

ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW ARTICLE

Protocolo de Estudo Genético das Leucoencefalopatias Hereditárias de Início no Adulto: Proposta de Avaliação Sistemática do Grupo de Neurogenética do Centro Hospitalar São João

Investigation of Genetic Aetiology in Hereditary Leukoencephalopathies: Systematic Approach Proposal from the Group of Neurogenetics of Centro Hospitalar de São João

Mafalda Seabra^{1,2*}, Luísa Sampaio³, Elsa Azevedo^{1,2}, Miguel Leão⁴, Joana Guimarães^{1,2}, em nome do Grupo de Neurogenética do Centro Hospitalar São João

1-Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal.

2-Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal.

3-Serviço de Neurorradiologia do Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal.

4-Serviço de Genética da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal.

Informações/Informations:

Artigo de Revisão, publicado em Sinapse, Volume 19, Número 1-2, janeiro-março · abril-junho 2019. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
Review Article, published in Sinapse, Volume 19, Number 1-2, january-march · april-june 2019. Electronic version in www.sinapse.pt

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019.

Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Leucoencefalopatias/diagnóstico; Leucoencefalopatias/genética.

Keywords:

Leukoencephalopathies/diagnóstico; Leukoencephalopathies/genetics.

*Autor Correspondente/

Corresponding Author:

Mafalda Seabra
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200-319 Porto
mafseabra@hotmail.com

Recebido / Received: 2018-15-07

Aceite / Accepted: 2019-03-08

Resumo

As leucoencefalopatias hereditárias são doenças raras, mais frequentemente diagnosticadas na infância, mas com uma importância crescente na idade adulta devido ao uso crescente da ressonância magnética cerebral. O seu diagnóstico exige a exclusão de causas adquiridas e a consideração sequencial de dados clínicos e paraclínicos. O Grupo de Neurogenética do Centro Hospitalar de São João, grupo multidisciplinar de Neurologistas e Geneticistas, delineou uma proposta de avaliação sistematizada para a investigação etiológica genética das leucoencefalopatias hereditárias, tendo por base documentos de consenso internacionais e a evidência científica entretanto publicada.

Abstract

Genetic leukoencephalopathies are rare diseases, usually diagnosed in childhood, but growingly recognised in adults, in part due to the growing use of magnetic resonance imaging. To make this diagnosis acquired causes must be excluded and clinical and paraclinical data must be considered. The Centro Hospitalar São João Neurogenetics Group, a multidisciplinary team of Neurologists and Geneticists, devised a systematic approach proposal for the investigation of the genetic etiology of the Genetic leukoencephalopathies based on international consensus documents and recent published scientific evidence.

Introdução

As alterações de densidade (em tomografia computadorizada, TC) ou de sinal (em ressonância magnética, RM) da substância branca são observadas frequentemente na prática clínica, estando maioritariamente associadas a doenças adquiridas, incluindo inflamatórias, vasculares, infecciosas, neoplásicas ou tóxicas. Por outro lado, as leucoencefalopatias de causa genética são encontradas mais raramente (a sua prevalência e incidência não estão bem estabelecidas devido às dificuldades de diagnósti-

co). Entende-se por leucoencefalopatia hereditária a doença com envolvimento primário vascular ou neuronal, que é sistémico, e no qual as alterações da substância branca são secundárias. Já as leucodistrofias são doenças hereditárias que afectam a substância branca do sistema nervoso central (SNC), por envolvimento primário das células gliais, com ou sem envolvimento da mielina do sistema nervoso periférico. Em conjunto afectam 1/7500 indivíduos. Ambas as entidades são mais frequentemente diagnosticadas na infância (estando estas

entidades mais bem definidas), mas existem casos de início no adulto. Em algumas instâncias, o seu início pode ser na infância, com progressão lenta e apenas reconhecida em idade adulta.

Este documento pretende apresentar um protocolo de estudo genético nas leucoencefalopatas hereditárias nos adultos para utilização padronizada e sistemática na prática clínica.

Metodologia

O Grupo de Neurogenética (GNgen) do Centro Hospitalar de São João (CHSJ), criado em 2011, reúne periodicamente para promover a partilha de conhecimentos e a discussão clínica e científica no âmbito das doenças neurogenéticas. É constituído por um conjunto definido de profissionais provenientes de diferentes áreas técnico-científicas. As reuniões são abertas a todos os médicos do CHSJ.

A elaboração do protocolo de estudo genético das leucoencefalopatas hereditárias em idade adulta, à semelhança dos restantes protocolos elaborados pelo GNgen,^{1,2} foi entregue a um núcleo de autores que estabeleceram a metodologia de trabalho, pesquisaram e analisaram a literatura existente na PubMed (até 12/12/2018), assim como de dados do GeneReviews, reunindo os dados disponíveis e elaboraram uma primeira versão do protocolo, que foi enviada a todos os membros por correio electrónico. As diversas opiniões foram incorporadas na versão definitiva, que foi debatida e aprovada em reunião do GNgen.

Este protocolo será revisto sempre que seja entendido necessário e oportuno.

Estudo genético das leucoencefalopatas hereditárias

As leucoencefalopatas hereditárias podem ser separadas em 3 categorias:

- Leucoencefalopatas caracterizadas clínica, radiológica e patologicamente, mas sem gene identificado;
- Leucoencefalopatas causadas por gene que codifica enzimas não directamente relacionadas com vias metabólicas (diagnóstico por análise genética);
- Leucoencefalopatas causadas por genes que codificam enzimas e proteínas envolvidas no metabolismo celular (erros inatos do metabolismo), que podem ser diagnosticadas por análise bioquímica do sangue ou urina.

