

***MARGOT GUARIEIRO RAMOS***

**AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA E PODIÁTRICA NOS  
PACIENTES COM CHARCOT-MARIE-TOOTH**

***CAMPINAS***

***2006***

**MARGOT GUARIEIRO RAMOS**

**AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA E PODIÁTRICA NOS  
PACIENTES COM CHARCOT-MARIE-TOOTH**

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da  
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de  
Campinas para obtenção do título de Mestre em Ciências  
Médicas, área de Concentração em Ciências Biomédicas*

***ORIENTADORA: PROF<sup>a</sup> DR<sup>a</sup> ANAMARLI NUCCI***

**CAMPINAS**

**2006**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

R147a Ramos, Margot Guarieiro  
Avaliação neurológica e podiátrica nos pacientes com Charcot-Marie  
– Tooth / Margot Guarieiro Ramos. Campinas, SP : [s.n.], 2006.

Orientador : Anamarli Nucci  
Dissertação ( Mestrado ) Universidade Estadual de Campinas.  
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Podiatria. 2. Doença de Charcot-Marie-Tooth. 3. Neuropatias  
Motoras e Sensoriais Hereditárias. I. Nucci, Anamarli. II.  
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.  
IV. Título.

**Título em ingles : Neurologic and podiatric evaluation of patients with  
Charcot-Marie-Tooth**

**Keywords:** • Podiatry

- Charcot-Marie-Tooth
- Hereditary Motor and Sensory Neuropathies

**Área de concentração : Ciências Biomédicas**

**Titulação: Mestrado em Ciências Médicas**

**Banca examinadora: Profa. Dra. Anamarli Nucci**

**Profa. Dra. Glória Maria de Almeida Souza Tedrus**

**Prof Dr João Batista de Miranda**

**Data da defesa: 10-08-2006**

# **Banca examinadora da Dissertação de Mestrado**

---

**Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Anamarli Nucci**

---

## **Membros:**

**1. Profa. Dra. Anamarli Nucci**

**2. Profa. Dra. Glória Maria de Almeida Souza Tedrus**

**3. Prof. Dr. João Batista de Miranda**

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

**Data: 10/08/2006**

## **AGRADECIMENTOS**

---

À Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Anamarli Nucci, que me orientou na busca do conhecimento, dando-me atenção e oportunidade para concretização desta pesquisa.

Ao Dr Marcondes Cavalcanti França Júnior e à Dr<sup>a</sup> Milena Fonseca de Oliveira pelo auxílio e atenção no Laboratório de Eletro-neuromiografia durante o decorrer do estudo.

Aos colegas do Ambulatório de Neuromuscular, no qual tive a oportunidade e o prazer de conhecer e que de alguma forma contribuíram para o trabalho.

Aos pacientes e seus familiares que, mesmo diante das dificuldades impostas, ultrapassaram suas barreiras e permitiram a realização deste projeto.

Aos meus familiares que, mesmo distantes, deram-me força, apoio, e se fizeram presentes a cada instante.

Ao Cristiano, companheiro e amigo, que sempre me incentivou e me ajudou de alguma forma para a concretização deste sonho.

À Deus, a Ele, pela ajuda, força, iluminação e as muitas alegrias recebidas.

	<b>PÁG.</b>
<b>RESUMO</b> .....	<i>xii</i>
<b>ABSTRACT</b> .....	<i>xiv</i>
<b>1- INTRODUÇÃO</b> .....	16
<b>1.1- Antecedentes da literatura</b> .....	17
<b>1.2- Descrições clínicas</b> .....	19
1.2.1- Charcot-Marie-Tooth 1 (CMT1).....	19
1.2.2- Charcot-Marie-Tooth 2 (CMT2).....	22
1.2.3- Charcot-Marie-Tooth ligado ao X (CMTX).....	24
1.2.4- Neuropatia hereditária com predisposição à pressão (NHPP).....	24
1.2.5- Charcot-Marie-Tooth 3 (CMT3).....	25
1.2.6- Charcot-Marie-Tooth 4 (CMT4).....	26
<b>1.3- Descrições genéticas</b> .....	27
<b>1.4- Fisiopatogênese das deformidades dos pés</b> .....	29
<b>1.5- Abordagem fisiátrica e fisioterápica</b> .....	30
<b>2- OBJETIVOS</b> .....	33
<b>3- CASUÍSTICA</b> .....	35
<b>3.1- Seleção dos pacientes</b> .....	36
<b>3.2- Critérios de inclusão</b> .....	36
<b>3.3- Critérios de exclusão</b> .....	36

<b>4- MÉTODOS.....</b>	<b>37</b>
<b>4.1- Avaliação clínico neurológica.....</b>	<b>38</b>
<b>4.2- Observações genealógicas.....</b>	<b>38</b>
<b>4.3- Exame eletroneuromiográfico.....</b>	<b>38</b>
<b>4.4- Exame histopatológico do nervo periférico.....</b>	<b>38</b>
<b>4.5- Escore de Neuropatia para CMT.....</b>	<b>38</b>
<b>4.6- Avaliação podiátrica.....</b>	<b>39</b>
4.6.1- Avaliação da angulação do pé equino.....	39
4.6.2- Avaliação do ângulo do calcanhar.....	40
4.6.3- Avaliação da impressão plantar.....	41
4.6.4- Avaliação dos plantiflexores.....	43
4.6.5- Escore podiátrico.....	43
<b>4.7- Teste do suporte lateral dos pés.....</b>	<b>44</b>
<b>4.8- Análises estatísticas.....</b>	<b>44</b>
<b>5- RESULTADOS.....</b>	<b>45</b>
<b>6- DISCUSSÃO.....</b>	<b>54</b>
<b>7- CONCLUSÕES.....</b>	<b>60</b>
<b>8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>62</b>
<b>9- ANEXOS.....</b>	<b>70</b>

<b>AD</b>	Autossômica dominante
<b>ALM</b>	Arco longitudinal medial
<b>CMT</b>	Charcot-Marie-Tooth
<b>CMT 1</b>	Charcot-Marie-Tooth 1
<b>CMT 1A</b>	Charcot-Marie-Tooth 1A
<b>CMT 1B</b>	Charcot-Marie-Tooth 1B
<b>CMT 1C</b>	Charcot-Marie-Tooth 1C
<b>CMT 1D</b>	Charcot-Marie-Tooth 1D
<b>CMT 2</b>	Chacot-Marie-Tooth 2
<b>CMT 2A</b>	Chacot-Marie-Tooth 2A
<b>CMT 2B</b>	Chacot-Marie-Tooth 2B
<b>CMT 2C</b>	Chacot-Marie-Tooth 2C
<b>CMT 2D</b>	Chacot-Marie-Tooth 2D
<b>CMT 2E</b>	Chacot-Marie-Tooth 2E
<b>CMT 3</b>	Chacot-Marie-Tooth 3
<b>CMT 4</b>	Chacot-Marie-Tooth 4
<b>CMT 4A</b>	Chacot-Marie-Tooth 4A
<b>CMT 4B</b>	Chacot-Marie-Tooth 4B
<b>CMT 4C</b>	Chacot-Marie-Tooth 4C
<b>CMT 4D</b>	Chacot-Marie-Tooth 4D
<b>CMT 4E</b>	Chacot-Marie-Tooth 4E



<b>CMT 4F</b>	Chacot-Marie-Tooth 4F
<b>CMTX</b>	Charcot-Marie-Tooth ligado ao X
<b>Cx32</b>	Conexina 32
<b>D</b>	Direito
<b>DDS</b>	Doença de Déjèrine-Sottas
<b>E</b>	Esquerdo
<b>EGR2</b>	<i>Early growth response protein 2</i>
<b>ENMG</b>	Eletroneuromiografia
<b>HC-UNICAMP</b>	Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas
<b>IA</b>	Índice do arco
<b>LITAF</b>	<i>Lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-<math>\alpha</math> factor</i>
<b>MPZ ou P0</b>	Proteína mielínica zero
<b>NHPP</b>	Neuropatia hereditária com predisposição à pressão
<b>NMH</b>	Neuropatia motora hereditária
<b>NSMH</b>	Neuropatia sensitivo-motora hereditária
<b>PMP22</b>	Proteína mielínica periférica 22
<b>PRX</b>	Periaxina
<b>VCM</b>	Velocidade de condução motora
<b>VCN</b>	Velocidade de condução nervosa

## *LISTA DE TABELAS*

---

	<i>PÁG.</i>
<b>Tabela 1a-</b> Dados demográficos, genéticos e cirurgias prévias.....	46
<b>Tabela 1b-</b> Sinais clínicos.....	47
<b>Tabela 2-</b> Resultados de biópsia do nervo sural.....	48
<b>Tabela 3-</b> Escore de Neuropatia para Charcot-Marie-Tooth.....	48
<b>Tabela 4-</b> Dados da avaliação dos ângulos do tornozelo e do calcanhar.....	49
<b>Tabela 5-</b> Índice do arco em pacientes.....	51
<b>Tabela 6</b> Dados da avaliação dos plantiflexores.....	52
<b>Tabela 7-</b> Resultado do escore podiátrico utilizando goniometria.....	53
<b>Tabela 8-</b> Resultado do escore podiátrico utilizando fotos digitalizadas.....	53

	<i>PÁG.</i>
<b>Figura 1-</b> Foto ilustrativa da avaliação do ângulo do calcanhar – método goniometria.....	40
<b>Figura 2-</b> Foto ilustrativa da avaliação do ângulo do calcanhar – método fotos digitalizadas.....	41
<b>Figura 3-</b> Áreas A (antepé), B (médio-pé) e C (retropé).....	42

*LISTA DE QUADROS*

---

	<i>PÁG.</i>
<b>Quadro 1-</b> Tipos de Charcot-Marie-Tooth e respectivas anormalidades genéticas.....	28
<b>Quadro 2-</b> Escore podiátrico.....	43

*RESUMO*



Charcot-Marie-Tooth (CMT) está entre as neuropatias hereditárias mais comuns, com prevalência mundial de 1:2.500 indivíduos. Constitui-se de doenças geneticamente heterogêneas, caracterizadas por atrofia e fraqueza distais dos membros inferiores, podendo estender-se para os membros superiores. Objetivos: elaborar protocolos de exame podiátrico exequível em nosso meio. Aplicá-los e utilizar o Escore de Neuropatia para CMT para avaliação das disfunções e sua documentação em uma amostra de pacientes do Ambulatório de Doenças Neuromusculares. Descrever o fenótipo do conjunto dos pacientes estudados. Métodos: realizou-se avaliação clínico neurológica dos pacientes, teste do suporte lateral dos pés e preencheu-se o Escore de Neuropatia para CMT. Dois protocolos de avaliação podiátrica foram elaborados, com os respectivos escores. A parte comum a ambos consistiu na avaliação da impressão plantar e da função dos plantiflexores. A parte diferencial constituiu-se na utilização de goniometria para avaliação do ângulo do tornozelo e do calcânhar em um e utilização de fotos digitalizadas para leitura dos mesmos ângulos em outro. Resultados: participaram 20 pacientes com CMT, entre 7 e 53 anos (média e mediana de 29 anos), 50% de cada sexo, 90% com CMT de herança autossômica dominante. Atrofia peroneal ocorreu em 65% dos pacientes e atrofia dos músculos intrínsecos das mãos em 50%; rigidez da articulação subtalar em 20%; pés cavos em 90%; dedos em martelo em 85%; hipertrofia dos nervos periféricos em 40%. No escore de Neuropatia para CMT encontrou-se pontuação mínima de 9 e máxima de 30. Os protocolos podiátricos resultaram em escores sem diferenças estatísticas significantes. A avaliação do ângulo do tornozelo pelo método da goniometria demonstrou pé equino grave em 57,5% dos membros inferiores e pelas fotos digitalizadas em 50%. Setenta e cinco por cento (75%) dos pés tinham inversão do calcânhar. A avaliação da impressão plantar diagnosticou 70% de pés cavos. Houve déficit da flexão plantar em 60% dos pacientes. Conclusões: dois escores podiátricos por métodos diferentes foram elaborados, ambos factíveis e com resultados similares. A aplicação do Escore de Neuropatia para CMT mostrou 1 paciente com incapacidade leve, 10 (50%) com incapacidade moderada e 9 (45%) com incapacidade grave. O fenótipo de atrofia peroneal com pés equinos graves e inversão dos calcânhares foi predominante.

Palavras-chave: Charcot-Marie-Tooth, avaliação podiátrica, Escore de Neuropatia para CMT.

