

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
Programa De Residência Médica em Genética Médica
Serviço De Genética Médica

CARLOS ALBERTO DE MOURA ASCHOFF

**DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO HIPERCINÉTICO DE ETIOLOGIA GENÉTICA
FARMACOLOGICAMENTE MANEJÁVEIS: RELATO DE DOIS CASOS
ACOMPANHADOS NO AMBULATÓRIO DA GENÉTICA.**

Porto Alegre
2023

CARLOS ALBERTO DE MOURA ASCHOFF

**DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO HIPERCINÉTICO DE ETIOLOGIA GENÉTICA
FARMACOLOGICAMENTE MANEJÁVEIS: RELATO DE DOIS CASOS
ACOMPANHADOS NO AMBULATÓRIO DA GENÉTICA.**

**Trabalho de conclusão de residência apresentado ao
Programa de Residência Médica do Hospital de Clínicas de
Porto Alegre como requisito parcial para a
obtenção do título de especialista em Genética Médica.**

**Orientadora: Dra. Karina Carvalho Donis
Co-Orientador: Profe. Jonas Alex Morales Saute
Co-Orientadora: Profe. Laura Bannach Jardim**

Porto Alegre

2023

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Diretora-Presidente: Professora Nadine Oliveira Clausell

Diretor-Médico: Professor Brasil Silva Neto

SERVIÇO DE GENÉTICA MÉDICA - HCPA

Chefia: Professora Ida Vanessa Doederlein Schwartz

Supervisora: Dra. Carolina Fischinger Moura de Souza

Aschoff, Carlos

**DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO HIPERCINÉTICO DE ETIOLOGIA GENÉTICA
FARMACOLOGICAMENTE MANEJÁVEIS: RELATO DE DOIS CASOS
ACOMPANHADOS NO AMBULATÓRIO DA GENÉTICA. /**

Carlos Aschoff. -- 2023. 13 f.

Orientadora: Karina Donis.

Coorientadores: Jonas Saute, Laura Jardim.

**Trabalho de conclusão de curso (Especialização) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Genética Médica,
Porto Alegre, BR-RS, 2023.**

**1. DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO HIPERCINÉTICO. 2. DISCINESIAS
PAROXÍSTICAS DE ETIOLOGIA GENÉTICA. 3. SGCE. 4. ADCY5. I. Donis,**

**Karina, orient. II. Saute, Jonas, coorient. III. Jardim, Laura, coorient. IV.
Título.**

RESUMO:

As discinesias paroxísticas (PxDs) são caracterizadas por episódios transitórios de distúrbios do movimento hiper cinético, podendo ter etiologia genética ou adquirida. Variantes patogênicas no gene *SGCE* estão associadas à distonia-mioclonia, um distúrbio do movimento caracterizado por mioclonia axial e de membros superiores frequentemente acompanhada por distonia focal/segmentar. Variantes patogênicas com ganho de função no gene *ADCY5* estão associadas ao fenótipo de distúrbio do movimento hiper cinético caracterizado por distonia, coreia, e/ou mioclonia, de início na primeira infância e de caráter paroxístico.

Neste relato, apresentamos dois casos acompanhados pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Um caso de uma criança com fenótipo de Discinesia Paroxística Cinesiológica (PKD) causada por variante patogênica no gene *SGCE*, que apresentou resposta favorável ao uso de Carbamazepina como tratamento sintomático. E outro caso de uma senhora com Discinesia autossômica dominante com envolvimento orofacial (DSKOD) relacionada ao gene *ADCY5* e com resposta favorável ao uso de Cafeína como tratamento sintomático.

PALAVRAS CHAVES: DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO HIPERCINÉTICO; DISCINESIAS PAROXÍSTICAS DE ETIOLOGIA GENÉTICA, *SGCE*, *ADCY5*

INTRODUÇÃO:

Os distúrbios paroxísticos do movimento (PxMD, do inglês "*paroxysmal movement disorders*") são doenças neurológicas raras que se manifestam tipicamente com ataques intermitentes de movimentos involuntários anormais. As PxMD dividem-se entre as ataxias episódicas (EA) e as discinesias paroxísticas (PxDs, do inglês "*paroxysmal dyskinesia*"). As PxDs são caracterizadas por episódios transitórios de distúrbios do movimento hipercinético, como ataques recorrentes de distonia, coreia, atetose e balismos, ou qualquer combinação dos mesmos, podendo ter etiologia genética ou adquirida. Em 1995 Demirkiran e Jankovic propuseram uma classificação das PxDs baseada nos fatores desencadeantes dos episódios. Esta classificação inclui quatro tipos de PxDs: discinesia cinesiogênica paroxística (PKD, do inglês "*paroxysmal kinesigenic dyskinesia*"), discinesia paroxística não cinesiogênica (PNKD, do inglês "*paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia*"), discinesia paroxística induzida pelo esforço (PED, do inglês "*paroxysmal exertion-induced dyskinesia*") e discinesia paroxística hipnogênica (PHD, do inglês "*paroxysmal hypnogenic dyskinesia*") [1]. Esta última, mais tarde, foi relacionada à potencial origem epiléptica das crises [2-3].

O reconhecimento e o diagnóstico dos PxDs são baseados na história médica pessoal e familiar, exame físico, anamnese detalhada da fenomenologia ictal (possivelmente incluindo gravação de vídeo de ao menos um ataque), ressonância magnética cerebral (MRI) e análise genética. O conhecimento genético dos PxDs obteve grande avanço com o advento do sequenciamento de nova geração (NGS), que permitiu aumentar o diagnóstico molecular e a identificação de novos genes associados [3].

O desenvolvimento de abordagens terapêuticas específicas para distúrbios do movimento genético da infância apresenta inúmeros desafios. Em geral, o conhecimento sobre as doenças raras é limitado e de difícil obtenção. A raridade dos casos impede que os delineamentos habituais da pesquisa observacional sejam

postos em prática, como estudos caso-controle e estudos de coortes longitudinais. Sem essas averiguações iniciais, ensaios clínicos (EC) não podem sequer ser delineados. E quando há informação sobre a história natural a partir de coortes reunidas em geral com grande esforço, um interesse reduzido da comunidade científica e da indústria podem adiar a proposição dos ECs para essas doenças devido à percepção de falta de impacto generalizado [4].

Em contraste com a sequência temporal habitual sobre como acumulamos conhecimento sobre uma doença até chegar a tratamentos baseados em evidência - primeiro encontrar o teste diagnóstico gold-standard, depois descrever a história natural a partir de biomarcadores de estado sensíveis e precisos, depois estimar tamanho amostral e duração de EC, depois realizá-los, depois encontrar com eles tratamentos eficazes e efetivos - a identificação de genes envolvidos relacionados a mecanismos moleculares e fisiopatológicos claros têm possibilitado testes quase individuais com tratamentos específicos. Experimentos quase individuais (um ou poucos pacientes envolvidos) têm revertido substancialmente os sinais e sintomas, confirmando as hipóteses iniciais sustentadas a partir do gene(s) envolvidos com a doença, por uma lado, e com a cadeia bioquímica conhecida, por outro. Quando isso acontece, toda a cadeia usual de delineamentos antes mencionada pode ser dispensada - o que é muito bem-vindo para uma doença rara - e também se concretiza uma das aspirações embutidas no conceito de medicina personalizada [4].

Mesmo assim, inúmeros desafios persistem, mesmo quando encontramos uma PxD causada por variante patogênica em gene com papel bem definido em alguma cadeia bioquímica celular neuronal. Um deles é a existência da barreira hematoencefálica (BHE), uma estrutura multicelular que, como seu nome indica, age como uma barreira entre o sistema nervoso central (SNC) e a circulação sanguínea periférica. Para que fármacos administrados por via oral ou endovenosa ajam no SNC, é preciso que eles ultrapassem a BHE. Fármacos sem esta propriedade podem, se tolerados, ser administrados por via intratecal. Outro grande desafio é a pleiotropia fenotípica observada em algumas doenças genéticas. Frequentemente, pacientes com a mesma condição genética (e até a mesma

variante genética) podem manifestar diferentes fenótipos clínicos de gravidade variável, o que pode dificultar a medida do efeito de seus manejos, realizados fora do escopo dos EC [4].