A abordagem geral ao diagnóstico das leucoencefalopatas hereditárias envolve, numa primeira fase, a

exclusão de possíveis causas adquiridas. São dados que podem sugerir uma doença adquirida: início rápido, responsividade a corticoterapia, sinais sistémicos, RM cerebral com realce com gadolínio, envolvimento da medula espinhal cervical. Posteriormente, perfila-se a consideração sequencial de aspectos clínicos, imagiológicos e exames adicionais (bioquímicos e genéticos), que culmina na confirmação o diagnóstico (Fig. 1).

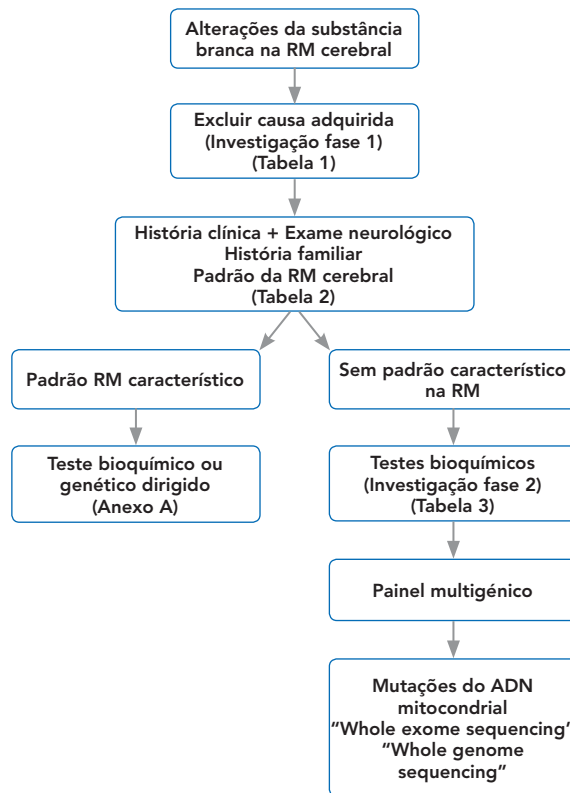


Figura 1. Algoritmo de diagnóstico das leucoencefalopatas hereditárias – baseado em^{3,16}

Tabela 1. Exclusão de causas adquiridas, baseado em³

Investigação fase 1	
Sangue	Hemograma, VS, vitamina B12, folato, homocisteína total, ácido metilmalónico, electrólitos, função hepática, função tiroideia, lipidograma, glicose, HbA1c Serologias da sífilis, HIV, hepatite B e C, tuberculose ANA, ENA, ANCA, anticoagulante lúpico, anti-DsDNA, anticorpo anti-cardiolipina, imunoglobulinas – electroforese, ECA, anticorpos anti-neuronais Anti-Beta 2 microglobulina Pesquisa de drogas no sangue e na urina Uso de fármacos (ex: imunossuppressores)
Líquido céfalo-raquidiano	Contagem celular, proteínas, glicose, bandas oligoclonais, PCR de vírus JC
Outras investigações	Estudos de condução nervosa Potenciais evocados visuais Ecocardiograma transtorácico, ecoDoppler dos vasos do pescoço e transcraniano

A Tabela I esquematiza alguns estudos relevantes no processo de exclusão de causas adquiridas e alguns estudos complementares que poderão ajudar a enquadrar o diagnóstico etiológico.

I. Clínica

Tratando-se de um grupo de patologias muito heterogêneo, os sintomas neurológicos poderão ser inespecíficos se isolados, incluindo: enxaqueca, depressão, alterações do comportamento, défice cognitivo do tipo subcortical, ataxia, neuropatia periférica, espasticidade, sintomas bulbares, disfunção autonómica, sintomas extrapiramidais. Na maioria dos casos, os sintomas motores dominam o quadro clínico, devido ao envolvimento dos feixes de substância branca, particularmente a via piramidal. O atingimento é habitualmente simétrico e pode afectar, numa fase inicial, e de forma preferencial, os membros inferiores. É de destacar a ausência de défices corticais, embora possa haver extensão da doença à substância cinzenta manifestando-se, por exemplo, por crises epiléticas.

Para além dos sintomas neurológicos, a presença de sinais e sintomas extra-neurológicos é comum e pode apontar para um diagnóstico específico, entre os quais são de destacar perturbações que afectam: órgãos dos sentidos (ou pelo menos olho e ouvido) sistema endócrino, sistema gastrointestinal, sistema músculo-esquelético, sistema génito-urinário, coração, pele, entre outros. Sugere-se a pesquisa sistemática da seguinte lista de sinais e sintomas:

- Calvície central, icterícia, xantomas, angioqueratomas
- Emagrecimento, anorexia, vómitos
- Diarreia crónica, organomegalia
- Défices hormonais (hormonas sexuais, hormonas produzidas pela glândula suprarrenal, hormona de crescimento)
- Cataratas, vítreo, degenerescência retiniana, nistagmo, oftalmoparésia, córnea verticilata, atrofia do nervo óptico, distrofia da mácula, cegueira cortical
- Surdez
- Cardiopatia
- Incontinência urinária, falência autonómica
- Sintomas psiquiátricos (ex. alucinações auditivas, delírio, depressão, alteração do comportamento, irritabilidade, ansiedade), psicose refractária, catatonia
- Défices cognitivos (nomeadamente de tipo frontal), episódios *stroke-like*, crises epiléticas, mani-

festações bulbares, mioclonias do palato, paraparésia espástica, acroparestesias, polineuropatia, miopatia, distonia

Tendencialmente verifica-se uma deterioração gradual da função do sistema nervoso central. As apresentações agudas podem ser precipitadas por várias intercorrências, como trauma, infecções ou tóxicos, o que dificulta o diagnóstico, mas em algumas entidades pode ocorrer acidente vascular cerebral (ex. CADASIL, Fabry) ou episódios *stroke-like* (ex. MELAS).