***ABSTRACT***



Charcot-Marie-Tooth (CMT) is a genetically heterogeneous group of peripheral neuropathies presenting world prevalence of 1:2.500. Atrophy and weakness of the distal lower limbs are common clinical features and these signs may extend to the upper limbs. Objectives: to elaborate reliable protocols for podiatric exams, apply them and make use of the CMT neuropathy score in a sample of outpatients of the Neuromuscular Disorders Unit at Unicamp Hospital. To describe patients phenotypes by using the mentioned tools. Methods: patients were clinically examined and test block was realized. CMT neuropathy score was fulfilled. Two protocols of podiatric evaluation were produced, resulting in two distinct scores. Both protocols had the evaluation of footprint and plantarflexors functions in common and have used different means to assess ankle and heel angles. One of them has used goniometry to assess those angles and the other has made use of digitalized photos to do the same measurement. Results: 20 CMT patients from 7 to 53 years old (being both the average age and the median value 29) were studied - 50% males and 50% females, 90% with dominant autosomal CMT. Peroneal atrophy was observed in 65% of the patients and atrophy of intrinsic hand muscles in 50%; subtalar rigidity in 20%; pes cavus in 90%; claw of toes in 85%; peripheral nerves hypertrophy in 40%. CMT neuropathy score ranged from the minimal score of 9 and the maximal of 30. There were no significant statistical differences in the results of both podiatric protocols. The evaluation of the ankle angle by goniometry showed severe footdrop in 57,5% of the lower limbs and when the digital photos were used - 50%. Seventy-five per cent (75%) of the feet showed heel inversion. Footprint method diagnosed 70% of pes cavus. Plantarflexors failure was seen in 60% of patients. Conclusions: by using different methods, two podiatric scores were elaborated - both reliable and presenting similar results. CMT neuropathy score classified 1 patient with mild disability, 10 (50%) with moderate and 9 (45%) with severe. The predominant phenotype was peroneal atrophy associated with severe footdrop and heel inversion.

Key words: Charcot-Marie-Tooth, podiatric evaluation, CMT neuropathy score.



## *1- INTRODUÇÃO*

## 1.1- Antecedentes da literatura

Charcot e Marie<sup>1</sup> (1886), em Paris, e Tooth<sup>2</sup> (1886), em Londres, quase que simultaneamente, identificaram a atrofia muscular peroneal que leva seus nomes. A doença descrita tinha início na infância apresentando fraqueza de evolução lenta e progressiva, primeiramente afetando músculos dos pés e pernas e, mais tardiamente, mãos e antebraços.

Déjèrine e Sottas<sup>3</sup> (1893) descreveram uma neuropatia sensitivo-motora clinicamente mais grave, com nervos periféricos espessados e início também na infância. O caráter hipertrófico dos nervos, comprovado pelo microscópico óptico (aspecto de bulbo de cebola), passou a ser o dado diferencial na doença de Déjèrine-Sottas ou neuropatia hipertrófica, cuja herança era tida como autossômica recessiva (Dyck, 1975).

Roussy e Lévy<sup>4</sup> (1926) descreveram casos de neuropatia com início na infância, arreflexia, pés cavos, fraqueza distal dos membros, ataxia da marcha (segundo os autores ataxia não cerebelar), tremor dos membros superiores e perda sensitiva distal. Devido à semelhança do quadro descrito com a ataxia de Friedreich e com a atrofia muscular peroneal, a síndrome de Roussy-Lévy foi questionada por uns (Dyck, 1975) e reafirmada por outros (Lapresle, 1982).

A classificação da atrofia muscular peroneal e doenças correlatas tornou-se mais fácil com a introdução dos estudos de condução nervosa, nos anos 1950-1960 (Harding e Thomas, 1980a).

Na publicação “Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy”, Dyck e Lambert (1968a, b) diferenciaram os pacientes com atrofia muscular peroneal em duas categorias. O estudo baseou-se nas características clínicas, genéticas, eletrofisiológicas e na biópsia de nervo.

---

<sup>1</sup> Charcot JM, Marie P *apud* Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain* 1980a; 103: 259-80.

<sup>2</sup> Tooth HH *apud* Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain* 1980a; 103: 259-80.

<sup>3</sup> Déjèrine J, Sottas J *apud* Lapresle J. La dystasie aréflexique héréditaire de Roussy-Levy. *Rev Neurol* 1982; 138: 967-78.

<sup>4</sup> Roussy G, Lévy G *apud* Lapresle J. La dystasie aréflexique héréditaire de Roussy-Levy. *Rev Neurol* 1982; 138: 967-78.

O primeiro grupo incluiu casos com velocidade de condução nervosa (VCN) lentificada e com biópsia de nervo indicando um processo crônico desmielinizante. Essa categoria foi subdividida em neuropatias hipertróficas do tipo Charcot-Marie-Tooth (CMT) e do tipo Déjèrine-Sottas. CMT mostrava herança dominante, VCN moderadamente reduzida, desmielinização segmentar e nervo hipertrófico. Neste subgrupo foi incluída a Síndrome de Roussy-Lévy. Déjèrine-Sottas mostrava herança recessiva, com VCN extremamente reduzida, desmielinização grave e nervo hipertrófico (Dyck e Lambert, 1968a).

A segunda categoria compreendeu pacientes com VCN normal ou levemente reduzida, perda axonal, sem desmielinização segmentar ou hipertrofia de nervo. Os autores (Dyck e Lambert, 1968b) incluíram 3 subgrupos: um com envolvimento sensorial, a forma axonal de CMT; outro sem envolvimento sensorial, denominado atrofia muscular espinhal progressiva do tipo CMT e a paraplegia espástica hereditária com atrofia muscular peroneal.

Harding e Thomas (1980a) demonstraram que pacientes com VCN reduzida e aqueles com VCN relativamente preservada eram distintos geneticamente, sendo os dois grupos separados por uma velocidade de condução motora (VCM) do nervo mediano de aproximadamente 38 m/s. A distinção em 2 grupos de pacientes confirmou as investigações anteriores de Dyck e Lambert (1968a, b).

Dyck (1975) modificou sua classificação inicial definindo tipos de neuropatias sensitivo-motora hereditária, introduzindo o acrônimo NSMH: NSMH I – neuropatia hipertrófica hereditária dominante; NSMH II – atrofia muscular peroneal do tipo neuronal; NSMH III – neuropatia hipertrófica hereditária recessiva da infância (doença de Déjèrine-Sottas); NSMH IV – doença de Refsum; NSMH V – NSMH com paraplegia espástica; NSMH VI – NSMH com atrofia óptica; NSMH VII – NSMH com retinite pigmentosa. A atrofia muscular espinhal progressiva do tipo CMT passou a pertencer ao subgrupo das neuropatias motoras hereditárias, com o acrônimo diferenciado de NMH (Brust et al., 1978).

De acordo com o exposto, as nomenclaturas CMT e NSMH podem ser compatibilizadas, sendo que Charcot-Marie-Tooth 1 (CMT1) refere-se à NSMH tipo I e Charcot-Marie-Tooth 2 (CMT2) refere-se à NSMH tipo II, porém CMT tem sido a nomenclatura mais utilizada (Chance, 2001).

CMT ou NSMH é um grupo de doenças geneticamente heterogêneas mostrando fenótipos clínicos semelhantes. Afeta tanto crianças como adultos, podendo causar incapacidade significativa. Estima-se que 1 a cada 2.500 pessoas possua uma forma de CMT (Chance, 2001). Geralmente a doença apresenta herança autossômica dominante (AD), embora formas recessivas e casos esporádicos também ocorram. Casos esporádicos geralmente correspondem a mutações novas. As características clínicas mais comuns são atrofia muscular progressiva e fraqueza da musculatura dos pés e pernas. A atrofia dos músculos intrínsecos dos pés conduz à deformidade tipo pé cavo. Fraqueza dos músculos tibial anterior e fibulares contribuem para o pé caído, com conseqüente alteração da marcha e freqüentes tropeços. Com a evolução da doença, os músculos das mãos podem ser acometidos e causar mãos em garra e dificuldade na realização de atividades que exijam movimentos finos (Ionasescu, 1995).

## **1.2- Descrições clínicas**

### **1.2.1- Charcot-Marie-Tooth 1 (CMT 1)**

CMT1 ou NSMH tipo I é uma doença de herança AD, sendo que os sintomas iniciais geralmente surgem na adolescência ou no adulto jovem (Bertorini et al., 2004). Clinicamente são encontrados fraqueza e atrofia dos músculos intrínsecos dos pés e daqueles inervados pelo fibular. A atrofia com paralisia pode progredir para músculos da coxa, mãos e antebraços. Ocorre alteração da marcha, perda sensitiva leve distal e redução dos reflexos tendíneos. A atrofia da perna e da parte distal da coxa lembra uma garrafa de champagne invertida, embora não seja uma ocorrência freqüente (Dyck, 1975).

Deformidades tais como pés cavos, equinovaros e dedos em martelo estão presentes. Entretanto, foram encontrados alguns pacientes com arcos normais ou até pés planos. Queixas como calosidades nos pés, às vezes dolorosas, são freqüentes e pacientes

possuem dificuldades de encontrar sapatos que se ajustem nos pés. Outra característica é a presença do pé caído, que faz com que o paciente eleve os joelhos mais do que o normal durante a marcha para compensar a paralisia (Dyck e Lambert, 1968a).

Dificuldades nos membros superiores, tais como manipular objetos pequenos, abotoar ou costurar foram observadas em pacientes mais velhos (Dyck e Lambert, 1968a). Escoliose e cifose foram observadas em poucos pacientes. Câimbras, principalmente após exercícios, e fasciculações nos músculos afetados foram comumente relatadas pelos pacientes (Dyck, 1975).

Os estudos eletrofisiológicos demonstraram VCN lentificada (Dyck e Lambert, 1968a), geralmente com redução uniforme em todos os nervos e segmentos nervosos (Kaku et al., 1993). De acordo com Brust et al. (1978), não foi encontrada correlação entre o grau de fraqueza muscular e os achados eletrodiagnósticos, como também não foi encontrada correlação entre deformidades dos pés e o grau de fraqueza muscular ou com os achados eletrodiagnósticos.

Estudos histopatológicos evidenciaram atrofia axonal e desmielinização com remielinização segmentar, levando a formação de bulbos de cebola e hipertrofia dos nervos periféricos (Behse e Buchthal, 1977).

CMT1 tem uma progressão lenta, não afetando a longevidade, embora pacientes com a forma mais grave da doença possam se tornar usuários de cadeira de rodas (Bertorini et al., 2004).

Os avanços da biologia molecular nas neuropatias hereditárias levaram a uma subdivisão do grupo CMT1 nos seguintes subgrupos, de acordo com o defeito gênico:

### **Charcot-Marie-Tooth 1A (CMT1A)**

CMT1A representa cerca de 60 a 90% de todos os casos de CMT1, sendo a forma mais freqüente (Pareyson, 1999) e está associada com a duplicação do DNA no cromossomo 17p11.2-12. O produto gênico é a proteína mielínica periférica 22 (PMP22) (Ionasescu, 1995). A duplicação pode ser hereditária ou podem ocorrer mutações novas.

Mutações novas foram relatadas em 90% dos pacientes com CMT esporádicos estudados por Hoögendijk et al. (1992).

Os pacientes possuem fenótipo clássico do CMT1 apresentando atrofia distal e fraqueza mais proeminente nos membros inferiores do que nos superiores, arreflexia, perda sensitiva leve e deformidades nos pés, tais como pés cavos, dedos em martelo ou pés eqüinovaros. O início dos sintomas é mais freqüente na 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> décadas de vida, podendo surgir até a 4<sup>a</sup> década (Thomas et al., 1997). A VCN é homogênea e difusamente reduzida, geralmente menor do que 35 m/s. A biópsia do nervo mostra formações típicas de bulbo de cebola (Pareyson, 2004).

A síndrome de Roussy-Lévy é representada como uma variante da doença de CMT1A mostrando também duplicação no gene PMP22. As características clínicas incluem tremor nos membros superiores, pés cavos, arreflexia, fraqueza distal, ataxia na marcha e perda sensitiva leve (Thomas et al., 1997).

### **Charcot-Marie-Tooth 1B (CMT1B)**

CMT1B representa cerca de 5 a 10% dos casos de CMT1 (Bird, 1999). Bird et al. (1997) descreveram as características clínicas e patológicas de uma família com CMT1B. Foram observadas arreflexia dos 4 membros, fraqueza muscular nos membros inferiores, atrofia das pernas e dos músculos intrínsecos das mãos, evidentes já na adolescência. Em alguns casos foi encontrada fraqueza proximal. Perda da sensação de dor, vibração e de posição iniciaram na adolescência ou no adulto jovem. A incapacidade motora foi sempre mais evidente do que a alteração sensorial. Os pés apresentavam-se com deformidades em plano ou cavo. VCN bem reduzida, hipertrofia dos nervos e formação de bulbo de cebola foram observados. Em geral, CMT1B possui fenótipo mais grave do que aqueles pacientes com CMT1A.