Para ajudar a acumular conhecimento sobre respostas terapêuticas isoladas no contexto de doenças ultra-raras, relatos de caso são extremamente necessários. Convergindo com isso, o presente projeto de pesquisa visa apresentar os casos clínicos de dois pacientes com PxD de apresentação fenomenológica, gravidade e etiologia genética distintas e que, após o diagnóstico específico e revisão de literatura, receberam tratamentos farmacológicos sintomáticos propostos a partir das variantes gênicas patogênicas descobertas com NGS, com respostas favoráveis e sustentadas até o momento.

RELATO DE CASO:

O primeiro caso é de uma criança, de 3 anos e 9 meses, do sexo masculino e filho de pais consanguíneos, que iniciou com alteração de marcha com 1 ano e 7 meses, acompanhadas por quedas. Familiares relatam que a alteração da marcha iniciou de forma esporádica e com piora gradativa, sem correlacionar com fator desencadeante, apresentando duração variável e intercalada por dias ou semanas sem qualquer alteração da marcha. Não apresentava associação com outros sintomas. Em sua história familiar foi informado que a avó paterna, falecida, apresentava convulsões e alterações de marcha semelhantes às do paciente. Pais e irmãos do paciente são hígidos e sem qualquer alteração neurológica. Durante a avaliação clínica, paciente não apresentou alterações no exame neurológico, exceto pela marcha, na qual o paciente apresenta movimentos discinéticos na perna esquerda, com progressiva piora, passando a acometer a perna direita e os membros superiores, com tendência a quedas, de caráter paroxístico, desencadeada pela marcha e piora com manutenção da movimentação e que cessavam durante o repouso.

Após exame físico, a hipótese de discinesia paroxística cinesiogênica (PKD) foi aventada. Exames realizados durante a investigação: creatinoquinase total CK: 101

(VR: 30 a 200 U/L); Análise de Líquor para deficiência de GLUT1: Proteínas totais: 18 / Glicose 51 e HGT: 70 / lactato 1,29; Análise de ácidos orgânicos: Normal; Dosagem de Aminoácidos: Normal; Ressonância de neuroeixo e crânio: Herniação das tonsilas cerebelares através do forame magno, especialmente à esquerda por cerca de 0,9 cm, obliterando a coluna liquórica na transição crânio cervical (Chiari 1), sem outras particularidades. Como exames não elucidaram o diagnóstico, foi realizado painel molecular para distonias (incluindo genes associados a PKD), que identificou a variante patogênica no gene *SGCE* [NM_003919.2]:c.193_194del/p.(Glu65Ilefs*3) em heterozigose, associada a DYT-11 Distonia-Mioclonia (OMIM:#159900).

A distonia-mioclonia (MDS), nome do distúrbio do movimento relacionada ao gene *SGCE*, é uma das manifestações de discinesia cinesiológica paroxística (PKD) e é extremamente rara e subdiagnosticada, caracterizada por distonia leve a moderada e abalos mioclônicos. Apresenta padrão de herança autossômica dominante. No entanto, como o *SGCE* é um gene imprinted e apenas o alelo paterno é expresso, a história familiar pode ser pouco clara. Os portadores de variante patogênica serão sintomáticos se o genitor transmissor for seu pai, e não terão sintomas se o genitor transmissor for sua mãe. A avaliação dos pais do paciente demonstrou que a variante foi herdada do pai e conseqüentemente infere-se que a variante patogênica provavelmente foi herdada da avó paterna que apresentava sintomas semelhantes ao do paciente.

Mohammed F. Aljabri et. al. 2021, avaliou a resposta favorável ao uso de carbamazepina em paciente com distonia-mioclonia com fenótipo de PKD, onde os episódios de discinesia são notavelmente iniciados com sua intenção de começar a andar. O grupo iniciou para o paciente carbamazepina via oral em uma dose de 10 mg por quilograma por dia, que foi duplicada depois de uma semana. A fundamentação foi a de que inibidores da bomba de sódio, como fenitoína e carbamazepina, atenuam as alterações de movimento nas PKD. Após três semanas de implementação da terapia com carbamazepina, o paciente apresentou resolução quase completa da distonia e foi capaz andar sem episódios de discinesia [5]. Considerando este relato, julgou-se adequado se administrar CBZ ao caso e descrever sua resposta. Foi então iniciado tratamento com carbamazepina com

dose alvo de 20mg/Kg/dia. Após introdução da carbamazepina paciente apresentou melhora entre 70-90% conforme avaliação subjetiva dos pais e objetiva em avaliações ambulatoriais subsequentes.