II. História familiar

A presença de história familiar auxilia o diagnóstico, podendo o padrão de hereditariedade ser autossómico recessivo (AR), autossómico dominante (AD), ligado ao X ou mitocondrial. Contudo, muitas vezes não é encontrada evidência de associação familiar, sugerindo a ocorrência de mutações de novo. Em particular deve ser tida em conta a presença de consanguinidade parental e das seguintes manifestações: hipotonia, macrocefalia, espasticidade, distonia, crises epiléticas, ataxia e/ou atraso do desenvolvimento.

III. Neuroimagem

A RM cerebral é um instrumento que pode ser muito útil na distinção de causas adquiridas e genéticas; por exemplo, lesões com distribuição assimétrica, multifocais, com realce após contraste e rapidamente progressivas apontam para uma causa adquirida, enquanto áreas de desmielinização bilaterais, simétricas, confluentes e persistentes em avaliações seriadas favorecem uma etiologia genética. Por esta razão é pertinente realizar RM cerebrais seriadas, habitualmente com intervalos mínimos de 6-12 meses até ser feito o diagnóstico definitivo.

Existem duas principais classificações para as lesões encontradas na RM cerebral:

1. Padrão vascular *versus* não vascular (cavitário e outros tipos)
2. Padrão desmielinizante *versus* hipomielinizante

Considera-se desmielinização a destruição ou dano da mielina que pode ser normal ou anormalmente formada (hipossinal em T1), e que normalmente se associa a inflamação (imagiologicamente com realce após contraste e eventualmente com restrição à difusão). Inversamente, a hipomielinização refere-se a um atraso da mielinização ou quantidade/qualidade deficiente da mielina (imagiologicamente traduz-se por iso/hipossinal da

substância branca em T1 e hipersinal em T2).

É importante frisar que o padrão de atingimento da substância branca só pode ser identificado até um certo estadió da patologia, uma vez que as fases avançadas expressam em geral atingimento difuso e confluyente da substância branca, associadas muitas vezes a perda de volume, sendo esta expressão de lesão da substância branca não específica das leucodistrofias (por exemplo, encontrada em fases avançadas de esclerose múltipla). Por outro lado, as fases muito iniciais também podem cursar com alterações pontuais e inespecíficas do sinal da substância branca.

No processo de investigação com RM de doentes com leucoencefalopatia de etiologia indeterminada considera-se adequado que sejam incluídas, pelo menos numa avaliação, imagens após contraste, um estudo de difusão, uma sequência de elevada susceptibilidade magnética (T2* ou SWI – *susceptibility weighted-imaging*) e uma espectroscopia (cujos achados são na maioria dos casos inespecíficos).

A RM medular, em casos seleccionados, poderá ter um papel diagnóstico adicional no estudo etiológico, por poder potencialmente mostrar alterações do sinal medular, nomeadamente na doença de Alexander, na leu-

Tabela 2. Achados na RM cerebral, baseado em ^{3,4}

Padrão de envolvimento da substância branca	
Envolvimento predominantemente frontal	Leucodistrofia metacromática, leucoencefalopatia de início no adulto com esferóides axonais e glia pigmentada, doença de Alexander
Envolvimento predominantemente parietal	Leucodistrofia AD de início no adulto
Envolvimento predominantemente periventricular	Doença com corpos de poliglucosano do adulto, leucodistrofia metacromática, doença de Krabbe
Envolvimento predominantemente parieto-occipital	Doença de Krabbe, adrenoleucodistrofia ligada ao X
Envolvimento subcortical	Acidúria hidroxiglutarica-L-2
Alterações do lobo temporal anterior	CADASIL, doença com corpos de poliglucosano do adulto
Envolvimento do tronco cerebral	Doença de Alexander, Doença com corpos de poliglucosano do adulto, Leucoencefalopatia com envolvimento do tronco cerebral e da medula espinhal e aumento de lactato, Leucoencefalopatia de início no adulto com esferóides axonais e glia pigmentada
Envolvimento do cerebelo	Xantomatose cerebrotendinosa, adrenoleucodistrofia ligada ao X, doença de Alexander, leucoencefalopatia com envolvimento do tronco cerebral e da medula espinhal e aumento de lactato, leucodistrofia AD de início no adulto
Realce com contraste	Adrenoleucodistrofia ligada ao X, doença de Alexander, doenças mitocondriais
Fibras em U	
Poupança das fibras em U	Leucodistrofia metacromática, xantomatose cerebrotendinosa, doença com corpos de poliglucosano do adulto, doença de Krabbe
Envolvimento das fibras em U	Acidúria hidroxiglutarica-L-2, doença com corpos de poliglucosano do adulto
Atingimento do corpo caloso	
Adelgaçamento	Leucodistrofia AD de início no adulto, <i>vanishing white matter disease</i> , Leucoencefalopatia de início no adulto com esferóides axonais e glia pigmentada
Hipersinal em T2	Leucoencefalopatia de início no adulto com esferóides axonais e glia pigmentada, <i>vanishing white matter disease</i>
Outros achados	
Realce do feixe corticoespinhal	Doença de Krabbe, adrenoleucodistrofia, xantomatose cerebrotendinosa, Leucodistrofia AD de início no adulto, doença de Alexander
Envolvimento dos gânglios da base	Xantomatose cerebrotendinosa, doença de Alexander, acidúria hidroxiglutarica-L-2, gangliosidose GM1 e GM2
Hipossinal em T2 do núcleo denteado	Xantomatose cerebrotendinosa, acidúria hidroxiglutarica-L-2
Atrofia da medula espinhal	Doença com corpos de poliglucosano do adulto, adrenoleucodistrofia ligada ao X, doença de Alexander
Alterações quísticas	<i>Vanishing white matter disease</i> , doenças mitocondriais, doença de Alexander, doença com corpos de poliglucosano do adulto
Calcificações	Leucoencefalopatia de início no adulto com esferóides axonais e glia pigmentada, doenças mitocondriais, vasculopatia retiniana com leucodistrofia cerebral, doença Nasu-Hakola
Padrão inicialmente multifocal que evolui para confluyente	Leucoencefalopatia com envolvimento do tronco cerebral e da medula espinhal e aumento de lactato, acidúria hidroxiglutarica-L-2, leucoencefalopatias associadas a vasculopatia