O *locus* para CMT1B foi mapeado no cromossomo 1q22-q23 referente ao gene que codifica a proteína mielínica zero (P0 ou MPZ). P0 é a maior proteína estrutural da mielina periférica, e também importante na compactação da mielina periférica. Mutações de ponto no gene P0 foram encontradas em duas famílias com CMT1B (Hayasaka et al., 1993).

### **Charcot-Marie-Tooth 1C (CMT1C)**

Street et al. (2003) identificaram mutações *missense* no gene *lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- $\alpha$  factor* (LITAF) em três famílias com doença AD CMT1C. O gene LITAF, referido também como SIMPLE, localiza-se no cromossomo 16p13.1 e sua função é desconhecida no CMT. LITAF é um gene que pode ter papel na degradação de proteínas importantes para a função do nervo periférico.

### **Charcot-Marie-Tooth 1D (CMT1D)**

Mutação *missense* foi localizada no cromossomo 10q21-22 e o gene com defeito expressa a *early growth response protein 2* (EGR2), homóloga ao Krox-20, que regula a expressão gênica e possivelmente a proliferação celular (Joseph et al., 1988). Em alguns casos, essa mutação pode causar a neuropatia de Déjèrine-Sottas. Anteriormente CMT1D era classificado como CMT1C (Bertorini et al., 2004).

#### 1.2.2- Charcot-Marie-Tooth 2 (CMT2)

CMT2 ou NSMH tipo II é uma neuropatia axonal, de herança AD e que apresenta prevalência menor do que CMT1 (Harding e Thomas, 1980a). Pelo fato de as alterações eletrofisiológicas serem menos evidentes no CMT2, o diagnóstico torna-se mais difícil, baseando-se primariamente na apresentação clínica (Vance, 1999).

Os sinais clínicos e os tipos de envolvimento neurológico assemelham-se ao CMT1, porém diferem em algumas características: os sintomas iniciam-se mais tarde, não há nervos periféricos palpáveis, os músculos flexores plantares apresentam maior fraqueza e a atrofia é mais evidente. A fraqueza dos músculos intrínsecos das mãos é menos grave e a VCN encontra-se normal ou levemente reduzida (Dyck e Lambert, 1968b). Os estudos eletrofisiológicos ajudam a diferenciar CMT2 do CMT espinhal, que se caracteriza pela VCN sensitiva normal e achados na eletromiografia sugerindo envolvimento crônico dos motoneurônios (Harding e Thomas, 1980b).

Na biópsia de nervo são encontradas alterações como perda de fibras mielínicas grossas e regeneração axonal (Behse e Buchthal, 1977).

### **Charcot-Marie-Tooth 2A (CMT2A)**

CMT2A é uma neuropatia AD e o *locus* gênico foi localizado no cromossomo 1p35-36 (Ben Othmane et al., 1993). De acordo com Saito et al. (1997), a doença tem fenótipo clássico de CMT, e embora os sintomas iniciem-se precocemente, há variabilidade na idade de início. Fraqueza e atrofia da musculatura distal dos membros superiores não são observadas.

### **Charcot-Marie-Tooth 2B (CMT2B)**

CMT2B é caracterizado clinicamente por alterações sensitivas importantes, com ulcerações nos pés e infecções levando a amputações dos pés. O *locus* para essa neuropatia axonal foi mapeado no cromossomo 3q13-q22 e mutações *missense* no gene RAB7 (proteína endossômica) foram relacionadas à fisiopatologia do CMT2B. A função do produto gênico está relacionada com a regulação do tráfego de substâncias na membrana intracelular (Verhoeven et al., 2003).

### **Charcot-Marie-Tooth 2C (CMT2C)**

CMT com paresia das cordas vocais e diafragma foi denominado CMT2C. Entretanto, estudos genéticos ainda não localizaram o cromossomo anômalo para a doença (Dyck et al., 1994).

### **Charcot-Marie-Tooth 2D (CMT2D)**

O cromossomo 7p14 foi mapeado numa família com fraqueza muscular e atrofia predominante nas mãos, e ausência dos reflexos tendíneos nos membros superiores (Gemignani e Marbini, 2001).

### **Charcot-Marie-Tooth 2E (CMT2E)**

Mersiyanova et al. (2000) descreveram uma família russa com CMT2 e herança AD. Em alguns pacientes foi verificada a associação de hiperqueratoses. A doença foi localizada no cromossomo 8p21 e essa forma de neuropatia denominada CMT2E. O gene responsável é o neurofilamento-leve (NF-L). Como as proteínas neurofilamentosas possuem função importante na estrutura do axônio, elas estão envolvidas em várias doenças neuronais, entre elas o CMT2E.



### 1.2.3- Charcot-Marie-Tooth ligado ao X (CMTX)

CMTX é uma doença ligada ao cromossomo X, caracterizada com herança dominante, sendo o segundo tipo mais comum de neuropatia hereditária, ficando atrás somente do CMT1A (Ionasescu et al, 1993). Estima-se que 10 a 20% dos pacientes com neuropatia hereditária possuam CMTX. As manifestações nos homens são mais graves, com intensidades de moderada a grave, enquanto em mulheres heterozigotas as manifestações são leves ou estas podem ser assintomáticas. Entretanto, formas graves foram encontradas em mulheres. Isso pode ser explicado pela variação da inativação do cromossomo X (Fischbeck et al., 1999).

As características clínicas são semelhantes àquelas da doença de CMT. Os homens apresentam início na infância ou adolescência, com fraqueza nas extremidades distais dos membros, atrofia, perda sensitiva e dos reflexos tendíneos. Os sintomas progridem gradualmente e podem levar a incapacidade moderada (Fischbeck et al., 1999).

A VCN possui um valor intermediário entre aquelas das formas de CMT1 e CMT2 nos homens. Nas mulheres, a VCN é um pouco mais baixa quando comparada à VCN dos pacientes com CMT2 (Nicholson e Nash, 1993). A biópsia de nervo mostra sinais de degeneração axonal, com algumas características de desmielinização e remielinização (Senderek et al., 1998).

CMTX está associado com mutações no gene da conexina 32 (Cx32) e localizado no cromossomo Xq13-q21 (Chance, 2001).

### 1.2.4- Neuropatia hereditária com predisposição à pressão (NHPP)

Também conhecida como neuropatia tomaculosa, é uma doença AD, pouco freqüente, caracterizada por episódios recorrentes, agudos e breves de déficits sensitivos e/ou motores dolorosos. Pode ocorrer após compressão ou trauma nervoso, mas também pode não ter fator precipitante evidente (Gouider et al., 1995). A mononeuropatia de um dos nervos ou do plexo braquial ocorre em 64 a 78% dos pacientes com NHPP, sendo a

forma mais comum de apresentação da doença (Pareyson, 1999). Os nervos mais afetados são o ulnar, o radial e o fibular. Compressões no plexo braquial raramente ocorrem e são dolorosas (Stögbauer et al., 2000). Pacientes queixam-se de parestesias ao apoiar-se no cotovelo, utilizar tesoura, usar anel, carregar sacolas plásticas e andar de bicicleta (Pareyson, 2004).

NHPP inicia-se geralmente em crianças ou adolescentes (Chance, 1999). Alguns pacientes apresentam uma evolução progressiva e crônica caracterizando a polineuropatia crônica ou até uma síndrome escápulo-peroneal. Entretanto, outros pacientes podem não apresentar sintomas e sinais significantes no exame clínico, dificultando a obtenção de uma história familiar positiva. Deformidade como pé cavo é observada em alguns casos (Pareyson, 1999).

O exame eletrofisiológico difere entre os pacientes quanto à gravidade e ao padrão. A VCN pode variar de normal a reduzida, em padrão difuso, assimétrico e não homogêneo (Pareyson et al., 1996). Behse et al. (1972) descreveram as alterações morfológicas na NHPP, caracterizadas pelo espessamento focal da bainha de mielina, lembrando o aspecto de salsicha, e mais tarde nomeado tomácula, por Madrid e Bradley<sup>5</sup> (1975).

O *locus* gênico para NHPP foi mapeado e a causa para a doença está associada, na grande maioria dos casos, com a deleção no cromossomo 17p11.2-12, envolvendo o gene da PMP22, o qual está duplicado no CMT1A. Em raros casos a deleção não é encontrada e em outros poucos casos foram demonstradas micromutações no gene da PMP22 (Pareyson e Taroni, 1996).

#### 1.2.5- Charcot-Marie-Tooth 3 (CMT3)

CMT3 ou NSMH tipo III corresponde à doença de Déjèrine-Sottas (DDS) (Bertorini et al., 2004). DDS é uma neuropatia hipertrófica, de início na infância e caracterizada por alterações eletrofisiológicas mais graves (Dyck, 1975).

---

<sup>5</sup> Madrid R, Bradley WG *apud* Andreadou E, Yapijakis C, Paraskevas GP, Stavropoulos P, Karadimas C, Zis VP. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: the same molecular defect can result in diverse clinical presentation. J Neurol 1996; 243: 225-30.

Os critérios para diagnóstico baseiam-se na gravidade da doença. Geralmente os sintomas iniciam-se por volta dos 2 anos, com atraso no desenvolvimento motor; alterações motoras e sensitivas graves estão presentes; a VCM é muito reduzida, geralmente menor do que 12 m/s (Pareyson, 2004). A biópsia de nervo mostra desmielinização e hipomielinização, com hipertrofia de nervos e alterações como bulbo de cebola (Tyson et al., 1997).

Os aspectos clínicos são semelhantes aos do CMT1 mais grave (Chance, 2001). As características clínicas incluem cifoescoliose, fraqueza muscular generalizada e atrofia com maior acometimento da musculatura distal, pés tortos, fasciculações musculares, arreflexia, perda sensitiva, incoordenação dos membros superiores e sinal de Romberg positivo. Miose, redução da resposta pupilar à luz e nistagmo também podem ser observados (Dyck, 1975).

DDS é, historicamente, considerada uma doença autossômica recessiva (Dyck, 1975). Entretanto, está sendo associada a mutações novas dominantes nos genes PMP22, P0 ou EGR2, os mesmos genes que causam CMT. Mutações recessivas são encontradas no gene da periaxina (PRX) e raramente na PMP22 (Boerkoel et al., 2001). Quando CMT3 está associado ao cromossomo 17p11.2-12, que expressa a PMP22, é chamado Charcot-Marie-Tooth 3A; associado ao cromossomo 1q22-q23, que expressa P0, denomina-se Charcot-Marie-Tooth 3B; mutações no cromossomo 10q21-22, que expressa EGR2, é chamado Charcot-Marie-Tooth 3C; e por último, Charcot-Marie-Tooth 3D está associado ao cromossomo 19q13.3, que expressa a PRX (Bertorini et al., 2004).

#### 1.2.6- Charcot-Marie-Tooth 4 (CMT4)

A doença de CMT4 foi descrita primeiramente em pacientes de um grupo étnico da Tunísia. Caracteriza-se por uma neuropatia hereditária autossômica recessiva com início na infância e atraso no desenvolvimento neuromotor, fraqueza e atrofia distal dos membros inferiores, podendo também acometer os músculos proximais. A VCN varia entre 20 e 30 m/s e o líquido cefalorraquidiano é normal (Bertorini et al., 2004).

#### **Chacot-Marie-Tooth 4A (CMT4A)**

O *locus* está localizado no cromossomo 8q13-21.1 e expressa a proteína 1 indutora da diferenciação de gangliosídeos (Bertorini et al., 2004).

#### **Charcot-Marie-Tooth 4B (CMT4B)**

O defeito gênico tem sido encontrado no cromossomo 11q23 (Gambardella et al., 1999) que expressa a proteína relacionada à miotubularina (Shy, 2004).

#### **Chacot-Marie-Tooth 4C (CMT4C)**

Ainda não há um defeito genético conhecido, entretanto alguns classificam esse grupo com defeito no cromossomo 5q22-33 (Bertorini et al., 2004).

#### **Charcot-Marie-Tooth 4D (CMT4D)**

O defeito genético encontra-se no cromossomo 8q24.3 e o gene expressa a *N-myc downstream-regulated gene 1* (NDRG1) (Kalaydjieva et al., 2000).

#### **Chacot-Marie-Tooth 4E (CMT4E)**

O defeito localiza-se no cromossomo 10q21 no gene que codifica a EGR2, similarmente ao CMT 3 (Shy, 2004).

#### **Charcot-Marie-Tooth 4F (CMT4F)**

Mutações *missense* no gene que expressa a PRX causam essa neuropatia e o *locus* gênico encontra-se no cromossomo 19q13.1 (Delague et al., 2000).

### **1.3- Descrições genéticas**

As inúmeras anormalidades genéticas no CMT estão apresentadas no quadro seguinte.