O segundo caso é de uma paciente do sexo feminino de 65 anos, encaminhada ao nosso serviço para investigação de coréia de início aos 6 meses de vida. Relatava que durante infância, adolescência e vida adulta apresentou aumento da frequência e intensidade dos episódios de coréia e com conseqüente comprometimento laboral e social, pois se restringia ao contato social. É filha de pais não consanguíneos, possui três filhos e não há casos semelhantes na família.

À avaliação propedêutica paciente apresenta movimentos paroxísticos com acometimento facial, axial e apendicular, sem perda de consciência, iniciando imediatamente ao acordar, e como fator desencadeante o pensamento em realizar movimentos e/ou estresse emocional. As crises duram no máximo 2 horas e cessam espontaneamente, além do café ser um fator de melhora dos episódios. Durante alguns episódios apresentou fratura de dente, queda da cama e fraturas de dedos das mãos. Ao longo da vida necessitou usar fralda por apresentar escape de urina durante os episódios por dificuldade em levantar-se da cama, com necessidade de adaptação do domicílio.

Durante a investigação foi realizado painel molecular para distonia, encontrando a variante patogênica no gene *ADCY5*: c.2088+1G>A em heterozigose. Foi feito o diagnóstico de Discinesia autossômica dominante com envolvimento orofacial (DSKOD, MIM [600293](#)). A discinesia relacionada ao gene *ADCY5* é caracterizada por distúrbios do movimento hipercinético de início precoce, compreendendo uma associação variável de coreia, distonia, mioclonia e tremor. Os sinais associados frequentes incluem hipotonia axial, mioclonia orofacial, flutuações motoras acentuadas e discinesia paroxística de vários tipos, com ocorrência durante a noite.

Aurélie Méneret, et.al. 2022, realizaram um estudo retrospectivo com 30 pacientes com variantes patogênicas no gene *ADCY5* que haviam tentado ou estavam tomando cafeína para discinesia. A cafeína é um antagonista dos receptores A2A, que ativam AC5 e estão localizados preferencialmente em neurônios estriados que

expressam receptores de dopamina D2 (Figura 1). Portanto, a cafeína provavelmente induz a inibição de AC5.