coencefalopatia com envolvimento do tronco cerebral e da medula espinhal e aumento de lactato e na adrenoleucodistrofia ligada ao X.

A tomografia computadorizada tem um papel limitado na abordagem às Leucoencefalopatias, mas poderá fornecer informação adicional na documentação de calcificações no parênquima cerebral (típico de algumas doenças específicas), que possam ter sinal algo equívoco na RM.

Recomendações:

1. Avaliar a presença/ausência de hipomielinização
2. Se o padrão for de hipomielinização
 - a. Mielinização atrasada – melhoria em avaliações seriadas
 - b. Hipomielinização – permanente
 - c. Hipomielinização “falsa” – atrofia cerebral proeminente e mielinização lentamente progressiva
 - d. Atraso da mielinização/hipomielinização + lesões focais
3. Se o padrão for de desmielinização
 - a. Atingimento multifocal *versus* confluyente
 - i. Se confluyente: definir a localização predominante (Tabela 2)
 - ii. Em alguns casos, o atingimento multifocal pode evoluir para um padrão confluyente

As seguintes características ajudam também a discriminar os diferentes tipos de Leucoencefalopatias: presença de calcificações, de micro-hemorragias, captação de contraste, envolvimento da substância cinzenta e lesões quísticas (Tabela 2).

IV. Estudos genéticos e bioquímicos

Após a análise do padrão imagiológico, o próximo passo é a realização de testes genéticos e bioquímicos. Os avanços recentes nas técnicas de genética molecular permitem o diagnóstico dirigido num número crescente de casos. Ainda assim, em aproximadamente 50% dos casos a etiologia específica permanece por esclarecer.

Recomendações:

1. Se os achados na RM são consistentes com uma leucoencefalopatia ou leucodistrofia específica, devem ser feitos os testes bioquímicos ou genéticos dirigidos (Anexo A).
2. Os doentes sem um padrão característico na RM devem ser inicialmente submetidos a um rastreio metabólico (para excluir doenças hereditárias do metabolismo), que inclui no mínimo: ácidos gor-

dos de cadeia muito longa, enzimas lisossomais, uma reavaliação dos testes realizados no recém-nascido e sulfatídeos na urina (Tabela 3).

- a. Após um rastreio metabólico negativo, está recomendada a realização de painel multigénico (com *next generation sequencing*)
 - i. Se o painel for negativo, considerar pesquisa de mutações do ADN mitocondrial, *whole exome sequencing* ou *whole genome sequencing*

Tabela 3. Testes bioquímicos adicionais, baseado em³

<i>Investigação fase 2</i>
Sangue Aminoácidos plasmáticos (amino-organoacidúrias) Aminoácidos de cadeia muito longa (adrenoleucodistrofia ligada ao X) Actividade de enzimas leucocitárias (ex.: galactocerebrosidase (Doença de Krabbe), arilsulfatase A (leucodistrofia metacromática), β-hexosaminidase A (gangliosidose GM1 e GM2), α-manosidase, aspartoacilase) Perfil colestanol (xantomatose cerebrotendinosa)
Reavaliar resultados do rastreio neonatal
Urina Ácidos orgânicos (amino-organoacidúrias) Álcoois biliares (xantomatose cerebrotendinosa) Sulfatídeos na urina (leucodistrofia metacromática)
Biópsia Pele axilar Nervo sural Músculo Cerebral

V. Outros exames diagnósticos

Para os doentes sem diagnóstico etiológico, podem ser consideradas investigações suplementares como por exemplo biópsia cerebral, particularmente se:

- Houver a suspeita de uma doença potencialmente tratável (ex: doenças inflamatórias do SNC) e o doente apresentar deterioração que justifiquem o risco e a capacidade diagnóstica do procedimento
- Toda a investigação for negativa e se o diagnóstico ajudar no tratamento de outro membro da família em risco/afectado pela doença.

A realização de testes genéticos obedece às disposições legais em vigor, designadamente a Lei n.º 12/2005 de 26 de Janeiro e o Decreto-Lei n.º 131/2014, de 29 de Agosto.

