em associação com variantes patogênicas bialélicas no *CLCN2*. A associação de variantes heterozigotas no *CLCN2* com epilepsia ainda não foi comprovada até o momento.

Relatamos um paciente com paraplegia espástica que ficou confinado a uma cadeira de rodas aos 50 anos, após ferimentos por faca no peito e abdômen. Até onde sabemos, não há relatos anteriores de paraplegia espástica que levou à perda da ambulação em *CLCN2*. Curiosamente, esse paciente não apresentava ataxia ou comprometimento cognitivo, apresentando-se como uma paraplegia espástica hereditária (HSP) "pura". O agravamento de doenças da substância branca após trauma já foi relatado anteriormente na adrenoleucodistrofia ligada ao X (RAYMOND et al., 2010) e na doença da substância branca em regressão após trauma, infecções sistêmicas e até mesmo banho de sol (VAN DER KNAAP et al., 1998). Esse agravamento foi atribuído a citocinas pró-inflamatórias e à quebra da barreira hematoencefálica

na XALD. Não está claro se o trauma teve alguma associação causal com a piora da doença nesse paciente, apesar de uma clara associação temporal.

Dois irmãos foram relatados anteriormente com uma sobreposição de SPG56 e a leucoencefalopatia e ataxia associadas a *CLCN2*, portando variantes patogênicas bialélicas de *CYP2U1* e também variantes provavelmente patogênicas bialélicas de *CLCN2*, com azoospermia e RM compatível com *CLCN2*, sugerindo uma verdadeira sobreposição. A paraplegia espástica grave foi atribuída ao SPG56 nesses casos (ALMASOUDI et al., 2023; ALMASOUDI; PUSCHMANN; NILSSON, 2020).

Atraso no desenvolvimento com transtorno do espectro autista e psicose não foram relatados anteriormente com mutações em *CLCN2*. Apesar da possibilidade de que esses aspectos psiquiátricos não estejam relacionados ao *CLCN2* nesses pacientes, a presença de ataxia co-ocorrente, achados típicos de ressonância magnética e ausência de outras variantes associadas ao TEA em sequenciamento completo do exoma para um paciente sugerem que o TEA e a psicose podem fazer parte do espectro da doença de *CLCN2*. No entanto, a descrição de casos adicionais com esses recursos seria necessária para concluir definitivamente que eles fazem parte dos distúrbios relacionados a *CLCN2*.

Embora não tenhamos procurado especificamente por infertilidade masculina, os homens adultos nesta amostra não tiveram filhos (infertilidade involuntária), sugerindo possível infertilidade.

Apesar do fenótipo neurológico altamente variável, todos os pacientes apresentaram anormalidades de imagem quase idênticas típicas da leucoencefalopatia relacionada a *CLCN2*. As notáveis características de imagem em RM DWI envolvendo tratos de substância branca longos nos levaram a suspeitar do diagnóstico de *CLCN2* antes dos resultados do sequenciamento completo do exoma na maioria dos casos, demonstrando que esse achado é um sinal de imagem altamente sugestivo.

Leucoencefalopatia relacionada ao *CLCN2* deve ser suspeitada em pacientes com achados típicos em ressonância magnética, especialmente hiperintensidade T2 simétrica e bilateral envolvendo as porções posteriores das cápsulas internas, pedúnculos cerebrais do mesencéfalo e pedúnculos cerebelares médios. Outras estruturas comumente afetadas incluem os tratos piramidais na ponte, tratos tegmentais centrais, substância branca cerebelar, corpo caloso e substância branca cerebral (MIN et al., 2021). Em um caso, identificamos uma nova

descoberta de envolvimento da substância cinzenta na forma de hiperintensidades T2 bilaterais com cavitação nos núcleos caudados e putâmen, além de envolvimento talâmico.

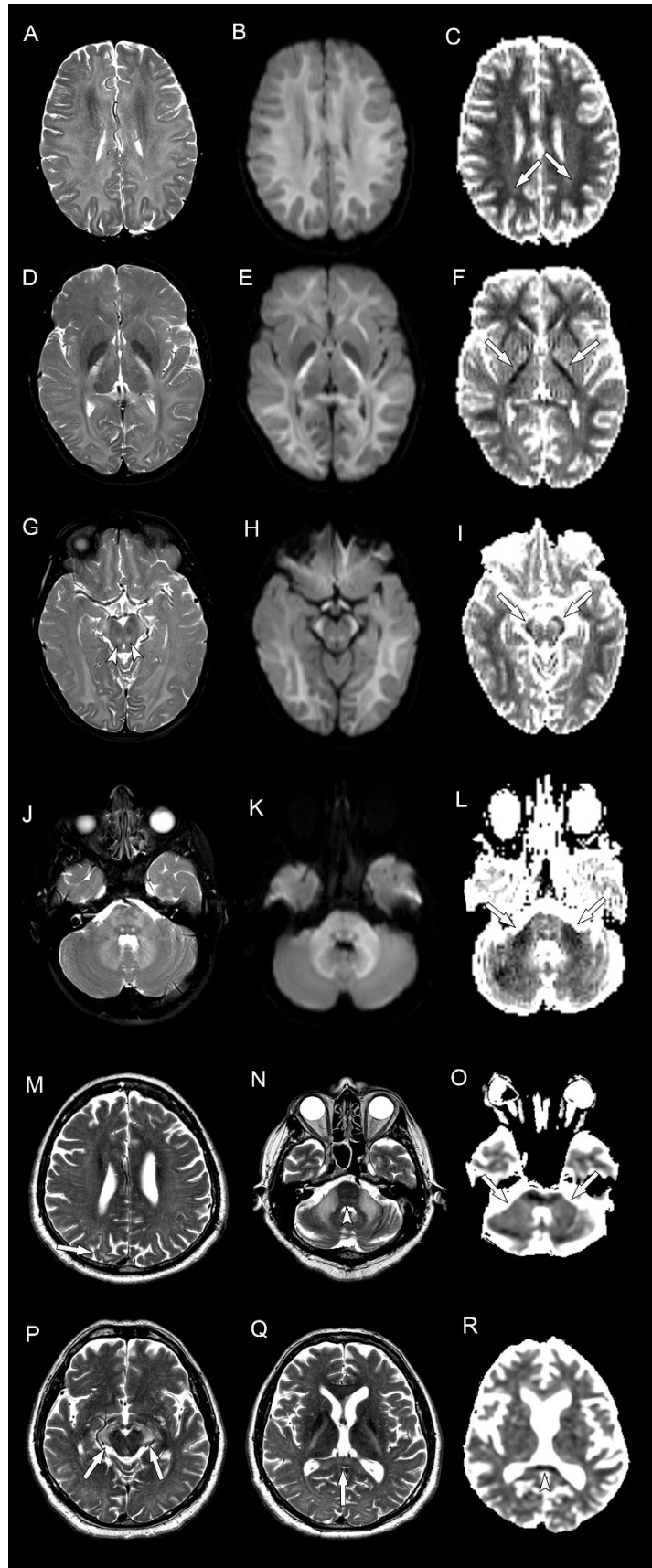
Algumas peculiaridades da imagem devem ser destacadas, como a presença de difusão restrita em algumas estruturas afetadas (Figura 17), geralmente atribuída a edema intramielínico causado por pequenos vacúolos e espaços extracelulares. A ausência de difusão restrita na maior parte da substância branca cerebral e cerebelar pode estar relacionada à existência de grandes vacúolos e espaços extracelulares nesses locais, facilitando o movimento de água (DEPIENNE et al., 2013). A razão para essa diferença na leucoencefalopatia relacionada ao *CLCN2* não é totalmente compreendida.

Em nossos casos, há uma tendência a um envolvimento menos proeminente da substância branca cerebral em pacientes adultos. Como o edema intramielínico pode ser reversível, pode haver alguma reversão nas alterações da substância branca cerebral com o envelhecimento desses pacientes, da mesma forma que é observada em pacientes com leucoencefalopatia megalencefálica com cistos subcorticais, causada por variantes patogênicas do *MLC1* e do *GlialCAM* que compartilham mecanismos semelhantes na homeostase de água e íons, como explicado anteriormente. A primeira descrição por (DEPIENNE et al. (2013) também relatou anormalidades mais proeminentes na substância branca do cérebro em pacientes pediátricos (DEPIENNE et al., 2013), reforçando ainda mais essa possibilidade de reversão do edema.

Outra tendência é observar áreas de difusão restrita mais difusas em pacientes mais jovens (Figura 17), o que também pode ser explicado pelas diferenças entre vacúolos pequenos e grandes, uma vez que pelo menos em camundongos com ausência do *C1C-2* há um aumento progressivo no tamanho dos vacúolos com a idade (BLANZ et al., 2007). Isso significa que em indivíduos afetados mais jovens, predominam vacúolos pequenos, levando a restrição de difusão, enquanto em indivíduos mais velhos pode haver vacúolos maiores, onde pode ser apreciada uma facilitação da difusão.

Não encontramos nenhuma correlação entre a extensão das alterações na ressonância magnética e a gravidade da apresentação clínica.

Figura 17 – Achados em RM de pacientes com Leucoencefalopatia com ataxia relacionada a CLCN2.



Fonte: Elaborado pelos autores

Este estudo apresenta algumas limitações. Embora seja a maior série de casos de LKPAT relacionada ao *CLCN2* até o momento, o número de pacientes ainda é muito pequeno para tirar quaisquer correlações genótipo-fenótipo e para afirmar que alguns achados, como TEA e psicose, estão definitivamente ligados à doença e não são uma co-ocorrência. Além disso, não realizamos estudos funcionais para avaliar o efeito bioquímico das novas variantes relatadas. No entanto, acreditamos que esta série de casos possa chamar mais atenção para os achados radiológicos desta doença, levando a um aumento na suspeita diagnóstica e mais casos sendo relatados, especialmente em diferentes populações das populações europeia e asiática originais.

Este estudo amplia o espectro fenotípico da leucoencefalopatia relacionada ao *CLCN2*, adicionando convulsões proeminentes, paraplegia espástica grave, psicose e atraso no desenvolvimento. Esses achados destacam a necessidade de rastrear mutações no *CLCN2* quando as características de imagem típicas estão presentes. A compreensão dos componentes das vias homeostáticas de íons e água pode levar a estratégias destinadas a controlar ou reverter o edema miélico para o tratamento da leucoencefalopatia relacionada ao *CLCN2* e doenças genéticas relacionadas.

## 7 DISCUSSÃO GERAL

Descrevemos os achados clínicos e de neuroimagem em 19 pacientes com leucoencefalopatias de início no adulto. No nosso estudo, as doenças mais comuns foram aquelas de herança autossômica recessiva (Xantomatose cerebrotendínea, Leucoencefalopatia e ataxia relacionada ao *CLCN2*, Doença da substância branca evanescente, Nazu-Hakola), seguidas pelas de herança ligada ao X (Doença de Fabry, adrenoleucodistrofia/adrenomieloneuropatia ligada ao X). Não tivemos casos confirmados de herança autossômica dominante.

O estudo de LYNCH et al. (2017) com 26 indivíduos encontrou 10 pacientes com doenças autossômicas dominantes (4 *CADASIL*, 4 *CSFIR*, 1 *CARASAL*, 1 *TUBB4A*), 13 pacientes com doenças autossômicas recessivas (5 *VWMD*, 5 *AARS2*, 2 *DARS2* e 1 *RNF216*) e 3 pacientes com doenças ligadas ao X (Pelizaeus-Merzbacher). Comparando nossos dados com

esse estudo, tivemos uma proporção bem maior de doenças autossômicas recessivas na presente casuística, com alta taxa de consanguinidade.

Encontramos ainda um provável “cluster” de Leucoencefalopatia com miopatia relacionada a *LAMA2*, com 4 casos confirmados de início na idade adulta e cerca de 40 casos no total apenas no estado do Ceará, avaliados em parceria com o colega André Luís Santos Pessoa. De forma interessante todos os casos em adultos carregavam a variante c.2461A>C, p.Thr821Pro em homozigose ou heterozigose composta. Estamos trabalhando na descrição desses casos para submissão e achamos que eles passam uma mensagem importante para, diante de uma imagem sugestiva de leucodistrofia no Estado do Ceará, procurar achados miopáticos sutis e/ou elevação de CPK, o que tornaria muito provável o achado de variantes patogênicas em *LAMA2*, facilitando e barateando assim a investigação diagnóstica nesses casos.

Como a nossa amostragem foi por conveniência e os meios de investigação molecular foram heterogêneos, a presente amostra não permite tirar conclusões epidemiológicas apropriadas, mas caso se confirmem esses dados em estudos futuros, é possível que uma maior consanguinidade no interior do nordeste aumente a proporção de doenças recessivas em relação as de herança dominante, como nosso grupo demonstrou previamente em um estudo com ataxia cerebelar (RANGEL et al. 2019). Apesar de a amostragem ter sido por conveniência e termos convocado membros de famílias dos casos índices, aumentando assim o viés de seleção, nosso estudo cobriu boa parte dos casos suspeitos de leucoencefalopatia do Estado nesse período, e assim é possível que o achado de uma proporção maior de casos recessivos seja representativo.

É importante ressaltar que na nossa casuística metade dos pacientes (9/19) tinham doenças tratáveis (Xantomatose cerebrotendínea, Doença de Fabry e Adrenoleucodistrofia/adrenomieloneuropatia ligada ao X) e oito pacientes foram efetivamente tratados. Isso é uma mudança importante de paradigma em um grupo de doenças que até há pouco tempo não tinha tratamentos modificadores de doença disponíveis.

Pensamos que no campo da neurogenética é fundamental concentrar esforços na busca de doenças que tenham tratamentos efetivos. Diante dos achados da presente tese ressaltamos que, inclusive diante de imagens sugestivas de leucoencefalopatias de origem genética, é fundamental buscar doenças tratáveis que podem levar a esse padrão, tais como Xantomatose Cerebrotendínea, Doença de Fabry e Adrenoleucodistrofia, como foram achadas no presente trabalho. Além disso, há no momento várias drogas em *pipeline* de desenvolvimento

para tratamento de leucodistrofias, como no caso de leucodistrofia relacionada ao *CSFIR*, entre outras. Acreditamos que em breve um número maior dessas doenças terá tratamentos específicos, fazendo com que o conhecimento da sua prevalência e epidemiologia tenha importância dobrada.

Encontramos alguns pacientes com doenças consideradas raras e variantes novas com expansão de fenótipo rendendo publicações. As publicações que tiveram um número maior de pacientes entre os estudados foram incluídas na presente tese por serem consideradas mais ilustrativas.

## **7.1 Pontos fortes**

Esse estudo resultou na geração e análise de dados que podem embasar algoritmos diagnósticos e planos terapêuticos para pacientes com leucoencefalopatias no Brasil.

Além disso, a partir dele foi possível a consolidação de parcerias nacionais e internacionais para o estudo das leucodistrofias/leucoencefalopatias genéticas.

Do ponto de vista local, esse estudo levou a implantação de um ambulatório de neurogenética especializado dentro do serviço de Neurologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará. Hoje esse ambulatório é o único do tipo voltado para doenças neurológicas genéticas em adultos no nosso Estado e um de poucos no Nordeste do Brasil. Após a criação desse ambulatório, nosso Hospital foi credenciado como Centro de Atendimento de Referência em Doenças Raras, em consonância com as Diretrizes de Atendimento para Pessoas com doenças raras no SUS determinadas pela Portaria N° 199, de 30 de janeiro de 2014 que instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. A criação desse ambulatório teve impacto positivo além do objetivo da presente tese, de atendimento aos pacientes com leucodistrofias, mas também proporcionou uma atenção especializada para doenças neurológicas raras no nosso Estado, levou ao desenvolvimento de parcerias para diagnóstico e à realização de ensaios clínicos nessa área.

Além disso, conseguimos estabelecer um ambulatório de triagem para doenças raras em neurologia, dentro de um hospital terciário, com uma via mais direta de acesso para pacientes com suspeita de doenças neurogenéticas, visando reduzir o longo atraso para o



diagnóstico existente nesse grupo de doenças e facilitar o acesso ao diagnóstico, e, sempre que possível, ao tratamento adequado.

As pesquisas realizadas nesse ambulatório não se restringiram apenas à área de leucoencefalopatias, mas também, como ilustrado na parte “produção científica”, ao desenvolvimento de vários outros estudos na área de neurogenética. Outro produto dessa cooperação foi a orientação de múltiplos trabalhos de conclusão de curso de residentes de Neurologia, Pediatria, Psiquiatria e Clínica Médica, além de participação como co-orientador em algumas dissertações de mestrado.

Um produto talvez ainda mais importante foi a solicitação e aprovação de um quarto ano de residência em Neurologia (R4) com foco especial em doenças raras, o qual deve contribuir grandemente com o atendimento a esses pacientes e com novas pesquisas no nosso serviço.

A Linha de Pesquisa em Leucodistrofias, iniciada com essa tese, está em consonância com a Política Nacional de Doenças raras, e levou a várias perspectivas para um futuro próximos, comentadas em uma sessão específica adiante.

## **7.2 Limitações**

Uma limitação desse estudo foi o pequeno tamanho da amostra, o que reflete tanto a raridade da doença quanto as limitações de se chegar ao diagnóstico em uma região economicamente desfavorecida de um país em desenvolvimento. Além disso, a amostragem do estudo foi realizada por conveniência, o que impede que quaisquer conclusões epidemiológicas robustas possam ser tiradas do mesmo.

Os métodos de diagnósticos foram heterogêneos, com alguns pacientes (a maioria) realizando apenas painel de leucodistrofias, enquanto outros realizaram análise completa do exoma, levando também a diversos vieses.

## **7.3 Implicações clínicas e perspectivas**

A realização desse trabalho implicou na criação de rede de apoio ao diagnóstico de leucoencefalopatas, com discussões entre especialistas e orientação de encaminhamento aos Serviço de Neurogenética do HUWC para seguimento especializado desses casos, inclusive levando ao acolhimento a pacientes com essas doenças raras em ambulatório específico.

Além disso, esse trabalho abriu as portas para a participação do nosso grupo de pesquisa em ensaios clínicos envolvendo essas doenças, tendo no momento um ensaio clínico multicêntrico internacional em andamento no qual o pesquisador principal dessa tese atua como investigador principal (PI), além de outros ensaios clínicos ainda em fase de negociação.

Como principais perspectivas para essa linha de pesquisa no futuro temos as seguintes:

1. Tentativa de criação de um “*registry*” para leucoencefalopatas no Brasil, com o apoio dos maiores centros universitários do país e da Academia Brasileira de Neurologia (ABN)
2. Início de séries retrospectivas nacionais em algumas doenças estudadas como CSF1R e CTX. Além disso será iniciada uma coleta de dados para uma série retrospectiva de leucodistrofias já diagnosticadas no Brasil.
3. Desenvolvimento de um painel genético para apoio ao diagnóstico em parceria com a Fiocruz para que seja oferecido como apoio ao diagnóstico para médicos e pesquisadores em todo o Brasil.
4. Convite para redigir um abstract com os resultados do ensaio em Xantomatose Cerebrotendínea.

## **8 CONCLUSÃO GERAL**

Nesta tese revisamos a abordagem diagnóstica e caracterização clínica, de imagem e genética de pacientes adultos com LD/LG, bem como apresentamos uma breve revisão sobre as principais LD/LG diagnosticadas em adultos. Avaliamos 19 pacientes com LD/LG de início na idade adulta, encontrando a Xantomatose Cerebrotendínea e a Doença de Fabry como diagnósticos mais comuns, ressaltando a possibilidade de vieses de seleção e de avaliação. Na nossa casuística a forma de herança mais comum foi a autossômica recessiva, fato que pode

estar relacionado a vieses no estudo, mas pode também representar o impacto da maior taxa de consanguinidade encontrada em nosso estado. De forma importante encontramos em quase metade dos pacientes doenças tratáveis e o tratamento foi disponibilizado para todos esses pacientes.

Dessas descrições resultaram alguns trabalhos de revisão e outros relatando variantes novas e/ou expansões de fenótipos. Os dois trabalhos mais representativos entre eles foram expostos e discutidos nessa tese.

## REFERÊNCIAS GERAIS

- ABATE, M.; SALINI, V.; ANDIA, I. Tendons Involvement in Congenital Metabolic Disorders. **Advances in experimental medicine and biology**, v. 920, p. 117–122, 2016.
- AHMED, R. M. et al. A practical approach to diagnosing adult onset leukodystrophies. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 85, n. 7, p. 770–781, 1 jul. 2014.
- AKTUGLU ZEYBEK, C. et al. Movement disorders in the early-diagnosed cerebrotendinous xanthomatosis: An electrophysiological study. **Parkinsonism & related disorders**, v. 80, p. 12–14, 1 nov. 2020.
- ALFADHEL, M.; SIRRS, S. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: some answers but more questions. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 7, p. 69–82, 25 fev. 2011.
- ALMASOUDI, W. et al. Co-occurrence of CLCN2-related leukoencephalopathy and SPG56. **Clinical parkinsonism & related disorders**, v. 8, p. 100189, 2023.
- ALMASOUDI, W.; PUSCHMANN, A.; NILSSON, C. Co-occurrence of leukoencephalopathy with ataxia and SPG56 in one family. **Parkinsonism Relat. Disord.**, v. 79, p. e112, 2020.
- ALTARESCU, G.; MOORE, D. F.; SCHIFFMANN, R. Effect of genetic modifiers on cerebral lesions in Fabry disease. **Neurology**, v. 64, n. 12, p. 2148–2150, 28 jun. 2005.
- AMADOR, M. DEL M. et al. Treatment with chenodeoxycholic acid in cerebrotendinous xanthomatosis: clinical, neurophysiological, and quantitative brain structural outcomes. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 41, n. 5, p. 799–807, 1 set. 2018.
- AMENDOLA, L. M. et al. Actionable exomic incidental findings in 6503 participants: challenges of variant classification. **Genome research**, v. 25, n. 3, p. 305–315, 1 mar. 2015.
- ANDERSEN, M. V. N. et al. Central retinal artery occlusion in a patient with Fabry's disease documented by scanning laser ophthalmoscopy. **Acta Ophthalmologica**, v. 72, n. 5, p. 635–638, 1 out. 1994.
- APPADURAI, V. et al. Apparent underdiagnosis of Cerebrotendinous Xanthomatosis revealed by analysis of ~60,000 human exomes. **Molecular genetics and metabolism**, v. 116, n. 4, p. 298–304, 2015.
- ATALLAH, I. et al. Spinal cerebrotendinous xanthomatosis: A case report and literature review. **Molecular genetics and metabolism reports**, v. 26, 1 mar. 2021.
- AYRIGNAC, X. et al. Adult-onset genetic leukoencephalopathies: a MRI pattern-based approach in a comprehensive study of 154 patients. **Brain : a journal of neurology**, v. 138, n. Pt 2, p. 284–292, 1 fev. 2015.
- BARTHOLDI, D. et al. Spinal phenotype of cerebrotendinous xanthomatosis--a pitfall in the diagnosis of multiple sclerosis. **Journal of neurology**, v. 251, n. 1, p. 105–107, jan. 2004.
- BERGINER, V. M. et al. Psychiatric disorders in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. **The American journal of psychiatry**, v. 145, n. 3, p. 354–357, 1988.

BERGINER, V. M. et al. Chronic diarrhea and juvenile cataracts: think cerebrotendinous xanthomatosis and treat. **Pediatrics**, v. 123, n. 1, p. 143–147, jan. 2009.

BERGINER, V. M.; ABELIOVICH, D. Genetics of cerebrotendinous xanthomatosis (CTX): an autosomal recessive trait with high gene frequency in Sephardim of Moroccan origin. **American journal of medical genetics**, v. 10, n. 2, p. 151–157, 1981.

BIANCINI, G. B. et al. Globotriaosylceramide is correlated with oxidative stress and inflammation in Fabry patients treated with enzyme replacement therapy. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, v. 1822, n. 2, p. 226–232, 1 fev. 2012.

BJÖRKHEM, I. et al. On the formation of 7-ketocholesterol from 7-dehydrocholesterol in patients with CTX and SLO. **Journal of lipid research**, v. 55, n. 6, p. 1165–1172, 2014.

BLANZ, J. et al. Leukoencephalopathy upon Disruption of the Chloride Channel *ClC-2*. **The Journal of Neuroscience**, v. 27, n. 24, p. 6581, 6 jun. 2007.

BRADY, R. O. et al. Enzymatic Defect in Fabry's Disease. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM196705252762101>, v. 276, n. 21, p. 1163–1167, 13 jan. 2010.

BURGUEZ, D. et al. Clinical and molecular characterization of hereditary spastic paraplegias: A next-generation sequencing panel approach. **Journal of the neurological sciences**, v. 383, p. 18–25, 15 dez. 2017.

CALLEGARO, D.; LINO, A. M. M.; KAIMEN-MACIEL, D. R. Fabry's disease as a differential diagnosis of MS. **International MS Journal**, v. 13, n. 1, p. 27–30, 1 jan. 2006.

CAMPBELL, W. W.; BAROHN, R. J. **DeJong's The Neurologic Examination**. 8. ed. [s.l.] LWW, 2019.

CAO, L. X. et al. Chinese patient with cerebrotendinous xanthomatosis confirmed by genetic testing: A case report and literature review. **World journal of clinical cases**, v. 8, n. 21, p. 5446–5456, 1 nov. 2020.

CHIEN, Y. H. et al. Fabry disease: incidence of the common later-onset  $\alpha$ -galactosidase A IVS4+919G→A mutation in Taiwanese newborns--superiority of DNA-based to enzyme-based newborn screening for common mutations. **Molecular medicine (Cambridge, Mass.)**, v. 18, n. 5, p. 780–784, 19 mar. 2012.

CLAESSEN, J. L. A. et al. Misdiagnosis of CTX due to propofol: The interference of total intravenous propofol anaesthesia with bile acid profiling. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 43, n. 4, p. 843–851, 1 jul. 2020.

COMBI, R. et al. Clinical and genetic familial study of a large cohort of Italian children with idiopathic epilepsy. **Brain research bulletin**, v. 79, n. 2, p. 89–96, 29 abr. 2009.

COOPER, G. M. et al. Distribution and intensity of constraint in mammalian genomic sequence. **Genome research**, v. 15, n. 7, p. 901–913, jul. 2005.

CRUYSBERG, J. R. M. et al. Ocular and systemic manifestations of cerebrotendinous xanthomatosis. **American journal of ophthalmology**, v. 120, n. 5, p. 597–604, 1995.

CRUYSBERG, J. R. M.; WEVERS, R. A.; TOLBOOM, J. J. M. Juvenile cataract associated with chronic diarrhea in pediatric cerebrotendinous xanthomatosis. **American journal of ophthalmology**, v. 112, n. 5, p. 606–607, 1991.

- D, D. B. et al. **Subclinical leukodystrophy and infertility in a man with a novel homozygous CLCN2 mutation.** *Neurology* United States, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25128180/>>
- D'AGOSTINO, D. et al. Mutations and polymorphisms of the CLCN2 gene in idiopathic epilepsy. *Neurology*, v. 63, n. 8, p. 1500–1502, 26 out. 2004.
- DE FRANCESCO, P. N. et al. Fabry disease peripheral blood immune cells release inflammatory cytokines: Role of globotriaosylceramide. *Molecular Genetics and Metabolism*, v. 109, n. 1, p. 93–99, 1 maio 2013.
- DE SAIN-VAN DER VELDEN, M. G. M. et al. Elevated cholesterol precursors other than cholestanol can also be a hallmark for CTX. *Journal of inherited metabolic disease*, v. 31 Suppl 2, n. SUPPL. 2, 2008.
- DEBARBER, A. E. et al. Newborn screening for cerebrotendinous xanthomatosis is the solution for early identification and treatment. *Journal of lipid research*, v. 59, n. 11, p. 2214–2222, 2018.
- DEGOS, B. et al. Natural history of cerebrotendinous xanthomatosis: a paediatric disease diagnosed in adulthood. *Orphanet journal of rare diseases*, v. 11, n. 1, 16 abr. 2016.
- DELL'AVERSANO ORABONA, G. et al. Multi-imaging study in a patient with cerebrotendinous xanthomatosis: radiology, clinic and pathology correlation of a rare condition. *BJR case reports*, v. 6, n. 1, p. 20190047, mar. 2020.
- DEPIENNE, C. et al. Brain white matter oedema due to CLIC-2 chloride channel deficiency: An observational analytical study. *The Lancet Neurology*, v. 12, n. 7, p. 659–668, 2013.
- DONATO, I. et al. Adult-Onset Genetic Leukoencephalopathies. Focus on the More Recently Defined Forms. *Current Molecular Medicine*, v. 14, n. 8, p. 944–958, 18 out. 2014.
- DOTTI, M. T. et al. Normalisation of serum cholestanol concentration in a patient with cerebrotendinous xanthomatosis by combined treatment with chenodeoxycholic acid, simvastatin and LDL apheresis. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, v. 25, n. 4, p. 185–191, out. 2004.
- DUBOST, J. J.; VIALARDT, I. L.; SAUVEZIE, B. Chronic meningitis in Fabry's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 48, n. 7, p. 714–715, 1 jul. 1985.
- DUELL, P. B. et al. Diagnosis, treatment, and clinical outcomes in 43 cases with cerebrotendinous xanthomatosis. *Journal of clinical lipidology*, v. 12, n. 5, p. 1169–1178, 1 set. 2018.
- ENG, C. M. et al. Fabry disease: twenty-three mutations including sense and antisense CpG alterations and identification of a deletional hot-spot in the  $\alpha$ -galactosidase A gene. *Human Molecular Genetics*, v. 3, n. 10, p. 1795–1799, 1 out. 1994.
- ENG, C. M. et al. Fabry disease: Baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, v. 30, n. 2, p. 184–192, 1 abr. 2007.
- EVERETT, K. et al. Linkage and mutational analysis of CLCN2 in childhood absence epilepsy. *Epilepsy research*, v. 75, n. 2–3, p. 145–153, jul. 2007.
- FAHN, S.; JANKOVIC, JOSEPH.; HALLETT, M. Principles and practice of movement disorders. p. 548, 2011.

