

CC-04

CONTRIBUTO DA NEUROLOGIA PARA O DIAGNÓSTICO DAS DOENÇAS NEUROMUSCULARES

Manuel Melo Pires, MD, PhD

Unidade de Neuropatologia, Departamento de Neurociências

Centro Hospitalar do Porto, EPE

Porto, Portugal

melopires@hotmail.com

Desde que iniciamos há cerca de 30 anos o estudo patológico das Doenças Neuromusculares, enormes avanços no campo da genética foram acontecendo e infelizmente ainda não existe tratamento específico para grande parte dessas doenças. Cerca de 10000 biópsias de nervo, músculo e pele foram estudadas na Unidade de Neuropatologia do Hospital de Santo António e demos formação a todos os principais intervenientes nesta área: neuropatologistas, neurologistas, neuropediatras, geneticistas, bioquímicos e outros.

Nesta apresentação fazemos uma revisão das principais características patológicas do músculo e nervo e como podemos orientar o estudo genético de alguns desses doentes. Queremos salientar também a necessidade do estudo multidisciplinar das doenças neuromusculares criando centros de referência em hospitais em que as diferentes especialidades envolvidas estejam bem articuladas.

CC-05

DOENÇAS NEUROMUSCULARES NO ADULTO: ABORDAGEM CLÍNICA

Teresa Coelho, MD, PhD

Serviço de Neurofisiologia, Departamento de Neurociências

Centro Hospitalar do Porto, EPE

Porto, Portugal

responsavel.paramiloidose@hgsa.min-saude.pt

As doenças neuromusculares são um conjunto muito vasto de patologias do sistema nervoso periférico, que abrangem o segundo neurónio motor, as raízes nervosas, os plexos e os nervos periféricos, a junção neuromuscular e o músculo propriamente dito. Ao contrário do que se passa nas crianças, no adulto a maioria destas patologias são de natureza adquirida. As doenças de causa genética são raras mas não deixam de ter um enorme impacto pessoal e social, não só pela incapacidade que geram como também pelo seu carácter familiar.

Os sintomas que podem fazer suspeitar de doenças neuromusculares são a fraqueza muscular, apresentada por vezes como intolerância ao esforço ou cansaço, a perda de sensibilidade, as dores musculares, sobretudo durante ou após o esforço, as caimbras, a rigidez muscular e as deformações ósseas. Mas esta lista relativamente pequena de problemas pode corresponder a situações muito diversas com origem em qualquer nível do sistema nervoso periférico.

Na verdade o diagnóstico destas doenças tem vindo a tornar-se cada vez mais complexo. Nos últimos trinta anos assistimos ao crescimento explosivo do conhecimento sobre a fisiopatologia destas patologias, incluindo um conhecimento cada vez mais completo da complexa fisiologia da célula muscular. A heterogeneidade genética (ou seja a multiplicidade de proteínas envolvidas e de erros genéticos identificados no mesmo gene) e a variabilidade fenotípica dentro de cada doença não param de crescer. Um mesmo gene pode originar expressões fenotípicas diferentes e inclusivamente doença em compartimentos diferentes. E um mesmo fenótipo pode ser causado pelos mais variados genes.

Dispomos hoje de instrumentos valiosos para chegar ao diagnóstico de um determinado tipo de doença neuromuscular. A observação clínica com anamnese, colheita de história familiar, exame físico e recurso a alguns exames laboratoriais como doseamento de CK sérico, estudos electromiográficos e biópsias de nervo e/ou músculo permitem quase sempre chegar a um diagnóstico sindromático. Já o diagnóstico genético preciso, para além de nem sempre ser possível com o actual conhecimento, obriga em muitas situações a uma abordagem multidisciplinar de equipas dedicadas que incluam clínicos, neurofisiologistas, neuropatologistas e geneticistas clínicos e laboratoriais.

Se os diagnósticos genéticos são muitas vezes a última linha da investigação etiológica não deixa de ser importante ressaltar que certas patologias clinicamente muito características permitem o seu reconhecimento imediato por clínicos experientes nesta área. A distrofia miotónica tipo 1 e distrofia facioescapu-

loumeral são dois exemplos de situações em que se pode avançar directamente para o estudo genético, evitando exames mais invasivos e até indutores de erro de diagnóstico, como é o caso da biópsia de músculo.

Apresentamos três casos clínicos cujo diagnóstico preciso só foi possível pelo concurso de uma equipa multidisciplinar experiente e trabalhando em permanente diálogo.

CC-06

NEW THERAPEUTIC APPROACHES IN ADULT NEUROMUSCULAR DISORDERS

Teresinha Evangelista, MD, PhD

The Newcastle University, John Walton Muscular Dystrophy Research Centre

Newcastle upon Tyne, UK

teresinha.evangelista@newcastle.ac.uk

Neuromuscular Disorders (NMD) comprise a diverse group of inherited and acquired disorders characterized by progressive muscle weakness and wasting. People of any age can be affected by NMD and clinical symptoms show a broad spectrum of severity. NMD often result in severe handicap of the patients. Pneumonia, cardiac arrhythmias, and cardiac and respiratory failure are the most frequent causes of death in NMD patients.

Over the past 20 years, research on NMD has undergone a revolution changing from a largely phenomenological science into a deeply analytical and technical field. Questions concerning the primary genes and basic mechanisms involved in NMD have been answered for a large number of conditions. This translated in better and earlier diagnosis, better counselling, and improvement of symptomatic treatments for the majority of NMD patients with significant gains in life quality and life expectancy. Unfortunately, cure or a near-normal life on treatment is rather the exception.

In recent years there has been an increase in novel therapeutic approaches from testing of existing and new drugs, to DNA delivery (anti-sense oligonucleotides and plasmid DNA), gene therapies and stem cells.

The use of viruses for the delivery of genes is now coming into clinical use. Safer vector designs based on adenovirus or lentivirus vectors have been developed and in 2012, a market approval of gene therapy was granted for the viral delivery of the lipoprotein lipase gene. For DMD, the challenge is the large size of the mRNA (14 kb) and the need to target all muscles. Thus dystrophin mini- or micro-genes have been designed and incorporated with muscle-specific promoters. Gene therapy is now coming of age for a whole range of different disorders. The application of exon skipping for the therapy of DMD depends on the identification of the precise mutation of the patient and the manipulation of the transcriptome. The correction of the reading frame in DMD patients should in many cases result in a BMD phenotype. Splice-modulation therapy aiming at correcting genetic defects by molecular manipulation of the pre-messenger RNA is a promising novel therapeutic approach for genetic diseases.