Conclusão

As alterações da substância branca são frequentemente encontradas na população adulta. Após a exclusão de causas adquiridas, as leucoencefalopatias de causa genética devem ser consideradas, conjugando dados

do da história clínica, exame neurológico, história familiar e padrões característicos da RM cerebral. O estudo genético, sendo um meio de diagnóstico importante, embora complexo. Os avanços nas técnicas de sequenciação genética permitem actualmente o uso de painéis comerciais. Alerta-se, no entanto, para a necessidade de avaliação por profissionais diferenciados e com experiência nesta área. ■

Responsabilidades Éticas

Conflito de Interesses: Os autores declaram não ter conflitos de interesse na realização do presente trabalho

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

Referências

- Massano J, Leão M, Garrett C; Grupo de Neurogenética do Centro Hospitalar São João. Investigação de Etiologia Genética nas Demências Neurodegenerativas: Recomendações do Grupo de Neurogenética do Centro Hospitalar São João. *Acta Med Port.* 2016;29: 675-9. doi: 10.20344/amp.7583.
- Monteiro A, Massano J, Leão M, Garrett C; Grupo de Neurogenética do Centro Hospitalar São João. Estudo Genético nas Distonias Primárias: Recomendações do Grupo de Neurogenética do Centro Hospitalar São João. *Acta Med Port.* 2017;30: 340-6. doi: 10.20344/amp.8622.
- Ahmed RM, Murphy E, Davagnanam I, Parton M, Schott JM, Mummery CJ, et al, A practical approach to diagnosing adult onset leukodystrophies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85: 770-81. doi: 10.1136/jnnp-2013-305888.
- Schiffmann R, Van der Knaap MS. Invited article: an MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. *Neurology.* 2009;72: 750-9.
- Ayrignac X, Carra-Dalliere C, Menjot de Champfleur N, Denier C, Aubourg P, Bellesme C, et al. Adult-onset genetic leukoencephalopathies: a MRI pattern-based approach in a comprehensive study of 154 patients. *Brain.* 2015;138: 284-92. doi: 10.1093/brain/awu353.
- Costello DJ, Eichler AF, Eichler FS. Leukodystrophies: classification, diagnosis, and treatment. *Neurologist.* 2009;15: 319-28.
- Di Donato I, Banchi S, Dotti FM. Adult-onset genetic leukoencephalopathies. Focus on the more recently defined forms. *Curr Mol Med.* 2014; 14:944-58. doi: 10.2174/1566524014666141010130545.
- Naidu S, Lin DD. Advances in the diagnosis of leukoencephalopathies. *Expert Opin Med Diagn.* 2012 ;6:259-73. doi: 10.1517/17530059.2012.665869.
- Parikh S, Bernard G, Leventer RJ, van der Knaap MS, van Hove J, Pizzino A, et al. A clinical approach to the diagnosis of patients with leukodystrophies and genetic leukoencephalopathies. *Mol Genet Metab.* 2015;114:501-15. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.12.434.
- Pastore GM., Leukoencephalopathies and leukodystrophies. *Continuum.* 2010; 16: 102-19.
- Renaud D L. Adult-onset leukoencephalopathies. *Continuum.* 2016; 22: 559-78.
- Sedel F, Tourbah A, Fontaine B, Lubetzki C, Baumann N, Saudubray JM, et al. Leukoencephalopathies associated with inborn errors of metabolism in adults. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31:295-307. doi: 10.1007/s10545-008-0778-0.
- Vanderver A, Prust M, Tonduti D. Genetic Leukoencephalopathies in Adults. *Continuum.* 2016; 22: 916-42.
- Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcão A, Fonseca H, Bogas M, et al. Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33 Suppl 3:S133-8. doi: 10.1007/s10545-010-9048-z.
- Labauge P, Carra-Dalliere C, Menjot de Champfleur N, Ayrignac X, Boespflug-Tanguy O. MRI pattern approach of adult-onset inherited leukoencephalopathies. *Neurol Clin Pract.* 2014;4:287-295. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000047.
- Kohler W, Curiel J, Vanderver A. Adulthood leukodystrophies. *Nat Rev Neurol.* 2018;14:94-105. doi: 10.1038/nrneurol.2017.175.
- Ayrignac X, Nicolas G, Carra-Dallière C, Hannequin D, Labauge P. Brain calcifications in adult-onset genetic leukoencephalopathies: a review. *JAMA Neurol.* 2017;74:1000-8. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.1062.
- Kunii M, Doi H, Ishii Y, Ohba C, Tanaka K, Tada M, et al. Genetic analysis of adult leukoencephalopathy patients using a custom-designed gene panel. *Clin Genet.* 2018;94:232-8. doi: 10.1111/cge.13371.
- Gordon HB, Letsou A, Bonkowsky JL. The leukodystrophies. *Semin Neurol.* 2014;34:312-20. doi: 10.1055/s-0034-1386769.
- Helman G, Venkateswaran S, Vanderver A. The spectrum of adult-onset heritable white-matter disorders. *Handb Clin Neurol.* 2018;148:669-92. doi: 10.1016/B978-0-444-64076-5.00043-0.
- Lynch DS, Wade C, Paiva AR, John N, Kinsella JA, Merwick Á, et al. Practical approach to the diagnosis of adult-onset leukodystrophies: an updated guide in the genomic era. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018 (in press). doi: 10.1136/jnnp-2018-319481.