- FISHER, R. S. et al. Classificação Operacional dos Tipos de Crises Epilépticas pela International League Against Epilepsy: documento da posição da Comissão da ILAE de Classificação e Terminologia. [s.d.].
- FLEDELIUS, H. C. et al. Ophthalmic experience over 10 years in an observational nationwide Danish cohort of Fabry patients with access to enzyme replacement. **Acta Ophthalmologica**, v. 93, n. 3, p. 258–264, 1 maio 2015.
- FRAIDAKIS, M. J. Psychiatric manifestations in cerebrotendinous xanthomatosis. **Translational psychiatry**, v. 3, n. 9, 2013.
- GAITÁN-PEÑAS, H. et al. Leukoencephalopathy-causing CLCN2 mutations are associated with impaired Cl<sup>-</sup> channel function and trafficking. **The Journal of Physiology**, v. 595, n. 22, p. 6993, 11 nov. 2017.
- GALLUS, G. N.; DOTTI, M. T.; FEDERICO, A. Clinical and molecular diagnosis of cerebrotendinous xanthomatosis with a review of the mutations in the CYP27A1 gene. **Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology**, v. 27, n. 2, p. 143–149, jun. 2006.
- GELZO, M. et al. Age-related changes of cholestanol and lathosterol plasma concentrations: an explorative study. **Lipids in health and disease**, v. 18, n. 1, 30 dez. 2019.
- GIORGIO, E. et al. A novel homozygous change of CLCN2 (p.His590Pro) is associated with a subclinical form of leukoencephalopathy with ataxia (LKPAT). **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 88, n. 10, p. 895–897, 2017.
- GONG, J. Y. et al. Severe Neonatal Cholestasis in Cerebrotendinous Xanthomatosis: Genetics, Immunostaining, Mass Spectrometry. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 65, n. 5, p. 561–568, 1 nov. 2017.
- GONZALEZ-CUYAR, L. F. et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: case report with evidence of oxidative stress. **Redox report : communications in free radical research**, v. 12, n. 3, p. 119–124, jun. 2007.
- GUO, Z. et al. CLCN2-related leukoencephalopathy: A case report and review of the literature. **BMC Neurology**, v. 19, n. 1, 2019.
- HAGÈGE, A. et al. Fabry disease in cardiology practice: Literature review and expert point of view. **Archives of Cardiovascular Diseases**, v. 112, n. 4, p. 278–287, 1 abr. 2019.
- HANAGASI, H. A. et al. Secondary paroxysmal kinesigenic dyskinesia associated with CLCN2 gene mutation. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 21, n. 5, p. 544–546, 2015.
- HAUG, K. et al. Retraction: Mutations in CLCN2 encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies. **Nature genetics**, v. 41, n. 9, p. 1043, set. 2009.
- HONG, X. et al. Toward newborn screening of cerebrotendinous xanthomatosis: results of a biomarker research study using 32,000 newborn dried blood spots. **Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics**, v. 22, n. 10, p. 1606–1612, 1 out. 2020.
- HOSHI, M. et al. A novel homozygous mutation of CLCN2 in a patient with characteristic brain MRI images – A first case of CLCN2-related leukoencephalopathy in Japan. **Brain and Development**, v. 41, n. 1, p. 101–105, 2019.
- HSU, T. R.; NIU, D. M. Fabry disease: Review and experience during newborn screening. **Trends in Cardiovascular Medicine**, v. 28, n. 4, p. 274–281, 1 maio 2018.

- HUIDEKOPER, H. H. et al. Hepatotoxicity due to chenodeoxycholic acid supplementation in an infant with cerebrotendinous xanthomatosis: implications for treatment. **European journal of pediatrics**, v. 175, n. 1, p. 143–146, 1 jan. 2016.
- INOUE, K.; KUBOTA, S.; SEYAMA, Y. Cholesterol induces apoptosis of cerebellar neuronal cells. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 256, n. 1, p. 198–203, 5 mar. 1999.
- ISLAM, M.; HOGGARD, N.; HADJIVASSILIOU, M. Cerebrotendinous Xanthomatosis: diversity of presentation and refining treatment with chenodeoxycholic acid. **Cerebellum & ataxias**, v. 8, n. 1, 1 dez. 2021.
- ITO, S. et al. Combined treatment with LDL-apheresis, chenodeoxycholic acid and HMG-CoA reductase inhibitor for cerebrotendinous xanthomatosis. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 216, n. 1, p. 179–182, 15 dez. 2003.
- KISA, P. T. et al. Patients with cerebrotendinous xanthomatosis diagnosed with diverse multisystem involvement. **Metabolic brain disease**, v. 36, n. 6, p. 1201–1211, 1 ago. 2021.
- KLEEFUSS-LIE, A. et al. CLCN2 variants in idiopathic generalized epilepsy. **Nature genetics**, v. 41, n. 9, p. 954–955, set. 2009.
- KOOPMAN, B. J. et al. Bile acid therapies applied to patients suffering from cerebrotendinous xanthomatosis. **Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry**, v. 152, n. 1–2, p. 115–122, 31 out. 1985.
- KOYAMA, S. et al. Cerebrotendinous Xanthomatosis: Molecular Pathogenesis, Clinical Spectrum, Diagnosis, and Disease-Modifying Treatments. **Journal of atherosclerosis and thrombosis**, v. 28, n. 9, p. 905–925, 2021.
- KRAEMER, M. et al. Evidence for inflammation in Fabry's disease? Headache and muscle involvement responding to corticosteroid and methotrexate treatment. **Journal of Neurology**, v. 264, n. 3, p. 595–596, 1 mar. 2017.
- KÜÇÜKÇONGAR YAVAŞ, A. et al. A novel etiologic factor of highly elevated cholesterol levels: progressive familial intrahepatic cholestasis. **Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM**, v. 33, n. 5, p. 665–669, 1 maio 2020.
- KURIYAMA, M. et al. Treatment of cerebrotendinous xanthomatosis: effects of chenodeoxycholic acid, pravastatin, and combined use. **Journal of the neurological sciences**, v. 125, n. 1, p. 22–28, 1994.
- LABAUGE, P. et al. MRI pattern approach of adult-onset inherited leukoencephalopathies. **Neurology: Clinical Practice**, v. 4, n. 4, p. 287, 2014.
- LANDRUM, M. J. et al. ClinVar: public archive of interpretations of clinically relevant variants. **Nucleic acids research**, v. 44, n. D1, p. D862–D868, 2016.
- LEEGWATER, P. A. J. et al. Mutations of MLC1 (KIAA0027), encoding a putative membrane protein, cause megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. **American journal of human genetics**, v. 68, n. 4, p. 831–838, 2001.
- LEITE, C. C. et al. Imaging of adult leukodystrophies. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 72, n. 8, p. 625–632, 1 ago. 2014.
- LEK, M. et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. **Nature**, v. 536, n. 7616, p. 285–291, 17 ago. 2016.



- LIDOVE, O. et al. Chronic meningitis and thalamic involvement in a woman: Fabry disease expanding phenotype. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 78, n. 9, p. 1007–1007, 1 set. 2007.
- LIDOVE, O. et al. Aseptic meningitis and ischaemic stroke in Fabry disease. **International Journal of Clinical Practice**, v. 63, n. 11, p. 1663–1667, 1 nov. 2009.
- LIN, H. Y. et al. High Incidence of the Cardiac Variant of Fabry Disease Revealed by Newborn Screening in the Taiwan Chinese Population. **Circulation: Cardiovascular Genetics**, v. 2, n. 5, p. 450–456, out. 2009.
- LINHART, A. et al. Cardiac manifestations of Anderson–Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. **European Heart Journal**, v. 28, n. 10, p. 1228–1235, 1 maio 2007.
- LÓPEZ-HERNÁNDEZ, T. et al. Mutant GlialCAM causes megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts, benign familial macrocephaly, and macrocephaly with retardation and autism. **American journal of human genetics**, v. 88, n. 4, p. 422–432, 8 abr. 2011.
- LOU, H. O. C.; RESKE NIELSEN, E. The Central Nervous System in Fabry's Disease: A Clinical, Pathological, and Biochemical Investigation. **Archives of Neurology**, v. 25, n. 4, p. 351–359, 1 out. 1971.
- LUYCKX, E. et al. Long-term follow-up on the effect of combined therapy of bile acids and statins in the treatment of cerebrotendinous xanthomatosis: a case report. **Clinical neurology and neurosurgery**, v. 118, p. 9–11, mar. 2014.
- LYNCH, D. S. et al. Analysis of Mutations in AARS2 in a Series of CSF1R-Negative Patients With Adult-Onset Leukoencephalopathy With Axonal Spheroids and Pigmented Glia. **JAMA Neurology**, v. 73, n. 12, p. 1433–1439, 1 dez. 2016.
- LYNCH, D. S. et al. Clinical and genetic characterization of leukoencephalopathies in adults. **Brain : a Journal of Neurology**, v. 140, n. 5, p. 1204–1211, 1 maio 2017.
- MA, C. et al. The clinical and imaging features of cerebrotendinous xanthomatosis: A case report and review of the literature. **Medicine**, v. 100, n. 9, p. e24687, 5 mar. 2021.
- MAKARY, M. S. et al. Teaching NeuroImages: Cerebrotendinous xanthomatosis: A rare treatable adult-onset lipid storage disease. **Neurology**, v. 90, n. 7, p. e637–e638, 13 fev. 2018.
- MANDIA, D. et al. Cholic acid as a treatment for cerebrotendinous xanthomatosis in adults. **Journal of neurology**, v. 266, n. 8, p. 2043–2050, 1 ago. 2019.
- MARGOLIN, D. H. et al. Ataxia, dementia, and hypogonadotropism caused by disordered ubiquitination. **New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 21, p. 1992–2003, 23 maio 2013.
- MAST, N. et al. Cytochrome P450 27A1 Deficiency and Regional Differences in Brain Sterol Metabolism Cause Preferential Cholesterol Accumulation in the Cerebellum. **The Journal of biological chemistry**, v. 292, n. 12, p. 4913–4924, 24 mar. 2017.
- MEIKLE, P. J. et al. Prevalence of Lysosomal Storage Disorders. **JAMA**, v. 281, n. 3, p. 249–254, 20 jan. 1999.
- MICHAUD, M. et al. When and How to Diagnose Fabry Disease in Clinical Practice. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 360, n. 6, p. 641–649, 1 dez. 2020.

- MIGNARRI, A. et al. Parkinsonism as neurological presentation of late-onset cerebrotendinous xanthomatosis. **Parkinsonism & related disorders**, v. 18, n. 1, p. 99–101, jan. 2012.
- MIGNARRI, A. et al. A suspicion index for early diagnosis and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 37, n. 3, p. 421–429, 2014.
- MIGNARRI, A. et al. Evaluation of cholesterol metabolism in cerebrotendinous xanthomatosis. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 39, n. 1, p. 75–83, 1 jan. 2016.
- MIN, R. et al. CLCN2-Related Leukoencephalopathy. **GeneReviews**<sup>®</sup>, 20 maio 2021.
- MOGHADASIAN, M. H. et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: a rare disease with diverse manifestations. **Archives of neurology**, v. 59, n. 4, p. 527–529, 2002.
- MONTEIRO-CARDOSO, V. F.; CORLIANÒ, M.; SINGARAJA, R. R. Bile Acids: A Communication Channel in the Gut-Brain Axis. **Neuromolecular medicine**, v. 23, n. 1, p. 99–117, 1 mar. 2021.
- NANDANA, J. et al. **Seizures and central vestibular nystagmus as the initial presentation of leukoencephalopathy with ataxia (LKPAT)**. **Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology**Italy, 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36301363/>>
- NGO, K. J. et al. A diagnostic ceiling for exome sequencing in cerebellar ataxia and related neurological disorders. **Human mutation**, v. 41, n. 2, p. 487, 1 fev. 2020.
- NIE, S. et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 9, p. 179, 2014.
- NIEMEYER, M. I. et al. No evidence for a role of CLCN2 variants in idiopathic generalized epilepsy. **Nature genetics**, v. 42, n. 1, p. 3, jan. 2010.
- NÓBREGA, P. R. et al. Cerebrotendinous Xanthomatosis: A practice review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. **Frontiers in Neurology**, v. 13, p. 2907, 23 dez. 2022.
- NÓBREGA, P. R. et al. Aseptic meningitis in Fabry disease due to a novel GLA variant: an expanded phenotype? **Neurological Sciences**, v. 44, n. 1, p. 319–327, 1 jan. 2023.
- ORTIZ, A. et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 123, n. 4, p. 416–427, 1 abr. 2018.
- OZAKI, A. et al. A case of CLCN2-related leukoencephalopathy with bright tree appearance during aseptic meningitis. **Brain and Development**, v. 42, n. 6, p. 462–467, 2020.
- PARAYIL SANKARAN, B. et al. Leukodystrophies and Genetic Leukoencephalopathies in Children Specified by Exome Sequencing in an Expanded Gene Panel. <https://doi.org/10.1177/0883073820904294>, v. 35, n. 7, p. 433–441, 17 mar. 2020.
- PARIKH, S. et al. A clinical approach to the diagnosis of patients with leukodystrophies and genetic leukoencephalopathies. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 114, n. 4, p. 501–515, 29 dez. 2014.
- PEDLEY, T. A. et al. Treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid. **Annals of neurology**, v. 18, n. 4, p. 517–518, 1985.
- PERROT, X. et al. [Vertebro-basilar ischemic strokes and aseptic meningitis, late complications of Fabry's disease]. **Revue Neurologique**, v. 158, n. 5 Pt 1, p. 596–598, 1 maio 2002.

- PIERRE, G. et al. Prospective treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with cholic acid therapy. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 31 Suppl 2, n. SUPPL. 2, 2008.
- PLANELLS-CASES, R.; JENTSCH, T. J. Chloride channelopathies. **Biochimica et biophysica acta**, v. 1792, n. 3, p. 173–189, mar. 2009.
- POLAK, Y.; JACOBS, B. A. W.; KEMPER, E. M. Pharmacy Compounded Medicines for Patients With Rare Diseases: Lessons Learned From Chenodeoxycholic Acid and Cholic Acid. **Frontiers in pharmacology**, v. 12, 28 set. 2021.
- PORTER, F. D. et al. Cholesterol oxidation products are sensitive and specific blood-based biomarkers for Niemann-Pick C1 disease. **Science translational medicine**, v. 2, n. 56, 3 nov. 2010.
- QUANG, D.; CHEN, Y.; XIE, X. DANN: a deep learning approach for annotating the pathogenicity of genetic variants. **Bioinformatics (Oxford, England)**, v. 31, n. 5, p. 761–763, 1 mar. 2015.
- RAYMOND, G. V. et al. Head trauma can initiate the onset of adreno-leukodystrophy. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 290, n. 1–2, p. 70–74, 15 mar. 2010.
- RENAUD, D. L. Adult-Onset Leukoencephalopathies. **Continuum (Minneapolis, Minn.)**, v. 22, n. 2 Dementia, p. 559–578, 1 abr. 2016.
- RESENDE, L. L. et al. Adult leukodystrophies: A step-by-step diagnostic approach. **Radiographics**, v. 39, n. 1, p. 153–168, 1 jan. 2019.
- RICHARDS, S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. **Genetics in Medicine** 2015 17:5, v. 17, n. 5, p. 405–423, 5 mar. 2015.
- ROSSI, M.; WAINSTEIN, N.; MERELLO, M. Cardiac Involvement in Movement Disorders. **Movement disorders clinical practice**, v. 8, n. 5, p. 651–668, 1 jul. 2021.
- RUBIO-AGUSTI, I. et al. Atypical parkinsonism and cerebrotendinous xanthomatosis: report of a family with corticobasal syndrome and a literature review. **Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society**, v. 27, n. 14, p. 1769–1774, dez. 2012.
- SAINT-MARTIN, C. et al. Two novel CLCN2 mutations accelerating chloride channel deactivation are associated with idiopathic generalized epilepsy. **Human mutation**, v. 30, n. 3, p. 397–405, 2009.
- SALEN, G.; STEINER, R. D. Epidemiology, diagnosis, and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis (CTX). **Journal of inherited metabolic disease**, v. 40, n. 6, p. 771–781, 1 nov. 2017.
- SAUTE, J. A. et al. Look carefully to the heels! A potentially treatable cause of spastic paraplegia. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 38, n. 2, p. 363–364, 1 mar. 2015.
- SAWADA, J. et al. A Sporadic Case of Fabry Disease Involving Repeated Fever, Psychiatric Symptoms, Headache, and Ischemic Stroke in an Adult Japanese Woman. **Internal Medicine**, v. 54, n. 23, p. 3069–3074, 1 dez. 2015.
- SCHIFFMANN, R. Fabry disease. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 132, p. 231–248, 1 jan. 2015.
- SCHIFFMANN, R.; VAN DER KNAAP, M. S. Invited Article: An MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. **Neurology**, v. 72, n. 8, p. 750–759, 24 fev. 2009.

- SCHREIBER, W.; UDVARDI, A.; KRISTOFERITSCH, W. Chronic meningitis and lacunar stroke in Fabry disease [3]. **Journal of Neurology**, v. 254, n. 10, p. 1447–1449, 25 out. 2007.
- SEKIJIMA, Y. et al. Nationwide survey on cerebrotendinous xanthomatosis in Japan. **Journal of human genetics**, v. 63, n. 3, p. 271–280, 1 mar. 2018.
- SESTITO, S.; CERAVOLO, F.; CONCOLINO, D. Anderson-Fabry Disease in Children. **Current Pharmaceutical Design**, v. 19, n. 33, p. 6037–6045, 13 mar. 2013.
- SHER, N. A. et al. Central Retinal Artery Occlusion Complicating Fabry's Disease. **Archives of Ophthalmology**, v. 96, n. 5, p. 815–817, 1 maio 1978.
- SIMAN-TOV, T.; MEINER, V.; GADOTH, N. Could steroids mask the diagnosis of cerebrotendinous xanthomatosis? **Journal of the neurological sciences**, v. 243, n. 1–2, p. 83–86, 15 abr. 2006.
- SPADA, M. et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. **American Journal of Human Genetics**, v. 79, n. 1, p. 31–40, 1 jul. 2006.
- STELTEN, B. M. L. et al. Movement disorders in cerebrotendinous xanthomatosis. **Parkinsonism & related disorders**, v. 58, p. 12–16, 1 jan. 2019a.
- STELTEN, B. M. L. et al. Long-term treatment effect in cerebrotendinous xanthomatosis depends on age at treatment start. **Neurology**, v. 92, n. 2, p. E83–E95, 8 jan. 2019b.
- STELTEN, B. M. L. et al. Expert opinion on diagnosing, treating and managing patients with cerebrotendinous xanthomatosis (CTX): a modified Delphi study. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 16, n. 1, 1 dez. 2021.
- STELTEN, B. M. L. et al. Long-term MRI Findings in Patients With Cerebrotendinous Xanthomatosis Treated With Chenodeoxycholic Acid. **Neurology**, v. 99, n. 13, p. 559–566, 27 set. 2022.
- STOGMANN, E. et al. Mutations in the CLCN2 gene are a rare cause of idiopathic generalized epilepsy syndromes. **Neurogenetics**, v. 7, n. 4, p. 265–268, nov. 2006.
- SUNDAL, C. et al. Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids (HDLS): a misdiagnosed disease entity. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 314, n. 1–2, p. 130, 3 mar. 2012.
- SWEELEY, C. C.; KLIONSKY, B. Fabry's Disease: Classification as a Sphingolipidosis and Partial Characterization of a Novel Glycolipid. **Journal of Biological Chemistry**, v. 238, p. PC3148–PC3150, 1963.
- TEIVE, H. A. G. et al. Inherited metabolic diseases mimicking hereditary spastic paraplegia (HSP): a chance for treatment. **Neurogenetics**, v. 23, n. 3, p. 167–177, 1 jul. 2022.
- UYAMA, E. et al. Headache Associated With Aseptic Meningeal Reaction as Clinical Onset of Fabry's Disease. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 35, n. 8, p. 498–501, 1 set. 1995.
- VAN BOGAERT, L. et al. Une deuxième observation de cholesterinose tendineuse symétrique avec symptômes cérébraux. **Ann. Med.**, n. 42, p. 69–101, 1937.
- VAN DER KNAAP, M. S. et al. Phenotypic variation in leukoencephalopathy with vanishing white matter. **Neurology**, v. 51, n. 2, p. 540–547, 1998.
- VAN DER KNAAP, M. S.; BUGIANI, M. Leukodystrophies: a proposed classification system based on pathological changes and pathogenetic mechanisms. **Acta neuropathologica**, v. 134, n. 3, p. 351–382, 1 set. 2017.

- VANDERVER, A. et al. Case definition and classification of leukodystrophies and leukoencephalopathies. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 114, n. 4, p. 494–500, 1 abr. 2015.
- VANDERVER, A. et al. Whole exome sequencing in patients with white matter abnormalities. **Annals of neurology**, v. 79, n. 6, p. 1031, 1 jun. 2016.
- VAZ, F. M. et al. A newborn screening method for cerebrotendinous xanthomatosis using bile alcohol glucuronides and metabolite ratios. **Journal of lipid research**, v. 58, n. 5, p. 1002–1007, 1 maio 2017.
- VEDDER, A. C. et al. Manifestations of Fabry disease in placental tissue. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v. 29, n. 1, p. 106–111, 1 fev. 2006.
- VERRIPS, A. et al. Effect of simvastatin in addition to chenodeoxycholic acid in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. **Metabolism: clinical and experimental**, v. 48, n. 2, p. 233–238, 1999a.
- VERRIPS, A. et al. Spinal xanthomatosis: a variant of cerebrotendinous xanthomatosis. **Brain : a journal of neurology**, v. 122 ( Pt 8), n. 8, p. 1589–1595, ago. 1999b.
- VERRIPS, A. et al. The safety and effectiveness of chenodeoxycholic acid treatment in patients with cerebrotendinous xanthomatosis: two retrospective cohort studies. **Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology**, v. 41, n. 4, p. 943–949, 1 abr. 2020.
- WILCOX, W. R. et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: Lessons from the Fabry Registry. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 93, n. 2, p. 112–128, 1 fev. 2008.
- WONG, J. C. et al. Natural history of neurological abnormalities in cerebrotendinous xanthomatosis. **Journal of inherited metabolic disease**, v. 41, n. 4, p. 647–656, 1 jul. 2018.
- YAHALOM, G. et al. Neurological outcome in cerebrotendinous xanthomatosis treated with chenodeoxycholic acid: early versus late diagnosis. **Clinical neuropharmacology**, v. 36, n. 3, p. 78–83, maio 2013.
- YANAGIMURA, F. et al. Fabry disease associated with chronic meningitis and cerebral infarction. **Neurology and Clinical Neuroscience**, v. 3, n. 4, p. 147–149, 1 jul. 2015.
- YOSHITAMA, T. et al. Molecular genetic, biochemical, and clinical studies in three families with cardiac Fabry's disease. **American Journal of Cardiology**, v. 87, n. 1, p. 71–75, 1 jan. 2001.
- ZAGO, A. D. C. et al. Importância da interação entre a integrina Mac-1 dos leucócitos e a glicoproteína Iba das plaquetas para o recrutamento de leucócitos pelas plaquetas e para a resposta inflamatória à lesão vascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 90, n. 1, p. 54–63, jan. 2008.
- ZEYDAN, B. et al. **Identification of 3 Novel Patients with CLCN2-Related Leukoencephalopathy due to CLCN2 Mutations. European neurology**Switzerland, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28746943/>>
- ZHANG, Y.; SUN, Y. M.; LI, H. Teaching NeuroImage: Symmetric Deep Cerebellar White Matter T2 and Susceptibility-Weighted Imaging Hypointense Lesions in a Case of Cerebrotendinous Xanthomatosis. **Neurology**, v. 97, n. 9, p. e968–e969, 31 ago. 2021.



## ANEXO A – APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
WALTER CANTÍDIO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
CEARÁ - HUWC/UFC



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Leucodistrofias de início na idade adulta: caracterização clínica, molecular e de neuroimagem.

**Pesquisador:** Paulo Ribeiro Nóbrega

**Área Temática:** Genética Humana:

(Haverá envio para o exterior de material genético ou qualquer material biológico humano para obtenção de material genético, salvo nos casos em que houver cooperação com o Governo Brasileiro;);

**Versão:** 3

**CAAE:** 51404621.5.0000.5045

**Instituição Proponente:** Universidade Federal do Ceará/HOSPITAL UNIVERSITARIO WALTER

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.875.678

#### Apresentação do Projeto:

Este parecer foi elaborado com informações descritas no documento

":PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_\_2049126.pdf" de 15/12/22 e/ou projeto detalhado".Cronograma: NOV/22 a FEV/23:

Trata-se de uma pesquisa onde não está claro a finalidade acadêmica.

A realização do transplante autólogo de medula óssea permite o tratamento quimioterápico de doses elevadas em pacientes com tumores sólidos como os tumores de células germinativas com proposta curativa, mesmo em segunda ou terceira linha. O Hospital Universitário Walter Cantídio realiza transplantes de medula óssea desde 2008, mas conta com um número reduzido de procedimentos em pacientes com tumores sólidos.

presente trabalho tem por objetivo descrever uma série de casos de pacientes com tumores de células germinativas refratários/recidivados tratados com nesse serviço a partir da análise seus prontuários.

**Endereço:** Rua Coronel Nunes de Melo,S/N  
**Bairro:** RodolfoTeófilo **CEP:** 60.430-270  
**UF:** CE **Município:** FORTALEZA  
**Telefone:** (85)3366-8589 **Fax:** (85)99267-4630 **E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
WALTER CANTÍDIO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
CEARÁ - HUWC/UFC



Continuação do Parecer: 5.875.678

**Metodologia Proposta:**

Será realizada revisão de prontuários dos casos de pacientes com neoplasias de células germinativas recidivadas ou refratárias tratados com transplante autólogo de medula óssea no período de 2008 à 2020 no Hospital Universitário Walter Cantídio. Em virtude da amostra reduzida, não será realizado teste de hipóteses, mas sim a descrição de uma série de casos buscando-se traçar um perfil desses pacientes e sua evolução clínica através do registro de características como: história patológica pregressa, perfil social, tratamentos prévios realizados para a neoplasia em estudo, tipo de mobilização utilizada para coleta de células tronco, tipo de condicionamento quimioterápico utilizado, complicações durante e após o procedimento de infusão de células tronco, possibilidade de realizar segundo transplante, presença de doença residual após transplante, ocorrência de progressão de doença ou óbito.

**Objetivo da Pesquisa:**

Descrever as características e desfechos de uma série de casos de pacientes com neoplasias de células germinativas recidivadas ou refratárias tratados com transplante autólogo de medula óssea no Hospital Universitário Walter Cantídio.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

O pesquisador descreve:

**Descrição dos desconfortos e riscos esperados:**

- riscos e desconfortos para os participantes são decorrentes de um tempo para entrevista (cerca de 30 minutos); desconforto decorrente de manter a boca aberta por cerca de 1 minuto para coleta do swab oral – cotonete passado gentilmente no interior das bochechas; os riscos e desconfortos a seguir não são decorrentes do protocolo do estudo, mas também podem acometer os participantes, sendo advindos da coleta de exames de sangue (quando solicitados pelo médico assistente) - dor no local da punção, desconforto físico e psicológico causados pela coleta em si; da realização de ressonância magnética (RM) de crânio (quando solicitada pelo médico assistente) - permanência de cerca de meia hora em ambiente fechado com desconforto e eventual claustrofobia, possibilidade de alergia ao meio de contraste. Para minimizar o desconforto que isso pode causar, os participantes serão abordados antes da consulta clínica, enquanto aguardam chamada do médico assistente e, em sala reservada, próxima a sala de atendimento.

**Endereço:** Rua Coronel Nunes de Melo,S/N  
**Bairro:** RodolfoTeófilo **CEP:** 60.430-270  
**UF:** CE **Município:** FORTALEZA  
**Telefone:** (85)3366-8589 **Fax:** (85)99267-4630 **E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
WALTER CANTÍDIO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
CEARÁ - HUWC/UFC



Continuação do Parecer: 5.875.678

Benefícios para o participante: não se restringem aos participantes envolvidos, mas a todos pacientes com diagnóstico de leucodistrofia, uma vez que os resultados obtidos poderão propiciar um maior conhecimento sobre a doença. Não haverá nenhum benefício direto para o participante que optar por ser incluído no estudo.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de uma pesquisa de demanda espontânea

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O pesquisador apresentou:

Carta de encaminhamento o projeto ao CEP

Folha de Rosto devidamente preenchida e assinada

Protocolo de pesquisa em português

Termo de consentimento livre e esclarecido

Orçamento financeiro detalhado e remuneração do pesquisador, com indicação da fonte de financiamento.

Autorização dos locais onde será realizada a pesquisa.

Currículo dos pesquisadores envolvidos na pesquisa

Declaração de concordância da equipe

Cronograma ou planejamento global da pesquisa

Termo de Fiel depositário (nos casos pertinentes).