**Quadro 1-** Tipos de Charcot-Marie-Tooth e respectivas anormalidades genéticas, segundo Shy (2004)

<b>Doença</b>	<b>Locus/gene</b>	<b>Hereditariedade</b>	<b>Proteína</b>	<b>Mutação</b>
CMT1A	17p11.2/PMP22	AD	Proteína mielínica periférica 22	Duplicação (98%) Mutação de ponto (2%)
NHPP	17p11.2/PMP22	AD	Proteína mielínica periférica 22	Deleção (80%)  Mutação de ponto/deleções pequenas (20%)
CMT1B	1q22/MPZ	AD	Proteína mielínica zero	Mutação de ponto
CMT1C	16p13.1-p12.3/LITAF	AD	SIMPLE	Mutação de ponto
CMT1D	10q21.1-q22.1/ EGR2	AD	<i>Early growth response protein 2</i>	Mutação de ponto
CMT2A (1)	1p36.2/KIF1B	AD	Cinesina simile KIF1B  <i>Mitofusin 2</i>	Mutações de ponto
CMT2A (2)	1p36.2/MFN2			
CMT2B	3q21/RAB7	AD	RAB7	Mutações de ponto
CMT2C	12q23-24/ desconhecido	AD	Desconhecida	
CMT2D	7p15/GARS	AD	Glicil-tRNA sintase	Mutações de ponto
CMT2E	8p21/NF-L	AD	Neurofilamento- leve	Mutações de ponto
CMT2F	7q11-21/HSP27	AD	<i>Small heat shock protein 27/</i> também chamado HSPB1	Mutações de ponto
CMT4A	8q13-q21.1/ GDAP1	AR	Proteína 1 indutora da diferenciação de gangliosídeos	Mutações de ponto
CMT4B1	11q22/MTMR2	AR	Miotubularina relacionada 2	Mutações de ponto
CMT4B2	11p15/CMT4B2	AR	<i>SET binding factor 2</i>	
CMT4C	5q32/KIAA1985	AR	Desconhecida	
CMT4D	8q24.3/NDRG1	AR	NDRG1	
CMT4E	10q21.1-q22.1/ EGR2	AR	<i>Early growth response protein 2</i>	
CMT4F	19q13.1-q13.2/ PRX	AR	Periaxina	
CMTX	Xq13.1/GJB1	Ligado ao X	<i>Gap junction beta-1</i> (conexina 32)	Mutações de ponto, deleções (raro)

#### **1.4- Fisiopatogênese das deformidades dos pés**

Os pacientes com CMT são mais suscetíveis a entorses do tornozelo, dores, alterações do equilíbrio, deformidades como dedos em martelo, pés cavos ou cavo-varos, e pés caídos, devido à fraqueza da musculatura distal dos membros inferiores, com conseqüente alteração da marcha (Grandis e Shy, 2005).

A deformidade dos dedos em martelo ocorre devido à fraqueza dos músculos lumbricais e em menor grau à fraqueza do extensor longo dos dedos, associada à força normal do flexor longo dos dedos. A fraqueza dos músculos intrínsecos do pé permite ao extensor longo dos dedos estender as falanges proximais nas articulações metatarsofalangeanas e aos flexores longo e curto dos dedos fletirem as articulações interfalangeanas, produzindo a deformidade dos dedos em martelo (Sabir e Lyttle, 1983).

Pé cavo é caracterizado por arco longitudinal medial (ALM) excessivamente alto, conduzindo a uma posição eqüina do antepé em relação ao retropé (Sabir e Lyttle, 1983). Nessa deformidade, o músculo fibular longo, oposto pelo tibial anterior fraco, permite a flexão plantar do primeiro metatarso e o antepé cavo. Além disso, o tibial posterior mais forte opõe-se à fraqueza do fibular curto, aduzindo o antepé e contribuindo para a posição cavo-vara do pé. O flexor longo dos dedos também atua para aduzir o antepé (Mann e Missirian, 1988; Holmes e Hansen, 1993). Desnervação, atrofia, fibrose e encurtamento dos músculos plantares curtos do pé e contratura secundária da fásia plantar contribuem para o aumento e a rigidez da deformidade em cavo do pé (Sabir e Lyttle, 1983; Holmes e Hansen, 1993).

O retropé varo pode, primeiramente, ocorrer pelo desequilíbrio muscular provocado pelos músculos tibial posterior e flexor longo dos dedos mais fortes que seus antagonistas. Também pode ser uma deformidade secundária. O primeiro metatarso fixo em flexão plantar, obrigatoriamente, conduz ao calcanhar varo para acomodar a posição do antepé valgo na fase de apoio da marcha (Holmes e Hansen, 1993).

Coleman e Chesnut (1977) publicaram o teste do suporte lateral dos pés ou “test block” para auxiliar na avaliação da rigidez do retropé varo. Esse teste determina se a rigidez da pronação do antepé é acompanhada pela rigidez do retropé. Consiste em colocar

um bloco de madeira sob o calcanhar e sob os metatarsos laterais, deixando do primeiro ao terceiro metatarsos livres para que encostem no chão. Caso o retropé seja flexível, o calcanhar assume posição neutra ou valga; se permanece em varo, a deformidade do retropé é considerada rígida.

O pé caído, freqüentemente observado no CMT, deriva da incapacidade dos dorsiflexores (extensor longo do hálux e extensor longo dos dedos) de exercerem completamente sua função, porque a articulação metatarsofalangeana não está estabilizada devido à fraqueza dos músculos intrínsecos do pé. Então acontece a flexão plantar em vez da dorsiflexão. Posteriormente a fraqueza do tibial anterior influencia no pé caído. Na fase inicial, o pé caído pode ser observado somente quando o indivíduo está descalço, não interferindo na atividade de vida diária. Quando o ângulo do tornozelo torna-se igual a  $100^{\circ}$ , o pé caído ainda pode ser compensado pelo salto do sapato, mas se o ângulo aumenta demais é indicada órtese tornozelo-pé para auxiliar na marcha (Grandis e Shy, 2005).

### **1.5- Abordagem fisiátrica e fisioterápica**

Ainda não há tratamento farmacológico eficaz para qualquer dos tipos de CMT. Os medicamentos administrados são para tratamento de câimbras musculares e dores neuropáticas que surgem nos pacientes. Medicamentos com efeitos neurotóxicos conhecidos, tais como vincristina ou cisplatina, devem ser evitados (Grandis e Shy, 2005).

Opções terapêuticas com alguma possibilidade de eficácia estão sendo pesquisadas. Sereda et al. (2003) administraram diariamente progesterona em ratos com CMT1A e verificaram agravo da neuropatia. Quando administraram um antagonista da progesterona, foi observada melhora do fenótipo de CMT. Esses dados sugeriram que atuar sobre o receptor da progesterona nas células de Schwann poderia representar uma promessa farmacológica na terapia do CMT1A. Passage et al. (2004) mostraram que o ácido ascórbico é necessário para a mielinização do sistema nervoso periférico em co-culturas de células de Schwann e neurônios dos gânglios das raízes dorsais. Ratos CMT1A tratados com ácido ascórbico tiveram melhora na mielinização e menor indução do fenótipo característico da doença. Entretanto, para o paciente com CMT, a promessa terapêutica é ainda longínqua.

Intervenções conservadoras e cirúrgicas são utilizadas no tratamento da síndrome de CMT (Holmes e Hansen, 1993). Para os autores, órtese de uso noturno tem sido indicada para prevenir deformidades nos pés e órteses tornozelo-pé diurnas, para compensar a disfunção dos pés caídos. Órteses apropriadas ajudam a distribuir o peso na planta dos pés e a compensar a posição de um retropé varo. Sapatos apropriados acomodam os dedos em martelo.

O tratamento conservador também inclui a reabilitação dos pacientes com CMT, visando à preservação da qualidade de vida, através da diminuição da fraqueza muscular, manutenção do trofismo muscular, melhora da mobilidade, prevenção das deformidades articulares e melhora da função das mãos (Grandis e Shy, 2005).

Os benefícios e os riscos dos exercícios de fortalecimento muscular para pessoas com doenças neuromusculares, entre elas pacientes com CMT, vêm sendo discutidos na literatura. Há estudos relatando melhora da força muscular com exercícios de resistência, como também há relatos de aumento da fraqueza muscular por uso excessivo dos músculos fracos. A intensidade e o tipo de treinamento, e os métodos de mensuração da força muscular, diferem entre si, dificultando a comparação dos resultados (Kilmer et al., 1994). Chetlin et al. (2004a) observaram que os pacientes com CMT respondem ao treinamento de resistência com adaptações da fibra muscular e melhora da força e da função, e que o uso de creatina não influencia no resultado do treino. Em outro estudo, Chetlin et al. (2004b) demonstraram que um programa de 12 semanas de treinamento com resistência progressiva melhora a força e as atividades de vida diária tanto em homens como em mulheres com CMT. Kilmer et al. (1994) verificaram que um programa de treinamento de alta resistência em pessoas com doenças neuromusculares, entre elas CMT, pode causar efeitos deletérios no músculo doente, não ocasionando benefícios quando comparado com exercícios de resistência moderada.

O exercício aeróbico de baixo impacto, como a caminhada ou natação, contribuem para a melhora da resistência cardiovascular, para o aumento da eficiência muscular e ajuda no controle de peso, promovendo benefícios a pacientes com CMT. Além disso, o alongamento muscular pode ajudar na prevenção de contraturas (Grandis e Shy, 2005).



Em geral, o tratamento conservador para pés cavo-varos não é eficaz a longo prazo na prevenção ou correção das deformidades. O tratamento cirúrgico inclui liberação da fásia plantar, liberação ou transferência de tendão, osteotomia do metatarso, do médio-pé ou do calcâneo e artrodese tripla. O procedimento a ser utilizado depende da idade do paciente, da causa da deformidade e da flexibilidade da deformidade, avaliada através de teste específico para a rigidez do retropé, o teste do suporte lateral dos pés (McCluskey et al., 1989).

Resumindo, para o conhecimento da história natural do CMT ou para seguimento de qualquer tipo de intervenção, seja conservadora, cirúrgica ou de ensaios de novas possibilidades terapêuticas, torna-se necessário o uso de métodos e de instrumental com objetividade e reprodutibilidade ao longo de várias avaliações obrigatoriamente sistematizadas. Considerando que não se encontrou na literatura um protocolo-padrão para avaliação podiátrica nos pacientes com CMT, decidiu-se elaborar um que fosse exequível em nosso meio.

## ***2- OBJETIVOS***

1. Elaborar protocolos de exame podiátrico, exeqüível em nosso meio
2. Aplicar os protocolos em amostra de pacientes do Ambulatório de Doenças Neuromusculares
3. Utilizar o Escore de Neuropatia para CMT para expressão da gravidade da doença
4. Descrever o fenótipo do conjunto de pacientes do estudo

### *3- CASUÍSTICA*

### **3.1- Seleção dos pacientes**

Os pacientes com diagnóstico de CMT, sem faixa etária definida, foram selecionados através do Ambulatório de Afecções Neuromusculares do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-UNICAMP), respeitando-se sempre que possível os agendamentos de retorno.

### **3.2- Critérios de inclusão**

Diagnóstico de CMT e aceitação em participar das etapas da pesquisa, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, considerando-se a pesquisa complementar à fase de diagnóstico clínico-laboratorial, segundo a prática do setor de Afecções Neuromusculares.

### **3.3- Critérios de exclusão**

Pacientes que tinham diagnóstico de doenças neuropáticas periféricas no contexto de doenças metabólicas ou sistêmicas. Pacientes que não assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ou que se retiraram da pesquisa.

***5- RESULTADOS***

#### **4.1- Avaliação clínico neurológica**

Assinado o termo de consentimento para o estudo, o paciente submetia-se ao exame clínico-neurológico, seguindo a rotina do setor de Afecções Neuromusculares.

#### **4.2- Observações genealógicas**

Foram realizadas durante a consulta neurológica visando à comprovação do caráter familiar da neuropatia. Foi caracterizado o tipo de transmissão genética, mais provável, por evidências da anamnese, exame clínico de familiares e informações de prontuários hospitalares antigos.

#### **4.3- Exame eletroneuromiográfico**

A eletroneuromiografia (ENMG) foi realizada na rotina do Laboratório de ENMG do HC-UNICAMP para diagnóstico. Quando o exame documentado no prontuário excedia 2 anos, reavaliava-se a VCN motora e sensitiva do nervo mediano direito, item necessário para preenchimento do Escore de Neuropatia para CMT.

#### **4.4- Exame histopatológico do nervo periférico**

A biópsia de nervo periférico (Banco de Dados de Afecções Neuromusculares) dos pacientes que já possuíam o exame foi reavaliada; entretanto, o exame não foi indicado para fins deste trabalho.

#### **4.5- Escore de Neuropatia para CMT**

Em seguida o Escore de Neuropatia para CMT foi preenchido, de acordo com Shy et al. (2005) [Anexo I].