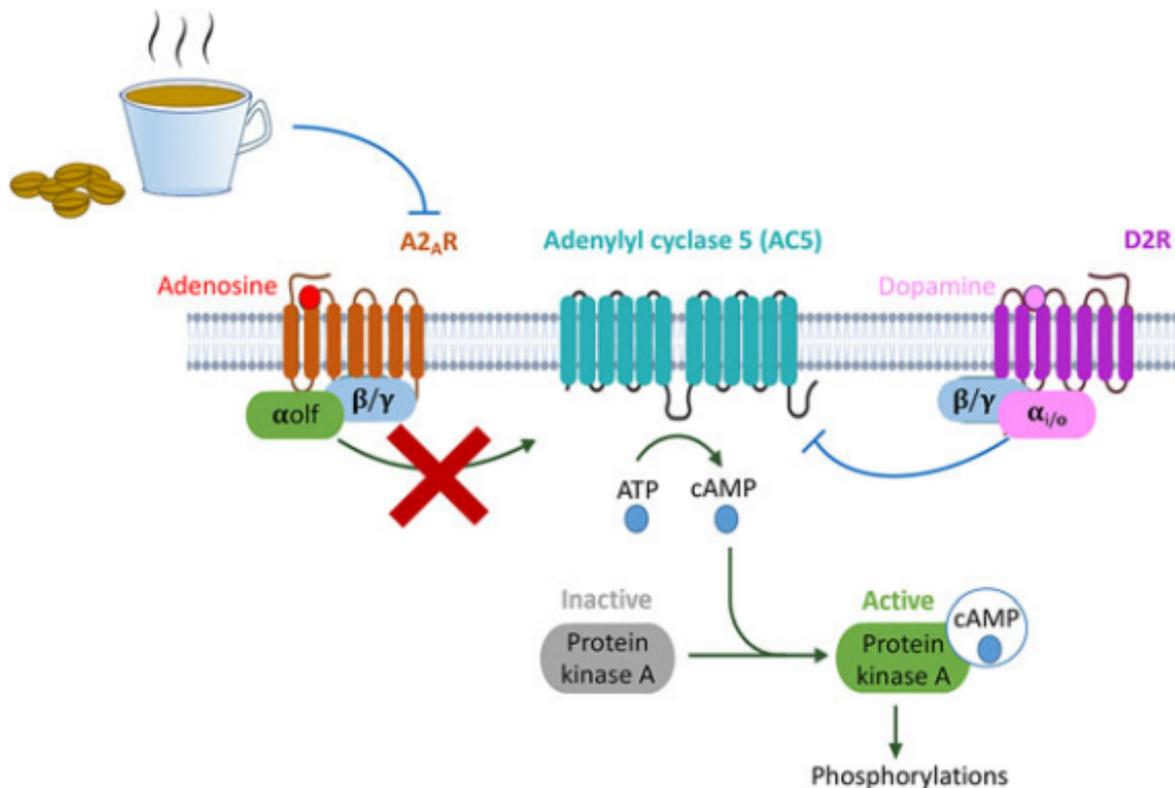


Figura 1. Adaptado de: Méneret A, et al. Efficacy of Caffeine in ADCY5-Related Dyskinesia: A Retrospective Study .

Neste estudo, 87% dos pacientes relataram uma clara melhora. A cafeína reduziu a frequência e a duração dos eventos paroxísticos e também melhorou distúrbios do movimento basal e alguns outros distúrbios motores e não motores, com melhoria consistente da qualidade de vida, avaliados através de questionários para avaliação de distúrbio do movimento relacionado ao gene ADCY5, com perguntas sobre frequência e duração dos movimentos discinéticos antes e após o uso da cafeína e avaliação subjetiva da percepção de melhora pelo paciente [6]. Após revisão, prescrevemos cafeína na dose de 200 mg ao dia dividida em 2 doses. Após 2 semanas de uso, a paciente apresentou melhora dos sintomas correspondente a 70%, pois os movimentos involuntários tornaram-se mais discretos e com conseqüente melhora do sono, referindo não ter mais medo de dormir e portanto de acordar com a coréia, além de referir vontade de retomar contato social com outras

peessoas. Aplicado questionário de qualidade de vida antes de iniciar a cafeína e 30 dias após. A paciente apresentou melhora expressiva em todos os domínios do WHOQOL -Bref, conforme ilustrado na Tabela 1.

Tabela 1: Pontuação nos domínios WHOQOL - Bref.

DOMÍNIO	Antes de iniciar Tratamento	30 dias após o Tratamento	AMPLITUDE
Físico	10,29	14,29	4,00
Psicológico	6,67	13,33	6,67
Relações Sociais	10,67	14,67	4,00
Meio Ambiente	15,00	16,50	1,50
TOTAL	10,92	14,77	3,85

DISCUSSÃO:

Devido à extrema raridade das duas condições, Ensaio Clínico para determinar eficácia de intervenções farmacológicas em cada uma das situações apresentadas podem não ser viáveis. Por outro lado, os riscos associados ao uso off-label da Carbamazepina e o uso terapêutico da cafeína são pequenos, uma vez que ambas são usadas extensamente há muitos anos, com efeitos adversos bem conhecidos e não sérios.

A carbamazepina não possui efeito e inclusive pode piorar mioclonias de origem cortical. Porém, ao menos outros dois casos de pacientes com fenótipo de discinesia paroxística cinesio gênica por variantes patogênicas no *SGCE* [5,7] que não apresentaram resposta ou pioraram com fármacos para DYT11, apresentaram resposta dramática à carbamazepina.

Foi avaliada a eficácia da cafeína no tratamento da discinesia relacionada ao gene *ADCY5*, incluindo um paciente com a mesma variante, apresentando boa tolerância, poucos efeitos adversos, redução da frequência e duração dos movimentos, além de melhora consistente na qualidade de vida [6].

CONCLUSÃO:

Nosso relato consolida a associação entre o fenótipo Discinesia Paroxística Cinesiogênica com o gene *SGCE*, trazendo importantes implicações diagnósticas e terapêuticas.