Termo de compromisso para utilização dos dados do prontuário

Carta resposta as pendências do parecer anterior

Anuência Mendelics

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Pesquisa sem óbices éticos

**Considerações Finais a critério do CEP:**

A pesquisadora deverá apresentar relatório final ao término da presente pesquisa

**O presente projeto, seguiu nesta data para análise da CONEP e só tem o seu início autorizado após a aprovação pela mesma.**

**Endereço:** Rua Coronel Nunes de Melo,S/N  
**Bairro:** RodolfoTeófilo **CEP:** 60.430-270  
**UF:** CE **Município:** FORTALEZA  
**Telefone:** (85)3366-8589 **Fax:** (85)99267-4630 **E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
WALTER CANTÍDIO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
CEARÁ - HUWC/UFC**



Continuação do Parecer: 5.875.678

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1466900.pdf	27/12/2022 10:17:21		Aceito
Outros	ANUENCIA_MENDELICS.pdf	27/12/2022 10:16:55	Paulo Ribeiro Nóbrega	Aceito
Outros	Carta_de_resposta_a_pendencia.docx	27/12/2022 10:15:03	Paulo Ribeiro Nóbrega	Aceito
Outros	Modificacoes.docx	19/10/2022 15:36:38	Paulo Ribeiro Nóbrega	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	19/10/2022 15:30:00	Paulo Ribeiro Nóbrega	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	19/10/2022 15:28:48	Paulo Ribeiro Nóbrega	Aceito
Outros	Carta_de_Encaminhamento.docx	02/09/2021 13:29:00	Marta Miriam do Nascimento Gonçalves	Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	encaminhamento.pdf	25/08/2021 15:38:48	Paulo Ribeiro Nóbrega	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	utilizacao_de_dados.pdf	25/08/2021 15:37:50	Paulo Ribeiro Nóbrega	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_compromisso_prontuario.pdf	25/08/2021 15:36:49	Paulo Ribeiro Nóbrega	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	25/08/2021 15:35:36	Paulo Ribeiro Nóbrega	Aceito
Declaração de Pesquisadores	apreciacao.pdf	25/08/2021 15:34:53	Paulo Ribeiro Nóbrega	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Same.pdf	25/08/2021 15:33:28	Paulo Ribeiro Nóbrega	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	chefia.pdf	25/08/2021 15:33:14	Paulo Ribeiro Nóbrega	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorizacao_gerente.pdf	25/08/2021 15:33:01	Paulo Ribeiro Nóbrega	Aceito
Declaração de concordância	termo_de_concordancia.pdf	25/08/2021 15:31:25	Paulo Ribeiro Nóbrega	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	25/08/2021	Paulo Ribeiro	Aceito

**Endereço:** Rua Coronel Nunes de Melo,S/N  
**Bairro:** RodolfoTeófilo **CEP:** 60.430-270  
**UF:** CE **Município:** FORTALEZA  
**Telefone:** (85)3366-8589 **Fax:** (85)99267-4630 **E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
WALTER CANTÍDIO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
CEARÁ - HUWC/UFC



Continuação do Parecer: 5.875.678

Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	15:30:19	Nóbrega	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	25/08/2021 15:26:04	Paulo Ribeiro Nóbrega	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Sim

FORTALEZA, 03 de Fevereiro de 2023

---

**Assinado por:**  
**Maria Helane Costa Gurgel**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Coronel Nunes de Melo,S/N  
**Bairro:** RodolfoTeófilo **CEP:** 60.430-270  
**UF:** CE **Município:** FORTALEZA  
**Telefone:** (85)3366-8589 **Fax:** (85)99267-4630 **E-mail:** cephuwc@huwc.ufc.br

## APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**Título da pesquisa:** Leucodistrofias de Início na Idade Adulta: Caracterização Clínica, Molecular e de Neuroimagem.

**Pesquisador responsável:** Dr. Pedro Braga Neto

**Pesquisador executante:** Dr. Paulo Ribeiro Nóbrega

Prezado(a) colaborador(a),

Você está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa intitulado **Leucodistrofias de Início na Idade Adulta: Caracterização Clínica, Molecular e de Neuroimagem**, que visa melhorar o entendimento de um grupo de doenças raras que se caracterizam por alterações na formação da mielina (capa de gordura que envolve os nervos e as conexões no interior do cérebro). O objetivo do estudo é investigar como se manifestam essas doenças, como os exames podem contribuir para o seu diagnóstico e que mutações são mais frequentes na nossa população.

**1. Participação na pesquisa:** Ao participar desta pesquisa, você deve concordar com a utilização dos dados de sua história clínica, das imagens de exames radiológicos e dos resultados de exames laboratoriais, que serão coletados através do seu prontuário. Sua identidade será preservada em todo o processo. Nenhuma identificação dos dados, seja da história clínica ou dos exames, será feita.

Além disso, você responderá a um questionário para avaliar alterações de memória, dificuldades na linguagem e outras funções do cérebro. Serão realizados alguns exames de sangue, procedimentos que avaliam o funcionamento elétrico do cérebro (eletroencefalograma) e exames para estudar a imagem do cérebro (ressonância magnética).

**2. Descrição dos desconfortos e riscos esperados:** riscos para os pacientes são decorrentes de um tempo para entrevista; da coleta de exames de sangue - dor no local da punção, desconforto físico e psicológico causados pela coleta em si; da realização de ressonância magnética (RM) de crânio - permanência de cerca de meia hora em ambiente fechado com desconforto e eventual claustrofobia, possibilidade de alergia ao meio de contraste. Para minimizar o desconforto que isso pode causar, os pacientes serão abordados antes da consulta clínica, enquanto aguardam chamada do médico assistente e, em sala reservada, próxima a sala de atendimento.

**3. Benefícios para o participante:** não se restringem aos pacientes envolvidos, mas a todos pacientes com diagnóstico de leucodistrofia, uma vez que os resultados obtidos poderão propiciar um maior conhecimento sobre a doença. Não haverá nenhum benefício direto para o participante que optar por ser incluído no estudo.

**4. Direito de se retirar do estudo:** Você tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem prejuízo para seu tratamento.

**5. Direito de confidencialidade:** As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos pacientes, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre todos os dados relativos à sua participação neste estudo.

**6. Despesas e compensações:** Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo pesquisador, integralmente, em todas as etapas do estudo.

**7. Garantia de acesso:** “em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Paulo Ribeiro Nóbrega, que pode ser encontrado no endereço Rua Prof. Costa Mendes, 1608-4o. andar -Rodolfo Teófilo, CEP 60.430-140 - Bloco Didático da Faculdade de Medicina /UFC. Fone(85) 3366-8052/3366-8054.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUWC – Rua Coronel Nunes de Melo, 1142, Rodolfo Teófilo; fone: 3366-8589 – E-mail: cephuwc@huwc.ufc.br”

Caso você se sinta suficientemente informado a respeito das informações que leu ou que foram lidas para você sobre os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes e que sua participação é voluntária, que não há remuneração para participar do estudo e se você concordar em participar solicitamos que assine no espaço abaixo.

---

Assinatura do paciente ou representante legal      Data      /      /

---

Assinatura da testemunha      Data      /      /

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

---

Assinatura do responsável pelo estudo      Data      /      /

# APÊNDICE B - CEREBROTENDINOUS XANTHOMATOSIS: A PRACTICE REVIEW OF PATHOPHYSIOLOGY, DIAGNOSIS, AND TREATMENT



## OPEN ACCESS

EDITED BY  
Mamede De Carvalho,  
University of Lisbon, Portugal

REVIEWED BY  
Radhika Dhamija,  
Mayo Clinic, United States  
Yann Nadjar,  
Hôpitaux Universitaires Pitié  
Salpêtrière, France  
Tanyel Zubarioglu,  
Istanbul University-Cerrahpasa, Turkey

\*CORRESPONDENCE  
Paulo Victor Sgobbi de Souza  
✉ pvsgobbi@gmail.com

<sup>†</sup>These authors have contributed  
equally to this work

SPECIALTY SECTION  
This article was submitted to  
Neuromuscular Disorders and  
Peripheral Neuropathies,  
a section of the journal  
Frontiers in Neurology

RECEIVED 21 September 2022  
ACCEPTED 08 December 2022  
PUBLISHED 23 December 2022

CITATION  
Nóbrega PR, Bernardes AM,  
Ribeiro RM, Vasconcelos SC,  
Araújo DABS, Gama VCV, Fussiger H,  
Santos CF, Dias DA, Pessoa ALS, Pinto  
WBVR, Saute JAM, Souza PVS and  
Braga-Neto P (2022)  
Cerebrotendinous Xanthomatosis: A  
practice review of pathophysiology,  
diagnosis, and treatment.  
*Front. Neurol.* 13:1049850.  
doi: 10.3389/fneur.2022.1049850

COPYRIGHT  
© 2022 Nóbrega, Bernardes, Ribeiro,  
Vasconcelos, Araújo, Gama, Fussiger,  
Santos, Dias, Pessoa, Pinto, Saute,  
Souza and Braga-Neto. This is an  
open-access article distributed under  
the terms of the [Creative Commons  
Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use,  
distribution or reproduction in other  
forums is permitted, provided the  
original author(s) and the copyright  
owner(s) are credited and that the  
original publication in this journal is  
cited, in accordance with accepted  
academic practice. No use, distribution  
or reproduction is permitted which  
does not comply with these terms.

## Cerebrotendinous Xanthomatosis: A practice review of pathophysiology, diagnosis, and treatment

Paulo Ribeiro Nóbrega<sup>1,2†</sup>, Anderson Moura Bernardes<sup>1†</sup>,  
Rodrigo Mariano Ribeiro<sup>1</sup>, Sophia Costa Vasconcelos<sup>1</sup>,  
David Augusto Batista Sá Araújo<sup>1</sup>,  
Vitor Carneiro de Vasconcelos Gama<sup>1</sup>, Helena Fussiger<sup>3,4</sup>,  
Carolina de Figueiredo Santos<sup>5,6</sup>, Daniel Aguiar Dias<sup>7</sup>,  
André Luiz Santos Pessoa<sup>6,8</sup>,  
Wladimir Bocca Vieira de Rezende Pinto<sup>9</sup>,  
Jonas Alex Morales Saute<sup>4,10,11</sup>, Paulo Victor Sgobbi de Souza<sup>9\*</sup>  
and Pedro Braga-Neto<sup>1,8</sup>

<sup>1</sup>Division of Neurology, Department of Clinical Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil, <sup>2</sup>Neurogenetics Unit, Department of Neurology, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil, <sup>3</sup>School of Medicine, Universidade Federação de Estabelecimentos de Ensino Superior em Novo Hamburgo, Novo Hamburgo, Brazil, <sup>4</sup>Graduate Program in Medicine: Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil, <sup>5</sup>Pediatric Neurology, Universidade de Fortaleza, Fortaleza, Brazil, <sup>6</sup>Hospital Infantil Albert Sabin, Fortaleza, Brazil, <sup>7</sup>Division of Radiology, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil, <sup>8</sup>Center of Health Science, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, Brazil, <sup>9</sup>Neurometabolic Unit, Division of Neuromuscular Diseases, Department of Neurology and Neurosurgery, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil, <sup>10</sup>Medical Genetics Service and Neurology Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil, <sup>11</sup>Department of Internal Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Cerebrotendinous Xanthomatosis represents a rare and underdiagnosed inherited neurometabolic disorder due to homozygous or compound heterozygous variants involving the *CYP27A1* gene. This bile acid metabolism disorder represents a key potentially treatable neurogenetic condition due to the wide spectrum of neurological presentations in which it most commonly occurs. Cerebellar ataxia, peripheral neuropathy, spastic paraparesis, epilepsy, parkinsonism, cognitive decline, intellectual disability, and neuropsychiatric disturbances represent some of the most common neurological signs observed in this condition. Despite representing key features to increase diagnostic index suspicion, multisystemic involvement does not represent an obligatory feature and can also be under evaluated during diagnostic work-up. Chenodeoxycholic acid represents a well-known successful therapy for this inherited metabolic disease, however its unavailability in several contexts, high costs and common use in patients at late stages of disease course limit more favorable neurological outcomes for most individuals. This review article aims to discuss and highlight the most recent and updated knowledge regarding clinical, pathophysiological, neuroimaging, genetic and therapeutic aspects related to Cerebrotendinous Xanthomatosis.

## KEYWORDS

Cerebrotendinous Xanthomatosis, lipid storage disease, *CYP27A1*, chenodeoxycholic acid, inherited metabolic disorders, inborn errors of metabolism

## 1. Introduction

Cerebrotendinous Xanthomatosis (CTX) or Cerebral Cholesterinosis (MIM #213700) is a rare autosomal recessive inherited metabolic lipid-storage disorder related to bile acid biosynthesis pathways (1). CTX is caused by bi-allelic pathogenic variants in *CYP27A1* (2q35), which codes sterol 27-hydroxylase, a mitochondrial enzyme of cytochrome P450 oxidase system. Reduction of the activity of this enzyme leads to increased formation and storage of abnormal lipid content in several tissues, especially tendons, lenses and peripheral, and central nervous system (2).

Several hundreds of cases have been reported since the first description in 1937 by Van Bogaert (3). Current data suggest that the disease appears to be substantially underdiagnosed: the incidence in the United States is between 1:72,000 and 1:150,000, and the disease frequency among Sephardim Jews of Morocco has been estimated to be 6 per 70,000 (4, 5). More than 400 individuals with CTX have been reported worldwide (6), with larger groups of affected individuals being reported in the medical literature from Italy, the Netherlands, Germany, Japan, China, Turkey, Israel, and Spain. CTX incidence ranging from 1:134.970 to 1:461.358 in Europeans, 1:263.222 to 1:468.624 in Africans, 1:71,677 to 1:148,914 in Americans, 1:64,267 to 1:64,712 in East Asians and 1:36,072 to 1:75,601 in South Asians (7).

The aim of the present article is to present current evidence on the main clinical, biochemical, radiologic and treatment aspects of CTX.

## 2. Pathophysiology of CTX

CTX is caused by pathogenic variants in *CYP27A1*, which leads to of deficiency in sterol 27-hydroxylase, a mitochondrial enzyme with a key role in cholesterol metabolism and bile acid synthesis pathways. Multiple variants associated with CTX have been identified, including missense, insertion/deletions, splice-site and nonsense variants, and there is no known clear genotype-phenotype correlation (1, 7).

Bile acid synthesis occurs in two main metabolic pathways. The classical pathway initiates with 7 $\alpha$ -hydroxylation of cholesterol, in which the enzyme cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase acts. The alternative pathway's first step is 27-hydroxylation of cholesterol, catalyzed by sterol 27-hydroxylase, leading to oxidation of side chains of different sterol intermediates (8). In CTX, the impaired activity of *CYP27A1* compromises the formation of chenodeoxycholic acid (CDCA) and cholic acid, to a lesser extent. The loss of the negative feedback effect of CDCA on cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase results in increased levels of 7 $\alpha$ -hydroxy-4-cholesten-3-one and its metabolites in the classical pathway (Figure 1). Elevated serum levels of cholesterol and urine bile acids as glucuronides are

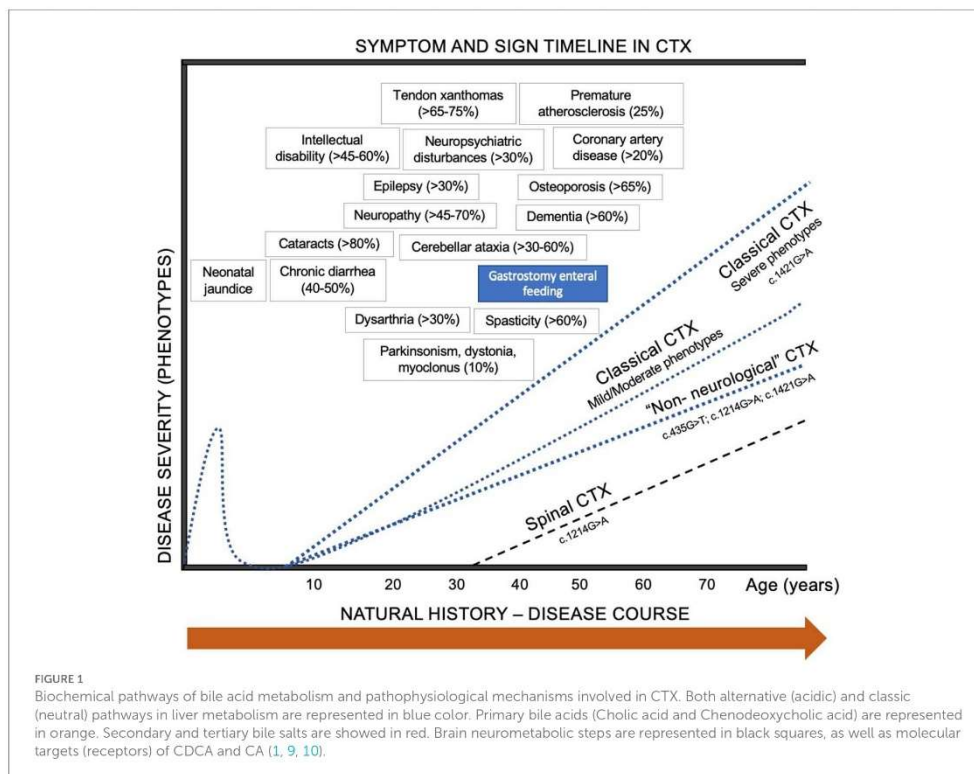
found (11). The increased cholesterol metabolites adhere to tissues. Furthermore, there are raised levels of other abnormal pathological intermediates, such as cholestanol. Their accumulation mainly in the brain, eye lenses and tendons cause progressive neurologic dysfunction, cataract and xanthomas, respectively, which are some of the classic clinical manifestations of the disease. However, there is a wide number of phenotypes with diverse systemic and neuropsychiatric symptoms (12).

Accumulation of cholestanol in the brain is still not fully understood, since it does not efficiently cross the blood-brain barrier (BBB) (7, 12). Impairment or increased permeability of the BBB has been suggested, possibility endorsed by the high levels of cholestanol and apolipoprotein B found in the cerebrospinal fluid (CSF) in patients with CTX. This change of the BBB may be an effect of circulating bile alcohol glucuronides (1). Nevertheless, some studies have shown an intact BBB in CTX patients, indicating that the increased cholestanol may result from insufficient removal or from synthesis of cholestanol in the brain from cholesterol or another precursor. Furthermore, the bile acid precursor 7 $\alpha$ -hydroxy-4-cholesten-3-one crosses the BBB and can be converted to cholestanol by neurons, astrocytes, microglia, and human monocyte-derived macrophages (1, 7) (Figure 1).

The lesions in CTX present significant deposits of cholesterol as well as cholestanol, although serum cholesterol levels are usually normal. However, elevated serum levels of lathosterol and phytosterol are found, indicating increased *de novo* synthesis and incremented intestinal absorption of cholesterol, respectively (11). Also, regarding the metabolism of cholesterol, patients with CTX develop early atherosclerosis and xanthomas, which might be related to diminished transport of peripheral cholesterol to the liver, since the levels of 27-hydroxycholesterol, the product of the 27-hydroxylase activity that passes more efficiently the cell membranes, are significantly reduced (1, 13). Increased cytoplasmic N $\epsilon$ -carboxymethyl-lysine related to oxidative stress dysfunction has been also evidence in foamy histiocytes from the dentate nucleus (14).

## 3. Clinical overview and diagnosis of CTX

The diagnosis of CTX is mainly based on clinical, neuroradiological, genetic, and biochemical findings. The clinical presentation of the disease is highly heterogeneous, which can lead to significant diagnosis delay. In young people, CTX-related findings are primarily bilateral juvenile cataracts (82%), chronic diarrhea (31%), and intellectual disability (48–74%) (1, 15). In adults, these factors are added to the appearance of tendon xanthomas (76%), as well as psychiatric disturbances (11.4%) and neurological disorders, such as peripheral neuropathy (45%), cerebellar

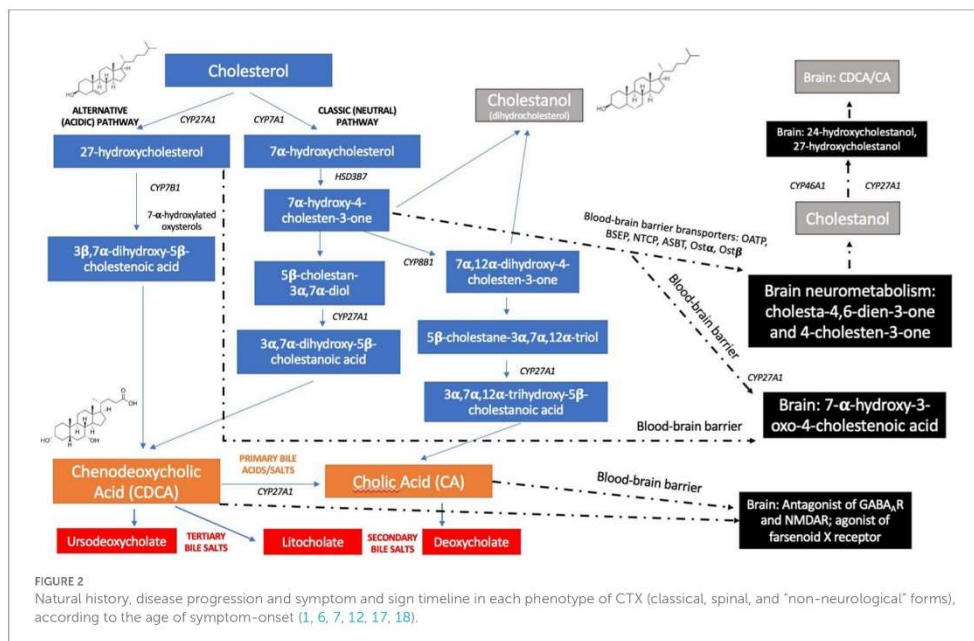


ataxia (36–83%), movement disorders (parkinsonism, dystonia, myoclonus, postural tremor), cognitive decline (87%), and spastic paraparesis and other pyramidal signs (64–92%) (1, 6, 15, 16) (Figure 2).

In childhood, the earliest manifestations may be infantile diarrhea and neonatal cholestatic jaundice. Typically, jaundice is self-limited and transient, without severe complications, and associated with elevated conjugated hyperbilirubinemia, liver transaminases and alkaline phosphatase. Gamma glutamyl transferase serum levels are generally normal or slightly elevated. The marked reduction of CDCA content does not stimulate the activation and expression of farnesoid X receptor, leading to reduced bile salt exportation and transportation in bile canaliculi (1, 19). There are, however, rare descriptions of severe neonatal cholestasis in patients with CTX, leading to very early lethal progression or evolving with the need of liver transplantation (19). Chronic unexplained infancy-onset diarrhea is the most common gastrointestinal scenario (76% of patients) and occurs due to the presence of bile alcohol in the intraluminal region and relative absence of CDCA. Steatorrhea, cholestanol, cholesterol and fatty acids

are absent in the stool content, as well as malabsorption and failure to thrive are not usually observed (1). CDCA represents a highly effective therapy for symptomatic diarrhea remission. Bilateral juvenile cataract is also a common finding, being described in 85% of patients (20). During juvenile and adulthood periods, optic neuropathy and premature retinal vessel atherosclerosis may represent additional neuro-ophthalmological complications (1). Neurological signs and tendinous xanthomas often develop after cataracts appear. Xanthomas may be present in 71% of patients with CTX, appearing in the 1st to 3rd decade of life, being more common in late adolescence and early adulthood. They are represented by large amounts of foamy macrophages full filled with complex lipid crystal cleft structures (1, 7, 12). They appear more frequently in the Achilles tendon but can also be identified in the tibial tuberosity, triceps, and fingers tendons (Figure 3). Tendon involvement in inherited metabolic disorders is not limited to xanthomata in CTX and may also occur in familial hypercholesterolemia type 3 (PCSK9), sitosterolemia (ABCG8), ataxia with vitamin E deficiency (TTPA), hyperlipoproteinemia type III (APOE), primary hypoalphalipoproteinemia type 2





(*APOA1*), Alagille syndrome (*JAG1*), and rarely in congenital hypophosphatasia, ochronosis and galactosemia (21). Other typical examination findings in familial hypercholesterolemia, such as corneal arcus and eyelid xanthelasmata, are not observed in CTX.

Neurological dysfunction is almost always present, with onset usually in late adolescence or early adulthood (12) (Figure 2). Psychiatric symptoms (behavioral disorders, depression, hallucinations, agitation), dementia, and intellectual disability can be present (15). Intellectual disability is commonly one of the most common neurological complications in CTX starting during the first decade of life (12). Pyramidal (spasticity and hyperreflexia) and cerebellar signs (progressive ataxia and dysarthria) are frequent. Although less common, movement disorders, such as parkinsonism, dystonia, myoclonus, and tremor have been reported. Dystonia is mostly multifocal, with reports of blepharospasm, oromandibular, cervical, and limb dystonia (22). Both positive and negative myoclonus have been reported as one of the earlier movement disorders features of CTX, mainly involving upper extremities, which can have a polyminimyoclonus pattern, resembling intention, or action tremor (23). Palatal myoclonus with pharyngeal, laryngeal, and lingual involvement may also be present (22). Seizures, peripheral neuropathy (that may be axonal, demyelinating or mixed), motor, or sensorimotor (24, 25)

and *pes cavus* are also possible features (Figure 3). Later, with advancing age, other frequent findings can be observed, such as premature atherosclerosis, osteoporosis, and cardiovascular disease, which include ischemic heart disease, mitral valve insufficiency, abdominal aortic aneurysm, coronary artery dissection, and thickening of the interatrial septum due to lipomatous hypertrophy (1). There are also descriptions of cardiac autonomic dysfunction, ventricular tachycardia, and atrial fibrillation in the disease (7, 26). Osteoporosis represents a challenging chronic complication of CTX and commonly leads to important morbidity, especially in lately diagnosed patients and generally with poor response to CDCA therapy (1, 2, 6, 7). Childhood and juvenile-onset osteoporosis may be also a possible early complication of CTX and probably underdiagnosed during the first decades of life (1, 6).

Despite ataxia is usually considered the main gait disturbance presented by patients with CTX, pyramidal findings are more frequent than cerebellar signs (15) and cases of spinal xanthomatosis, characterized sometimes as pure forms of spastic paraparesis, have been reported in the literature (27–29). A recent literature review on spinal xanthomatosis, reviewed 34 cases, reporting a mean age of onset of the neurological symptoms of 24 years, with most cases presenting with complex hereditary spastic paraplegia (HSP) phenotype, presenting dementia, ataxia, polyneuropathy,



seizures, and psychiatric disease as the complicating feature. Interestingly, 23.5% reported patients had spastic paraplegia as the sole neurological phenotype and only 31% of patients with spinal xanthomatosis presented xanthomas. On the other hand, cataracts and chronic diarrhea were frequent features being present in 78 and 65% of cases, respectively (30). Since the report by Burguez et al. (29) the center of one of the authors of the present manuscript (Saute JA) has been screening *CYP27A1* in the investigation of patients with HSP suspicion. Among 115 screened families, CTX was diagnosed in six of them, representing 5% of this cohort in southern Brazil (Saute JA personal communication), confirming that HSP phenotype should lead to CTX suspicion with biochemical or genetic screening for the disease.

The presence of two of four clinical hallmarks (premature cataracts, diarrhea, progressive neurologic signs, tendon xanthomas) should trigger comprehensive biochemical testing for CTX (31). Ophthalmologists may notice unexplained bilateral cataracts, which are a common symptom, especially in children and teenagers (32). Given that these are among of the early indications and symptoms, the association of juvenile cataracts and chronic diarrhea is particularly significant (33–35). Additionally, children and adolescents with psychiatric disorders including autism spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), irritability, aggressive outbursts, or oppositional-defiant disorder should undergo further testing, especially in the context of consanguinity or in the presence of cataracts or chronic diarrhea (36).

In clinical practice, the Mignarri index of suspicion can be used to calculate the CTX prediction score and guide the best diagnostic approach for each individual. This index assigns different scores to certain groups of findings (Table 1): (i) family history, (ii) systemic signs, and (iii) neurological involvement (37). The highest indicator score (100) is attributable to “very

strong indicator” (A), including positive family history of a sibling with CTX (A1), and/or presence of tendon xanthomas (A2). “Strong indicator” (B) with an individual score of 50 is given to the presence of consanguineous parents (B1), and/or juvenile-onset cataracts (B2), childhood-onset chronic diarrhea (B3), prolonged unexplained neonatal jaundice (B4), and/or ataxia or spastic paraparesis (B5), dentate nuclei signal changes at brain MRI (B6), and/or intellectual disability or psychiatric disturbances (B7). “Moderate indicator” (C) is attributable to individual score of 25 and given to early osteoporosis (C1), and/or epilepsy (C2), parkinsonism (C3), and polyneuropathy (C4) (7, 37, 38). Plasma cholestanol level assessment is indicated in patients with Mignarri scores  $\geq 100$ . With previous high levels of plasma cholestanol or a Mignarri score  $\geq 200$  (including at least 1 “very strong indicator” or 4 “strong indicator”), there is a formal indication for genetic analysis of *CYP27A1* gene (2, 37, 39, 40). The clinical use of the Mignarri score should not limit the early investigation of patients with clinical features highly suggestive of CTX diagnosis (i.e., juvenile cataracts, childhood-onset chronic diarrhea), even in the absence of score values higher than 100 or 200 points or other clinical signs.