Anexo A. Leucoencefalopatas hereditárias de início no adulto

Doença	Padrão de hereditariedade	Características clínicas	Sintomas extra-neurológicos	Padrão imagiológico	Testes diagnósticos dirigidos
Leucoencefalopatas associadas a vasculopatia					
Arteriopatia cerebral autossômica dominante com enfartes subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL)	AD e esporádico	Enxaqueca com aura, atípica (média pelos 30 anos); eventos isquémicos (média pelos 50 anos), subcorticais; sintomas psiquiátricos (depressão), alterações cognitivas		Desmielinização Multifocal Hipersinal em T2/FLAIR nas cápsulas externas e pólos temporais; enfartes lacunares na transição entre a substância branca e cinzenta; micro-hemorragias	Teste genético: <i>NOTCH3</i> Biópsia cutânea
Arteriopatia cerebral autossômica recessiva com enfartes subcorticais e leucoencefalopatia (CARASIL)	AR	Início na 3ª década; Leucoencefalopatia, enfartes lacunares, défice cognitivo, paralisia pseudobulbar, parkinsonismo, sinais de primeiro neurónio motor	Alopécia, espondilose, lombalgia	Desmielinização Multifocal Hipersinal T2 da substância branca justacortical (pólos temporais, cápsulas internas e externas, gânglios da base, tálamo e tronco cerebral); poupa as fibras em U e o corpo caloso	Teste genético: <i>HTRA1</i>
Arteriopatia relacionada com a catepsina A com enfartes e leucoencefalopatia (CARASIL)	AD	Acidentes vasculares cerebrais isquémicos e hemorrágicos, alterações cognitivas	Hipertensão arterial fármaco-resistente	Semelhante a CADASIL	Teste genético: <i>CTSA</i>
Angiopatia hereditária com nefropatia, aneurismas e cáibras musculares (HANAC)	AD (de novo)	Acidentes vasculares cerebrais isquémicos e hemorrágicos recorrentes, défice cognitivo, aneurismas	Cataratas, glaucoma, disgenesia do segmento anterior do olho, nefropatia, fenómeno de Raynaud	Desmielinização Multifocal Alteração de sinal da substância branca; micro-hemorragias, enfartes lacunares; aneurismas cerebrais	Teste genético: <i>COL4A1</i>
Vasculopatia retiniana com leucodistrofia cerebral	AD	Início nas 4ª/5ª décadas; eventos isquémicos recorrentes, cefaleia (enxaqueca), alterações cognitivas, sintomas psiquiátricos	Retinopatia, fenómeno de Raynaud, quistos hepáticos e renais	Desmielinização Multifocal Alterações de sinal da substância branca multifocais; calcificações, atrofia cerebral	Teste genético: <i>TREX1</i>
Leucoencefalopatas associadas a doenças lisossomais					
Leucodistrofia metacromática	AR	Neuropatia periférica, sintomas psiquiátricos, demência em idade precoce, alterações da marcha, crises epilépticas, ataxia, atrofia óptica, distonia	Envolvimento da vesícula biliar (pólipos hiperplásicos, colecistite)	Desmielinização Confluenta Hipersinal T2 confluenta, simétrico e periventricular (poupa fibras em U), de predomínio frontal, com envolvimento precoce do corpo caloso Atrofia cerebral em estádios avançados	Teste genético: <i>ARSA</i> (mais frequente), <i>PSAP</i> Diminuição da arilsulfatase A nos leucócitos periféricos Sulfatídeos na urina elevados
Doença de Krabbe (Leucodistrofia de células globóides)	AR	Neuropatia periférica (60%), paraparesia espástica, ataxia, crises epilépticas, alterações do comportamento, défice cognitivo, cegueira cortical		Desmielinização Confluenta Envolvimento da substância branca bilateralmente (embora possam não existir alterações imagiológicas), de predomínio parieto-occipital; atingimento do feixe piramidal e esplénio do corpo caloso	Teste genético: <i>GALC</i> (o mais frequentemente afectado), <i>PSAP</i> Diminuição da actividade da galactocerebrosidase

Anexo A. Leucoencefalopatas hereditárias de início no adulto (continuação)