#### **4.6- Avaliação podiátrica**

A avaliação clínico-neurológica foi concomitante à aplicação dos protocolos podiátricos. Esses incluíram:

- 1) Avaliação da angulação do pé equino através de goniometria e medição de ângulos por fotos digitalizadas.
- 2) Avaliação do ângulo do calcanhar através de goniometria e medição de ângulos por fotos digitalizadas.
- 3) Avaliação da impressão plantar.
- 4) Avaliação dos plantiflexores, através da estabilidade do tornozelo, por contração ativa do tríceps sural.

##### 4.6.1- Avaliação da angulação do pé equino

#### **Goniometria (Norkin e White, 1997)**

Solicitava-se ao paciente para sentar-se na maca, com os pés suspensos. O eixo do goniômetro era centrado sobre o maléolo lateral. O braço proximal era alinhado com a linha média da parte lateral da perna, usando como referência a cabeça da fíbula. O braço distal do goniômetro era alinhado paralelamente ao quinto metatarso. O ângulo do tornozelo era medido quando o paciente fazia a máxima dorsiflexão do tornozelo.

#### **Fotos digitalizadas (Vinci e Perelli, 2002)**

Solicitava-se ao paciente para sentar-se na maca, com os pés suspensos. Após, com flexão do joelho em 30°, pedia-se ao paciente para realizar a máxima dorsiflexão de um dos pés e mantê-lo na posição. Uma foto era tirada (câmara no nível do tornozelo e o fotógrafo do lado oposto do pé a ser fotografado). O ângulo do tornozelo era medido na fotografia, posteriormente. Idêntico método era empregado para avaliação do lado oposto. Pacientes com ângulo maior do que 90° e menor do que 100° foram considerados como tendo pé equino leve. Ângulo maior do que 100° resultava no diagnóstico de pé equino grave.



#### 4.6.2- Avaliação do ângulo do calcanhar

##### **Goniometria (Smekens, 1995, modificado; Norkin e White, 1997, modificado)**

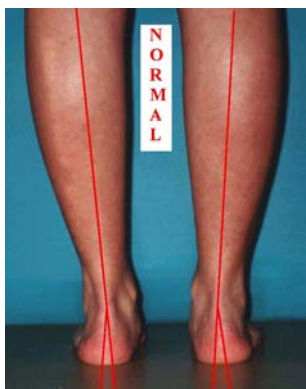
O ângulo do calcanhar era medido enquanto o paciente sustentava o peso, em bipedestação. O eixo do goniômetro era centrado sobre o aspecto posterior, a meio caminho do tornozelo entre os maléolos. O braço proximal era alinhado com a linha média posterior da perna e o braço distal era alinhado com a linha média posterior do calcâneo (Figura 1).



**Figura 1-** Foto ilustrativa da avaliação do ângulo do calcanhar – método goniometria

##### **Fotos digitalizadas (Vinci e Perelli, 2002)**

O ângulo do calcanhar era medido na foto tirada por trás do paciente que, em bipedestação, sustentava o peso. A câmara foi posicionada sobre o chão e a 1 m de distância do paciente. Visto de trás, o ângulo entre o eixo da perna e o eixo do calcanhar (ângulo do calcanhar) foi considerado normal quando  $5^{\circ}$  para fora (Figura 2). O ângulo reduzia-se a  $0^{\circ}$  e tornava-se negativo na inversão e aumentava na eversão do pé.



**Figura 2-** Foto ilustrativa da avaliação do ângulo do calcanhar – método fotos digitalizadas

#### 4.6.3- Avaliação da impressão plantar (Cavanagh e Rodgers, 1987)

Ambos os pés de cada paciente foram avaliados. Para se obter a impressão plantar, o paciente ficava sentado em uma cadeira enquanto se aplicava tinta hidrossolúvel na planta de um dos pés. Após, o sujeito era orientado a ficar de pé e distribuir equitativamente o peso corporal em ambos os pés, sendo que a planta pintada era apoiada em uma folha de papel branco. A retirada do pé do papel era feita com o sujeito sentado. O mesmo procedimento era repetido no pé contralateral.

Obtidos os pares de impressões plantares, suas bordas foram realçadas com caneta de ponta porosa, excluindo-se os dedos, a fim de se obter maior contraste de borda. Também foi anexado um marcador circular de raio conhecido (0,65 cm) em uma posição distante e segura da impressão plantar. Digitalizou-se simultaneamente o conjunto do marcador controle e a impressão plantar. As imagens digitais foram segmentadas, preenchidas com textura uniforme e convertidas em imagens binárias definindo-se as áreas da impressão plantar e do marcador controle com valores unitários para cada pixel. Utilizando-se o software Matlab (MathWorks, Inc. versão 6.5), somaram-se todos os pixels para cada imagem. O valor atribuído ao marcador controle indicou o ajuste a ser feito na obtenção da área da impressão plantar de acordo com a equação (1):  $AT = \pi \times R^2 \times MP/MC$

AT ~ Área total da impressão plantar

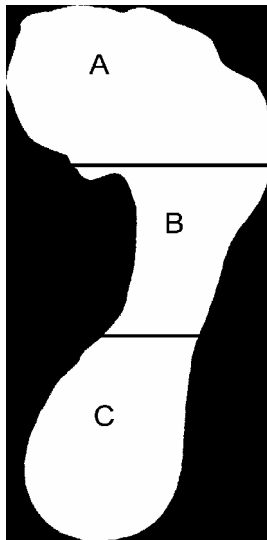
Pi ~ 3,141517

R ~ 0,65

MP ~ Soma dos pixels unitários da impressão plantar

MC ~ Soma dos pixels unitários do marcador controle

As imagens digitalizadas das impressões plantares foram fracionadas em áreas A (antepé), B (médio-pé) e C (retropé) correspondendo à delimitação de 1/3 do comprimento longitudinal para cada fração da área total (Figura 3). Posteriormente foi estabelecido o coeficiente na subárea B, conforme a equação (2):  $IA = B / AT$ , onde IA corresponde ao índice do arco.



**Figura 3-** Áreas A (antepé), B (médio-pé) e C (retropé)

## Grupo controle

Para encontrar os valores normais do IA da população brasileira foram obtidas impressões plantares de 50 indivíduos saudáveis, de ambos os sexos, voluntários que aderiram ao grupo através de consentimento escrito. Indivíduos obesos, com doenças neurológicas ou ortopédicas ou com anormalidades prévias e conhecidas dos pés foram excluídos. Os procedimentos para obtenção da impressão plantar, cálculo das áreas e do IA seguiram-se idênticos aos procedimentos para os pacientes.

### 4.6.4- Avaliação dos plantiflexores (Vinci e Perelli, 2002)

O teste examinou a capacidade do paciente para estabilizar a articulação do tornozelo enquanto usava apoio lateral de no máximo 2 cm de altura (estabilidade por contração ativa do tríceps sural). Solicitava-se ao paciente para elevar os calcanhares do chão enquanto tentava ficar na ponta dos pés, com joelho e corpo eretos e com cunha lateral para corrigir a rotação dos pés. Pacientes que não conseguiram elevar seus calcanhares por no mínimo 2 cm foram considerados inaptos à tarefa. Aqueles que o faziam, elevando os calcanhares em no mínimo 2 cm, foram considerados aptos.

### 4.6.5- Escore podiátrico

O escore podiátrico foi preenchido de acordo com o Quadro 2.

#### Quadro 2- Escore podiátrico

Variáveis	Valores	Escore	
		pé D	pé E
Ângulo tornozelo	$\leq 90^\circ$	0	0
	$> 90^\circ$ e $\leq 100^\circ$	1	1
	$> 100^\circ$	2	2
Ângulo do calcanhar	$\geq 0^\circ$ e $\leq 10^\circ$	0	0
	$< 0^\circ$	1	1
Arco plantar	$\geq 0,25^*$ / $0,26^{\bar{}}$	0	0
	$> 0,21$ e $< 0,25^*$ / $0,26^{\bar{}}$	0	0
	$\leq 0,21$	1	1
Flexão plantar	Apto	0	0
	Não apto	1	1

Legenda: D = direito; E = esquerdo; \* = população brasileira;  $\bar{}$  = Cavanagh e Rodgers (1987)

#### **4.7- Teste do suporte lateral dos pés (Coleman e Chesnut, 1977)**

O paciente ficava em bipedestação e um bloco de madeira de 1,5 cm de altura era colocado sob uns dos calcanhares e sob os metatarsos laterais, deixando do primeiro ao terceiro metatarsos livres para encostarem no chão. Pedia-se então para o paciente colocar o peso sobre o membro inferior a ser avaliado.

#### **4.8- Análises estatísticas**

Foram estabelecidos média, mediana, desvio-padrão, IA mínimo e máximo dos pés direito (D), esquerdo (E) e D e E do grupo de pacientes e do grupo controle. Primeiro e 3º quartis (Q<sub>1</sub> e Q<sub>3</sub>) do grupo controle foram encontrados. Realizou-se a comparação entre o IA do pé D *versus* E através do teste *t-pareado* para ambos os grupos. Comparação entre o IA dos indivíduos do sexo masculino e feminino foi realizada para os 2 grupos através do teste *t-Student*. Histograma foi feito para o grupo controle indicando Q<sub>1</sub> e Q<sub>3</sub>. Utilizou-se o software estatístico Minitab v-13.

Coefficiente de correlação bivariada de *Spearman* foi realizado entre o escore clínico e o eletroneuromiográfico incluso no Escore de Neuropatia para CMT.

Testes de *postos sinalizados de Wilcoxon* foram realizados para a comparação entre o escore podiátrico utilizando o método da goniometria e o escore podiátrico utilizando o método das fotos digitalizadas.

***5- RESULTADOS***

O estudo avaliou 20 pacientes com CMT, 10 do sexo feminino e 10 do sexo masculino, com idades variando entre 7 e 53 anos (média e mediana = 29 anos). Todos tinham cor branca, embora não houvesse havido seleção nesse sentido.

A herança genética predominante foi a do tipo AD, em 18/20 casos (90%). Em 2 casos (11, 18) não foi possível definir o tipo de herança, porém havia indícios de neuropatia hereditária recessiva e nesses pacientes foram excluídas as neuropatias adquiridas.

A anamnese permitiu identificar 3 casos (3, 5, 11) nos quais houve cirurgias ortopédicas nos pés prévias à avaliação no Ambulatório de Neuromuscular. Os dados acima estão representados na Tabela 1a.

**Tabela 1a-** Dados demográficos, genéticos e cirurgias prévias

Caso nº	Sexo	Idade (anos)	Cor	Herança	Cirurgias prévias
1	F	7	B	AD	-
2	F	18	B	AD	-
3	M	42	B	AD	+
4	M	35	B	AD	-
5	M	41	B	AD	+
6	M	19	B	AD	-
7	F	27	B	AD	-
8	F	29	B	AD	-
9	M	34	B	AD	-
10	F	32	B	AD	-
11	M	25	B	ND	+
12	F	36	B	AD	-
13	F	14	B	AD	-
14	F	53	B	AD	-
15	M	31	B	AD	-
16	F	24	B	AD	-
17	F	24	B	AD	-
18	M	29	B	ND	-
19	M	21	B	AD	-
20	M	39	B	AD	-

Legenda: F = feminino; M = masculino; B = cor branca; AD = autossômica dominante; ND = não definida

Atrofia peroneal esteve presente em 13 pacientes (65%) e atrofia dos músculos intrínsecos das mãos em 10 (50%). Calosidades foram observadas nos pés de 13 pacientes (65%). Deformidades como pés cavos foram encontradas em 18 casos (90%) e dedos em martelo em 17 (85%). Observou-se rigidez da articulação subtalar em 4 casos (20%).

A avaliação do nervo periférico permitiu verificar hipertrofia do nervo grande auricular em 4 pacientes, do ramo dorsal do ulnar em 2, do ramo radial superficial em 2 e do ramo dorsal dos pés em 7. Os dados referentes aos sinais clínicos estão na Tabela 1b.

**Tabela 1b-** Sinais clínicos

Caso nº	Atrofia peroneal /músculos intrínsecos mãos	Calosidades	Pés cavos/dedos em martelo	Rigidez articulação subtalar	Hipertrofia de nervo
1	- / -	-	- / -	-	Grande auricular D/E; r. dorsal do pé D/E
2	- / -	+	+ / +	-	R. dorsal do pé D/E
3	+ / +	+	+ / +	+	-
4	- / -	-	+ / +	-	Grande auricular D/E; r. dorsal do ulnar D/E; r. dorsal do pé D/E
5	- / -	-	+ / +	-	R. dorsal do ulnar D/E; r. dorsal do pé D/E
6	- / -	-	+ / +	-	R. radial superficial D/E; r. dorsal do pé D/E
7	+ / -	+	+ / +	-	-
8	- / -	+	+ / +	-	Grande auricular D/E; r. radial superficial E; r. dorsal do pé D/E
9	+ / +	+	+ / +	+	Grande auricular D/E
10	+ / +	-	+ / +	-	-
11	+ / +	+	- / +	+	-
12	+ / +	+	+ / +	-	-
13	- / -	-	+ / -	-	-
14	+ / -	+	+ / +	-	-
15	+ / +	+	+ / +	-	R. dorsal do pé D/E
16	+ / +	+	+ / +	-	-
17	+ / +	+	+ / +	-	-
18	+ / +	+	+ / -	+	-
19	+ / +	+	+ / +	-	-
20	+ / -	-	+ / +	-	-

Legenda: (+) = presente; (-) = ausente; r = ramo; D = direito; E = esquerdo



Dados histopatológicos de nervos periféricos foram recuperados do Banco de Dados referentes a 4 pacientes, predominando a neuropatia hipertrófica (3/4), conforme a Tabela 2.