As for the biochemical characteristics that provide subsidies to aid in the diagnosis, high serum concentrations of cholestanol are the main diagnostic marker of CTX (7). Elevation of other cholesterol precursors, such as 7-dehydrocholesterol and 8-dehydrocholesterol, is also commonly observed in plasma testing in CTX (41). High levels of bile alcohols, such as glucuronides, can be found in bile, plasma, and urine and are biomarkers for CTX. In tissues, cholesterol tends to be increased, while in plasma its concentration is normal or reduced. Other bile acid precursors in plasma and bile (such as lathosterol, lanosterol) are increased. Classical CTX form usually leads to significantly higher plasma levels of cholestanol than atypical forms and spinal CTX. Plasma levels

TABLE 1 Mignarri suspicion index for CTX [adapted and modified from (37)].

	Very strong criteria (A)	Strong criteria (B)	Moderate criteria (C)
Family history	Sibling with CTX	Consanguineous parents	-
Multisystemic involvement	Tendon xantomas	Juvenile cataract; childhood-onset chronic diarrhea; prolonged neonatal jaundice	Early osteoporosis
Neurological involvement	-	Cerebellar ataxia and/or spastic paraparesis; dentate nucleus signal change in neuroimaging; intellectual disability and/or neuropsychiatric involvement	Epilepsy; Parkinsonism; polyneuropathy

Score for each group of criteria: very strong criteria = 100/strong criteria = 50/moderate criteria = 25.

Obs. 1: Suspicion index scores of 200 or higher with at least one (A) criteria or four (B) criteria indicate the need of assessment of the *CYP27A1* gene analysis or, if unavailable, plasma cholestanol level evaluation.

Obs. 2: As diagnostic resources are limited in most centers, cases with suspicion index scores of 100 or higher should be evaluated initially with the assessment of plasma cholestanol levels. High plasma cholestanol levels indicate the need of further genetic analysis for CTX, as well as cases with normal plasma cholestanol levels but with a positive family history of a sibling with CTX also indicate the need of genetic testing.

Obs. 3: The Mignarri suspicion index can be used for patients with clinical suspicion at any age of symptom-onset, despite being more indicated for juvenile and adult patients.

of cholestanol and abnormal intermediates of bile acid synthesis may be elevated also in chronic cholestatic biliary tract diseases, such as Primary biliary cirrhosis and Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis type 3 (*ABC B4*), and in inherited metabolic disorders, such as Niemann-Pick disease type C, sitosterolemia, familial hypercholesterolemia, and peroxisomal biogenesis disorders (1, 6, 42, 43). Drugs which promote abnormal activity of bile acid metabolism, such as intravenous propofol during total anesthesia, may lead to similar metabolic profiles to primary bile acid synthesis disorders (44). There is also important variation in plasma cholestanol levels in different ethnic and age groups, mainly comparing neonatal, childhood and adult (45). Chronic steroid use may reduce plasma cholestanol levels, leading to potential false-negative results and normal values (46), while hypothyroidism may lead to increased levels (1). In CSF analysis, it is possible to find high levels of cholestanol, cholesterol, fragments of apolipoprotein B, apolipoprotein-A1, and albumin (1, 7, 11). Liver biopsy may demonstrate the presence of electron-dense deposits dispersed in the cytoplasm and crystal formation (1, 6, 39), although they are not routinely indicated. The quantification of the bile acid precursor 7 $\alpha$ -hydroxy-4-cholesten-3-one is being proposed as a rapid and potentially alternative diagnostic test for CTX (7, 12), as well as an optimal therapeutic biomarker during clinical follow-up (47).

Sequencing of *CYP27A1* should be performed in all patients with a suspected diagnosis of CTX. Some authors have suggested genetic testing in patients with high cholestanol levels or with very high clinical suspicion (34), but nowadays the accessibility of genetic testing is greater than dosing cholestanol for most centers. Bi-allelic pathogenic variants combined with typical clinical findings are diagnostic of CTX, but variants of unknown significance should always be confirmed with plasma cholestanol analysis (6). As genetic testing methods became more accessible and available for investigation in most centers specialized in Rare Diseases, organizing knowledge about potential clinic-genetic correlations in CTX has become a major challenge

in clinical practice (Table 2). The development of specific diagnostic criteria for CTX became an essential measure for diagnostic purposes and future clinical trials (Table 3).

Regarding differential diagnoses, sitosterolemia, familial hypercholesterolemia (both of which can also manifest with tendon xanthomas), Smith-Lemli-Opitz syndrome (characterized by elevated 7-dehydrocholesterol, which may also be present in some CTX patients), other inborn errors of bile acid metabolism (such as HSP type 5A), and non-specific liver disease are among the disorders with features similar to CTX (40, 50–52). Progressive neurologic symptoms, as well as cataracts and chronic diarrhea, can distinguish CTX from these disorders (34, 50). Congenital diarrhea and Alagille syndrome are important differential diagnoses in childhood onset, as well as other causes of neonatal jaundice. In adult patients, differential diagnosis is made with other causes of progressive neurologic disease, such as HSP, hereditary cerebellar ataxias, multiple sclerosis, leukodystrophies, mitochondrial disease, histiocytosis, and other causes of acquired ataxia, and in these cases tendon xanthomas and cataracts are among the most important clues for CTX (53).

The considerable diagnostic delay before the correct diagnosis and proper treatment might be prevented if CTX was included in national newborn screening programs. Newborn screening with dried blood spots is considered by several groups a key step for early diagnosis and treatment (54). However, inclusion in newborn screening programs should be done cautiously and initially in a research context due to the likelihood of detecting mild variants that may remain asymptomatic for a longer period without treatment (6). There is not a definite metabolite or battery tier to perform metabolic or genetic neonatal screening for CTX. However, the most characteristic biomarker in CTX positive newborns after screening was 5- $\beta$ -cholestane-3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ ,25-tetrol,3-O- $\beta$ -D-glucuronide (GlcA-tetrol) (54, 55), and both GlcA-tetrol and the ratio of GlcA-tetrol to tauro-chenodeoxycholic acid

TABLE 2 Variants described in *CYP27A1* gene and the main clinical and genetic correlations associated with CTX (1, 2, 4–7, 9, 17, 18, 20, 29, 48).

I. Variants associated with specific CTX phenotypes or features (1)		
c.1214G>A (p.Arg405Gln)	Spinal CTX	
c.435G>T (p.Gly145Gly), c.1214G>A (p.Arg405Gln), c.1421G>A (p.Arg474Gln)	"Non-neurological" CTX: phenotype associated with marked multisystemic involvement and no clinical or neuroimaging evidence of neurological compromise.	
c.1421G>A (p.Arg474Gln)	Classical CTX	
c.646G>C (p.Ala216Pro)	Isolated neurological involvement (including adult-onset forms)	
c.1183C>T (p.Arg395Cys)	Acute neuropsychiatric disturbances and psychosis after CDCA discontinuation	
II. Heterozygous carriers, polymorphisms, and disease risk associated with <i>CYP27A1</i> (49)		
Increased susceptibility to cardiovascular disorders, gallstones, and sporadic amyotrophic lateral sclerosis (rs4674345)		
Some common polymorphisms in <i>CYP27A1</i> gene (rs4674345, rs4674338) are associated with premature aging, type 2 diabetes mellitus risk in obese population and higher cardiovascular risk.		
There are currently no other allelic disorders associated with <i>CYP27A1</i> pathogenic variants.		
III. Population, founder effects and most prevalent variants (1)		
Higher prevalence of CTX	Japanese; Italian (Sardinia); Sephardic Jewish from Moroccan origin; Druze ethnoreligious group in Israel	
Netherlands	c.1016C>T, c.1183C>T, c.1263+1G>A	
Italy	c.646G>C, c.1183C>T, c.1184+1G>A, c.1263+1G>A, deletion of 1.9 kb (including exons 7–9)	
Japan	c.1214G>A, c.1421G>A, c.1420C>T, c.435G>T	
Spain	Northwestern (c.1183C>T) and Southern (c.1213C>T)	
IV. Specific features associated with the main observed variants in <i>CYP27A1</i> gene (1)		
No definite genotype-phenotype correlations have been established (1).		
c.1571T>G (p.Leu524Arg)	–	VUS (PP3, PM2); missense; homozygous; Turkey; high plasma cholestanol levels; late-onset spinal CTX. AF: absent in gnomAD aggregated.
c.1435C>T (p.Arg479Cys)	VCV000004254.17, rs72551322	Pathogenic (PP5, PM2, PM5, PM1, PP3); missense; compound heterozygous or homozygous; recurrent in Sardinia (Italy) and France; commonly childhood-onset, no diarrhea, no xanthomata; late-onset dementia and spastic paraparesis; may have normal plasma cholestanol levels. AF: 0.0043% (gnomAD aggregated).
c.1435C>G (p.Arg479Gly)	VCV000004267.7, rs72551322	Pathogenic (PP5, PM2, PM5, PM1, PP3); missense; compound heterozygous; Global (France, USA, Brazil). AF: 0.0014% (gnomAD aggregated).
c.1421G>A (p.Arg474Gln)	VCV000004258.12, rs121908097	Pathogenic (PP5, PM2, PM5, PM1, PP3); missense, abnormal RNA splicing site change; compound heterozygous or homozygous; Brazil, Japan, USA, Netherlands; high plasma cholestanol levels. AF: 0.0016% (gnomAD aggregated).
c.1420C>T (p.Arg474Trp)	VCV000004259.14, rs121908098	Pathogenic (PP5, PM2, PM5, PM1, PP3); missense; compound heterozygous; Japan, Germany, USA, South Korea, Netherlands, Slovenia, China (Han population); high plasma cholestanol levels; late-onset pure spinal CTX, rapidly progressive. AF: 0.0024% (gnomAD aggregated).
c.1342_1343insCACC (p.Arg448fs*)	–	Pathogenic (PVS1, PM2, PP5); frameshift variant; compound heterozygous; Japan; late-onset disease, isolated bilateral Achilles tendon xanthoma, no neurological involvement (isolated neuroimaging features). AF: absent in gnomAD aggregated.
c.1263+1G>A (splice donor)	VCV000004262.14, rs397515355	Pathogenic (PVS1, PM2, PP5); canonical splice site variant, splice donor variant; compound heterozygous; China (Han population), France, USA, Japan; latent hotspot; systemic involvement not obligatory. AF: 0.0028% (gnomAD aggregated).
c.1214G>A (p.Arg405Gln)	VCV000004260.17, rs121908099	Pathogenic (PP5, PP3, PM2, PM5); missense; homozygous or compound heterozygous; South Korea, USA, Japan, France, China (Han population); AF: 0.004% (gnomAD aggregated).
c.1209C>G (p.Asn403Lys)	VCV000065837.2, rs587778781	VUS (PM2); missense; compound heterozygous; childhood-onset; no cataracts, no diarrhea, no xanthomata; AF: absent in gnomAD aggregated.
c.1198G>T (p.Val400Phe)	–	VUS (PM2, PP3); compound heterozygous; adult-onset; high plasma cholestanol levels; no significant systemic involvement (no cataracts, no diarrhea, no xanthomata). AF: absent in gnomAD aggregated.
c.1184+1G>A (splice donor)	VCV000065833.32, rs587778777	Pathogenic (PVS1, PM2, PP5); splice site mutation; compound heterozygous or homozygous; Iran, France; high plasma cholestanol levels; higher rates of non-syndromic intellectual disability; systemic involvement not obligatory. AF: 0.0163% (gnomAD aggregated).

(Continued)

TABLE 2 (Continued)

c.1183C>T (p.Arg395Cys)	VCV000004255.3, rs121908096	Pathogenic (PP5, PM2, PM5, PM1, PP3); missense, abnormal pre-mRNA splicing; homozygous or compound heterozygous; more prevalent in Caucasian population, France, Germany, Netherlands, USA, Chile, Japan; high plasma cholestanol levels; childhood or adult-onset. AF: 0.0283% (gnomAD aggregated).
c.1176_1177del (p.Glu392fs*)	-	Likely pathogenic (PVS1, PM2); compound heterozygous; Japan; high plasma cholestanol levels. AF: absent in gnomAD aggregated.
c.1169delT (p.Lys391fs*)	-	Likely pathogenic (PVS1, PM2); frameshift; homozygous; no cataracts; typical neuroimaging and neurological involvement. AF: absent in gnomAD aggregated.
c.1017G>C (p.Thr339Thr)	VCV0000284271.10, rs200553205	VUS (PP3, PM2, PP5); compound heterozygous; France; normal plasma cholestanol levels; pure neurological phenotype (late-onset dementia and spastic paraparesis, or childhood-onset disease); no diarrhea, no xanthomata. AF: absent in gnomAD aggregated.
c.1016C>T (p.Thr339Met)	VCV000004266.33, rs121908102	Pathogenic (PP5, PP3, PM2, PM5); missense; compound heterozygous; USA, Brazil, Germany, South Korea, Netherlands, China (Han population); high plasma cholestanol levels. AF: 0.0086% (gnomAD aggregated).
c.944_948delTGGCC (p.Leu315Glnfs*15)	VCV000004265.7, rs397515356	Pathogenic (PVS1, PM2, PP5); frameshift variant, premature translational stop signal; compound heterozygous; USA. AF: 0.002% (gnomAD aggregated).
c.850_854delinsCTC (p.Lys284fs)	-	Likely pathogenic (PVS1, PM2); homozygous; Italy; typical neurological disturbances without tendon xanthomata. AF: absent in gnomAD aggregated.
c.845-1G>A (acceptor site)	VCV000004256.12, rs397515353	Pathogenic (PVS1, PM2, PP5); canonical acceptor splice site, disruption of RNA splicing; homozygous or compound heterozygous. AF: 0.0064% (gnomAD aggregated).
c.844+1G>A (splice donor)	VCV000004257.12, rs397515354	Pathogenic (PP5, PVS1, PM2); splice donor variant, aberrant RNA splicing; homozygous; Moroccan Jews, Germany, Netherlands, USA; spinal CTX, classical CTX. AF: 0.0011% (gnomAD aggregated).
c.784C>T (p.Arg262Cys)	VCV001284558.4, rs778371330	VUS (PM2); missense; compound heterozygous; late-onset spinal CTX, rapidly progressive; Japan, Netherlands, USA. AF: 0.0057% (gnomAD aggregated).
c.646G>C (p.Ala216Pro)	VCV000065885.20, rs201346271	Pathogenic (PP5, PM2, PP3); missense; compound heterozygous or homozygous; rare isolated neurological involvement. AF: 0.0032% (gnomAD aggregated).
c.526del (p.Asp176fs)	VCV000334367.12, rs765512351, rs886055630	Pathogenic (PVS1, PM2, PP5); frameshift variant, premature translational stop signal; homozygous; India (Eastern, Southern), Suriname, Netherlands, USA. AF: 0.0032% (gnomAD aggregated).
c.435G>T (p.Gly145Gly)	RCV000056114.6, rs58778796	Likely pathogenic (PP5, PM2); synonymous variant, alternative pre-mRNA splicing; compound heterozygous USA, South Korea. AF: 0.0024% (gnomAD aggregated).
c.410G>A (p.Arg137Gln)	RCV000056176.9, rs58778818	Pathogenic (PP5, PM2, PM5, PP3, PM1); missense; homozygous cases with increased plasma cholestanol levels; compound heterozygous cases with mild CTX phenotype, spinal CTX and mild lab changes (including normal plasma cholestanol levels). AF: 0.0039% (gnomAD aggregated).

AF, allele frequency; VUS, variant of uncertain significance.

Obs. 1: AF presented in this table according to gnomAD v2.1.1 (*CYP27A1*: ID ENSG00000135929.4). Currently, 118 ClinVar variants in *CYP27A1* gene are classified as pathogenic or likely pathogenic (and only 48 of them are included in gnomAD, up to 30th October, 2022).

Obs. 2: All variants presented in this table consider NM\_000784.4 (*CYP27A1*) as the reference primary transcript.

Obs. 3: There are no established correlations involving specific variants and different levels of biomarkers in primary newborn screening (50).

Obs. 4: Most typical pathogenic variants involve the adrenodoxin-binding (exon 6) and heme-binding (exons 8 and 9) domains of *CYP27A1*.

Obs. 5: Other rare variants found in single descriptions are not summarized in this table (eg. c.255+1G>T, c.256-1G>T, c.379C>T, c.1561dupA, c.1537C>T, c.1264A>G, c.435-12G>T, c.434G>A, c.850A>T).

Obs. 6: Pathogenicity classification of each variant presented in the table takes into consideration the 28 criteria of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) Standards and Guidelines, 2015.

from dried blood spots represent the most accurate diagnostic biomarkers for newborn screening (6, 55, 56).

## 4. Neuroimaging findings

The typical neuroimaging finding of CTX is T2-weighted (T2W) hyperintensity in the dentate nucleus, with cerebellar hypointensity occasionally being seen in the late stage as a result of hemosiderin depositions and microhemorrhages following cerebellar vacuolation (57).

A review article of 38 patients has shown brain MRI abnormalities in 84% of patients, with supra and infratentorial cortical atrophy, subcortical and periventricular white matter abnormalities, brainstem lesions, cerebellar atrophy and other cerebellar parenchymal abnormalities involving the dentate nuclei and the surrounding white matter as the main findings (9). T2W and FLAIR brain MRI may show symmetric hyperintense lesions in the periventricular white matter, posterior limbs of internal capsules, globus pallidum, cerebral peduncles extending into the substantia nigra, anterior region of the pons, inferior olive, or in the cerebellar parenchyma, involving the dentate nuclei and the surrounding white matter,

TABLE 3 Diagnostic criteria and categories for CTX, based on Sekijima's (17) and modified from Stelten's criteria (6).

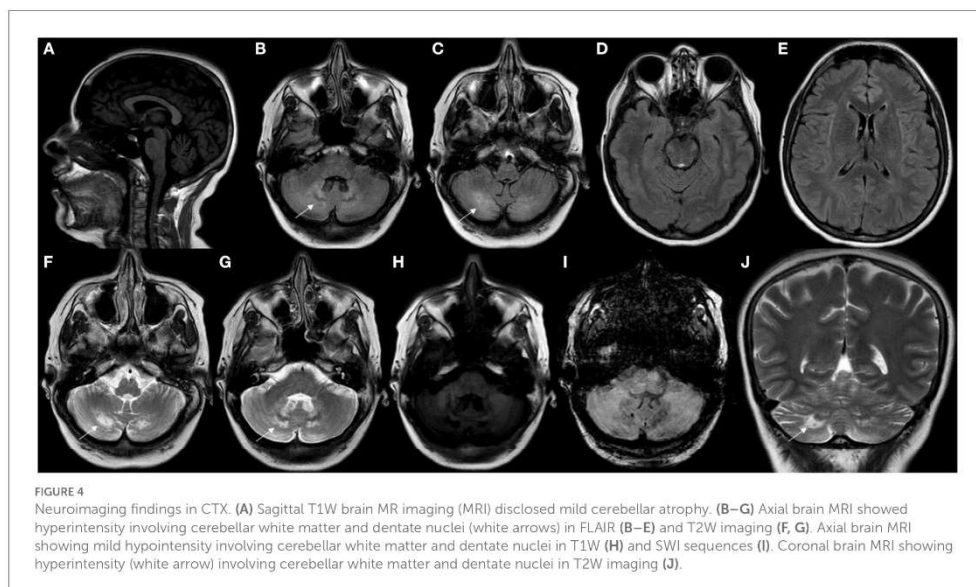
Diagnostic category:
(i) Definite CTX: One or more symptoms or signs in criteria (A) + <u>criteria B ± C ± D</u>
(ii) Probable CTX: One or more symptoms or signs in criteria (A) + <u>criteria B ± D</u>
(iii) Possible CTX: One or more symptoms or signs in criteria (A) + <u>criteria B</u>
Criteria (A): Signs and symptoms (seven different classes): juvenile or adult-onset tendon xanthoma; intellectual disability or progressive neurological or neuropsychiatric involvement (e.g., cognitive decline, spastic paraparesis, cerebellar ataxia, polyneuropathy, seizures, parkinsonism, dystonia); childhood or juvenile-onset cataracts; juvenile coronary artery disease; chronic unexplained childhood-onset diarrhea; juvenile osteoporosis; prolonged neonatal cholestasis.
Criteria (B): Biochemical studies: raised levels of plasma/serum cholestanol levels.
Criteria (C): Genetic testing studies: presence of biallelic pathogenic variants in the <i>CYP27A1</i> gene (homozygous or compound heterozygous).
Criteria (D): Exclusion of other potential differential diagnosis: especially for abnormal plasma cholestanol levels and atypical profile of bile alcohols (e.g., sitosterolemia, hypothyroidism, obstructive biliary tract disease, familial hypercholesterolemia)

Obs. 1: Despite the existence of criteria B, as discussed in other topic of this review manuscript, there are several cases of genetically-proven CTX with normal plasma cholestanol levels during assessment.

Obs. 2: Presentations with pure behavioral involvement or affective/mood disorders are generally not included as a single positive neurological sign in criteria A.

Obs. 3: The absence of signal changes involving the dentate nuclei and cerebellar and deep and periventricular white matter on brain MRI studies does not rule out the diagnosis of CTX, as well as normal spine MRI studies do not exclude the diagnosis of spinal CTX.

Obs. 4: Identification of biallelic pathogenic variants may be performed by single-gene sequencing analysis, by next-generation sequencing-based multigene panels, by large-scale sequencing techniques (whole-exome or genome sequencing) or rarely by deletion/duplication analysis by MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) or quantitative PCR techniques.

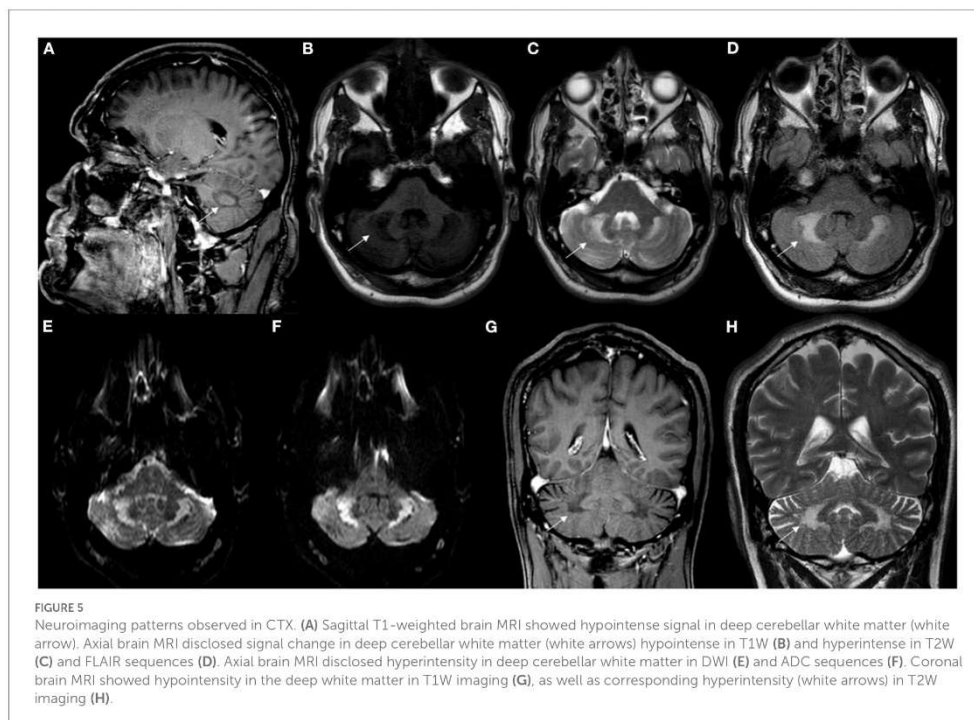


which were hypointense on T1W and diffusion-weighted images (DWI) (7, 40) (Figures 4, 5).

The dentate nuclei may present with hypointensities on T2W/FLAIR and susceptibility-weighted (SW) images over time. T2W/FLAIR signal abnormalities in the dentate nuclei were the most common findings in patients with CTX (30). The reasons for preferential involvement of the dentate

nucleus remain unclear (12, 30). A significant clinical-imaging correlation was only found between the extent of dentate hyperintense lesions and disability expressed by the modified Rankin Scale (30).

The distribution of lesions along corticospinal tracts or in the cerebellum were consistent with the clinical presentation of pyramidal or cerebellar signs, whereas abnormalities of the



substantia nigra may be associated with Parkinsonian features (30, 40).

Spinal xanthomatosis may present with non-enhancing long T2W hyperintense lesions predominantly involving the central and posterior cord (Figure 6). One study has found it to have a relatively mild clinical course, compared with the classic form of the disease (30). This case series with 33 patients reported that patients usually presented pyramidal signs and 48% had dorsal column signs. One of the patients presented with late-diagnosed CTX and after treatment discontinuation had psychiatric symptoms and marked spinal xanthomatosis (rare), which manifested as spastic paraparesis in the absence of xanthomas. Spinal MRI revealed new linear hyperintensities of the corticospinal and gracile tracts (30, 57).

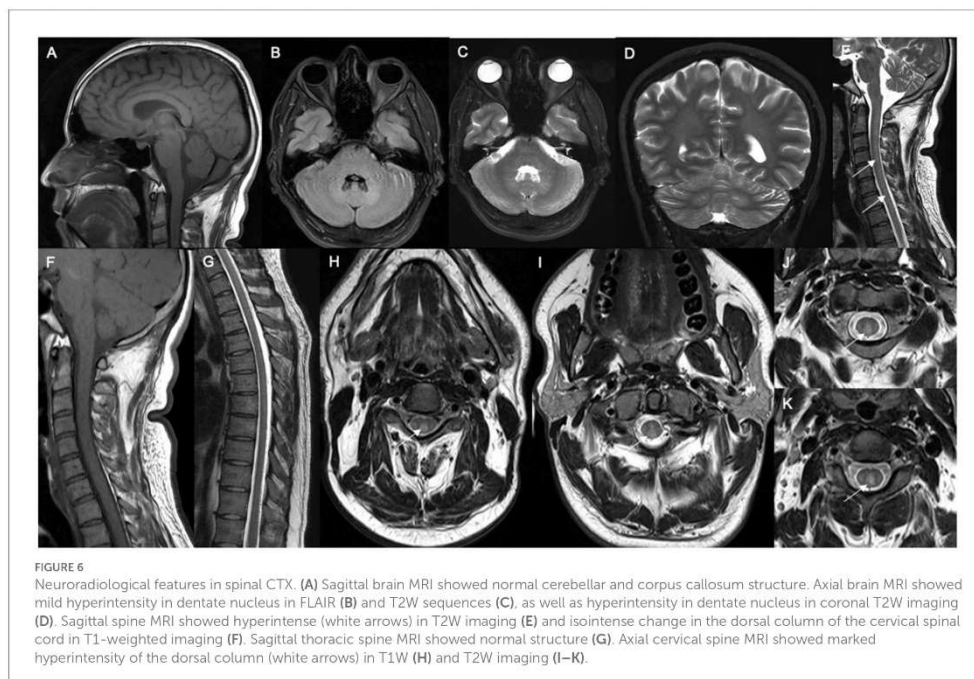
Neuroimaging findings, despite being highly variable among patients, generally disclose features which are rarely reversible in multi-imaging modalities after treatment with CDCA, even in individuals with early diagnosis of CTX (13). There is not, however, a direct correlation between the severity of neurological compromise and the extension of dentate nuclei and white matter involvement, including patients with severe motor compromise and cognitive decline with unremarkable

neuroimaging studies. Neuroimaging features are quite similar in both adult and childhood-onset cases, despite a more typical pattern being identified in adult patients (1, 13, 57).

In summary, brain MRI shows diffuse cerebellar atrophy; ex-vacuum dilatation of the IV ventricle; symmetric hyperintensity of the dentate nuclei and of the cerebellar white matter with some associated DWI hypointensities in the adjacent zone; a soft hyperintensity on T2W and FLAIR may be noted in the superior cerebellar peduncles and in the pyramidal tracts; initial signs of cerebral atrophy may also present be with enlargement of both the insular and frontal spaces (13).

Additionally, magnetic resonance spectroscopy (MRS) may reveal typical lipid peaks, increased choline, and decreased *N*-acetyl-aspartate peaks in the involved regions, which indicates extensive axonal damage and mitochondrial dysfunction (40). Functional dopaminergic studies showed presynaptic denervation, which is consistent with the mild improvement with levodopa in some patients (58, 59).

Usually tendon xanthomas appear as hypo- to isointense on T1W images and showed low to intermediate signal on T2W images. Bilateral Achilles tendons were most frequently involved. CT scans may show soft tissue enlargement with



areas of low attenuation. This may be related to abnormal lipid deposition (13, 38, 57).

## 5. Clinical management and therapeutic approaches

Generally, neurologic and neuropsychologic evaluations, plasma cholestanol concentration, brain MRI, echocardiography, and total-body bone density should be evaluated annually; more frequent surveillance may be indicated in newly diagnosed patients until biochemical indicators of disease stabilize. Of note, because cholestanol levels may require considerable time to return to a normal range (reduction of 91  $\mu\text{mol/l}$  in an average follow-up of 34 months) after specific treatment initiation, other substrates in the cholestanol pathways, such as intermediate bile alcohols, could be used for short-term follow-up or as surrogate outcomes in clinical trials (7).

In CTX pathophysiology, there is markedly reduced production of bile acids, especially chenodeoxycholic acid (CDCA), and to a lesser extent cholic acid (CA). As CDCA and CA have a negative physiological feedback on 7- $\alpha$ -hydroxylase, the rate-limiting enzyme of bile acids synthetic pathway, in CTX 7- $\alpha$ -hydroxylase activity is highly enhanced (60). This results

in reduced synthesis of CDCA, high production of cholestanol and its subsequent accumulation in different tissues, as well as normal or low levels of cholestanol in plasma and bile alcohols in urine (61). Evidence that cholestanol may be neurotoxic is supported by the finding of cholestanol deposition and apoptosis in neuronal cells, most notably Purkinje cells, in the cerebellum of rats fed a 1% cholestanol diet (62). CDCA also blocks and antagonizes GABA<sub>A</sub> and NMDA receptors (63) (Figure 1).