Doença	Padrão de hereditariedade	Características clínicas	Sintomas extra-neurológicos	Padrão imagiológico	Testes diagnósticos dirigidos
Gangliosidose GM1 tipo III	AR	Alterações da marcha e da linguagem (primeiros sinais), sinais extrapiramidais	Alterações esqueléticas, organomegalia, dismorfismo facial	Hipomielinização Hipersinal ligeiro da substância branca em T2 e atrofia difusa; hipersinal no núcleo caudado e putamen, hipossinal do globo pálido	Teste genético: <i>GLB1</i> Análise da actividade da β -galactosidase
Gangliosidose GM2	AR	Ataxia, fasciculações, espasticidade, atrofia muscular, distonia, psicose	Alopécia, espondilose, lombalgia	Hipomielinização Atrofia cerebelosa progressiva	Teste genético: <i>HEXA</i> Análise da actividade da hexosaminidase A
Mucopolidose tipo IV	AR	Quase exclusiva de judeus Ashkenazi; atraso mental, paraparesia espástica	Alterações oftalmológicas (retinas, corneanas, nervo óptico)	Hipomielinização Corpo caloso hipoplásico, alterações da substância branca periventricular, atrofia cerebelosa; Padrão hipomielinizante	Teste genético: <i>GALNS</i> Hipergastrinemia
Doença de Fabry	Ligada ao X	Neuropatia periférica, acroparestesias, enfartes da circulação posterior	Angioqueratoma, opacidades da córnea, nefropatia, sintomas gastrointestinais, hipohidrose, miocardiopatia	Desmielinização Multifocal Calcificações do pulvinar, globo pálido, junção cortico-subcortical; enfartes lacunares – padrão multifocal; dolicoectasia da circulação cerebral posterior.	Teste genético: <i>GLA</i> Deficiência da actividade da α -galactosidase
Leucoencefalopatas associadas a doenças do peroxissoma					
Adrenoleucodis-trofia ligada ao X	Ligada ao X	2 formas: - Forma cerebral (início mais precoce); alterações do comportamento; défice cognitivo, alterações da marcha, hipovisão, ataxia, crises epilépticas; de progressão rápida - Adrenomieloneuropatia – sinais de mielopatia (paraparesia espástica progressiva, com envolvimento de esfíncteres) e neuropatia	Insuficiência da supra-renal (90% dos homens, 2% mulheres)	Desmielinização Confluente Alteração de sinal a nível da substância branca parieto-occipital, esplénio do corpo caloso, vias auditivas e visuais; pode haver realce após contraste Na forma de adrenomieloneuropatia – atrofia medular; envolvimento do tracto corticoespinal	Teste genético: <i>ABCD1</i> Medição das cadeias de ácidos gordos muito longos no plasma
Leucoencefalopatas associadas a doenças mitocondriais					
Doenças da cadeia respiratória	Qualquer	Miopatia, hipoacusia, ataxia, oftalmoplegia, episódios <i>stroke-like</i> , epilepsia mioclónica	Envolvimento multissistémico	Envolvimento dos gânglios da base, calcificações	Teste genético: múltiplos genes do ADN nuclear e mitocondrial
Síndrome de encefalopatia neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE)	AR	Neuropatia periférica, oftalmoplegia externa	Pseudo-obstrução intestinal, vômitos, diarreia, disfagia, baixa estatura, perda de peso	Desmielinização Confluente Alterações da substância branca inespecíficas, periventriculares	Teste genético: <i>TYMP</i> Elevação da timidina e uridina no plasma
Neurohepatopatia de Navajo	AR	Neuropatia	Hepatopatia	Desmielinização Confluente Hipersinal da substância branca em T2	Teste genético: <i>MPV17</i>
Leucoencefalopatia com envolvimento do tronco cerebral e da medula espinal e aumento de lactato	AR	Deterioração motora (com sinais de primeiro neurónio motor) e ataxia progressiva, défice cognitivo e neuropatia sensitiva		Desmielinização Multifocal Envolvimento multifocal; atinge tractos piramidais e sensitivos (cordões posteriores)	Teste genético: <i>DARS2</i>

Anexo A. Leucoencefalopatas hereditárias de início no adulto (continuação)

Doença	Padrão de hereditariedade	Características clínicas	Sintomas extra-neurológicos	Padrão imagiológico	Testes diagnósticos dirigidos
Leucoencefalopatas associadas a doenças do ciclo de remetilização					
Deficiência da redutase do metileno-tetrahidrofolato	AR	Sintomas psiquiátricos, défice cognitivo, paraparésia espástica, neuropatia periférica, acidentes vasculares cerebrais isquémicos recorrentes, crises epilépticas		Desmielinização Confluenta Atingimento periventricular (pode envolver fibras em U); hipersinal dos cordões posteriores	Teste genético: <i>MTHFR</i> Aumento do nível plasmático de homocisteína, homocistinúria, níveis baixos de metionina
Deficiência da cobalamina C	AR	Sintomas psiquiátricos, confusão, neuropatia periférica, eventos tromboembólicos	Retinopatia, nefrite glomerular	Desmielinização Confluenta Alteração da substância branca periventricular, hipersinal dos tractos piramidais e cordões posteriores	Teste genético: <i>MMACHC</i>
Leucoencefalopatas associadas a acidemias orgânicas					
Acidúria glutárica tipo 1	AR	Macrocefalia, cefaleia, défice cognitivo, alterações da oculomotricidade, sinais piramidais, tremor, crises epilépticas. <i>Frequência estimada em Portugal: 1:52.707</i>	Envolvimento da vesícula biliar (pólipos hiperplásicos, colecistite)	Desmielinização Confluenta Atingimento da substância branca periventricular, incluindo as fibras em U	Teste genético: <i>GCDH</i>
Acidúria hidroxiglutaríca-L-2	AR	Macrocefalia, risco de tumores cerebrais, ataxia, défice cognitivo, hipoacúsia		Desmielinização Multifocal Envolvimento da substância branca subcortical, inicialmente multifocal evoluindo para confluenta; hipersinal no globo pálido	Teste genético: <i>L2HGDH</i> Aumento do ácido L2-hidroxiglutaríco no plasma, urina e LCR.
Acidúria 3-metilglutárica tipo 1	AR	Défice cognitivo, sinais piramidais, alterações cerebelosas, incontinência urinária <i>Frequência estimada em Portugal: 1:316.243</i>		Desmielinização Confluenta Atingimento da substância branca periventricular, envolvendo as fibras em U	Teste genético: <i>AUH</i>
Leucoencefalopatas associadas a calcificações					
Doença Nasu-Hakola, Osteodisplasia lipomembranosa com Leucoencefalopatia esclerosante	AR	<i>Surge em adultos pré-senis; síndrome pré-frontal, demência progressiva</i>	Fracturas ósseas (espontâneas ou com traumatismo menor)	Desmielinização Confluenta Atingimento da substância branca periventricular; calcificações dos gânglios da base	Teste genético: <i>TREM2, TYROBP</i>
Leucoencefalopatas associadas a hipomielinização					
Doença de Pelizaeus-Merzbacher	Liga da ao X	<i>Sintomas predominantemente motores (paraparésia espástica); alterações cerebelosas; disfunção autonómica, nistagmo, défice cognitivo</i>	Hipogonadismo hipogonado-trófico, hipodontia	Hipomielinização Pode manifestar-se apenas por alterações dos tractos cortico-espinhais	Teste genético: <i>PLP1</i>