**Tabela 2-** Resultados de biópsia do nervo sural

<b>Caso 5</b>	Neuropatia hipertrófica
<b>Caso 8</b>	Neuropatia hipertrófica
<b>Caso 18</b>	Neuropatia axonal
<b>Caso 19</b>	Desnervação e reinervação crônicas

A aplicação do Escore de Neuropatia para CMT [Anexo I] resultou na Tabela 3. O escore mínimo correspondia a 0 e o máximo a 36, podendo ser subdividido em avaliação clínica (escore máximo = 28) e avaliação ENMG (escore máximo = 8). O escore total mínimo encontrado foi 9 (caso 1) e o máximo foi 30 (caso 18). Teste de correlação de *Spearman* foi realizado entre o escore clínico e ENMG mostrando correlação linear significativa ( $p = 0,0228$ ) entre as variáveis.

**Tabela 3-** Escore de Neuropatia para Charcot-Marie-Tooth

<b>Caso nº</b>	<b>Escore clínico Máx = 28</b>	<b>Escore ENMG Máx = 8</b>	<b>Escore total Máx = 36</b>
1	6	3	9
2	11	4	15
3	16	7	23
4	7	7	14
5	11	5	16
6	11	7	18
7	12	2	14
8	13	4	17
9	15	5	20
10	16	7	23
11	16	6	22
12	21	6	27
13	12	1	13
14	15	5	20
15	16	8	24
16	14	4	18
17	16	5	21
18	22	8	30
19	14	3	17
20	12	4	16

Legenda: máx = máximo, ENMG = eletroneuromiografia

Os dados da avaliação do ângulo do tornozelo e do calcanhar foram descritos na Tabela 4. Utilizando-se o método da goniometria e avaliando-se o ângulo do tornozelo, 9 pacientes (45%) tiveram pé eqüino leve e 11 (55%) pé eqüino grave à D. À E, 1 caso apresentou pé normal, 7 casos (35%) tiveram pé eqüino leve e 12 (60%), pé eqüino grave. Avaliando-se o ângulo do calcanhar, também pela goniometria, foram encontrados 4 casos (20%) com ângulo do calcanhar normal à D e 6 (30%) à E. Inversão do calcanhar esteve presente em 16 casos (80%) em relação ao pé D e em 14 (70%) casos em relação ao pé E.

O ângulo do tornozelo avaliado pelo método das fotos digitalizadas resultou, no pé D, em 1 caso normal, 9 (45%) com pé eqüino leve e 10 (50%) com pé eqüino grave. No pé E, 2 casos tiveram pés normais, 8 (40%) pé eqüino leve e 10 (50%) pé eqüino grave. Na avaliação do ângulo do calcanhar, pelo mesmo método, 4 casos (20%) tiveram calcanhais normais no pé D e 6 casos (30%) no pé E. Foram encontrados 16 pacientes (80%) com inversão do calcanhar D e 14 (70%) com inversão do calcanhar E.

**Tabela 4-** Dados da avaliação dos ângulos do tornozelo e do calcanhar

Caso n°	Goniometria				Fotos digitalizadas			
	Ângulo Tornozelo (graus)		Ângulo Calcanhar (graus)		Ângulo Tornozelo (graus)		Ângulo Calcanhar (graus)	
	D	E	D	E	D	E	D	E
1	95	90	+3	+3	86	91	+5	+5
2	95	95	-4	-4	92	89	-3	-3
3	115	125	-10	-10	117	117	-6	-6
4	95	95	-2	-2	95	92	-1	-2
5	100	98	-2	-2	97	92	-6	-4
6	100	100	-5	0	92	95	-5	0
7	112	110	-4	-4	95	94	-2	-2
8	100	100	-8	-8	93	97	-8	-8
9	114	114	-12	-14	110	98	-24	-12
10	135	135	0	0	141	137	+1	+1
11	125	120	-4	+2	118	108	-4	+5
12	112	112	0	+2	117	111	0	+2
13	95	95	-5	-5	85	88	-4	-5
14	106	106	-2	-2	104	104	-2	-2
15	130	135	+4	+4	121	123	0	+4
16	110	110	-14	-14	113	116	-17	-17
17	98	130	-10	-20	116	141	-10	-20
18	120	126	-8	-4	127	124	-5	-1
19	115	110	-2	-2	95	105	-3	-2
20	100	94	-4	-4	98	93	-4	-4

Legenda: D = direito; E = esquerdo

Considerando-se a avaliação da impressão plantar, avaliada através do IA, obtivemos os resultados apresentados na Tabela 5.

No pé D, a média do IA foi de 0,1649, mediana de 0,1765, desvio-padrão de 0,0606, IA mínimo de 0,026 e IA máximo de 0,242. No pé E, a média IA foi de 0,1726, mediana de 0,176, desvio-padrão de 0,0681, IA mínimo de 0,049 e IA máximo de 0,259. Os valores de todas as impressões plantares (n = 40) tiveram média IA = 0,1688, mediana = 0,176, desvio-padrão = 0,0637, IA mínimo = 0,026 e IA máximo = 0,259. Realizando o teste *t-pareado* (p = 33%), não houve diferença significativa entre as médias do IA dos pés D e E. Realizando o teste *t-student* (p = 88,6%), não houve diferença significativa entre as médias do IA dos pacientes do sexo masculino e feminino.

Considerando-se os dados para classificação do tipo de arco plantar, segundo Cavanagh e Rodgers (1987), obtivemos: 5 pacientes (25%) com arco plantar normal à D e 7 (35%) à E. Arco plantar alto no pé D foi observado em 15 casos (75%) e em 13 (65%), no pé E. Considerando-se os dados da amostra brasileira em relação ao IA, reclassificaram-se apenas 4 casos nos quais o pé E foi considerado plano ou com arco plantar baixo. Os dados referentes ao grupo normal, controle do IA para amostra brasileira, encontram-se em anexo [Anexo II, III e IV].

**Tabela 5- Índice do arco em pacientes**

Caso nº	IA		Tipo de arco plantar		Tipo de pé	
	pé D	pé E	pé D	pé E	pé D	pé E
1	0,242	0,238	NL	NL	NL	NL
2	0,139	0,178	A	A	C	C
3	0,231	0,25	NL	NL/B	NL	NL/P
4	0,092	0,153	A	A	C	C
5	0,106	0,049	A	A	C	C
6	0,151	0,141	A	A	C	C
7	0,205	0,198	A	A	C	C
8	0,172	0,174	A	A	C	C
9	0,195	0,259	A	NL/B	C	NL/P
10	0,054	0,071	A	A	C	C
11	0,225	0,234	NL	NL	NL	NL
12	0,131	0,145	A	A	C	C
13	0,026	0,052	A	A	C	C
14	0,235	0,25	NL	NL/B	NL	NL/P
15	0,181	0,155	A	A	C	C
16	0,228	0,227	NL	NL	NL	NL
17	0,187	0,253	A	NL/B	C	NL/P
18	0,145	0,138	A	A	C	C
19	0,160	0,094	A	A	C	C
20	0,193	0,194	A	A	C	C

Legenda: IA = índice do arco; D = direito; E = esquerdo; NL = normal; A = alto; B = baixo; C = cavo; P = plano

Na avaliação dos plantiflexores, 8 pacientes (40%) conseguiram executar a flexão plantar, elevando os calcanhares por mais de 2 cm; 12 pacientes (60%) não realizaram a flexão plantar, sendo considerados inaptos quanto à função (Tabela 6).

**Tabela 6-** Dados da Avaliação dos plantiflexores

Caso nº	Flexão plantar	
	D	E
1	A	A
2	A	A
3	NA	NA
4	A	A
5	NA	NA
6	A	A
7	NA	NA
8	A	A
9	NA	NA
10	NA	NA
11	NA	NA
12	NA	NA
13	A	A
14	NA	NA
15	A	A
16	NA	NA
17	NA	NA
18	NA	NA
19	A	A
20	NA	NA

Legenda: D = direito; E = esquerdo; A = apto; NA = não apto

O escore podiátrico, utilizando-se o método da goniometria, resultou na Tabela 7 e com a utilização das fotos digitalizadas, os resultados foram resumidos na Tabela 8. A análise estatística entre os escores obtidos pelos dois métodos, teste de *postos sinalizados de Wilcoxon* ( $p = 11,6\%$ ), não mostrou diferença estatística significativa.

Considerando-se o escore podiátrico total, pelo método da goniometria, 90% dos pacientes apresentaram resultados entre 6 e 10 e pelo método das fotos digitalizadas, 80%, demonstrando alta frequência de deformidades nos membros inferiores.

**Tabela 7-** Resultado do escore podiátrico utilizando goniometria

Caso n°	Ângulo do tornozelo		Ângulo do calcanhar		Impressão plantar		Avaliação plantiflexores		Escore total
	pé D	pé E	pé D	pé E	pé D	pé E	pé D	pé E	
1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
2	1	1	1	1	1	1	0	0	6
3	2	2	1	1	0	0	1	1	8
4	1	1	1	1	1	1	0	0	6
5	1	1	1	1	1	1	1	1	8
6	1	1	1	0	1	1	0	0	5
7	2	2	1	1	1	1	1	1	10
8	1	1	1	1	1	1	0	0	6
9	2	2	1	1	1	0	1	1	9
10	2	2	0	0	1	1	1	1	8
11	2	2	1	0	0	0	1	1	7
12	2	2	0	0	1	1	1	1	8
13	1	1	1	1	1	1	0	0	6
14	2	2	1	1	0	0	1	1	8
15	2	2	0	0	1	1	0	0	6
16	2	2	1	1	0	0	1	1	8
17	1	2	1	1	1	0	1	1	8
18	2	2	1	1	1	1	1	1	10
19	2	2	1	1	1	1	0	0	8
20	1	1	1	1	1	1	1	1	8

Legenda: D = direito, E = esquerdo

**Tabela 8-** Resultado do escore podiátrico utilizando fotos digitalizadas

Caso n°	Ângulo do tornozelo		Ângulo do calcanhar		Impressão plantar		Avaliação plantiflexores		Escore total
	pé D	pé E	pé D	pé E	pé D	pé E	pé D	pé E	
1	0	1	0	0	0	0	0	0	1
2	1	0	1	1	1	1	0	0	5
3	2	2	1	1	0	0	1	1	8
4	1	1	1	1	1	1	0	0	6
5	1	1	1	1	1	1	1	1	8
6	1	1	1	0	1	1	0	0	5
7	1	1	1	1	1	1	1	1	8
8	1	1	1	1	1	1	0	0	6
9	2	1	1	1	1	0	1	1	8
10	2	2	0	0	1	1	1	1	8
11	2	2	1	0	0	0	1	1	7
12	2	2	0	0	1	1	1	1	8
13	0	0	1	1	1	1	0	0	4
14	2	2	1	1	0	0	1	1	8
15	2	2	0	0	1	1	0	0	6
16	2	2	1	1	0	0	1	1	8
17	2	2	1	1	1	0	1	1	9
18	2	2	1	1	1	1	1	1	10
19	1	2	1	1	1	1	0	0	7
20	1	1	1	1	1	1	1	1	8

Legenda: D = direito, E = esquerdo

## *7- CONCLUSÕES*

O estudo avaliou 20 pacientes com CMT. CMT é a neuropatia mais freqüente entre as neuropatias hereditárias (Shy et al., 1999) e acomete indivíduos de todas as faixas etárias. Shy et al. (1999) e Chance (2001) referiram que 1 em 2.500 pessoas possa ter uma das formas de CMT.

A herança AD predominou em 90% dos pacientes, fato coincidente com a literatura que afirma ser o tipo AD mais freqüente no CMT (Dyck e Lambert, 1968a; Harding e Thomas, 1980a). Em 2 casos não foi possível definir o tipo de herança, constituindo-se casos esporádicos. Os pacientes não relataram casos na família, talvez porque a expressividade da doença fosse pobre ou fosse uma neuropatia hereditária recessiva. Casos isolados também foram verificados por Dyck e Lambert (1968a) e Harding e Thomas (1980a). Nos casos em que não foi possível estabelecer a herança AD, Dyck e Lambert (1968a) consideraram as seguintes possibilidades: a doença não estava relacionada à herança AD, mas tinha fenótipo similar; a doença era AD, mas não foram identificados os pais verdadeiros; a doença não foi reconhecida pelo fato da pouca expressividade nos pais ou a doença era do tipo autossômica recessiva.