Given the reduced synthesis of CDCA and high production of cholestanol, as well as the recent evidence that cholestanol may be neurotoxic, CDCA has become the standard of care for CTX patients. It prevents the accumulation of cholestanol by inhibiting bile acid synthesis through a negative feedback pathway (31). This drastically lowers plasma cholestanol concentrations in patients and its accumulation in tissues. While initial studies with CDCA reported clear short-term clinical benefit in most patients with CTX, long-term studies have rather reported stabilization in some patients (61). In 1984, one of the first studies was published that spoke in favor of long-term benefit from CDCA therapy in outcomes such as decreased serum cholestanol, improved neurological examination and electroencephalographic findings (16). Despite this, there have been no specific randomized placebo-controlled clinical trials of CDCA in patients with CTX to this date.



CDCA treatment typically does not significantly reduce tendon xanthomas or improve cataracts, but can stabilize or improve neurologic manifestations, including cognitive deterioration, pyramidal tract signs, and cerebellar deficits (15). Therefore, given the natural course of CTX, the primary aim of treatment is stabilization or improvement of neurological signs and symptoms based on results of retrospective trials (31).

While most CTX patients do well in response to CDCA therapy, others continue to deteriorate neurologically, especially patients diagnosed over the age of 25 years who already have significant neurologic disease (64). When significant neurologic pathology has occurred, the effect of treatment seems to be limited (15). Early diagnosis and treatment in CTX are imperative to prevent potentially irreversible neurological damage and it changes the disease course in a positive way, alleviating both the neurologic and systemic symptoms of CTX. In a study with 43 CTX patients with a follow-up of 8 years, cognitive impairment (74%), premature cataracts (70%), tendon xanthomas (77%), and neurologic disease (81%) were the most frequent conditions, and treatment with CDCA improved symptoms in 57% of patients, despite of 20% continued to deteriorate (64).

In the largest retrospective cohort study of CDCA treatment with 56 patients, all patients diagnosed and treated before the age of 24 had complete resolution of previous neurologic symptoms and no new onset symptoms, while 61% of patients diagnosed and treated after the age of 24 had neurologic deterioration, with parkinsonism as the main treatment resistant feature (6). These findings suggest that CDCA treatment should be instituted as soon as possible, and that early diagnosis is paramount to good outcomes in this disease (65).

The currently recommended dosing for CDCA ranges from 5 to 15 mg/kg per day in children and 750 mg per day, in three divided doses, in adults. There is a formal recommendation of a slowly progressive dosing introduction with 500 mg per day, for 2 weeks, followed by a weekly increase of 250 mg per day, until the recommended dose is reached (6). If serum cholestanol or urine bile alcohols remain elevated after 3 months, CDCA may be raised up to 1,000 mg per day. For children and adolescents, it is recommended an initial dose of 5 mg/kg per day, in three divided doses. Few specific adverse events or safety concerns have been reported for CTX patients treated with CDCA, with most reports indicating no major adverse events. Discontinuation of therapy due to adverse events occurs in <5% of cases (31). Hepatotoxicity is considered the major concern with CDCA, however in most cases with minor serum aminotransferase elevations (66). Hepatotoxicity leads to the need of dosing adjustment (67), despite in most cases minor serum transaminase elevations (up to three times the upper limit of normality) represent a transient phenomenon with complete resolution in up to 6 months after drug discontinuation. Patients with serum aminotransferase levels over three times the upper limit of normality and evolving with recurrence of

such laboratory changes after reintroduction of CDCA may discontinue therapy. CDCA restart is recommended generally at lower initial doses of 5 mg/kg per day and maintained at such dosing with no significant complications (31). If patients evolve with persistent diarrhea or severe gastrointestinal complaints, transient reduction of the recommended dosing is performed until improvement of symptoms, when effective dosage is restarted. CDCA therapy is contraindicated in patients with moderate to severe hepatocyte dysfunction, intrahepatic cholestasis, primary biliary cirrhosis, sclerosing cholangitis, biliary pancreatitis, biliary gastrointestinal fistula, acute cholecystitis or cholangitis, or biliary tract obstruction (31, 64). Patients with absolute contraindication to CDCA use or severe adverse events may potentially benefit from the alternative use of CA (68).

Early reports of combination therapy with low doses of CDCA with HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin suggested that this combination reduced plasma levels of cholestanol and avoided the increase in triglyceride and low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol with CDCA alone; however, the follow-up period was too short to detect relevant clinical changes (69). Other case reports also favored the combination of CDCA with HMG-CoA reductase inhibitors like simvastatin and atorvastatin, with biochemical response and reports of improvements of peripheral neuropathy and cognitive symptoms when statin was added to CDCA (70, 71). LDL-apheresis with CDCA and HMG-CoA reductase inhibitor is another possible approach, despite the consistent reduction of cholestanol to normal or even subnormal levels, a definite improvement of clinical symptoms was not noted with this aggressive cholestanol lowering therapy (72, 73). CDCA alone presents stronger evidence on clinical outcomes than combined therapy with CDCA and HMG-CoA reductase inhibitor. In a recent consensus statement with Delphi method, the expert panelists considered CDCA alone the preferred first line therapy for CTX, but also considered that combination therapy with HMG-CoA reductase inhibitor improves/stabilizes the prognosis. The panel disagreed that LDL apheresis improves/stabilizes prognosis (6).

Previous studies have also evaluated the possible role of CA therapy in the management of patients with CTX with variable patterns of clinical response, especially regarding neurological involvement (49, 74). Through the suppression of endogenous bile acid biosynthesis by negative feedback mechanisms, similar to CDCA, CA supplementation provided significant reduction in the urinary excretion and serum production of intermediate biomarkers of bile acid biosynthesis pathway (75). A retrospective Franco-Belgian multicentric study evaluated the safety and efficacy of CA in the treatment of both CDCA-naïve and non-naïve patients with CTX (60). More than 80% of individuals had clinical improvement or stabilization and marked reduction of plasma cholestanol levels during treatment period, disclosing a possible role of CA as a second-line or

alternative therapy in patients who presented moderate to severe side effects with CDCA therapy (60). There is currently no consensus regarding the use of CA as a monotherapy in CTX (6). Other studies have evaluated the potential role of several other compounds, such as cholestyramine (76), hydrophilic ursodeoxycholic acid (76), ursodeoxycholic acid (76) and, in biochemical and clinical parameters of patients with CTX, however no significant responses or benefits were observed (76).

Finally, preclinical studies showed that single intravenous administration of adeno-associated virus (AAV) expressing *CYP27A1* directed to liver provided full metabolic restoration of the disease in a transgenic mice model of CTX in a greater extent than CDCA (77), being a promising therapeutic option that should be pursued by future studies.

## 6. Prognosis

Age at definite diagnosis and treatment introduction as early as possible represents the most important prognostic factors related to treatment responses and outcomes, especially in asymptomatic patients or individuals without significant neuropsychiatric involvement (1, 6, 7). Progressive reduction of plasma cholestanol levels after treatment initiation leads to slowing clinical progression of CTX (6). Patients with typical brain MRI involvement of the deep cerebellar white matter with vacuolation seen as hypointense on T1-weighted and FLAIR sequences generally evolve with worse prognosis (60), as well as the absence of dentate nuclei signal changes is generally associated with better prognosis (6). Some *CYP27A1* pathogenic variants have been also associated with more severe neurological and multisystemic involvement and then worse prognosis (Table 2). As CDCA represents a specific drug therapy developed for continuous use, long-term treatment availability for initiation and maintenance represents a key issue for better neurological and systemic outcomes and increased life expectancy (6).

## 7. Conclusion

CTX is a rare and potentially treatable genetic disease that results in multisystemic involvement. The main

cause of disability results from neurologic manifestations including pyramidal signs, ataxia, and cognitive impairment. Neuroimaging with typical T2W hyperintensity in the dentate nucleus, bilateral juvenile cataracts and the presence of tendon xanthomas are important clues for diagnosis. Treatment with CDCA is safe and appears to be effective based on results of retrospective studies, especially if initiated early. Prompt diagnosis, possibly with neonatal screening, may significantly reduce the burden of this disease.

## Author contributions

PN and AB: conception and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, writing of the first draft, review and critique, and final approval of the version. RR, SV, DA, VG, HF, CS, DD, AP, and WP: conception and design, analysis and interpretation of data, writing of the first draft, review and critique, and final approval of the version. JS, PS, and PB-N: conception and design, acquisition of data, writing of the first draft, review and critique, and final approval of the version. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

## Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

## Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

## References

- Koyama S, Sekijima Y, Ogura M, Hori M, Matsuki K, Miida T, et al. Cerebrotendinous Xanthomatosis: molecular pathogenesis, clinical spectrum, diagnosis, and disease-modifying treatments. *J Atheroscler Thromb.* (2021) 28:905–25. doi: 10.5551/jat.RV17055
- Islam M, Hoggard N, Hadjivassiliou M. Cerebrotendinous Xanthomatosis: diversity of presentation and refining treatment with chenodeoxycholic acid. *Cerebellum Ataxias.* (2021) 8:1–7. doi: 10.1186/s40673-021-00128-2
- Van Bogaert L, Scherer HJ, Froehlich A, Epstein E. Une deuxième observation de cholesterinose tendineuse avec symptômes cérébraux. *Ann Med.* (1937) 42:69–101.
- Berginer VM, Abeliovich D. Genetics of Cerebrotendinous Xanthomatosis (CTX): an autosomal recessive trait with high gene frequency in sephardim of Moroccan origin. *Am J Med Genet.* (1981) 10:151–7. doi: 10.1002/ajmg.1320100209

5. Appadurai V, DeBarber A, Chiang P-W, Patel SB, Steiner RD, Tyler C, et al. Apparent underdiagnosis of Cerebrotendinous Xanthomatosis revealed by analysis of ~60,000 human exomes. *Mol Genet Metab.* (2015) 116:298–304. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.10.010
6. Stelten BML, Dotti MT, Verrips A, Elibol B, Falik-Zaccari TC, Hanman K, et al. Expert opinion on diagnosing, treating and managing patients with Cerebrotendinous Xanthomatosis (CTX): a modified Delphi study. *Orphanet J Rare Dis.* (2021) 16:353. doi: 10.1186/s13023-021-01980-5
7. Salen G, Steiner RD. Epidemiology, diagnosis, and treatment of Cerebrotendinous Xanthomatosis (CTX). *J Inherit Metab Dis.* (2017) 40:771–81. doi: 10.1007/s10545-017-0093-8
8. Mast N, Anderson KW, Lin JB Li Y, Turko IV, Tatsuoka C, et al. Cytochrome P450 27A1 deficiency and regional differences in brain sterol metabolism cause preferential cholesterol accumulation in the cerebellum. *J Biol Chem.* (2017) 292:4913–24. doi: 10.1074/jbc.M116.774760
9. Nie S, Chen G, Cao X, Zhang Y. Cerebrotendinous Xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis.* (2014) 9:179. doi: 10.1186/s13023-014-0179-4
10. Monteiro-Cardoso VF, Corliano M, Singaraja RR. Bile acids: a communication channel in the gut-brain axis. *Neuromolecular Med.* (2021) 23:99–117. doi: 10.1007/s12017-020-08625-z
11. Mignarri A, Magni A, Del Puppo M, Gallus GN, Björkhem I, Federico A, et al. Evaluation of cholesterol metabolism in Cerebrotendinous Xanthomatosis. *J Inherit Metab Dis.* (2016) 39:75–83. doi: 10.1007/s10545-015-9873-1
12. Wong JC, Walsh K, Hayden D, Eichler FS. Natural history of neurological abnormalities in Cerebrotendinous Xanthomatosis. *J Inherit Metab Dis.* (2018) 41:647–56. doi: 10.1007/s10545-018-0152-9
13. Orabona GDA, Dato C, Oliva M, Ugga L, Dotti MT, Fratta M, et al. Multi-imaging study in a patient with Cerebrotendinous Xanthomatosis: radiology, clinic and pathology correlation of a rare condition. *BJR Case Rep.* (2020) 620190047. doi: 10.1259/bjrcr.20190047
14. Gonzalez-Cuyar LE, Hunter B, Harris PLR, Perry G, Smith MA, Castellani RJ. Cerebrotendinous Xanthomatosis: case report with evidence of oxidative stress. *Redox Rep.* (2007) 12:119–24. doi: 10.1179/155100007X200173
15. Stelten BML, Huidekoper HH, Van De Warrenburg BPC, Brilstra EH, Hollak CEM, Haak HR, et al. Long-term treatment effect in Cerebrotendinous Xanthomatosis depends on age at treatment start. *Neurology.* (2019) 92:e83–95. doi: 10.1212/WNL.00000000000006731
16. Berginer VM, Foster NL, Sadowsky M, Townsend JA III, Siegel GJ, Salen G. Psychiatric disorders in patients with Cerebrotendinous Xanthomatosis. *Am J Psychiatry.* (1988) 145:354–7. doi: 10.1176/ajp.145.3.354
17. Sekijima Y, Koyama S, Yoshinaga T, Koinuma M, Inaba Y. Nationwide survey on cerebrotendinous xanthomatosis in Japan. *J Hum Genet.* (2018) 63:271–80. doi: 10.1038/s10038-017-0389-4
18. Cao LX, Yang M, Liu Y, Long WY, Zhao GH. Chinese patient with Cerebrotendinous Xanthomatosis confirmed by genetic testing: a case report and literature review. *World J Clin Cases.* (2020) 8:5446–56. doi: 10.12998/wjcc.v8.i21.5446
19. Gong JY, Setchell KDR, Zhao J, Zhang W, Wolfe B, Lu Y, et al. Severe neonatal cholestasis in Cerebrotendinous Xanthomatosis: genetics, immunostaining, mass spectrometry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* (2017) 65:561–8. doi: 10.1097/MPG.0000000000001730
20. Gallus GN, Dotti MT, Federico A. Clinical and molecular diagnosis of Cerebrotendinous Xanthomatosis with a review of the mutations in the CYP27A1 gene. *Neurol Sci.* (2006) 27:143–9. doi: 10.1007/s10072-006-0618-7
21. Abate M, Salini V, Andia I. Tendons involvement in congenital metabolic disorders. *Adv Exp Med Biol.* (2016) 920:117–22. doi: 10.1007/978-3-319-33943-6\_10
22. Stelten BML, van de Warrenburg BPC, Wevers RA, Verrips A. Movement disorders in Cerebrotendinous Xanthomatosis. *Parkinsonism Relat Disord.* (2019) 58:12–6. doi: 10.1016/j.parkreidis.2018.07.006
23. Aktuglu Zeybek C, Gunduz A, Enver EO, Tezen D, Kiykim E, Kiziltan ME. Movement disorders in the early-diagnosed Cerebrotendinous Xanthomatosis: an electrophysiological study. *Parkinsonism Relat Disord.* (2020) 80:12–4. doi: 10.1016/j.parkreidis.2020.09.002
24. Pilo B, Blas G, Sobrido MJ, Navarro C, Grandas F, Barrero FJ, et al. Neurophysiological study in Cerebrotendinous Xanthomatosis. *Muscle Nerve.* (2011) 43:531–6. doi: 10.1002/mus.21905
25. Pedroso JL, Pinto WB, Souza PV, Santos LT, Abud IC, Avelino MA, et al. Early-onset epilepsy as the main neurological manifestation of Cerebrotendinous Xanthomatosis. *Epilepsy Behav.* (2012) 24:380–1. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.04.121
26. Rossi M, Wainsztein N, Merello M. Cardiac involvement in movement disorders. *Mov Disord Clin Pract.* (2021) 8:651–68. doi: 10.1002/mdc3.13188
27. Verrips A, Nijeholt GJ, Barkhof F, Van Engelen BG, Wesseling P, Luyten JA, et al. Spinal xanthomatosis: a variant of Cerebrotendinous Xanthomatosis. *Brain.* (1999) 122(Pt 8):1589–95. doi: 10.1093/brain/122.8.1589
28. Saute JA, Giugliani R, Merkens LS, Chiang JPW, DeBarber AE, de Souza CFM. Look carefully to the heels! a potentially treatable cause of spastic paraplegia. *J Inherit Metab Dis.* (2015) 38:363–4. doi: 10.1007/s10545-014-9745-0
29. Burguez D, Polese-Bonatto M, Scudeiro LAJ, Björkhem I, Schöls L, Jardim LB, et al. Clinical and molecular characterization of hereditary spastic paraplegias: a next-generation sequencing panel approach. *J Neurol Sci.* (2017) 383:18–25. doi: 10.1016/j.jns.2017.10.010
30. Atallah I, San Millán D, Benoit W, Campos-Xavier B, Superti-Furga A, Tran C. Spinal Cerebrotendinous Xanthomatosis: a case report and literature review. *Mol Genet Metab Rep.* (2021) 26:100719. doi: 10.1016/j.ymgmr.2021.100719
31. Verrips A, Dotti MT, Mignarri A, Stelten BML, Verma S, Federico A. The safety and effectiveness of chenodeoxycholic acid treatment in patients with Cerebrotendinous Xanthomatosis: two retrospective cohort studies. *Neurol Sci.* (2020) 41:943–9. doi: 10.1007/s10072-019-04169-8
32. Cruysberg J, Wevers R, Van Engelen B, Pinckers A, van Sreeken A, Tolboom J. Ocular and systemic manifestations of Cerebrotendinous Xanthomatosis. *Am J Ophthalmol.* (1995) 120:597–604. doi: 10.1016/S0002-9394(14)72206-8
33. Cruysberg JR, Wevers RA, Tolboom JJ. Juvenile cataract associated with chronic diarrhea in pediatric Cerebrotendinous Xanthomatosis. *Am J Ophthalmol.* (1991) 112:606–7. doi: 10.1016/S0002-9394(14)76874-6
34. Berginer VM, Gross B, Morad K, Kfir N, Morkos S, Aaref S, et al. Chronic diarrhea and juvenile cataracts: think Cerebrotendinous Xanthomatosis and treat. *Pediatrics.* (2009) 123:143–7. doi: 10.1542/peds.2008-192
35. Degos B, Nadjar Y, Amador MM, Lamari F, Sedel F, Roze E, et al. Natural history of Cerebrotendinous Xanthomatosis: a paediatric disease diagnosed in adulthood. *Orphanet J Rare Dis.* (2016) 11:41. doi: 10.1186/s13023-016-0419-x
36. Fraidakis MJ. Psychiatric manifestations in Cerebrotendinous Xanthomatosis. *Transl Psychiatry.* (2013) 3:e302. doi: 10.1038/tp.2013.76
37. Mignarri A, Gallus GN, Dotti MT, Federico A. A suspicion index for early diagnosis and treatment of Cerebrotendinous Xanthomatosis. *J Inherit Metab Dis.* (2014) 37:421–9. doi: 10.1007/s10545-013-9674-3
38. Makary MS, Kisanuki YY, Amin NN, Slone HW. Teaching neuroimages: Cerebrotendinous Xanthomatosis: a rare treatable adult-onset lipid storage disease. *Neurology.* (2018) 90:e637–8. doi: 10.1212/WNL.0000000000004967
39. Kisa PT, Yildirim GK, Hismi BO, Dorum S, Kusbeci OY, Topak A, et al. Patients with Cerebrotendinous Xanthomatosis diagnosed with diverse multisystem involvement. *Metab Brain Dis.* (2021) 36:1201–11. doi: 10.1007/s11011-021-00714-7
40. Ma C, Ren Y-D, Wang J-C, Wang C-J, Zhao J-P, Zhou T, et al. The clinical and imaging features of Cerebrotendinous Xanthomatosis: a case report and review of the literature. *Medicine.* (2021) 100:e24687. doi: 10.1097/MD.00000000000024687
41. Sain-van der Velden MGM, Verrips A, Prinsen BHCMT, Barse M, Berger R, Visser G. Elevated cholesterol precursors other than cholesterol can also be a hallmark for CTX. *J Inherit Metab Dis.* (2008) 31(Suppl. 2):S387–93. doi: 10.1007/s10545-008-0963-1
42. Porter FD, Scherrer DE, Lanier MH, Langmade SJ, Molugu V, Gale SE, et al. Cholesterol oxidation products are sensitive and specific blood-based biomarkers for Niemann-Pick C1 disease. *Sci Transl Med.* (2010) 2:56ra81. doi: 10.1126/scitranslmed.3001417
43. Yavas AK, Çavdarlı B, Uzun ÖÜ, Uncuoglu A, Gündüz M. A novel etiologic factor of highly elevated cholesterol levels: progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* (2020) 33:665–9. doi: 10.1515/jpem-2019-0314
44. Claesen JLA, Koomen E, Schene IF, Jans JJM, Mast N, Pikuleva IA, et al. Misdiagnosis of CTX due to propofol: the interference of total intravenous propofol anesthesia with bile acid profiling. *J Inherit Metab Dis.* (2020) 43:843–51. doi: 10.1002/jimd.12219
45. Gelzo M, Di Taranto MD, Sica C, Boscia A, Papagni E, Fortunato G, et al. Age-related changes of cholesterol and lathosterol plasma concentrations: an explorative study. *Lipids Health Dis.* (2019) 18:235. doi: 10.1186/s12944-019-1176-3
46. Siman-Tov T, Meiner V, Gadoth N. Could steroids mask the diagnosis of Cerebrotendinous Xanthomatosis? *J Neurol Sci.* (2006) 243:83–6. doi: 10.1016/j.jns.2005.10.019
47. Lütjohann D, Stellaard F, Björkhem I. Levels of 7 $\alpha$ -hydroxycholesterol and/or 7 $\alpha$ -hydroxy-4-cholest-3-one are the optimal biochemical markers for

- the evaluation of treatment of cerebrotendinous Xanthomatosis. *J Neurol.* (2020) 267:572–3. doi: 10.1007/s00415-019-09650-0
48. Pavanello S, Angelici L, Hoxha M, Cantone L, Campisi M, Tirelli AS, et al. Sterol 27-hydroxylase polymorphism significantly associates with shorter telomere, higher cardiovascular and type-2 diabetes risk in obese subjects. *Front Endocrinol.* (2018) 9:309. doi: 10.3389/fendo.2018.00309
49. Polak Y, Jacobs BAW, Kemper EM. Pharmacy compounded medicines for patients with rare diseases: lessons learned from chenodeoxycholic acid and cholic acid. *Front Pharmacol.* (2021) 12:758210. doi: 10.3389/fphar.2021.758210
50. Moghadasian MH, Salen G, Frohlich JJ, Scudamore CH. Cerebrotendinous Xanthomatosis: a rare disease with diverse manifestations. *Arch Neurol.* (2002) 59:527–9. doi: 10.1001/archneur.59.4.527
51. Björkhem I, Dizcalusy U, Lövgren-Sandblom A, Starck L, Jonsson M, Tallman K, et al. On the formation of 7-ketocholesterol from 7-dehydrocholesterol in patients with CTX and SLO. *J Lipid Res.* (2014) 55:1165–72. doi: 10.1194/jlr.P048603
52. Pedley TA, Emerson RG, Warner CL, Rowland LP, Salen G. Treatment of Cerebrotendinous Xanthomatosis with chenodeoxycholic acid. *Ann Neurol.* (1985) 18:517–8. doi: 10.1002/ana.410180418
53. Teive HAG, Camargo CHF, Pereira ER, Coutinho L, Munhoz RP. Inherited metabolic diseases mimicking hereditary spastic paraplegia (HSP): a chance for treatment. *Neurogenetics.* (2022) 23:167–77. doi: 10.1007/s10048-022-00688-3
54. DeBarber AE, Kalfon I, Fedida A, Sheffer VH, Ben Haroush S, Chasnyk N, et al. Newborn screening for Cerebrotendinous Xanthomatosis is the solution for early identification and treatment. *J Lipid Res.* (2018) 59:2214–22. doi: 10.1194/jlr.M087999
55. Hong X, Daiker J, Sadilek M, DeBarber AE, Chiang J, Duan J, et al. Toward newborn screening of Cerebrotendinous Xanthomatosis: results of a biomarker research study using 32,000 newborn dried blood spots. *Genet Med.* (2020) 22:1606–12. doi: 10.1038/s41436-020-0846-x
56. Vaz FM, Bootsma AH, Kulik W, Verrips A, Wevers RA, Schielen PC, et al. A newborn screening method for Cerebrotendinous Xanthomatosis using bile alcohol glucuronides and metabolite ratios. *J Lipid Res.* (2017) 58:1002–7. doi: 10.1194/jlr.P075051
57. Zhang Y, Sun Y-M, Li H. Teaching neuroimage: symmetric deep cerebellar white matter T2 and susceptibility-weighted imaging hypointense lesions in a case of Cerebrotendinous Xanthomatosis. *Neurology.* (2021) 97:e968–9. doi: 10.1212/WNL.00000000000012154
58. Mignarri A, Falcini M, Vella A, Giorgio A, Gallus GN, Del Puppo M, et al. Parkinsonism as neurological presentation of late-onset Cerebrotendinous Xanthomatosis. *Parkinsonism Relat Disord.* (2012) 18:99–101. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.06.004
59. Rubio-Agusti I, Kojovic M, Edwards MJ, Murphy E, Chandrashekar HS, Lachmann RII, et al. Atypical parkinsonism and Cerebrotendinous Xanthomatosis: report of a family with corticobasal syndrome and a literature review. *Mov Disord.* (2012) 27:1769–74. doi: 10.1002/mds.25229
60. Mandia D, Chaussonot A, Besson G, Lamari F, Castelnuovo G, Curot J, et al. Cholic acid as a treatment for Cerebrotendinous Xanthomatosis in adults. *J Neurol.* (2019) 266:2043–50. doi: 10.1007/s00415-019-09377-y
61. Amador MDM, Masingue M, Debs R, Lamari F, Perlberg V, Roze E, et al. Treatment with chenodeoxycholic acid in Cerebrotendinous Xanthomatosis: clinical, neurophysiological, and quantitative brain structural outcomes. *J Inherit Metab Dis.* (2018) 41:799–807. doi: 10.1007/s10545-018-0162-7
62. Inoue K, Kubota S, Seyama Y. Cholestanol induces apoptosis of cerebellar neuronal cells. *Biochem Biophys Res Commun.* (1999) 256:198–203. doi: 10.1006/bbrc.1998.9497
63. Schubring SR, Fleischer W, Lin JS, Haas HL, Sergeeva OA. The bile steroid chenodeoxycholate is a potent antagonist at NMDA and GABA(A) receptors. *Neurosci Lett.* (2012) 506:322–6. doi: 10.1016/j.neulet.2011.11.036
64. Duell PB, Salen G, Eichler FS, DeBarber AE, Connor SL, Casaday L, et al. Diagnosis, treatment, and clinical outcomes in 43 cases with Cerebrotendinous Xanthomatosis. *J Clin Lipidol.* (2018) 12:1169–78. doi: 10.1016/j.jacl.2018.06.008
65. Stellen BML, Nijeholt GJLA, Hendriks E, Kluijtmans LAJ, Wevers RA, Verrips A. Long-term MRI findings in patients with Cerebrotendinous Xanthomatosis treated with chenodeoxycholic acid. *Neurology.* (2022) 99:559–66. doi: 10.1212/WNL.00000000000021112
66. Huidekoper HH, Vaz FM, Verrips A, Bosch AM. Hepatotoxicity due to chenodeoxycholic acid supplementation in an infant with Cerebrotendinous Xanthomatosis: implications for treatment. *Eur J Pediatr.* (2016) 175:143–6. doi: 10.1007/s00431-015-2584-7
67. Yahalom G, Tsabari R, Molshatzki N, Ephraty L, Cohen H, Hassin-Baer S. Neurological outcome in Cerebrotendinous Xanthomatosis treated with chenodeoxycholic acid: early versus late diagnosis. *Clin Neuropharmacol.* (2013) 36:78–83. doi: 10.1097/WNF.0b013e318288076a
68. Bartholdi D, Zümsteg D, Verrips A, Wevers RA, Siersterns E, Hess K, et al. Spinal phenotype of Cerebrotendinous Xanthomatosis – a pitfall in the diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol.* (2004) 251:105–7. doi: 10.1007/s00415-004-0221-x
69. Kuriyama M, Tokimura Y, Fujiyama J, Utatsu Y, Osame M. Treatment of cerebrotendinous xanthomatosis: effects of chenodeoxycholic acid, pravastatin, and combined use. *J Neurol Sci.* (1994) 125:22–8. doi: 10.1016/0022-510X(94)90237-2
70. Verrips A, Wevers RA, Van Engelen BG, Keyser A, Wolthers BG, Barkhof F, et al. Effect of simvastatin in addition to chenodeoxycholic acid in patients with Cerebrotendinous Xanthomatosis. *Metabolism.* (1999) 48:233–8. doi: 10.1016/S0026-0495(99)90040-9
71. Luyckx E, Eyskens F, Simons A, Beckx K, Van West D, Dhar M. Long-term follow-up on the effect of combined therapy of bile acids and statins in the treatment of Cerebrotendinous Xanthomatosis: a case report. *Clin Neurol Neurosurg.* (2014) 118:9–11. doi: 10.1016/j.clineuro.2013.12.008
72. Ito S, Kuwabara S, Sakakibara R, Oki T, Arai H, Oda S, et al. Combined treatment with LDL-apheresis, chenodeoxycholic acid and HMG-CoA reductase inhibitor for Cerebrotendinous Xanthomatosis. *J Neurol Sci.* (2003) 216:179–82. doi: 10.1016/j.jns.2003.07.005
73. Dotti MT, Lütjohann D, von Bergmann K, Federico A. Normalisation of serum cholesterol concentration in a patient with Cerebrotendinous Xanthomatosis by combined treatment with chenodeoxycholic acid, simvastatin and LDL apheresis. *Neurol Sci.* (2004) 25:185–91. doi: 10.1007/s10072-004-0320-6
74. Pierre G, Setchell K, Blyth J, Preece MA, Chakrapani A, McKiernan P. Prospective treatment of Cerebrotendinous Xanthomatosis with cholic acid therapy. *J Inherit Metab Dis.* (2008) 31:5241–5. doi: 10.1007/s10545-008-0815-z
75. Koopman BJ, Wolthers BG, van der Molen JC, Waterreus RJ. Bile acid therapies applied to patients suffering from Cerebrotendinous Xanthomatosis. *Clin Chim Acta.* (1985) 152:115–22. doi: 10.1016/0009-8981(85)90182-2
76. Batta AK, Salen G, Tint GS. Hydrophilic 7 beta-hydroxy bile acids, lovastatin, and cholestyramine are ineffective in the treatment of Cerebrotendinous Xanthomatosis. *Metabolism.* (2004) 53:556–62. doi: 10.1016/j.metabol.2003.12.003
77. Lumbrietas S, Rico-Baraza A, Baila-Rueda L, Gonzalez-Aparicio M, Mora-Jimenez I, Uriarte I, et al. Gene supplementation of CYP27A1 in the liver restores bile acid metabolism in a mouse model of Cerebrotendinous Xanthomatosis. *Mol Ther Methods Clin Dev.* (2021) 22:210–21. doi: 10.1016/j.omtm.2021.07.002

## APÊNDICE C - ASEPTIC MENINGITIS IN FABRY DISEASE DUE TO A NOVEL GLA VARIANT: AN EXPANDED PHENOTYPE?

Neurological Sciences  
<https://doi.org/10.1007/s10072-022-06388-y>

ORIGINAL ARTICLE



### Aseptic meningitis in Fabry disease due to a novel *GLA* variant: an expanded phenotype?

Paulo Ribeiro Nóbrega<sup>1,2</sup> · João Lucas Araújo Morais<sup>3</sup> · Alliane Milliane Ferreira<sup>4,5</sup> · Alisson Dantas de Medeiros<sup>3,4</sup> · Beatrice Araújo Duarte<sup>3</sup> · Deborah Moreira Rangel<sup>1,4</sup> · Fabrício Oliveira Lima<sup>4</sup> · Anderson Rodrigues Brandão de Paiva<sup>2</sup> · Luciana Paim-Marques<sup>5</sup> · Fernando Kok<sup>2,6</sup> · André Luiz Santos Pessoa<sup>7</sup> · Pedro Braga-Neto<sup>1,8</sup> · Fernanda Martins Maia Carvalho<sup>4,5</sup>

Received: 30 July 2022 / Accepted: 31 August 2022  
 © Fondazione Società Italiana di Neurologia 2022

#### Abstract

**Background** Fabry disease (FD) is an X-linked lysosomal storage disorder with accumulation of globotriosylceramide, causing neurologic involvement mainly as acroparesthesias and cerebrovascular disease. Aseptic meningitis has been reported in 11 patients with FD, but no prior study has correlated alpha-galactosidase (*GLA*) specific variants with meningitis. We present in this manuscript a family in which a novel *GLA* pathogenic variant was associated with aseptic meningitis in 2 of 5 family members.