Anexo A. Leucoencefalopatias hereditárias de início no adulto (continuação)

Doença	Padrão de hereditariedade	Características clínicas	Sintomas extra-neurológicos	Padrão imagiológico	Testes diagnósticos dirigidos
Leucoencefalopatias associadas a alterações do metabolismo dos lípidos					
Xantomatose cerebrotendinosa	AR	Início na 6ª década; neuropatia periférica, sinais piramidais (paraparesia espástica) e cerebelosos, crises epiléticas e mioclonias do palato; sintomas psiquiátricos; alterações cognitivas; distonia; polineuropatia	Xantomas (tendão de Aq-uiles), cataratas, aterosclerose prematura, diarreia crónica	Desmielinização Confluente Sinais mais precoces – envolvimento da substância branca cerebelosa; alteração de sinal da substância branca periventricular, núcleo denteado (hipossinal), substância nigra e globo pálido	Teste genético: <i>CYP27A1</i> Níveis elevados de colestanol sérico e derivado 5 alfa-dihidro do colesterol, concentrações normais/baixas de colesterol plasmático, diminuição do ácido queno-desoxicólico e aumento da concentração dos ácidos biliares
Leucodistrofias de início no adulto					
Leucodistrofia AD de início no adulto	AD	Início nas 4ª-6ª décadas; disfunção autonómica, distúrbios progressivos da marcha com espasticidade e ataxia, deterioração cognitiva		Desmielinização Confluente Alteração do sinal da substância branca fronto-parietal, simétrico, extenso (poupa substância branca periventricular e fibras subcorticais), com atingimento dos pedúnculos cerebelosos médios; adelgaçamento do corpo caloso e atrofia da medula espinhal	Teste genético: <i>LMNB1</i>
Doença com corpos de poliglucosano do adulto	AR	Início na 5ª-7ª décadas de vida; maioria dos doentes são judeus Ashkenazi; polineuropatia axonal sensitivo-motora, bexiga neurogénica (manifestação inicial), hipopalestesia; dificuldades na marcha com envolvimento de 1º e 2º neurónio motor; sintomas extrapiramidais, défice cognitivo (estádios tardios); ataxia cerebelosa		Desmielinização Multifocal Hipersinal multifocal da substância branca periventricular em T2/FLAIR, região occipital, ramo posterior da cápsula interna, cápsula externa, tractos piramidais e lemnisco medial na protuberância e bolbo raquidiano; atrofia da medula espinhal e bolbo raquidiano; poupa fibras em U e corpo caloso	Teste genético: <i>GBE1</i> Medição da actividade da enzima da ramificação do glicogénio nos fibroblastos Biópsia de nervo: numerosos corpos de poliglucosano
Leucoencefalopatia de início no adulto com esferóides axonais e glia pigmentada	AD	Início da doença na 4ª-5ª década, com duração média de 10 anos; crises epiléticas, alterações comportamentais (tipo DFT), sinais piramidais e extrapiramidais (parkinsonismo que não responde à dopa), ataxia		Desmielinização Multifocal Alteração do sinal da substância branca bilateral, com predomínio frontal (envolvendo a substância branca periventricular e profunda); pode atingir o ramo posterior da cápsula interna e os tractos piramidais no tronco cerebral; atrofia cortical progressiva	Teste genético: <i>CSF1R</i> Biópsia cerebral: esferóides axonais

Anexo A. Leucoencefalopatas hereditárias de início no adulto (continuação)

Doença	Padrão de hereditariedade	Características clínicas	Sintomas extra-neurológicos	Padrão imagiológico	Testes diagnósticos dirigidos
Leucoencefalopatas associadas a alterações cromossómicas					
Síndrome de tremor e ataxia ligada ao X-frágil (FXTAS)	Liga-da ao X	Início após os 50 anos; ataxia, tremor de intenção, neuropatia, parkinsonismo, por vezes deterioração cognitiva	Filhas dos doentes afectados com menopausa precoce	Desmielinização Confluenta Alteração de sinal da substância branca que caracteristicamente afecta o esplénio do corpo caloso e pedúnculos cerebelosos médios; hipersinal da protuberância e núcleo denteado; atrofia do cerebelo e mesencéfalo	Teste genético: <i>FMR1</i>
Outros					
Doença de Alexander	AD (de novo)	Paralisia bulbar ou pseudobulbar, disfunção autonómica, paraplegia espástica, ataxia, mioclonias do palato, défice cognitivo		Desmielinização Confluenta Alteração de sinal da substância branca de predomínio frontal; hipossinal em T2 e hipersinal em T1 junto aos gânglios da base e tronco cerebral; captação de contraste de estruturas intracranianas; lesões ocupantes de espaço; hipersinal intramedular e atrofia da medula espinal cervical e tronco cerebral (tadpole sign).	Teste genético – <i>GFAP</i> Biópsia: fibras de Rosenthal nos astrócitos
“Vanishing white matter disease”	AR	Início em médio pelos 30 anos; défice cognitivo, paralisia pseudobulbar e paraparésia espástica progressiva; sinais cerebelosos, crises epilépticas, sintomas psiquiátricos; início dos sintomas ou deterioração após TCE ou intercorrência febril, stresse	Falência ovárica	Desmielinização Confluenta Hipersinal difuso da substância branca em T2; rarefacção progressiva da substância branca e degeneração quística (poupa a substância branca cerebelosa); atrofia do corpo caloso e dos hemisférios cerebelosos	Teste genético – <i>EIF2B1-5</i>