Cirurgias ortopédicas nos pés, prévias à avaliação no Ambulatório de Neuromuscular, foram verificadas em 3 pacientes, entretanto, o tipo de cirurgia realizada não era conhecido. Em geral, o tratamento cirúrgico inclui liberação da fásia plantar, liberação ou transferência de tendão, osteotomia do metatarso, do médio-pé ou do calcâneo ou artrodese tripla (Samilson e Dillin, 1983; McCluskey et al., 1989; Holmes e Hansen, 1993). Para Holmes e Hansen (1993), medidas conservadoras para o tratamento das deformidades dos pés são ineficazes. Quando rigidez das deformidades dos pés está presente, a artrodese tripla tem sido o procedimento mais utilizado (Alexander e Johnson, 1989).

Atrofia peroneal foi observada em 65% dos pacientes e atrofia dos músculos intrínsecos das mãos em 50%. A atrofia predominou nos membros inferiores, não diferindo dos estudos citados na literatura (Dyck e Lambert, 1968a; Birouk et al., 1997; Thomas et al., 1997; Teunissen et al., 2003).



Calosidades foram observadas nos pés de 65% dos pacientes, dados que não diferiram do estudo de Dyck e Lambert (1968a). Deformidades como pés cavos foram encontradas em 90% dos pacientes. Na literatura, diversos trabalhos relataram alta frequência de pacientes com deformidades nos pés (Dyck e Lambert, 1968a; Thomas et al., 1974; Brust et al., 1978; Birouk et al., 1997; Thomas et al., 1997; Berciano et al., 2003). Sabir e Lyttle (1983) avaliaram 22 pacientes com CMT e verificaram pés cavos como a deformidade principal. Atribuíram a deformidade à fixação do antepé em equino, primeiramente causado por atrofia e subseqüentemente por fibrose e encurtamento dos músculos intrínsecos do pé, porém não relacionaram os músculos extrínsecos à formação do pé cavo. Ao contrário, Mann e Missirian (1998) postularam que os músculos extrínsecos seriam os responsáveis pela formação do pé cavo. Sugeriram que o músculo fibular longo forte leva à flexão do primeiro metatarso. A fraqueza do fibular curto, oposta pela força do tibial posterior, acentua o arco criado pela flexão plantar do primeiro metatarso.

Deformidade tipo dedos em martelo, verificada em 85% dos pacientes, foi relacionada à fraqueza dos músculos intrínsecos do pé permitindo ao extensor longo dos dedos estender a articulação metatarsofalangeana e aos flexores longo e curto dos dedos fletirem a articulação interfalangeana distal (Sabir e Lyttle, 1983; Holmes e Hansen, 1993).

Rigidez da articulação subtalar, avaliada pelo teste do suporte lateral dos pés (Colesman e Chesnut, 1977), esteve presente em 20% dos casos. A presença de um retropé rígido indica a necessidade de cirurgias mais complexas (Sabir e Lyttle, 1983; Alexander e Johnson, 1989; McCluskey et al., 1989). Nosso estudo observou que 2 dos pacientes que haviam realizado cirurgia tinham retropé rígido. Nesses casos, a rigidez poderia ser ou não secundária à cirurgia realizada.

A avaliação clínica do nervo periférico permitiu verificar hipertrofia em 8 pacientes (40%). Dyck e Lambert (1968a) encontraram espessamento do nervo periférico em 25% dos seus pacientes. Thomas et al. (1974) relataram aspectos similares em 14 dos 64 casos (21%). A percentagem de pacientes com hipertrofia do nervo, nesses estudos, foi menor do que a verificada por nós. Entretanto, Berciano et al. (2003) encontrou hipertrofia em 50% dos pacientes avaliados com CMT1A. De acordo com Behse e Buchthal (1977),

CMT1 é caracterizada por alterações histológicas de atrofia axonal com desmielinização e remielinização segmentar, com formação de bulbos de cebola e hipertrofia dos nervos. No CMT2, as alterações encontradas são perda de fibras mielínicas grossas e regeneração axonal.

O Escore de Neuropatia para CMT (Shy et al., 2005) possibilitou classificar os pacientes com incapacidade leve, moderada ou grave avaliando sintomas sensitivos e motores, sensibilidades dolorosa e vibratória, força e amplitude do potencial de ação muscular composto e potencial de ação do nervo sensitivo ulnar ou mediano. O escore totalizava 36 pontos, 28 correspondendo ao escore clínico e 8 ao escore ENMG.

Entre os 20 pacientes, o escore clínico mínimo encontrado foi 6 e o máximo 22, escore ENMG mínimo foi 3 e o máximo 8. O escore total ficou entre 9 e 30. Nenhum paciente teve escore máximo de 36. Um paciente (5%) foi classificado com incapacidade leve, 10 (50%) com incapacidade moderada e 9 (45%) com incapacidade grave. Alterações relativas às características clínicas e eletroneuromiográficas observadas no Escore de Neuropatia para CMT (Shy et al., 2005) foram verificadas nos estudos de diversos autores, embora não quantificadas (Dyck e Lambert, 1968a, b; Thomas et al., 1974; Brust et al., 1978; Harding e Thomas, 1980a; Gouider et al., 1995; Bird et al., 1997; Birouk et al., 1997; Thomas et al., 1997; Berciano et al., 2003).

O teste de correlação de *Spearman* ( $p = 0,0228$ ) mostrou tendência linear positiva entre o escore clínico e o escore ENMG. Brust et al. (1978), estudando um grupo de 88 pacientes, não encontraram correlação entre o grau da fraqueza muscular e os achados eletroneuromiográficos.

Os membros inferiores dos 20 pacientes com CMT foram avaliados também de acordo com o escore podiátrico, que incluiu avaliação dos ângulos do tornozelo e do calcâneo pelos métodos da goniometria (Norkin e White, 1997; Smekens, 1995) e das fotos digitalizadas (Vinci e Perelli, 2002), avaliação da impressão plantar (Cavanagh e Rodgers, 1987) e dos plantiflexores (Vinci e Perelli, 2002). De acordo com Vinci e Perelli (2002), as anormalidades anatômicas e funcionais distais, ou seja, dos pés, são os problemas mais importantes nos pacientes que não possuem fraqueza grave dos músculos proximais.

Na avaliação do ângulo do tornozelo, pelo método da goniometria, verificou-se que o pé eqüino grave foi a alteração mais encontrada, estando presente em 23 (57,5%) membros inferiores, seguido do pé eqüino leve em 16 (40%) membros inferiores. Encontrou-se apenas 1 membro inferior com angulação do tornozelo normal. Pelo método das fotos digitalizadas, o pé eqüino grave também foi predominante, estando presente em 50% dos membros inferiores avaliados. Pé eqüino leve foi observado em 40% dos membros inferiores e pé normal em 4 membros inferiores (10%). Vinci e Perelli (2002) encontraram pé eqüino, leve ou grave, em todos os seus pacientes.

Avaliando o ângulo do calcanhar, por ambos os métodos, observou-se que 75% dos pés possuíam inversão do calcanhar, predominando a inversão no pé direito (40%); 25% dos pés avaliados possuíam angulações normais.

Na avaliação clínica dos pés dos pacientes, encontramos 90% classificados em pés cavos. Entretanto, pela avaliação da impressão plantar, utilizando o método do IA de Cavanagh e Rodgers (1987), verificou-se ALM alto ou pé cavo em 70% e normalidade do mesmo em 30%. Salienta-se que a literatura refere que o método visual de avaliação do ALM dos pés é muito simples, porém não preciso (Cowan et al., 1994). Os resultados acima foram obtidos usando-se valores de referência que dizem respeito a uma amostra da população americana.

Valores de referência da população brasileira foram estudados (Ramos et al., 2006, submetido) e não se encontraram diferenças estatísticas significantes entre as duas amostras. Porém, 4 pés à E foram reclassificados com ALM baixo ou pé plano, quando pelos dados anteriores eram normais. O pé plano não tem sido considerado um problema grave do membro inferior nos pacientes com CMT, sendo classificados no escore com valor 0, o mesmo do pé com ALM normal. A presença de pés planos em pacientes com CMT foi observada em outros trabalhos (Dyck e Lambert, 1968a; Thomas et al., 1974; Bird et al., 1997).

Vinci e Perelli (2002) observaram rotação do pé, ou seja, inversão ou eversão do calcanhar associada ao pé cavo, em 89,7% dos pés estudados. Ao associarmos essas duas alterações, observamos rotação do pé em 52,5% dos membros inferiores, em ambos os métodos utilizados.

Déficit na flexão plantar foi verificado em 60% dos pacientes, enquanto Vinci e Perelli (2002) o observaram em 21,4%. Os autores verificaram que esse grupo de pacientes também tinha o pé eqüino grave, associado à rotação do pé, e consideraram-no o grupo de doentes mais graves. Encontramos associação do déficit da flexão plantar com pé eqüino leve ou grave, porém alterações como inversão do calcanhar e pé cavo nem sempre estavam presentes. Houve déficit de flexão plantar e pé eqüino grave com inversão do calcanhar em 4 pacientes (20%); déficit de flexão plantar e pé eqüino leve mais inversão e pé cavo em 2 (10%); déficit de flexão plantar e pé eqüino grave, mais inversão e pé cavo em 4 (20%); déficit de flexão plantar com pé eqüino grave e cavo, mas sem inversão em 2 (10%). Dos 8 pacientes que não apresentaram déficit de flexão plantar, 6 tinham pé eqüino leve e 2, pé eqüino grave.

Os dados das alterações dos membros inferiores foram quantificados num escore podiátrico. Dois escores foram gerados: um, utilizando o método de goniometria, e o outro, fotos digitalizadas. Os escores podiátricos totais de ambos os métodos foram comparados pelo teste de *postos sinalizados de Wilcoxon* ( $p = 11,6\%$ ) verificando-se que não houve diferença estatística significativa entre os resultados de ambos os métodos. O método da goniometria foi rápido de se aplicar e necessitou do goniômetro, que é um instrumento simples e barato. Tanto o teste quanto o reteste do paciente exige sua presença. O método das fotos digitalizadas necessitou de material mais sofisticado, máquina digital com boa resolução e foi mais trabalhoso. Entretanto, as fotos permitem o teste e o reteste sem a presença do paciente e permitem a outros profissionais analisá-las. Poderá servir de documento em prontuários digitalizados, facilitando o acompanhamento da história natural da doença ou a avaliação de terapêuticas.

## *7- CONCLUSÕES*

1. Dois protocolos de avaliação podiátrica para aplicação em pacientes com CMT foram elaborados. A parte comum a ambos consistiu na avaliação da impressão plantar e da função dos plantiflexores. A parte diferencial constituiu-se na utilização de goniometria para avaliação do ângulo do tornozelo e do calcânhar em um e utilização de fotos digitalizadas para leitura dos mesmos ângulos em outro. Não houve diferença estatística significativa nos resultados de ambos os protocolos, aplicados em 20 pacientes com CMT do Ambulatório de Doenças Neuromusculares.

2. A aplicação do Escore de Neuropatia para CMT mostrou 1 paciente (5%) com incapacidade leve, 10 (50%) com incapacidade moderada e 9 (45%) com incapacidade grave.

3. Dez pacientes com CMT eram do sexo feminino e 10 masculino, com idades entre 7 e 53 anos (média e mediana de 29 anos), 90% com CMT de herança autossômica dominante. A atrofia peroneal esteve presente em 65% dos pacientes e atrofia dos músculos intrínsecos das mãos em 50%. Outros dados clínicos observados: calosidades nos pés, 65%; deformidades tipo pés cavos, 90%; dedos em martelo, 85%; rigidez da articulação subtalar, 20%; hipertrofia de nervos periféricos, 40%. A avaliação podiátrica referendou a predominância de pés eqüinos graves e, em 75% dos pés, inversão do calcânhar. Pés cavos foram diagnosticados em 70% dos pés pela análise da impressão plantar e o déficit da flexão plantar foi observado em 60% dos pacientes.

***8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

Alexander IJ, Johnson KA. Assessment and management of pes cavus in Charcot-Marie-Tooth disease. *Clin Orthop* 1989; 246: 273-81.

Andreadou E, Yapijakis C, Paraskevas GP, Stavropoulos P, Karadimas C, Zis VP. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: the same molecular defect can result in diverse clinical presentation. *J Neurol* 1996; 243: 225-30.

Behse F, Buchthal F. Peroneal muscular atrophy (PMA) and related disorders: II. Histological findings in sural nerves. *Brain* 1977; 100: 67-85.