**Methods** This study began with identifying the proband, then screening family members for FD symptoms and evaluating symptomatic individuals for genetic and biochemical status. All patients underwent magnetic resonance imaging, and those with headache underwent cerebrospinal fluid (CSF) analysis.

**Results** Five patients (3 females) from a single family were included in this study. Mean age at diagnosis was 20.6 years. Two patients (40%) had aseptic meningitis; one of them also had cerebrovascular events. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate were elevated during aseptic meningitis episodes. Both patients responded to intravenous methylprednisolone with resolution of fever, headache, and vomiting. One of them recurred and needed chronic immunosuppression with azathioprine.

**Conclusion** We described aseptic meningitis in a family with a novel *GLA* variant. Meningitis might be a common phenomenon in FD and not a particularity of this variant. Understanding the mechanisms underlying meningitis and its association with cerebrovascular events may lead to a new paradigm of treatment for stroke in these patients. Further prospective studies with CSF collection in patients with FD and recurrent headache could help to elucidate this question.

**Keywords** Fabry disease · Meningitis · Stroke · Enzyme replacement therapy · Inflammation

#### Background

Fabry disease (FD) is an X-linked inherited lysosomal storage disorder of glycosphingolipid metabolism. It is caused by *GLA* variants that affect the encoding of hydrolase

$\alpha$ -galactosidase A ( $\alpha$ -GalA) [1]. The deficient enzyme leads to multisystemic accumulation of globotriosylceramide (Gb3) not only within vascular endothelium and smooth muscle cells, but also the heart, kidneys, skin, eyes, gastrointestinal, dorsal root ganglion cells, and central nervous

✉ Pedro Braga-Neto  
 pbraganeto@ufc.br

<sup>1</sup> Division of Neurology, Department of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brazil

<sup>2</sup> Neurogenetics Unit, Department of Neurology, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil

<sup>3</sup> UNICHRISTUS University Center, Ceará, Brazil

<sup>4</sup> Neurology Department, Hospital Geral de Fortaleza, Ceará, Brazil

<sup>5</sup> Department of Clinical Medicine, Universidade de Fortaleza, Ceará, Brazil

<sup>6</sup> Mendelics Genomic Analysis, São Paulo, Brazil

<sup>7</sup> Hospital Infantil Albert Sabin, Ceará, Brazil

<sup>8</sup> Center of Health Sciences, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, Brazil

system [2], some of them described as early as in placental tissues [3]. Intra-lysosomal Gb3 leads to cellular dysfunction, chronic inflammatory process, vessel occlusion, ischemia, and organ damage [4]. FD prevalence ranges from around 1:8454 to 1:117,000 in males, with no predilection for ethnicity [5]. However, neonatal screenings suggested increased incidence of FD in Austria, Northwestern Italy (1:3000), and Taiwan [6, 7]. Currently, more than 1000 pathogenic variants have been identified in *GLA* [8], and FD severity is usually determined by the rate of Gb3 accumulation. Enzymatic activity is reliable only in males, with values ranging from 1 to 30% of normal controls [9].

FD can present in the classical form and in the atypical form [8, 10]. In the classic phenotype, affected subjects with absent or residual enzyme activity present symptoms in early childhood (1 to 3 years old) throughout adulthood characterized by acroparesthesia, telangiectasias, angiokeratomas, heat intolerance followed by gastrointestinal symptoms (abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea), exercise intolerance, and cornea verticillata. In adulthood, FD patients present renal disease starting with proteinuria and overtime progressing to end-stage renal disease [4, 11]. Cardiovascular manifestations, such as coronary artery disease, arrhythmias, sudden death, and left ventricle hypertrophy, are the leading causes of death [12].

Cerebrovascular involvement includes ischemic stroke, cervical dissection, hemorrhagic stroke, and cerebral venous thrombosis [13]. In addition, neuropathic pain at early stages, headaches, vascular dementia, vertigo/tinnitus, sensorineural hearing loss, and psychiatric and cognitive disorders can also be present [14, 15].

Aseptic meningitis has been previously reported in 11 patients with different *GLA* pathogenic variants [16–25], but no prior study has correlated specific variants with this feature. We present a novel *GLA* pathogenic variant in a family of 5 members in which aseptic meningitis was documented in 2 of them.

## Methods

This study was observational and began with identifying the proband. Then, family members were clinically screened for FD, and for those symptomatic, genetic and biochemical status for FD was determined. Next, all positive patients underwent brain MRI, and those with manifestations suggestive of aseptic meningitis underwent CSF analysis, along with multiplex PCR for cytomegalovirus, enterovirus, herpes simplex virus 1 and 2, human herpesvirus 6, human parechovirus, varicella zoster virus, *Escherichia coli* K1, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Cryptococcus neoformans/gattii*.

Genetic analysis was performed by next-generation sequencing (NGS-Illumina) of *GLA*; lyso-Gb3 was assessed by liquid chromatography–mass spectrometry (LC–MS), and alfa-galactosidase enzyme activity was determined by fluorescence spectroscopy.

Patients were followed for 4 years, from December 2016 to November 2020, at Hospital Geral de Fortaleza, a Neurology Reference Center in Ceará state, Brazil. Patients or one legal guardian consented to participate in this publication that was also approved by the local Institutional Ethics Committee.

## Results

Five patients (3 females) from the same family were studied. Their mean age at diagnosis was 20.6 years. Family pedigree is shown on Fig. 1. Two patients (40%) had documented recurrent aseptic meningitis; one of them also had cerebrovascular events. Both patients had negative CSF multiplex PCR for the most common offending pathogens. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) were elevated during their aseptic meningitis episodes. Conversely, ESR and CRP were normal in patients without meningitis.

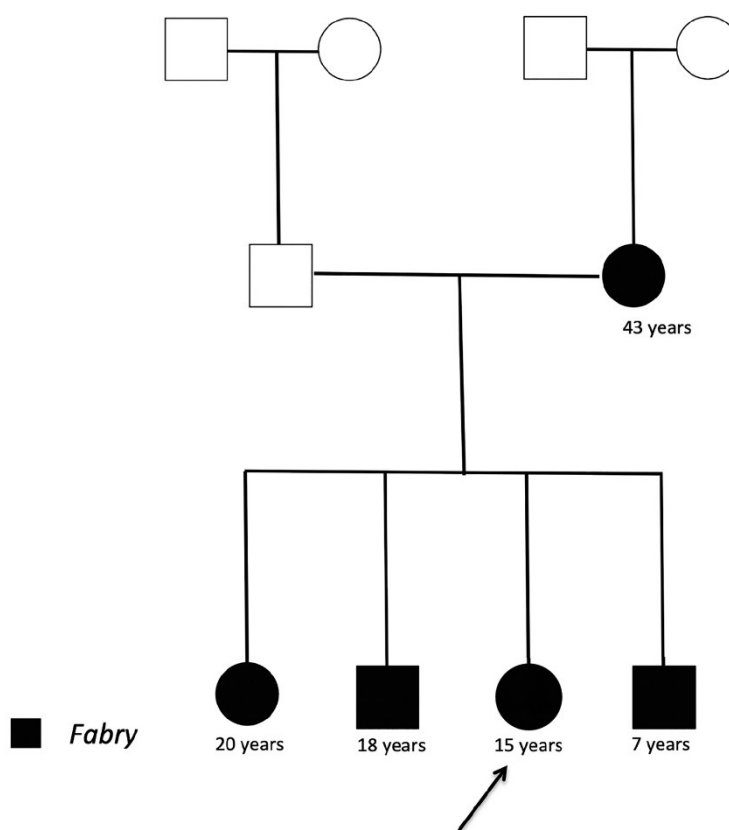
The presence of classical signs of FD was variable among family members (Table 1). Cornea verticillata was seen in all 5 patients; acroparesthesias and hypo/hyperhidrosis were present in 4, left ventricular hypertrophy and proteinuria in 2, and arterial hypertension and angiokeratomas in only 1 of them.

Both patients with aseptic meningitis responded to intravenous methylprednisolone (IVMP) with complete resolution of fever, headache and vomiting, and no infusion complications. One patient had complete resolution of CSF pleocytosis after IVMP, and another had temporary resolution with meningitis recurrence after steroid tapering. This patient improved after a second course of IVMP and oral azathioprine.

Molecular analysis of *GLA* identified in all patients the variant chrX:101,404,787A > C (GRCh38/hg38), c.3927 T > G ENST00000218516, and p.(Leu131Arg), in hemizyosity or heterozygosity. This substitution was not present in populational databanks as gnomADv2.1.1 or gnomADv3.1.2, and it was never reported before in medical literature or in variant repositories as ClinVar or LOVD. Nevertheless, substitution in this same codon for another amino acid [p.Leu131Pro] has been previously reported as pathogenic25. Leucine at position 131 is highly conserved among species, and in silico algorithms for pathogenicity prediction (PolyPhen, Mutation Taster, CADD) suggest that this substitution is deleterious. Additionally, elevated lyso-Gb3 levels and reduced *GLA* activity in males corroborate pathogenicity of p.Leu131Arg substitution.

All patients are currently receiving enzyme replacement therapy with agalsidase alpha (Replagal®).

**Fig. 1** Pedigree in a family with Fabry disease due to a novel *GLA* c.392 T>G; p.Leu131Arg variant



**Table 1** Clinical symptoms, magnetic resonance imaging, and cerebrospinal fluid findings and treatment in 5 patients with a novel *GLA* c.392 T>G (p.Leu131Arg) variant

Case	Age	Sex	Symptoms at presentation	MRI	CSF	Treatment
1	15	Female	Headache, nausea, phonophobia, previous stroke	Right thalamus and left internal capsule hyperintense lesions	40 cells/mm <sup>3</sup>	ERT+IVMP
2	18	Male	Recurrent headache, fever, and vomiting acroparesthesias	Normal	15 cells/mm <sup>3</sup>	ERT+IVMP
3	20	Female	Acroparesthesias hypohidrosis, chronic migraine	Normal	Not performed	ERT
4	7	Male	Acroparesthesias, hypohidrosis	Normal	Not performed	ERT
5	43	Female	Acroparesthesias hypohidrosis, chronic migraine	Multiple periventricular hyperintensities	Not performed	ERT

*MRI* magnetic resonance imaging, *CSF* cerebrospinal fluid, *ERT* enzyme replacement therapy, *IVMP* intravenous methylprednisolone

### Case 1

A 15-year-old female presented with severe occipital headache associated with photophobia and phonophobia, nausea, and fever in October 2016. She had a previous history of

stroke at the age of 12 and oligoarthritis of the knees and elbows. There was no history of acroparesthesias or hypohidrosis/hyperhidrosis. On neurological examination, there was bilateral hyperreflexia and Babinski sign. Visual acuity was 20/20 in both eyes, but biomicroscopy revealed cornea

verticillata. Magnetic resonance imaging (MR) showed T2 hyperintense lesions in the right thalamus, right caudate nucleus, and left internal capsule (Fig. 2). CSF examination had a leukocyte count of 40 cells per  $\text{mm}^3$  (87% lymphocytes/8% neutrophils/5% monocytes) and negative cultures, compatible with aseptic meningitis. Her CRP was 5.62 mg/L (normal range < 1 mg/L), and ESR was 37 mm/h (normal range < 20 mm/h). Proteinuria (325.4 mg/24 h—normal range < 150 mg/24 h) and left ventricular hypertrophy were also observed. Genetic testing demonstrated a heterozygous c.392 T>G (p.Leu131Arg) *GLA* mutation, not previously described, and elevated lyso-Gb3 (3.8 ng/mL—reference value < 1.8 ng/mL). Enzyme replacement therapy (ERT) with  $\alpha$ -galactosidase was started. Despite enzyme replacement therapy (ERT) and decrease in lyso-Gb3 levels (1.8 ng/mL), she had recurrent aseptic meningitis and central retinal artery occlusion. IVMP (1 g/day for 5 days) was prescribed, with improvement of headache and nausea. CSF pleocytosis resolved after IVMP, but meningitis clinical symptoms recurred after steroid tapering (20 cells per  $\text{mm}^3$  on CSF). Another course of IVMP was performed, and the patient was maintained with azathioprine and prednisone without further recurrences during 4 years of follow-up.

### Case 2

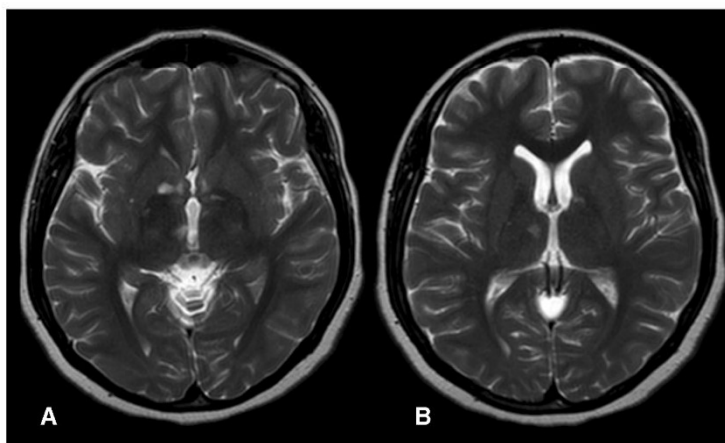
An 18-year-old boy, case 1 sibling, was screened for clinical signs of FD. He had acroparesthesias in hands and feet, hyperhidrosis, headache, recurrent fever, vomiting, dyspnea on exertion, and auricular angiokeratomas (Fig. 3). Genetic testing demonstrated the same *GLA* variant found in case 1 with lyso-Gb3 levels of 78.9 ng/mL (reference value < 1.8 ng/mL) and alpha-galactosidase enzyme



**Fig. 3** Auricular angiokeratomas in a patient with Fabry disease

activity < 2.8  $\mu\text{mol/L/h}$  (reference value > 15.3  $\mu\text{mol/L/h}$ ). Brain MRI did not show abnormalities. CSF examination during an acute episode of intense headache and fever in November 2018 revealed a leukocyte count of 15 cells per  $\text{mm}^3$  (97% lymphocytes), compatible with aseptic

**Fig. 2** Magnetic resonance imaging in a patient with Fabry disease and stroke. T2-weighted image shows hyperintense lesions in the right ventromedial thalamus, right caudate nucleus, and left internal capsule compatible with remote lacunar infarcts





meningitis. CRP was 147.98 mg/L (normal range < 1 mg/L), and ESR was 59 mm/h (normal range < 20 mm/h). IVMP was started, with improvement of headache, fever, vomiting, and resolution of CSF pleocytosis. Echocardiogram was normal, and there was no proteinuria. Ophthalmological evaluation demonstrated cornea verticillata. ERT was started. He had no recurrence of meningitis and no episodes of stroke.

### Case 3

A 20-year-old female, case 1 sibling, was also screened for clinical signs of FD. She had acroparesthesias that worsened with physical exertion and heat intolerance, hypohidrosis, and chronic migraine headache with visual scotomas. Brain MRI and echocardiogram were unrevealing. Genetic testing demonstrated the same *GLA* variant found in case 1, in heterozygosity, with lyso-Gb3 levels of 4 ng/mL (reference value < 1.8 ng/mL). CSF examination was not performed (the patient had no clinical signs of meningitis). Ophthalmological evaluation demonstrated cornea verticillata. ERT was started with annual monitoring of lyso-Gb3. No episodes of stroke or meningitis were observed on follow-up.

### Case 4

A 7-year-old boy, case 1 sibling, was also screened for FD. He reported pain in the extremities characterized as pricking needles and “burns,” as well as a hypohidrosis, since the age of 3. These symptoms caused great impact on his quality of life both for pain and intolerance to exercise and heat. Family members reported that complaints became more frequent and that pain was completely refractory to the use of analgesics. Molecular analysis of *GLA* demonstrated the same variant found in case 1 with lyso-Gb3 levels of 60.1 ng/dL (reference value < 1.8 ng/mL) and alpha-galactosidase enzyme activity < 0.8  $\mu\text{mol/L/h}$  (reference value > 15.3  $\mu\text{mol/L/h}$ ). CSF examination was not performed (the patient had no clinical signs of meningitis). After 4 months of ERT, he reported improvement in pain and his parents noticed that he started performing physical activities and participating in games with his peers. No episodes of stroke or meningitis were observed on follow-up.

### Case 5

A 43-year-old female patient, case 1 mother, was screened for FD. She had acroparesthesias, hypohidrosis, and chronic migraine. There was no previous history of fever or meningitis. Echocardiogram demonstrated left ventricular hypertrophy, and brain MRI showed small bilateral white matter hyperintensities suggestive of microangiopathy. She had hypertension, dyslipidemia, and proteinuria

(536.6 mg/24 h—normal range < 150 mg/24 h). Genetic testing demonstrated the same *GLA* variant found in case 1 with lyso-Gb3 levels of 9.8 ng/mL (reference value < 1.8 ng/mL). Ophthalmological examination also showed cornea verticillata. CSF examination was not performed (the patient had no clinical signs of meningitis). ERT was started with annual monitoring of lyso-Gb3. No episodes of stroke or meningitis were observed on follow-up.

## Discussion

Meningitis in FD has been previously reported in eleven patients, 7 males and 4 females, aged 15–54 years [16–24]. In most of these patients (9/11), it was associated with cerebrovascular disease, predominantly affecting the vertebrobasilar circulation. This co-occurrence has led some authors to hypothesize that meningitis and stroke in FD might be associated [22, 26–28].

In these reported cases, meningitis does not seem to respond to ERT and shows variable response to steroids, with improvement in headache frequency in most patients. Of note, cerebrovascular events also do not seem to decrease after ERT. Previous studies have found increased levels of endothelial adhesion molecules and plasminogen activator inhibitor and reduced levels of thrombomodulin in patients with FD [29]. Deposition of Gb3 has been linked to increased oxidative stress, and lyso-Gb3 seems to be associated with vascular smooth muscle growth, resulting in vessel wall hypertrophy observed in FD [30]. Polymorphisms involving genes responsible for IL-6, eNOS, factor V, and protein Z have also been found to be associated with vascular brain lesions in patients with FD, suggesting a role for inflammation and coagulation activation in the pathophysiology of stroke in these patients [31, 32].

Meningitis in FD may be related to abnormal depositions of glycosphingolipids in choroid plexus vessels and arachnoid suggesting transport of glycosphingolipids from plasma into CSF through choroid plexus and reabsorption at arachnoid villi as reported in an autopsy study [33]. This may lead to chronic arachnoid inflammation and CSF pleocytosis. Increased expression of proinflammatory cytokines (IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ ) has been observed in an analysis of peripheral blood mononuclear cells in patients with FD, and in vitro injection of Gb3 in similar amounts to those found in FD into normal macrophages has also been found to lead to similar increases in IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  [34], reinforcing the role of Gb3 deposition in the inflammatory reaction of FD, including meningitis. Levels of lyso-Gb3 in female patients from the present series were all under 6 times above the upper reference limit, not associated to the presence of meningitis symptoms, being over 44 times higher in the male patient who had meningitis and also in

the male patient who did not have meningitis, as is expected in males with FD.

On the other hand, some authors have suggested a systemic inflammatory response as the main cause for meningitis in FD, advocating FD to be included in the group of auto-inflammatory diseases. Increased levels of Gb3 in plasma and lysosomes, and its abnormal processing, would be recognized as antigens linking to toll-like receptor-4 (TLR4), which is present in not only immune system cells but also renal and endothelial cells. Its accumulation activates innate immune response involving CDd1 and TRL4 [35] inducing dysregulation of natural killer T (NKT) [36, 37] and dendritic cells, also increasing specific cytokine production [38, 39], such as TNF- $\alpha$ , and IL-4, 5, 9, 10, 14, and 1740.

Other genetic disorders may cause recurrent inflammation, including familial Mediterranean fever (OMIM 249 100), tumor necrosis factor receptor super-family 1A-associated periodic syndrome (TRAPS) (OMIM 142 680), periodic fever associated with mevalonate-kinase deficiency (MVK) (OMIM 260 920), and hereditary periodic fevers related to mutations in the *CIAS1* (cold induced auto-inflammatory syndrome 1) gene [40]. Common clinical features are recurrent attacks of fever; articular, abdominal, and cutaneous symptoms and systemic inflammatory response. CNS involvement, recurrent meningitis, and sensorineural hearing loss are also reported in these diseases, as well as in FD. In a series of patients with meningitis, systemic inflammation signs, such as fever and elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP), were present in all three patients [17]. These signs were also observed in the recurrent meningitis patients in the present series (cases 1 and 2). Increased production of inflammatory cytokines has

also been reported in other lysosomal storage disorders, like Gaucher's disease [34].

In the family reported here, 40% of patients (2/5) had symptomatic aseptic meningitis, and it was the initial clinical manifestation in one of these cases. Both patients responded to IV steroids. One of them (case 1) recurred 1 year after the first IVMP course as oral steroid therapy was being tapered and needed a second course of IVMP together with azathioprine to stabilize CSF abnormalities.

Among eleven patients with FD and aseptic meningitis in literature, five were treated with ERT with no improvement in CSF abnormalities and neurologic signs [16–24]. One had recurrent stroke during treatment. On the other hand, 8/11 were treated with corticosteroids with or without azathioprine, and half of these improved (3/8) or stabilized (1/8) CSF findings. Focal signs (hemiparesis and aphasia) improved with steroids in one patient [21] (Table 2). To our knowledge, only one patient in the literature was treated with CS, ERT, and azathioprine, and this patient had clinical and CSF improvement [18]. However, the small number and heterogeneity in reports still precludes from drawing definitive conclusions regarding treatment of aseptic meningitis in FD. In the present series, clinical signs (headache and fever) improved with steroids, but CSF abnormalities persisted in one case and only remitted after a second course of IVMP and introduction of azathioprine in another. The best treatment approach for patients with meningitis and FD is still unclear.

Biochemical markers and GLA activity did not differ from other classic cases of FD, and it is possible that aseptic meningitis is an underrecognized feature of FD rather than a specific result of the novel mutation reported here. It is unclear why some members of this family had symptomatic aseptic meningitis while others did not. It is possible that Fabry disease leads to a pro-inflammatory state that in some patients

**Table 2** Initial CSF analysis, treatment, and recurrence of meningitis or stroke on follow-up in patients with aseptic meningitis in Fabry disease

	Publication year	Sex	Age	Previous stroke	CSF (cells per mm <sup>2</sup> /protein mg/dL)	Treatment	Recurrent stroke or meningitis (follow-up)
Dubost et al. [25]	1984	M	54	No	26/123	CS	No (36 m)
Uyama et al. [24]	1995	M	18	Yes	21/119	CS	Meningitis (24 m)
Perrot et al. [22]	2002	M	39	Yes	22/98	None	No (3 m)
Callegaro et al. [20]	2006	M	49	Yes	09/48	CS/ERT	No (NR)
Lidove et al. [16]	2007	F	25	Yes	76/47	CS/AZA /ERT	No (24 m)
Schreiber et al. [21]	2007	F	26	Yes	42/52	CS/ERT	Stroke (6 m)
Lidove et al. [17]	2009	M	30	Yes	24/81	CS/ERT	No (6 m)
Lidove et al. [17]	2009	M	31	Yes	08/70	ERT	No (24 m)
Yanagimura et al. [23]	2014	M	45	Yes	11/31	CS/ERT	Meningitis (NR)
Sawada et al. [19]	2015	F	39	Yes	10/64	ERT	No (NR)
Kraemer et al. [18]	2017	F	38	Yes	Pleocytosis (NR)	CS/MTX/ ERT	No (NR)

CSF cerebrospinal fluid, M male, F female, CS corticosteroids, ERT enzyme Replacement Therapy, AZA azathioprine, MTX methotrexate, NR not reported, m months

may result in recurrent aseptic meningitis, asymptomatic CSF pleocytosis in others, and no CSF changes in the remainder. The factors that drive these multiple presentations are still unknown and may be related to different cytokine profiles even in carriers of the same *GLA* variants associated with other genetic factors, such as HLA complex polymorphisms, cytokine receptors, and epigenetic factors.

Infectious meningitis in our patients was assessed with multiplex PCR that ruled out the most common pathogens. Also, drug-induced aseptic meningitis, mostly associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs, antibiotics (sulfamides, penicillins), intravenous immunoglobulin, monoclonal antibodies, and vaccines, was ruled out during anamnesis.

One of the patients (case 1) presented central retinal artery occlusion, which, despite being rare, has already been described in the literature in 4 other cases of FD [41–43]. The pathophysiology is not fully understood, but glycosphingolipid deposition associated with vascular tortuosity and arteriolar narrowing (retinal findings common in FD) may be contributing factors [41–43]. Therefore, in patients with central retinal artery occlusion without risk factors, FD should be considered, especially if there are cutaneous stigmata or pain in the extremities. Central retinal artery occlusion in FD may share pathophysiology with stroke, and as such may also be associated with systemic inflammation and aseptic meningitis as occurred in case 1.

Our study has several limitations. First, a small number of patients make it difficult to generalize our findings. Second, only patients with clinical signs of meningitis underwent CSF testing, making it impossible to evaluate asymptomatic CSF pleocytosis or to correlate CSF pleocytosis with meningitis symptoms. It is possible that more patients in this family had asymptomatic CSF changes. Third, as this was not a controlled trial, analysis of the effects of steroids in the improvement of neurological symptoms suffered several biases. Fourth, an unbiased comprehensive test for infectious etiologies (like new CSF metagenomics tests [44]) is not available at our facility, and recurrent infectious meningitis is not completely ruled out. On the other hand, it would be very unlikely to find two siblings with this rare sporadic condition after we have ruled out the most common infectious pathogens.

In conclusion, we have described a high prevalence of meningitis with systemic inflammatory response in a family with a novel pathogenic variant in *GLA*. Meningitis might be an underdiagnosed phenomenon in FD and not a particularity of this specific mutation. Understanding the mechanisms underlying meningitis in FD and its association with cerebrovascular events may lead to a new paradigm of treatment for stroke in these patients, a very morbid complication that does not seem to respond to ERT. Further studies analyzing a larger number of patients with FD and

recurrent fever and headache in a prospective manner with CSF collection could help to elucidate this question.

**Acknowledgements** The author Pedro Braga-Neto received funding from the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) as research grant funding (productivity scholarship).