Apoiamos o uso da cafeína como terapia sintomática para a discinesia *ADCY5*, porém é preciso recordar que ao menos uma variante dominante afetando este mesmo gene foi caracterizada como haplo-insuficiência, na qual poderia se prever um efeito contrário da cafeína. É recomendável mais estudos de expressão e de patogênese para apoiar este ou outros tratamentos, nessa condição.

ASPECTOS ÉTICOS:

Os pesquisadores se comprometem com a confidencialidade dos dados e privacidade dos participantes, de acordo com as Resoluções CNS 466/2012 e CNS 510/2016, bem como as demais normativas e legislações vigentes e aplicáveis, declaram conhecer e cumprir os requisitos da Lei Geral de Proteção de Dados (Lei Nº 13.709, de 14 de agosto de 2018) quanto ao tratamento de dados pessoais e dados pessoais sensíveis que foram utilizados para a execução do presente projeto de pesquisa.

Aos participantes da pesquisa ou seu responsável legal foi aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) no momento do convite à participação no projeto. Projeto aprovado pelo CEP: Nº Projeto: 2022-0542 e Nº CAAE: 66276522500005327.

REFERÊNCIAS:

1. Demirkiran M, Jankovic J. Paroxysmal dyskinesias: clinical features and classification. *Ann Neurol.* 1995 Oct;38(4):571-9. doi: 10.1002/ana.410380405. PMID: 7574453.
2. Tinuper P, Cerullo A, Cirignotta F, Cortelli P, Lugaresi E, Montagna P. Nocturnal paroxysmal dystonia with short-lasting attacks: three cases with evidence for an epileptic frontal lobe origin of seizures. *Epilepsia.* 1990 Sep-Oct;31(5):549-56. doi: 10.1111/j.1528-1157.1990.tb06105.x. PMID: 2401246.
3. Garone G, Capuano A, Travaglini L, Graziola F, Stregapede F, Zanni G, Vigevano F, Bertini E, Nicita F. Clinical and Genetic Overview of Paroxysmal Movement Disorders and Episodic Ataxias. *Int J Mol Sci.* 2020 May 20;21(10):3603. doi: 10.3390/ijms21103603. PMID: 32443735; PMCID: PMC7279391.
4. Soo AKS, Ferrini A, Kurian MA. Precision medicine for genetic childhood movement disorders. *Dev Med Child Neurol.* 2021 Aug;63(8):925-933. doi: 10.1111/dmcn.14869. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33763868.
5. Aljabri MF, Kamal NM, Alghamdi A, Alghamdi H, Alomairi N. Favorable response to carbamazepine therapy in genetically proven myoclonus-dystonia child. *Ital J Pediatr.* 2021 Feb 15;47(1):33. doi: 10.1186/s13052-021-00986-w. PMID: 33588860; PMCID: PMC7885206.
6. Méneret A, Mohammad SS, Cif L, Doummar D, DeGusmao C, Anheim M, Barth M, Damier P, Démonceau N, Friedman J, Gallea C, Gras D, Gurgel-Giannetti J, Innes EA, Nécépál J, Riant F, Sagnes S, Sarret C, Seliverstov Y, Paramanandam V, Shetty K, Tranchant C, Doulazmi M, Vidailhet M, Pringsheim T, Roze E. Efficacy of Caffeine in ADCY5-Related Dyskinesia: A Retrospective Study. *Mov Disord.* 2022 Jun;37(6):1294-1298. doi: 10.1002/mds.29006. Epub 2022 Apr 5. PMID: 35384065.
7. Sanjari Moghaddam H, Tafakhori A, Darvish H, Mahmoudi-Gharaei J, Jamali F, Aghamollai V. Treatment of Myoclonus-dystonia with carbamazepine. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018 Aug;53:116-117.
8. Ferrini A, Steel D, Barwick K, Kurian MA. An Update on the Phenotype, Genotype and Neurobiology of ADCY5-Related Disease. *Mov Disord.* 2021 May;36(5):1104-1114. doi: 10.1002/mds.28495. Epub 2021 May 2. PMID: 33934385.
9. Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, Moher D, Sox H, Riley D; CARE Group*. The CARE Guidelines: Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline

Development. Glob Adv Health Med. 2013 Sep;2(5):38-43. doi:
10.7453/gahmj.2013.008. PMID: 24416692; PMCID: PMC3833570.