**Author contribution** Paulo Ribeiro Nóbrega: conceptualization (lead), data curation (lead), project administration (lead), writing—original draft (lead), and writing—review and editing (lead). João Lucas Araújo Morais: data curation (equal), formal analysis (equal), investigation (equal), and writing—original draft (equal). Alliane Miliane Ferreira: data curation (equal), investigation (equal), visualization (equal), and writing—review and editing (equal). Alisson Dantas de Medeiros: conceptualization (equal), data curation (equal), formal analysis (equal), and writing—review and editing (supporting). Beatrice Araújo Duarte: writing—review and editing (equal). Deborah Moreira Rangel: data curation (equal), formal analysis (equal), investigation (equal), and writing—original draft (equal). Fabrício Oliveira Lima: data curation (equal), formal analysis (equal), and investigation (equal). Anderson Rodrigues Brandão de Paiva: data curation (equal), writing—original draft (equal), and writing—review and editing (equal). Fernando Kok: data curation (equal), formal analysis (equal), investigation (equal), supervision (equal), and writing—review and editing (equal). Luciana Paim-Marques: formal analysis (equal), investigation (equal), supervision (equal), and writing—review and editing (equal). André Luis Santos Pessoa: data curation (equal), writing—original draft (equal), and writing—review and editing (equal). Pedro Braga-Neto: data curation (equal), formal analysis (equal), investigation (equal), supervision (equal), and writing—review and editing (equal). Fernanda Martins Maia Carvalho: conceptualization (lead), data curation (lead), formal analysis (equal), investigation (lead), supervision (lead), and writing—review and editing (lead).

## Declarations

**Ethics approval** The research has been approved by the local ethics committee under the number 2.118.556.

**Consent for publication** The patient has signed an informed consent form for publication of her clinical data.

**Conflict of interest** The authors declare no competing interests.

## References

1. Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, Warshaw AL, Laster L (1967) Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. *N Engl J Med* 276(21):1163–1167. <https://doi.org/10.1056/NEJM196705252762101>
2. Sweeley CC, Kliensky B (1963) Fabry's disease: classification as a sphingolipidosis and partial characterization of a novel glycolipid. *J Biol Chem* 238:3148–3150
3. Vedder AC, Strijland A, vd Bergh Weerman MA, Florquin S, Aerts JM, Hollak CE (2006) Manifestations of Fabry disease in placental tissue. *J Inher Metab Dis*. 29(1):106–111. <https://doi.org/10.1007/s10545-006-0196-0>
4. Sestito S, Ceravolo F, Concolino D (2013) Anderson-Fabry disease in children. *Curr Pharm Des* 19(33):6037–6045. <https://doi.org/10.2174/13816128113199990345>

5. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF (1999) Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 281(3):249–254. <https://doi.org/10.1001/jama.281.3.249>
6. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukul T, Thiagarajan G, Sakuraba H, Ponzone A, Desnick RJ (2006) High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 79(1):31–40. <https://doi.org/10.1086/504601>
7. Lin HY, Chong KW, Hsu JH, Yu HC, Shih CC, Huang CH, Lin SJ, Chen CH, Chiang CC, Ho HJ, Lee PC, Kao CH, Cheng KH, Hsueh C, Niu DM (2009) High incidence of the cardiac variant of Fabry disease revealed by newborn screening in the Taiwan Chinese population. *Circ Cardiovasc Genet* 2(5):450–456. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.109.862920>
8. Chien YH, Lee NC, Chiang SC, Desnick RJ, Hwu WL (2012) Fabry disease: incidence of the common later-onset  $\alpha$ -galactosidase A IVS4+919G→A mutation in Taiwanese newborns—superiority of DNA-based to enzyme-based newborn screening for common mutations. *Mol Med* 18(1):780–784. <https://doi.org/10.2119/molmed.2012.00002>
9. Yoshitama T, Nakao S, Takenaka T, Teraguchi H, Sasaki T, Kodama C, Tanaka A, Kisanuki A, Tei C (2001) Molecular genetic, biochemical, and clinical studies in three families with cardiac Fabry's disease. *Am J Cardiol* 87(1):71–75. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(00\)01275-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(00)01275-3)
10. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, Sims K, Waldek S, Pastores GM, Lee P, Eng CM, Marodi L, Stanford KE, Breunig F, Wanner C, Warnock DG, Lemay RM, Germain DP, Fabry Registry (2008) Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab* 93(2):112–28. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.09.013>
11. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, Eng C, Hopkin RJ, Laney D, Linhart A, Waldek S, Wallace E, Weidemann F, Wilcox WR (2018) Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab* 123(4):416–427. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.02.014>
12. Hagège A, Réant P, Habib G, Damy T, Barone-Rochette G, Soulat G, Donal E, Germain DP (2019) Fabry disease in cardiology practice: literature review and expert point of view. *Arch Cardiovasc Dis* 112(4):278–287. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2019.01.002>
13. Schiffmann R (2015) Fabry disease. *Handb Clin Neurol* 132:231–248. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62702-5.00017-2>
14. Hsu TR, Niu DM (2018) Fabry disease: review and experience during newborn screening. *Trends Cardiovasc Med* 28(4):274–281. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2017.10.001>
15. Michaud M, Mauhin W, Belmatoug N, Garnotel R, Bedreddine N, Catros F, Ancellin S, Lidove O, Gaches F (2020) When and how to diagnose Fabry disease in clinical practice. *Am J Med Sci* 360(6):641–649. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.07.011>
16. Lidove O, Chauveheid MP, Benoist L, Alexandra JF, Klein I, Papo T (2007) Chronic meningitis and thalamic involvement in a woman: Fabry disease expanding phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78(9):1007. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.108464>
17. Lidove O, Chauveheid MP, Caillaud C, Croissant R, Benoist L, Alamowitch S, Doan S, Szalat R, Baumann N, Alexandra JF, Lavallée P, Klein I, Vuillemet F, Sedel F, Sacré K, Samson Y, Roullet E, Papo T (2009) Aseptic meningitis and ischaemic stroke in Fabry disease. *Int J Clin Pract* 63(11):1663–1667. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02115.x>
18. Kraemer M, Karabul N, Berlit P, Rolf A (2017) Evidence for inflammation in Fabry's disease? Headache and muscle involvement responding to corticosteroid and methotrexate treatment. *J Neurol* 264(3):595–596. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8392-4>
19. Sawada J, Katayama T, Kano K, Asanome A, Takahashi K, Saito T, Chinda J, Nakagawa N, Sato N, Kimura T, Yahara O, Momosaki K, Nakamura K, Hasebe N (2015) A sporadic case of Fabry disease involving repeated fever, psychiatric symptoms, headache, and ischemic stroke in an adult Japanese woman. *Intern Med* 54(23):3069–3074. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.54.4719>
20. Callegaro D, Kaimen-Maciel DR (2006) Fabry's disease as a differential diagnosis of MS. *Int MS J* 13(1):27–30
21. Schreiber W, Udvardi A, Kristoferitsch W (2007) Chronic meningitis and lacunar stroke in Fabry disease. *J Neurol* 254(10):1447–1449. <https://doi.org/10.1007/s00415-007-0533-8>
22. Perrot X, Nighoghossian N, Drexel L, Hermier M, Guffon N, Boulliat J, Trouillas P (2002) Accidents ischémiques vertébrobasilaires et méningite aseptique compliquant une maladie de Fabry [Vertebrobasilar ischemic strokes and aseptic meningitis, late complications of Fabry's disease]. *Rev Neurol (Paris)* 158(5 Pt 1):596–8 (French)
23. Yanagimura F, Fukushima T, Sakamaki Y, Nakamura G, Maruyama H, Makino K (2015) Fabry disease associated with chronic meningitis and cerebral infarction. *Neurol Clin Neurosci* 3(4):147–149. <https://doi.org/10.1111/ncn3.1680>
24. Uyama E, Ueno N, Uchino M, Narahara T, Owada M, Taketomi T, Ando M (1995) Headache associated with aseptic meningeal reaction as clinical onset of Fabry's disease. *Headache* 35(8):498–501. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1995.hed3508498.x>
25. Dubost JJ, Viallard IL, Sauvezie B (1985) Chronic meningitis in Fabry's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48(7):714–715. <https://doi.org/10.1136/jnnp.48.7.714>
26. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, Waldek S, Scott CR, Silience DO, Breunig F, Charrow J, Germain DP, Nicholls K, Banikazemi M (2007) Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inher Metab Dis* 30(2):184–192. <https://doi.org/10.1007/s10545-007-0521-2>
27. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, Elliott PM, European FOS Investigators (2007) Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J* 28(10):1228–35. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm153>
28. Eng CM, Niehaus DJ, Enriquez AL, Burgert TS, Ludman MD, Desnick RJ (1994) Fabry disease: twenty-three mutations including sense and antisense CpG alterations and identification of a deletion hot-spot in the alpha-galactosidase A gene. *Hum Mol Genet* 3(10):1795–1799. <https://doi.org/10.1093/hmg/3.10.1795>
29. DeGraba T, Azhar S, Dignat-George F, Brown E, Boutière B, Altarescu G, McCarron R, Schiffmann R (2000) Profile of endothelial and leukocyte activation in Fabry patients. *Ann Neurol* 47(2):229–33
30. Biancini GB, Vanzin CS, Rodrigues DB, Deon M, Ribas GS, Barschak AG, Manfredini V, Netto CBO, Jardim LB, Giugliani R, Vargas CR (2012) Globotriaosylceramide is correlated with oxidative stress and inflammation in Fabry patients treated with enzyme replacement therapy. *Biochim Biophys Acta (BBA) - Mol Basis Dis* 1822(2):226–232. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.11.001>
31. Altarescu G, Moore DF, Schiffmann R (2005) Effect of genetic modifiers on cerebral lesions in Fabry disease. *Neurology* 64(12):2148–2150. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000166000.24321.4F>
32. Zago AC, Simon DI, Wang Y, Sakuma M, Chen Z, Croce K, Ustinov V, Shi C, Martinez Filho EE (2008) The importance of the interaction between leukocyte integrin Mac-1 and platelet glycoprotein Ib-a for leukocyte recruitment by platelets and for the inflammatory response to vascular injury. *Arq Bras Cardiol* 90(1):54–63. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2008000100009> (English, Portuguese)
33. Lou HO, Reske-Nielsen E (1971) The central nervous system in Fabry's disease. A clinical, pathological, and biochemical

- investigation. *Arch Neurol* 25(4):351–9. <https://doi.org/10.1001/archneur.1971.00490040077009>
34. De Francesco PN, Mucci JM, Ceci R, Fossati CA, Rozenfeld PA (2013) Fabry disease peripheral blood immune cells release inflammatory cytokines: role of globotriaosylceramide. *Mol Genet Metab* 109(1):93–99. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.02.003>
  35. Spada FM, Kozuka Y, Porcelli SA (1998) CD1d-restricted recognition of synthetic glycolipid antigens by human natural killer T cells. *J Exp Med* 188(8):1529–1534. <https://doi.org/10.1084/jem.188.8.1529>
  36. Macedo MF, Quinta R, Pereira CS, Sa Miranda MC (2012) Enzyme replacement therapy partially prevents invariant natural killer T cell deficiency in the Fabry disease mouse model. *Mol Genet Metab* 106(1):83–91. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.02.014>
  37. O'Reilly V, Zeng SG, Bricard G, Atzberger A, Hogan AE, Jackson J, Feighery C, Porcelli SA, Doherty DG (2011) Distinct and overlapping effector functions of expanded human CD4+, CD8 $\alpha$ + and CD4-CD8 $\alpha$ - invariant natural killer T cells. *PLoS One* 6(12):e28648. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028648>
  38. Anders HJ, Banas B, Schlöndorff D (2004) Signaling danger: toll-like receptors and their potential roles in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 15(4):854–867. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000121781.89599.16>
  39. Banas MC, Banas B, Hudkins KL, Wietecha TA, Iyoda M, Bock E, Hauser P, Pippin JW, Shankland SJ, Smith KD, Stoelcker B, Liu G, Gröne HJ, Krämer BK, Alpers CE (2008) TLR4 links podocytes with the innate immune system to mediate glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 19(4):704–13. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007040395>
  40. Alfadhel M, Sirrs S (2011) Enzyme replacement therapy for Fabry disease: some answers but more questions. *Ther Clin Risk Manag* 7:69–82. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S11987>
  41. Sher NA, Reiff W, Letson RD, Desnick RJ (1978) Central retinal artery occlusion complicating Fabry's disease. *Arch Ophthalmol* 96(5):815–817. <https://doi.org/10.1001/archophth.1978.03910050421003>
  42. Fledelius HC, Sandfeld L, Rasmussen ÅK, Madsen CV, Feldt-Rasmussen U (2015) Ophthalmic experience over 10 years in an observational nationwide Danish cohort of Fabry patients with access to enzyme replacement. *Acta Ophthalmol* 93(3):258–264. <https://doi.org/10.1111/aos.12588>
  43. Andersen MV, Dahl H, Fledelius H, Nielsen NV (1994) Central retinal artery occlusion in a patient with Fabry's disease documented by scanning laser ophthalmoscopy. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 72(5):635–638. <https://doi.org/10.1111/fj.1755-3768.1994.tb07193.x>
  44. Wilson MR, Sample HA, Zorn KC, Arevalo S, Yu G, Neuhaus J, Federman S, Stryke D, Briggs B, Langelier C, Berger A, Douglas V, Josephson SA, Chow FC, Fulton BD, DeRisi JL, Gelfand JM, Naccache SN, Bender J, Dien Bard J, Murkey J, Carlson M, Vespa PM, Vijayan T, Allyn PR, Campeau S, Humphries RM, Klausner JD, Ganzon CD, Memar F, Ocampo NA, Zimmermann LL, Cohen SH, Polage CR, DeBiasi RL, Haller B, Dallas R, Maron G, Hayden R, Messacar K, Dominguez SR, Miller S, Chiu CY (2019) Clinical metagenomic sequencing for diagnosis of meningitis and encephalitis. *N Engl J Med* 380(24):2327–2340. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803396>

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

## APÊNDICE D – EXPANDING THE PHENOTYPIC SPECTRUM OF CLCN2-RELATED LEUKOENCEPHALOPATHY AND ATAXIA

### 1 **Expanding the Phenotypic Spectrum of *CLCN2*-Related Leukoencephalopathy and**

### 2 **Ataxia**

3 Paulo Ribeiro Nóbrega MD, MSc<sup>1,2</sup>, Anderson Rodrigues Brandão de Paiva MD, PhD<sup>2,3,4</sup>,  
4 Katiane Sayão Souza MD, PhD<sup>2</sup>, Jorge Luiz de Brito de Souza<sup>5</sup>, Pedro Lucas Grangeiro de  
5 Sá Barreto Lima<sup>6</sup>, Delson José da Silva MD, PhD<sup>7</sup>, Milena Pitombeira MD, PhD<sup>8</sup>,  
6 Viviennee Kellin Borges MD<sup>9</sup>, Daniel Aguiar Dias MD<sup>10</sup>, Luciana Mota Bispo<sup>3,11</sup>, Carolina  
7 de Figueiredo Santos MD, MSc<sup>12,13</sup>, Fernando Freua MD, PhD<sup>2</sup>, Paulo Diego Santos Silva  
8 MD<sup>14</sup>, Isabela dos Santos Alves MD<sup>14</sup>, Leonardo Barreira Portella MD<sup>14</sup>, Paulina Rodrigues  
9 Cunha MD, PhD<sup>15</sup>, Rubens Paulo Araujo Salomao MD, PhD<sup>16</sup>, José Luis Pedroso MD, PhD  
10<sup>16</sup>, Veridiana Pessoa Miyajima MD, PhD<sup>17,18</sup>, Fábio Miyajima MD, PhD<sup>19,20</sup>, Elisa Cali MD,  
11 PhD<sup>21</sup>, Charles Wade MD, PhD<sup>22</sup>, Anu Sudarsanam MD, PhD<sup>23</sup>, Mary O’Driscoll MD,  
12 PhD<sup>24</sup>, Tom Hayton MD, PhD<sup>25</sup>, Orlando Graziani Povoas Barsottini MD, PhD<sup>16</sup>, Stephan  
13 Klebe MD, PhD<sup>21</sup>, Fernando Kok MD, PhD<sup>2,3</sup>, Leandro Lucato MD, PhD<sup>26,27</sup>, Henry  
14 Houlden MD, PhD<sup>21,28</sup>, Christel Depienne MD, PhD<sup>29</sup>, David S Lynch MD, PhD<sup>21,28</sup>, Pedro  
15 Braga Neto MD, PhD<sup>1,5,20</sup>

### 16 Affiliations:

17 1 Division of Neurology, Department of Clinical Medicine, Federal University of Ceará,

18 Brazil

19 2 Neurogenetics Unit, Department of Neurology, University of Sao Paulo School of

20 Medicine, Sao Paulo, Brazil;

21 3 Mendelics Genomic Analysis, São Paulo, Brazil.

22 4 Department of Neurology, São Rafael Hospital, Rede D’Or São Luiz, Salvador, Brazil

23 5 Center of Health Science, State University of Ceara, Fortaleza, Ceará, Brazil

- 24 6 Faculty of Medicine, Federal University of Ceara, Fortaleza, Ceara, Brazil
- 25 7 Universidade Federal de Goiás, Brazil
- 26 8 Hospital Geral de Fortaleza, Brazil
- 27 9 Hospital de Clínicas, Universidade Federal de Uberlândia, Brazil
- 28 10 Division of Radiology, Federal University of Ceará, Brazil
- 29 11 University Hospital, EBSERH/Federal University of Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brazil.
- 30 12 Universidade de Fortaleza, Brazil
- 31 13 Hospital Infantil Albert Sabin, Brazil
- 32 14 Prevent Senior, Brazil
- 33 15 Paris brain Institute (ICM)
- 34 16 Ataxia Unit, Department of Neurology, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo,  
35 Brazil.
- 36 17 Centre for Clinical Diagnostics, Haematology and Haemotherapy Centre of Ceara  
37 (HEMOCE), Brazil
- 38 18 Institute of Systems, Molecular and Integrative Biology, University of Liverpool, UK
- 39 19 Analytical Competence Molecular Epidemiology Lab (ACME), Oswaldo Cruz Foundation  
40 (Fiocruz), branch Ceará, Brazil
- 41 20 Postgraduate Program in Medical Sciences, Federal University of Ceará (UFC), Brazil
- 42 21 Department of Neuromuscular Disease, UCL Queen Square Institute of Neurology,  
43 London, UK
- 44 22 Queen Square MS Centre, UCL Institute of Neurology, London, UK

- 45 23 Birmingham Children's Hospital, Birmingham, UK
- 46 24 West Midlands Regional Clinical Genetics Service, Birmingham Health Partners,  
47 Birmingham Women's Hospital NHS Foundation Trust, Birmingham, UK
- 48 25 University Hospital Birmingham, Birmingham, UK
- 49 26 Neuroradiology Section, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade  
50 de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil.
- 51 27 Grupo Fleury, São Paulo, Brazil.
- 52 28 National Hospital for Neurology & Neurosurgery, London, UK
- 53 29 Institute of Human Genetics, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen,  
54 Essen, Germany
- 55 \*The first two authors contributed equally to this work.
- 56 \*\*The last two authors contributed equally to this work.
- 57
- 58 Corresponding author:
- 59 David S Lynch, UCL Institute of Neurology, National Hospital for Neurology &  
60 Neurosurgery, Queen Square, London WC1N 3BG. Phone: +44 (0)20 3456 7890 Fax: +44  
61 (0)20 7278 5069. Email: [david.lynch.13@ucl.ac.uk](mailto:david.lynch.13@ucl.ac.uk)
- 62
- 63 Manuscript word count: 3331
- 64



65 **Key Points**

66 Question: What is the phenotypic spectrum of *CLCN2*-related leukoencephalopathy with  
67 ataxia?

68 Findings: We describe 12 additional cases of *CLCN2*-related leukoencephalopathy and  
69 expand the disease spectrum by adding seizures, spastic paraplegia, and neurodevelopmental  
70 disorders.

71 Meaning: *CLCN2*-related leukoencephalopathy should be considered when typical imaging  
72 patterns are present even in the absence of classic neurological symptoms.

73

74 **Abstract**

75 **Importance:** Biallelic pathogenic variants in *CLCN2* are associated with a rare autosomal  
76 recessive leukoencephalopathy with distinctive imaging features. Only 31 cases have been  
77 reported to date.

78 **Objective:** To describe the clinical and imaging phenotype of 12 additional *CLCN2* patients  
79 and expand the phenotypic spectrum of this disorder.

80 **Design:** This is a multicenter case series. Informed consent was obtained for all patients.  
81 Patients were evaluated by attending physicians in their respective centers.

82 **Settings:** Patients were identified through a search for homozygous/compound heterozygous  
83 pathogenic *CLCN2* variants in the database of a commercial laboratory in Brazil and by  
84 contacting reference centers in Europe for additional confirmed cases.

85 **Participants:** Twelve patients from Brazil, The United Kingdom and Germany were  
86 evaluated.

87 **Main outcome and measures:** Clinical signs and symptoms were described. Variants were  
88 classified according to the ACMG guidelines. Neuroimaging was assessed by an experienced  
89 neuroradiologist.

90 **Results:** Twelve patients with biallelic *CLCN2* variants were described. These include three  
91 novel likely pathogenic missense variants. Most patients from Brazil carried the p.Trp570Ter  
92 variant, representing a possible founder effect. All patients demonstrated typical magnetic  
93 resonance imaging (MRI) changes, including hyperintensity on T2-weighted images in the  
94 posterior limbs of the internal capsules, midbrain cerebral peduncles, middle cerebellar  
95 peduncles, and cerebral white matter. Clinical features included a variable combination of  
96 ataxia, headache, spasticity, seizures, and symptoms not previously described in this disease  
97 such as seizures, spastic paraplegia, developmental delay, and psychosis.

98 **Conclusions and Relevance:** This report is now the largest case series of patients with  
99 *CLCN2*-related leukoencephalopathy and reinforces the finding that although the imaging  
100 appearance is uniform, the phenotypic expression of this disorder is highly heterogeneous.  
101 Our findings expand the phenotypic spectrum of *CLCN2*-related leukoencephalopathy by  
102 adding prominent seizures, severe spastic paraplegia, developmental delay, and psychosis.

103

#### 104 **Introduction**

105 Biallelic pathogenic variants in *CLCN2* are associated with a rare autosomal recessive  
106 leukoencephalopathy with prominent ataxia<sup>1</sup> recently named Leukoencephalopathy with  
107 ataxia (LKPAT; OMIM #615651). Since its first description in 2013, approximately 31  
108 individuals from 30 families have been reported<sup>1-10</sup>. These observations led to the  
109 characterization of a typical phenotype with mild ataxia, variable cognitive impairment,  
110 visual impairment from chorioretinopathy or optic atrophy, male infertility, and headache<sup>1</sup>.

## APÊNDICE D – ASEPTIC MENINGITIS IN FABRY DISEASE DUE TO A NOVEL GLA VARIANT: AN EXPANDED PHENOTYPE?

> *Neurol Sci.* 2023 Jan;44(1):319-327. doi: 10.1007/s10072-022-06388-y. Epub 2022 Sep 12.

### Aseptic meningitis in Fabry disease due to a novel GLA variant: an expanded phenotype?

Paulo Ribeiro Nóbrega <sup>1 2</sup>, João Lucas Araújo Morais <sup>3</sup>, Alliane Milliane Ferreira <sup>4 5</sup>,  
Alisson Dantas de Medeiros <sup>3 4</sup>, Beatrice Araújo Duarte <sup>3</sup>, Deborah Moreira Rangel <sup>1 4</sup>,  
Fabrício Oliveira Lima <sup>4</sup>, Anderson Rodrigues Brandão de Paiva <sup>2</sup>, Luciana Paim-Marques <sup>5</sup>,  
Fernando Kok <sup>2 6</sup>, André Luiz Santos Pessoa <sup>7</sup>, Pedro Braga-Neto <sup>8 9</sup>,  
Fernanda Martins Maia Carvalho <sup>4 5</sup>

Affiliations [+](#) expand

PMID: 36094773 DOI: 10.1007/s10072-022-06388-y

#### Abstract

**Background:** Fabry disease (FD) is an X-linked lysosomal storage disorder with accumulation of globotriosylceramide, causing neurologic involvement mainly as acroparesthesias and cerebrovascular disease. Aseptic meningitis has been reported in 11 patients with FD, but no prior study has

## APÊNDICE E – INCIDENTAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING FINDINGS LEADING TO AN UNUSUAL DIAGNOSIS: ADULT ONSET KRABBE DISEASE

Case Reports > Eur J Neurol. 2022 Jun;29(6):1859-1862. doi: 10.1111/ene.15298.

Epub 2022 Mar 9.

### Incidental magnetic resonance imaging findings leading to an unusual diagnosis: Adult onset Krabbe disease

Anderson Rodrigues Brandão Paiva <sup>1 2</sup>, Ronald Edington Fonseca Neto <sup>3 4</sup>, Clara Lima Afonso <sup>5 6</sup>, Fernando Freua <sup>1</sup>, Paulo Ribeiro Nóbrega <sup>1 7</sup>, Fernando Kok <sup>1 8</sup>

Affiliations + expand

PMID: 35212100 DOI: 10.1111/ene.15298

#### Abstract

**Background and purpose:** Krabbe disease (KD), or globoid cell leukodystrophy (Online Mendelian Inheritance in Man #245200), is an autosomal recessive lysosomal storage disease caused by

## APÊNDICE F – CEROID LIPOFUSCINOSIS TYPE 5: NOVEL PATHOGENIC VARIANTS AND UNEXPECTED PHENOTYPIC FINDINGS

> *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2023 May;94(5):405-408. doi: 10.1136/jnnp-2022-330135.

Epub 2023 Feb 3.

### Ceroid lipofuscinosis type 5: novel pathogenic variants and unexpected phenotypic findings

Anderson Rodrigues Brandão de Paiva <sup>1 2 3</sup>, André Luiz Santos Pessoa <sup>4 5</sup>,  
Paulo Ribeiro Nóbrega <sup>2 6</sup>, Cristiane Araujo Martins Moreno <sup>7 2</sup>, David S Lynch <sup>8 9</sup>,  
Lucas Mitsuo Taniguti <sup>7</sup>, João Paulo Kitajima <sup>7</sup>, Fernando Freua <sup>2 10</sup>, Bruno Della-Ripa <sup>7 2</sup>,  
Paulina Cunha <sup>2 11</sup>, Isabella Peixoto de Barcelos <sup>2 12</sup>, Lúcia Inês Macedo-Souza <sup>13</sup>,  
Carlos Augusto Takeuchi <sup>14</sup>, Antônio Milton Silva Garcia <sup>15</sup>, Flávia Nardes <sup>16</sup>, Ramiro Fontão <sup>17</sup>,  
Sérgio Antônio Antoniuk <sup>18</sup>, Monica Troncoso <sup>19</sup>, Norma Spécola <sup>20</sup>, Consuelo Durand <sup>21</sup>,  
Bianca de Aguiar Coelho Silva Madeiro <sup>22</sup>, Maria Juliana Rodovalho Doriqui <sup>23</sup>, Diane Vergara <sup>19</sup>,  
Henry Houlden <sup>8 9</sup>, Fernando Kok <sup>7 2</sup>

Affiliations [+](#) expand

PMID: 36737246 DOI: 10.1136/jnnp-2022-330135

*No abstract available*

**Keywords:** cerebellar ataxia; epilepsy; neurogenetics; paediatric neurology.

## APÊNDICE G – ARGINASE 1 DEFICIENCY PRESENTING AS COMPLICATED HEREDITARY SPASTIC PARAPLEGIA

> Cold Spring Harb Mol Case Stud. 2022 Sep 30;8(6):a006232. doi: 10.1101/mcs.a006232.

Online ahead of print.

### Arginase 1 deficiency presenting as complicated hereditary spastic paraplegia

Fernando Freua <sup>1</sup>, Mariana Espíndola de Castro Almeida <sup>2</sup>, Paulo Ribeiro Nóbrega <sup>2</sup>, Anderson Rodrigues Brandão de Paiva <sup>2</sup>, Bruno Della-Ripa <sup>2</sup>, Paulina Cunha <sup>2</sup>, Lúcia Inês Macedo-Souza <sup>2</sup>, Clarissa Bueno <sup>2</sup>, David S Lynch <sup>3</sup>, Henry Houlden <sup>3</sup>, Leandro Tavares Lucato <sup>4</sup>, Fernando Kok <sup>5</sup>

Affiliations + expand

PMID: 36180229 PMID: PMC9632362 DOI: 10.1101/mcs.a006232

[Free PMC article](#)

#### Abstract

**Introduction:** Argininemia or arginase deficiency is a metabolic disorder caused by pathogenic variants in ARG1 and consists of a variable association of progressive spastic paraplegia, intellectual disability, and seizures. Hereditary spastic paraplegia (HSP) is a group of inherited diseases whose main feature is a progressive gait disorder characterized by lower limb spasticity. This study presents 7

## APÊNDICE H – MYSTERY SOLVED AFTER 23 YEARS: M SYNDROME IS PIGT-ASSOCIATED MULTIPLE CONGENITAL ANOMALIES-HYPOTONIA-SEIZURES SYNDROME 3

> [Am J Med Genet A](#). 2022 Dec;188(12):3567-3568. doi: 10.1002/ajmg.a.62977. Epub 2022 Sep 30.

### Mystery solved after 23 years: M syndrome is PIGT-associated multiple congenital anomalies-hypotonia-seizures syndrome 3

Paulo Ribeiro Nóbrega <sup>1 2</sup>, Matheus Augusto Araújo Castro <sup>2 3</sup>,  
Anderson Rodrigues Brandão de Paiva <sup>3 4</sup>, Fernando Kok <sup>2 3</sup>

Affiliations + expand

PMID: 36177944 DOI: 10.1002/ajmg.a.62977

**APÊNDICE I – TRANSLATION, CROSS-CULTURAL ADAPTATION, AND  
VALIDATION TO BRAZILIAN PORTUGUESE OF THE CEREBELLAR  
COGNITIVE AFFECTIVE/SCHMAHMANN SYNDROME SCALE**

> *Cerebellum*. 2023 Apr;22(2):282-294. doi: 10.1007/s12311-022-01391-7. Epub 2022 Mar 19.

**Translation, Cross-Cultural Adaptation, and  
Validation to Brazilian Portuguese of the Cerebellar  
Cognitive Affective/Schmahmann Syndrome Scale**

Stephanie Suzanne de Oliveira Scott <sup>1</sup>, José Luiz Pedroso <sup>2</sup>, Victor Vitalino Elias <sup>3</sup>,  
Paulo Ribeiro Nóbrega <sup>1</sup>, Emmanuelle Silva Tavares Sobreira <sup>1 3</sup>, Marcela Patrícia de Almeida <sup>2</sup>,  
Maria Thereza Drumond Gama <sup>2</sup>, Breno Kazuo Massuyama <sup>2</sup>, Orlando Graziani Povoas Barsottini <sup>2</sup>,  
Norberto Anizio Ferreira Frota <sup>3 4</sup>, Pedro Braga-Neto <sup>5 6</sup>

Affiliations [+](#) expand

PMID: 35305246 DOI: 10.1007/s12311-022-01391-7



## APÊNDICE J – NUTRITIONAL STATUS AND EATING HABITS OF PATIENTS WITH HEREDITARY ATAXIAS: A CASE-CONTROL STUDY

> [Nutr Neurosci](#). 2022 Jul 20;1-6. doi: 10.1080/1028415X.2022.2088942. Online ahead of print.

### Nutritional status and eating habits of patients with hereditary ataxias: a case-control study

Camila Gonçalves Monteiro Carvalho <sup>1</sup>, Paulo Ribeiro Nóbrega <sup>2 3</sup>,  
Stephanie Suzanne de Oliveira Scott <sup>2</sup>, Deborah Moreira Rangel <sup>2 4</sup>,  
Danyela Martins Bezerra Soares <sup>1</sup>, Carla Soraya Costa Maia <sup>1 4</sup>, Pedro Braga-Neto <sup>1 2 3</sup>

Affiliations [+](#) expand

PMID: 35857702 DOI: [10.1080/1028415X.2022.2088942](#)

#### Abstract

**Introduction:** Hereditary Ataxias (HAs) comprise a wide spectrum of genetically determined neurodegenerative diseases with progressive ataxia as the main symptom. Few studies have evaluated nutritional profile in HA patients and most of these focused on specific ataxia subtypes. The objectives of this study were: (1) to investigate whether hereditary ataxias were associated with changes in energy expenditure, body composition and dietary intake; (2) to verify differences in these variables according to ataxia subtype, sex, age, and disease severity.

## APÊNDICE K – MOYAMOYA ASSOCIATED WITH TURNER SYNDROME IN A PATIENT WITH TYPE 2 SPINOCEREBELLAR ATAXIA-OCCAM'S RAZOR OR HICKAM'S DICTUM: A CASE REPORT

Case Reports > [BMC Neurol.](#) 2022 Oct 8;22(1):381. doi: 10.1186/s12883-022-02912-x.

### Moyamoya associated with Turner syndrome in a patient with type 2 spinocerebellar ataxia–Occam's razor or Hickam's dictum: a case report

Paulo Ribeiro Nóbrega<sup>1</sup>, Francisco Bruno Santana da Costa<sup>1</sup>, Pedro Gustavo Barros Rodrigues<sup>1</sup>, Thais de Maria Frota Vasconcelos<sup>1</sup>, Danyela Martins Bezerra Soares<sup>2</sup>, Jéssica Silveira Araújo<sup>3</sup>, Daniel Aguiar Dias<sup>4</sup>, Manoel Alves Sobreira-Neto<sup>1</sup>, Anderson Rodrigues Brandão de Paiva<sup>5 6</sup>, Pedro Braga-Neto<sup>7 8</sup>, Fernando Kok<sup>6 9</sup>, Eveline Gadelha Pereira Fontenele<sup>3</sup>

Affiliations [+](#) expand

PMID: 36209056 PMCID: [PMC9547406](#) DOI: [10.1186/s12883-022-02912-x](#)

[Free PMC article](#)

#### Abstract

**Background:** Turner syndrome (TS) is a rare condition associated with a completely or partially missing X chromosome that affects 1 in 2500 girls. TS increases the risk of autoimmune diseases,

## APÊNDICE L – AUTOIMUNE ENCEPHALITIS IN LATIN AMERICA: A CRITICAL REVIEW



### Autoimmune Encephalitis in Latin America: A Critical Review

*Gabriel de Albuquerque Vasconcelos<sup>1</sup>, Rodrigo Montenegro Barreira<sup>1</sup>, Karmelita Emanuelle Nogueira Torres Antoniollo<sup>1</sup>, Alina Maria Nuñez Pinheiro<sup>1</sup>, Cíntia Fernandes Rodrigues Maia<sup>1</sup>, Danyela Martins Bezerra Soares Alves<sup>1</sup>, Paulo Ribeiro Nóbrega<sup>2,3\*</sup> and Pedro Braga-Neto<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> Center of Health Sciences, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, Brazil, <sup>2</sup> Division of Neurology, Department of Clinical Medicine, Fortaleza, Brazil, <sup>3</sup> Neurology Service, Hospital Geral de Fortaleza, Fortaleza, Brazil

Autoimmune encephalitis is an increasingly recognized cause of encephalitis. The majority of case series report patients residing in developed countries in the northern hemisphere. The epidemiologic features of autoimmune encephalitis in Latin America are still unclear. The aim of the study was to perform a review of the clinical presentation

## APÊNDICE M – PERSISTENT PSYCHOSIS ASSOCIATED WITH EXTREME DELTA BRUSH IN ANTI-NMDA RECEPTOR ENCEPHALITIS: A CASE REPORT

Nóbrega et al. *BMC Psychiatry* (2023) 23:256  
<https://doi.org/10.1186/s12888-023-04750-8>

BMC Psychiatry

### CASE REPORT

### Open Access



# Persistent psychosis associated with extreme delta brush in anti-NMDA receptor encephalitis: a case report

Paulo Ribeiro Nóbrega<sup>1</sup>, Paulo Reges Oliveira Lima<sup>1</sup>, Pedro Helder de Oliveira Junior<sup>1</sup>, Lorena Pitombeira Sanders<sup>1</sup>, Manoel Alves Sobreira-Neto<sup>1</sup>, Samir Câmara Magalhães<sup>1,3</sup>, Lia Lira Olivier Sanders<sup>4</sup> and Pedro Braga-Neto<sup>1,2\*</sup>

#### Abstract

**Background** Anti-NMDAR encephalitis is an emerging differential diagnosis of first episode and persistent psychosis in the psychiatric community, as clinical manifestations include psychiatric symptoms, cognitive dysfunction, seizures, decreased consciousness, and dyskinesias. This disease is associated with extreme delta brush (EDB), but the significance and temporal course of this EEG pattern still needs to be determined. Herein, we report a case of anti-NMDAR encephalitis with persistent psychosis associated with EDB occurrence on multiple occasions during a 5-year disease course.

**Case presentation** A 15-year-old girl was diagnosed with anti-NMDAR encephalitis and treated with progressive

## APÊNDICE N – CHARACTERISTICS AND MANAGEMENT OF SUSAC SYNDROME IN AN EMERGENT COUNTRY: A MULTI-CENTER CASE SERIES FROM BRASIL

Multicenter Study > *Neurol Sci.* 2022 Nov;43(11):6449-6460. doi: 10.1007/s10072-022-06320-4. Epub 2022 Aug 9.

### Characteristics and management of Susac syndrome in an emergent country: a multi-center case series from Brazil

Igor Bessa Santiago <sup>1</sup>, Abraão Lazaro Meneses Araújo <sup>2</sup>, Ivna Lacerda Pereira Nóbrega <sup>1</sup>, Walisson Grangeiro Bringel Silva <sup>2</sup>, Lucas Silvestre Mendes <sup>1</sup>, José Israel Araújo Ponte <sup>3</sup>, Daniel Aguiar Dias <sup>4</sup>, José Daniel Vieira de Castro <sup>4</sup>, Francisco Marcos Bezerra Cunha <sup>5</sup>, Manoel Alves Sobreira-Neto <sup>2</sup>, Pedro Braga-Neto <sup>1 2</sup>, Gabriela Joca Martins <sup>1</sup>, Ricardo Evangelista Marrocos de Aragão <sup>3</sup>, Guilherme Diogo Silva <sup>6</sup>, Paulo Ribeiro Nóbrega <sup>7</sup>

Affiliations + expand

PMID: 35945382 DOI: 10.1007/s10072-022-06320-4

#### Abstract

**Background:** Susac syndrome (SS) is a rare endotheliopathy with an estimated prevalence of 0.14-0.024 per 100,000. It is an important differential diagnosis in demyelinating disorders. There are few case series and no large randomized controlled trials, and most reports come from developed countries. We report six cases of SS in three centers in Brazil and discuss management challenges in

## APÊNDICE O – STEROID RESPONSIVE CAVERNOUS SINUS SYNDROME DUE TO ROSAI-DORFMAN DISEASE: BEYOND TOLOSA-HUNT SYNDROME – A CASE REPORT

Nóbrega et al. *BMC Neurology* (2021) 21:264  
<https://doi.org/10.1186/s12883-021-02255-z>

BMC Neurology

### CASE REPORT

### Open Access

# Steroid responsive cavernous sinus syndrome due to Rosai-Dorfman disease: beyond Tolosa-Hunt syndrome – a case report



Paulo Ribeiro Nóbrega<sup>1\*</sup>, Pedro Gustavo Barros Rodrigues<sup>1</sup>, Isabelle de Sousa Pereira<sup>1</sup>, Carolina de Figueiredo Santos<sup>2</sup>, Gunter Gerson<sup>3</sup>, José Arnaldo Motta de Arruda<sup>4</sup>, José Wagner Leonel Tavares Júnior<sup>1</sup>, Pablo Picasso de Araújo Coimbra<sup>5</sup> and Pedro Braga-Neto<sup>1,6</sup>

#### Abstract

**Background:** The term “Tolosa-Hunt syndrome” (THS) has been used to refer to painful ophthalmoplegia associated with nonspecific inflammation of the cavernous sinus and many processes can result in a similar clinical picture, including infectious, inflammatory and neoplastic diseases. Rosai-Dorfman disease (RDD) is a lymphoproliferative disorder that rarely affects the central nervous system. We report a case of isolated CNS Rosai-Dorfman disease involving the cavernous sinus and presenting as “Tolosa-Hunt syndrome”.








**Case presentation:** Our patient presented with horizontal diplopia due to impairment of cranial nerves III, IV and VI and a right superior and inferior ophthalmoplegia in the left temporal and parietal region. There was a

APÊNDICE P – STIFF-EYE SYNDROME-ANTI-GAD ATAXIA PRESENTING WITH ISOLATED OPHTHALMOPLEGIA: A CASE REPORT

Open Access

Case Report

# Stiff-Eye Syndrome—Anti-GAD Ataxia Presenting with Isolated Ophthalmoplegia: A Case Report

by  Abel Dantas Belém<sup>1</sup> ,  
 Thaís de Maria Frota Vasconcelos<sup>1</sup> ,  
 Rafael César dos Anjos de Paula<sup>1</sup> ,  
 Francisco Bruno Santana da Costa<sup>1</sup> ,  
 Pedro Gustavo Barros Rodrigues<sup>1</sup> ,  
 Isabelle de Sousa Pereira<sup>1</sup> ,  
 Paulo Roberto de Arruda Tavares<sup>1</sup> ,  
 Gabriela Studart Galdino<sup>1</sup> ,  
 Daniel Aguiar Dias<sup>1</sup> ,  
 Carolina de Figueiredo Santos<sup>2</sup> ,  
 Manoel Alves Sobreira-Neto<sup>1,3</sup>  ,  
 Pedro Braga-Neto<sup>1,4,\*</sup>  and  
 Paulo Ribeiro Nobrega<sup>1</sup> 

## APÊNDICE Q – “GLASS EEL” SIGN IN CHIKUNGUNYA MYELOPATHY

> [Neurology](#). 2022 Dec 22;10.1212/WNL.0000000000206759. doi: 10.1212/WNL.0000000000206759.  
Online ahead of print.

### "Glass Eel" Sign in Chikungunya Myelopathy

Paulo Ribeiro Nobrega <sup>1</sup>, Pedro Helder Junior <sup>2</sup>, Gabriela Studart Galdino <sup>3</sup>, Daniel Aguiar Dias <sup>4</sup>,  
José Daniel Vieira Castro <sup>4</sup>

Affiliations + expand

PMID: 36549908 DOI: 10.1212/WNL.0000000000206759

FULL TEXT LINKS

Neurology

ACTIONS

“ Cite

🔖 Collections



## APÊNDICE R – INTRACRANIAL MASS LESIONS AND SKIN DISCOLORATION IN THE ARMPITS AS UNUSUAL CLUES TO ERDHEIM-CHESTER DISEASE: A CASE REPORT

Rodrigues et al. *BMC Neurology* (2021) 21:81  
<https://doi.org/10.1186/s12883-021-02107-w>

BMC Neurology

### CASE REPORT

### Open Access

# Intracranial mass lesions and skin discoloration in the armpits as unusual clues to Erdheim-Chester disease: a case report



Pedro Gustavo Barros Rodrigues<sup>1</sup>, Isabelle de Sousa Pereira<sup>1</sup>, Valter Barbalho Lima Filho<sup>1</sup>, Daniel Aguiar Dias<sup>2</sup>, Paulo Ribeiro Nóbrega<sup>1\*</sup> and Pedro Braga-Neto<sup>1,3</sup>

#### Abstract

**Background:** Erdheim–Chester disease (ECD) is a non-Langerhans histiocytosis that results in multi-organ disease involving the skin, bones, lungs and kidneys. Central nervous system (CNS) involvement occurs in about 50 % of patients, and diabetes insipidus, visual disturbances, and cerebellar ataxia are the most frequent neurological signs. We report a case of Erdheim-Chester disease with central nervous system involvement in the form of enhancing intracranial mass lesions with massive edema.

## APÊNDICE S – MYASTHENIA GRAVIS EXACERBATION AND MYASTHENIC CRISIS ASSOCIATED WITH COVID-19: CASE SERIES AND LITERATURE REVIEW

Review > [Neurol Sci.](#) 2022 Apr;43(4):2271-2276. doi: 10.1007/s10072-021-05823-w.

Epub 2022 Jan 18.

### Myasthenia gravis exacerbation and myasthenic crisis associated with COVID-19: case series and literature review

Cleonisio Leite Rodrigues <sup>1</sup>, Hermany Capistrano de Freitas <sup>1</sup>, Paulo Reges Oliveira Lima <sup>2</sup>, Pedro Helder de Oliveira Junior <sup>2</sup>, José Marcelino Aragão Fernandes <sup>2</sup>, José Artur Costa D'Almeida <sup>1</sup>, Paulo Ribeiro Nóbrega <sup>3</sup>

Affiliations + expand

PMID: 35039987 PMCID: [PMC8763445](#) DOI: [10.1007/s10072-021-05823-w](#)

[Free PMC article](#)

#### Abstract


**Background:** Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disorder of the neuromuscular junction that can be exacerbated by many viral infections, including COVID-19. The management of MG exacerbations is challenging in this scenario. We report 8 cases of MG exacerbation or myasthenic crisis associated with COVID-19 and discuss prognosis and treatment based on a literature review.

## APÊNDICE T – CHARACTERIZATION OF HEADACHE IN COVID-19: A RETROSPECTIVE MULTICENTER STUDY

Molecular Neurobiology  
<https://doi.org/10.1007/s12035-021-02430-w>



### Characterization of Headache in COVID-19: a Retrospective Multicenter Study

Rafael César dos Anjos de Paula<sup>1</sup> · Thaís de Maria Frota Vasconcelos<sup>1</sup> · Francisco Bruno Santana da Costa<sup>1</sup> · Lara Albuquerque de Brito<sup>2</sup> · Danielle Mesquita Torres<sup>2</sup> · Alissa Elen Formiga Moura<sup>2</sup> · Danilo Nunes Oliveira<sup>1</sup> · Guilherme Alves de Lima Henn<sup>3,4</sup> · Pedro Gustavo Barros Rodrigues<sup>1</sup> · Isabelle de Sousa Pereira<sup>1</sup> · Ianna Lacerda Sampaio Braga<sup>5</sup> · Felipe Araújo Rocha<sup>2</sup> · Norberto Anízio Ferreira Frota<sup>2,6</sup> · Fernanda Martins Maia Carvalho<sup>2,6</sup> · Milena Sales Pitombeira<sup>2</sup> · José Wagner Leonel Tavares-Junior<sup>1</sup> · Raquel Carvalho Montenegro<sup>7</sup> · Pedro Braga-Neto<sup>1,8</sup> · Paulo Ribeiro Nóbrega<sup>1,2</sup>  · Manoel Alves Sobreira-Neto<sup>1,9</sup>

Received: 5 January 2021 / Accepted: 12 May 2021

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2021

## APÊNDICE U – NORMAL PRESSURE HYDROCEPHALUS ASSOCIATED WITH COVID-19 INFECTION: A CASE REPORT

Case Reports > BMC Infect Dis. 2022 Mar 3;22(1):216. doi: 10.1186/s12879-022-07184-x.

### Normal pressure hydrocephalus associated with COVID-19 infection: a case report

Thaís de Maria Frota Vasconcelos <sup># 1</sup>, Paulo Ribeiro Nóbrega <sup># 1 2</sup>, Glauber de Menezes Ferreira <sup>3</sup>, Moysés Loiola Ponte de Souza <sup>1 2</sup>, Alander Sobreira Vanderlei <sup>4</sup>, José Daniel Vieira de Castro <sup>1</sup>, Pedro Braga-Neto <sup>5 6 7 8</sup>, Manoel Alves Sobreira-Neto <sup>1 2 9</sup>

Affiliations [+](#) expand

PMID: 35241017 PMID: PMC8892823 DOI: 10.1186/s12879-022-07184-x

[Free PMC article](#)

#### Abstract

**Background:** COVID-19 is a pandemic disease responsible for many deaths worldwide. Many neurological manifestations have been described. We report a case of normal pressure hydrocephalus (NPH) 2 months after acute COVID19 infection, in a patient without other risk factors.

## APÊNDICE V – CENTRAL HYPERSOMNIA AND CHRONIC INSOMNIA: EXPANDING THE SPECTRUM OF SLEEP DISORDERS IN LONG COVID SYNDROME – A PROSPECTIVE COHORT STUDY

> [BMC Neurol.](#) 2022 Nov 9;22(1):417. doi: 10.1186/s12883-022-02940-7.

### Central hypersomnia and chronic insomnia: expanding the spectrum of sleep disorders in long COVID syndrome – a prospective cohort study

Alissa Elen Formiga Moura <sup># 1 2</sup>, Danilo Nunes Oliveira <sup># 1 2</sup>, Danielle Mesquista Torres <sup>1</sup>,  
José Wagner Leonel Tavares-Júnior <sup>1 2</sup>, Paulo Ribeiro Nóbrega <sup>1 2</sup>, Pedro Braga-Neto <sup>3 4 5</sup>,  
Manoel Alves Sobreira-Neto <sup>1 2</sup>

Affiliations [+](#) expand

PMID: 36352367 PMCID: [PMC9643986](#) DOI: [10.1186/s12883-022-02940-7](#)

[Free PMC article](#)

#### Abstract

**Introduction:** Long-onset COVID syndrome has been described in patients with COVID-19 infection with persistence of symptoms or development of sequelae beyond 4 weeks after the onset of acute symptoms, a medium- and long-term consequence of COVID-19. This syndrome can affect up to 32% of affected individuals, with symptoms of fatigue, dyspnea, chest pain, cognitive disorders, insomnia, and psychiatric disorders. The present study aimed to characterize and evaluate the prevalence of sleep symptoms in patients with long COVID syndrome.

## APÊNDICE X – READER RESPONSE: UNUSUAL POST-COVID-19 PRESENTATION WITH TETRAVENTRICULAR HYDROCEPHALUS: A CASE REPORT

Neurology®  
Clinical Practice

A peer-reviewed clinical neurology journal  
for the practicing neurologist

Subscribe My



[Home](#) [Articles](#) [Issues](#) [Practice Current](#) [Practice Buzz](#)

### Reader Response: Unusual Post–COVID-19 Presentation With Tetraventricular Hydrocephalus: A Case Report

- Paulo Ribeiro Nóbrega, Neurologist, Universidade Federal do Ceará
- Thais de Maria Frota Vasconcelos, Neurologist, Universidade de São Paulo
- José Daniel Vieira de Castro, Associate Professor, Universidade Federal do Ceará
- Pedro Braga-Neto, Associate Professor, Universidade Federal do Ceará
- Manoel Alves Sobreira-Neto, Associate Professor, Universidade Federal do Ceará

Submitted June 11, 2022

We read with great interest the article by Dr. Saini and colleagues.<sup>1</sup> The authors described a case of tetraventricular hydrocephalus associated with subarachnoid web, which occurred after COVID-19 infection. The patient presented an acute headache with papilledema due to increased intracranial pressure with cerebrospinal fluid (CSF) outflow.

[NAVIGATE BACK TO ALL](#)

[GO BACK...](#)

## APÊNDICE Z – LETTER RESPONSE TO “THE JANUS FACES OF SARS-COV-2 INFECTION IN MYASTHENIA GRAVIS AND MYASTHENIC CRISES”

[Comment](#) > [Neurol Sci. 2022 Oct;43\(10\):5805-5806. doi: 10.1007/s10072-022-06318-y.](#)  
Epub 2022 Aug 8.

### Letter response to "The Janus faces of SARS-COV-2 infection in myasthenia gravis and myasthenic crisis"

[Paulo Ribeiro Nóbrega](#)<sup>1</sup>, [Pedro Helder de Oliveira Junior](#)<sup>2</sup>, [Hermany Capistrano de Freitas](#)<sup>3</sup>,  
[José Artur Costa D'almeida](#)<sup>3</sup>, [Cleonísio Leite Rodrigues](#)<sup>3</sup>

Affiliations [+](#) expand

PMID: 35941335 PMCID: [PMC9360651](#) DOI: [10.1007/s10072-022-06318-y](#)

[Free PMC article](#)

## APÊNDICE AA – MYELOPATHY ASSOCIATED WITH INTRATHECAL METHOTREXATE

Neurological rarities



### Myelopathy associated with intrathecal methotrexate

 Pedro Gustavo Barros Rodrigues<sup>1</sup>, Talles Tavares de Lima<sup>2</sup>, Fernando Barroso Duarte<sup>3, 4</sup>, Paulo Ribeiro Nóbrega<sup>1</sup>

Correspondence to Pedro Gustavo Barros Rodrigues, Division of Neurology, Department of Clinical Medicine, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará 60430-160, Brazil; [gustavo.rodrigues675@hotmail.com](mailto:gustavo.rodrigues675@hotmail.com)

#### Abstract

A 21-year-old man developed progressive and bilateral lower limb numbness, gait impairment and urinary incontinence over 10 days. He had received intrathecal methotrexate 20 days previously for acute lymphoblastic B-cell leukaemia, following 7 months of systemic chemotherapy. MR scan of the spinal cord showed bilateral symmetric and extensive T2/fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) increased signal involving the dorsal columns in the thoracic cord. His serum folate concentration was at the lower end of the normal range. We stopped the intrathecal chemotherapy and gave folate; after a few days, he progressively improved. Myelopathy is an important adverse effect of intrathecal methotrexate, which may cause clinical and imaging features resembling subacute combined degeneration of the spinal cord. CNS infiltration must be excluded, intrathecal chemotherapy



## APÊNDICE BB – UNILATERAL TENSION PNEUMOCEPHALUS OF THE SYLVIAN FISSURE: A RARE NEUROSURGICAL COMPLICATION

### Unilateral Tension Pneumocephalus of the Sylvian Fissure: A Rare Neurosurgical Complication

*Dáris David Andrade Lima, Rodrigo Becco de Souza, Paulo Ribeiro Nóbrega*

#### Key words

- Complication
- Neurosurgery
- Pneumocephalus
- Sylvian fissure
- Tension pneumocephalus

#### Abbreviations and Acronyms

CSF: Cerebrospinal fluid

*Hospital Universitário Walter Cantídio/Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brazil*

*To whom correspondence should be addressed:  
Paulo Ribeiro Nóbrega, M.D., M.Sc.*

Tension pneumocephalus is an uncommon complication of neurosurgical procedures. We report a patient who presented with headache, vomiting, left hemiparesis and rhinorrhea 30 days after correction of a recurrent nasal cerebrospinal fluid fistula and shunt placement. A computed tomography scan revealed a massive collection of air with air-fluid level in the right sylvian fissure and midline shift. A right pterional craniotomy was performed and a small corticectomy resulted in evacuation of air from the sylvian fissure. A dural graft from the previous surgery was recognized to be acting as a ball-valve mechanism, trapping air from the nasal cavity. It was removed and the cranial defect was corrected with a split calvarial bone graft. Follow-up brain computed tomography revealed complete resolution of pneumocephalus. After surgery there was progressive improvement of neurological symptoms over 10 days and

## APÊNDICE CC – MULTINODULAR AND VACUOLATING NEURONAL TUMOR OF THE CEREBRUM: THREE CASE REPORTS

### Multinodular and vacuolating neuronal tumor of the cerebrum: three case reports

Autores	Antônio Gláuber Uchôa Lessa, Lucas Alverne Freitas de Albuquerque, Norma Martins de Menezes Morais, Daniel Aguiar Dias, Paulo Ribeiro Nóbrega
Data de publicação	2021
Editora	Revista de Medicina da UFC
Descrição	Multinodular and vacuolating neuronal tumor (MVNT) of the cerebrum is a seizure-associated rare lesion that currently appears to be a malformative lesion or hamartoma rather than a low-grade neoplastic lesion. MVNT pathognomonic magnetic resonance imaging (MRI) features allow for diagnostic accuracy in the differential diagnosis. Lesions are usually asymptomatic, nonprogressive and incidentally found requiring only imaging monitoring over time. Although uncommon, it is important to be familiar with MVNT clinical presentation and key imaging features. We here present a series of three cases with imaging findings similar to those described in the literature. These patients were followed with serial neuroimaging
Artigos do Google Acadêmico	<a href="#">Multinodular and vacuolating neuronal tumor of the cerebrum: three case reports</a> AGU Lessa, LAF Albuquerque, NMM Morais, DA Dias... - 2021 <a href="#">Artigos relacionados</a> <a href="#">Todas as 2 versões</a>

# APÊNDICE DD – NEW OBSERVATIONS ON MINIFASCICULAR NEUROPATHY WITH SEX-DEPENDENT GONADAL DYSGENESIS: A CASE SERIES WITH NERVE ULTRASOUND ASSESSMENT

[Home](#) > [Neurological Sciences](#) > [Article](#)

Original Article | [Published: 04 May 2023](#)

## New observations on minifascicular neuropathy with sex-dependent gonadal dysgenesis: a case series with nerve ultrasound assessment

[Lara Albuquerque Brito](#), [Paulo Ribeiro Nóbrega](#) , [Daniel Aguiar Dias](#), [André Rodrigues Façanha Barreto](#), [Hermany Capistrano Freitas](#), [Fernando Kok](#) & [Cleonísio Leite Rodrigues](#)

[Neurological Sciences](#) (2023) | [Cite this article](#)

23 Accesses | [Metrics](#)

### Abstract

#### Background

Gonadal dysgenesis with minifascicular neuropathy (GDMN) is a rare autosomal recessive condition associated with biallelic *DHH* pathogenic variants. In 46, XY individuals, this disorder is characterized by an association of minifascicular neuropathy (MFN) and gonadal dysgenesis, while in 46, XX subjects only the neuropathic phenotype is present. Very few patients with GDMN have been reported so far. We describe four patients with MFN due to a novel *DHH* likely pathogenic homozygous variant and the results of nerve ultrasound assessment.

#### Methods

This retrospective observational study included 4 individuals from 2 unrelated Brazilian families evaluated for severe peripheral neuropathy. Genetic diagnosis was performed with a peripheral neuropathy next-generation sequencing (NGS) panel based on whole exome sequencing focused analysis that included a control SRY probe to confirm genetic sex. Clinical characterization, nerve conduction velocity studies, and high-resolution ultrasound nerve evaluation were performed in all subjects.

#### Results

Molecular analysis disclosed in all subjects the homozygous *DHH* variant p.(Leu335Pro). Patients had a striking phenotype, with marked trophic changes of extremities, sensory ataxia,

Download PDF 

Working on a manuscript?

[Avoid the common mistakes](#) → 

Sections

Figures

References

[Abstract](#)

[Introduction](#)

[Subjects and methods](#)

[Results](#)

[Discussion](#)

[Conclusion](#)

[Data Availability](#)

[References](#)

[Author information](#)

[Ethics declarations](#)

[Additional information](#)

[Rights and permissions](#)

[About this article](#)

Advertisement