Behse F, Buchthal F, Carlsen F, Knappeis GG. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: electrophysiological and histopathological aspects. *Brain* 1972; 95: 777-94.

Ben Othmane K, Middleton LT, Loprest LJ, Wilkinson KM, Lennon F, Rozear MP, et al. Localization of a gene (CMT2A) for autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease type 2 to chromosome 1p and evidence of genetic heterogeneity. *Genomics* 1993; 17: 370-5.

Berciano J, Garcia A, Combarros O. Initial semeiology in children with Charcot-Marie-Tooth disease 1A duplication. *Muscle Nerve* 2003; 27: 34-9.

Bertorini T, Narayanaswami P, Rasched H. Charcot-Marie-Tooth disease (hereditary motor sensory neuropathies) and hereditary sensory and autonomic neuropathies. *Neurologist* 2004; 10: 327-37.

Bird TD. Historical perspective of defining Charcot-Marie-Tooth type 1B. In: *Ann NY Acad Sci*; 1998 Sep 14; New York (USA). New York: Shy ME, Kamholz J, Lovelace RE, eds; 1999. v.883, p.6-13.

Bird TD, Kraft GH, Lipe HP, Kenney KL, Sumi SM. Clinical and pathological phenotype of the original family with Charcot-Marie-Tooth type 1B: a 20-year study. *Ann Neurol* 1997; 41: 463-9.

Birouk N, Gouider R, LeGuern E, Gugenheim M, Tardieu S, Maisonobe T, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A with 17p11.2 duplication: clinical and electrophysiological phenotype study and factors influencing disease severity in 119 cases. *Brain* 1997; 120: 813-23.



- Boerkoel CF, Takashima H, Stankiewicz P, Garcia CA, Leber SM, Rhee-Morris L, et al. Periaxin mutations cause recessive Dejerine-Sottas neuropathy. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 325-33.
- Brust JC, Lovelace RE, Devi S. Clinical and electrodiagnostic features of CMT syndrome. *Acta Neurol Scand* 1978; 68: 1-142.
- Cavanagh PR, Rodgers MM. The arch index: a useful measure from footprints. *J Biomech* 1987; 20: 547-51.
- Chance PF. Overview of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. In: *Ann NY Acad Sci*; 1998 Sep 14; New York (USA). New York: Shy ME, Kamholz J, Lovelace RE, eds; 1999. v.883, p.14-21.
- Chance PF. Genetic studies in polyneuropathy. In: *Cros D. Peripheral neuropathy: a practical approach to diagnosis and management*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.280-93.
- Chetlin RD, Gutmann L, Tarnopolsky MA, Ullrich IH, Yeater RA. Resistance training exercise and creatine in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. *Muscle Nerve* 2004a; 30: 69-76.
- Chetlin RD, Gutmann L, Tarnopolsky MA, Ullrich IH, Yeater RA. Resistance training effectiveness in patients with Charcot-Marie-Tooth disease: recommendations for exercise prescription. *Arch Phys Med Rehabil* 2004b; 85: 1217-23.
- Coleman SS, Chesnut WJ. A simple test for hindfoot flexibility in the cavovarus foot. *Clin Orthop* 1977; 123: 60-2.
- Cowan DN, Robinson JR, Jones BH, Polly DW, Berrey BH. Consistency of visual assessments of arch height among clinicians. *Foot Ankle Int* 1994; 15: 213-7.
- Delague V, Barreil C, Tuffery S, Bouvagnet P, Chouery C, Koussa S, et al. Mapping of a new locus for autosomal recessive demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease to 19q13.1-13.3 in a large consanguineous lebanese family: exclusion of MAG as a candidate gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 236-43.

Dyck PJ. Inherited neuronal degeneration and atrophy affecting peripheral motor, sensory, and autonomic neurons. In: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, eds. *Peripheral Neuropathy*. Philadelphia: WB Saunders Co; 1975. p.825-67. V.2.

Dyck PJ, Lambert EH. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy: I. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies. *Arch Neurol* 1968a; 18: 603-18.

Dyck PJ, Lambert EH. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy: II. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in various neuronal degenerations. *Arch Neurol* 1968b; 18: 619-25.

Dyck PJ, Litchy WJ, Minnerath S, Bird TD, Chance PF, Schaid DJ, et al. Hereditary motor and sensory neuropathy with diaphragm and vocal cord paresis. *Ann Neurol* 1994; 35: 608-15.

Fischbeck KH, Abel A, Lin GS, Scherer SS. X-linked Charcot-Marie-Tooth disease and connexin32. In: *Ann NY Acad Sci*; 1998 Sep 14; New York (USA). New York: Shy ME, Kamholz J, Lovelace RE, eds; 1999. v.883, p.36-41.

Gambardella A, Bono F, Muglia M, Valentino P, Quattrone A. Autosomal recessive hereditary motor and sensory neuropathy with focally folded myelin sheaths (CMT4B). In: *Ann NY Acad Sci*; 1998 Sep 14; New York (USA). New York: Shy ME, Kamholz J, Lovelace RE, eds; 1999. v.883, p.47-55.

Gemignani F, Marbini A. Charcot-Marie-Tooth disease (CMT): distinctive phenotypic and genotypic features in CMT type 2. *J Neurol Sci* 2001; 184: 1-9.

Gouider R, LeGuern E, Gugenheim M, Tardieu S, Maisonobe T, Léger JM, et al. Clinical, electrophysiologic, and molecular correlations in 13 families with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and a chromosome 17p11.2 deletion. *Neurology* 1995; 45: 2018-23.

Grandis M, Shy ME. Current therapy for Charcot-Marie-Tooth disease. *Curr Treat Opt Neurol* 2005; 7: 23-31.

Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain* 1980a; 103: 259-80.

Harding AE, Thomas PK. Hereditary distal spinal muscular atrophy. *J Neurol Sci* 1980b; 45: 337-48.

Hayasaka K, Himoro M, Sato W, Takada G, Uyemura K, Shimizu N, et al. Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1B is associated with mutations of the myelin P<sub>0</sub> gene. *Nat Genet* 1993; 5: 31-4.

Holmes JR, Hansen ST. Foot and ankle manifestations of Charcot-Marie-Tooth disease. *Foot Ankle* 1993; 14: 476-86.

Hoogendijk JE, Hensels GW, Gabreëls-Festen AAWM, Gabreëls FJM, Janssen EAM, De Jonghe P, et al. De-novo mutation in hereditary motor and sensory neuropathy type I. *Lancet* 1992; 339: 1081-2.

Ionasescu VV. Charcot-Marie-Tooth neuropathies: from clinical description to molecular genetics. *Muscle Nerve* 1995; 18: 267-75.

Ionasescu VV, Ionasescu R, Searby C. Screening of dominantly inherited Charcot-Marie-Tooth neuropathies. *Muscle Nerve* 1993; 16: 1232-8.

Joseph LJ, Le Beau MM, Jamieson GA, Acharya S, Shows TB, Rowley JD, et al. Molecular cloning, sequencing, and mapping of EGR2, a human early growth response gene encoding a protein with “zinc-binding finger” structure. *Proc Natl Acad Sci* 1988; 85: 7164-8.

Kaku DA, Parry GJ, Malamut R, Lupski JR, Garcia CA. Uniform slowing of conduction velocities in Charcot-Marie-Tooth polyneuropathy type 1. *Neurology* 1993; 43: 2664-7.

Kalaydjieva L, Gresham D, Gooding R, Heather L, Baas F, De Jonge R, et al. *N-myc downstream-regulated gene 1* is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy–Lom. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 47-58.

Kilmer DD, McCrory MA, Wright NC, Aitkens SG, Bernauer EM. The effect of a high resistance exercise program in slowly progressive neuromuscular disease. *Arch Phys Med Rehabil* 1994; 75: 560-3.

Lapresle J. La dystasie aréflexique héréditaire de Roussy-Levy. *Rev Neurol* 1982; 138: 967-78.

- Mann RA, Missirian J. Pathophysiology of Charcot-Marie-Tooth disease. *Clin Orthop* 1988; 234: 221-8.
- McCluskey WP, Lovell WW, Cummings RJ. The cavovarus foot deformity. *Clin Orthop* 1989; 247: 27-37.
- Mersyanova IV, Perepelov AV, Polyakov AV, Sitnikov VF, Dadali EL, Oparin RB, et al. A new variant of Charcot-Marie-Tooth disease type 2 is probably the result of a mutation in the neurofilament-light gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 37-46.
- Nicholson G, Nash J. Intermediate nerve conduction velocities define X-linked Charcot-Marie-Tooth neuropathy families. *Neurology* 1993; 43: 2558-64.
- Norkin CC, White DJ. Medida do movimento articular: manual de goniometria. 2<sup>a</sup> ed. Porto Alegre: Ed. Artes Médicas; 1997. P.172-83.
- Pareyson D. Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies: molecular basis for distinction and diagnosis. *Muscle Nerve* 1999; 22: 1498-509.
- Pareyson D. Differential diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies. *Neurol Sci* 2004; 25: 72-82.
- Pareyson D, Taroni F. Deletion of the PMP22 gene and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Curr Opin Neurol* 1996; 9: 348-54.
- Pareyson D, Scaioli V, Taroni F, Botti S, Lorenzetti D, Solari A, et al. Phenotypic heterogeneity in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies associated with chromosome 17p11.2-12 deletion. *Neurology* 1996; 46: 1133-7.
- Passage E, Norreel JC, Noack-Fraissignes P, Sanguedolce V, Pizant J, Thirion X, et al. Ascorbic acid treatment corrects the phenotype of a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Med* 2004; 10: 396-401.
- Ramos MG, Pereira FRS, Nucci A. Avaliação computacional da impressão plantar. Valores de referência do índice do arco em amostra da população brasileira. *Acta Fisiátrica* 2006 (submetido).
- Sabir M, Lyttle D. Pathogenesis of pes cavus in Charcot-Marie-Tooth disease. *Clin Orthop* 1983; 172: 173-8.

Saito M, Hayashi Y, Suzuki T, Tanaka H, Hozumi I, Tsuji S. Linkage mapping of the gene for Charcot-Marie-Tooth disease type 2 to chromosome 1p (CMT2A) and the clinical features of CMT2A. *Neurology* 1997; 49: 1630-4.

Samilson RL, Dillin W. Cavus, cavovarus, and calcaneocavus: an update. *Clin Orthop* 1983; 177: 125-32.

Senderek J, Bergmann C, Quasthoff S, Ramaekers VT, Schröder JM. X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth disease: nerve biopsies allow morphological evaluation and detection of connexin32 mutations (Arg15Trp, Arg22Gln). *Acta Neuropathol* 1998; 95: 443-9.

Sereda MW, Meyer zu Horste G, Suter U, Uzma N, Nave KA. Therapeutic administration of progesterone antagonist in a model of Charcot-Marie-Tooth disease (CMT1A). *Nat Med* 2003; 9: 1457-8.

Shy ME. Charcot-Marie-Tooth disease: an update. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 579-85.

Shy ME, Blake J, Krajewski K, Fuerst DR, Laura M, Hahn AF, et al. Reliability and validity of the CMT neuropathy score as a measure of disability. *Neurology* 2005; 64: 1209-14.

Shy ME, Kamholz J, Lovelace RE. Introduction to the Third International Symposium on Charcot-Marie-Tooth disorders. In: *In: Ann NY Acad Sci*; 1998 Sep 14; New York (USA). New York: Shy ME, Kamholz J, Lovelace RE, eds; 1999. v.883, p.xiii-xviii.

Smekens JF. *Vade-Mecum de Podologie*. Paris: Ed. Frison-Roche; 1995. p.37-41.

Stögbauer F, Young P, Kuhlenbäumer G, De Jonghe P, Timmerman V. Hereditary recurrent focal neuropathies: clinical and molecular features. *Neurology* 2000; 54: 546-51.

Street VA, Bennett CL, Goldy JD, Shirk AJ, Kleopa KA, Tempel BL, et al. Mutation of a putative protein degradation gene LITAF/SIMPLE in Charcot-Marie-Tooth disease 1C. *Neurology* 2003; 60: 22-6.

Teunissen LL, Notermans NC, Franssen H, Van Engelen BGM, Baas F, Wokke JHJ. Disease course of Charcot-Marie-Tooth disease type 2: a 5-year follow-up study. *Arch Neurol* 2003; 60: 823-8.

Thomas PK, Calne DB, Stewart G. Hereditary motor and sensory polyneuropathy (peroneal muscular atrophy). *Ann Hum Genet* 1974; 38: 111-30.

Thomas PK, Marques W, Davis MB, Sweeney MG, King RHM, Bradley JL, et al. The phenotypic manifestations of chromosome 17p11.2 duplication. *Brain* 1997; 120: 465-78.

Tyson J, Ellis D, Fairbrother U, King RHM, Muntoni F, Jacobs J, et al. Hereditary demyelinating neuropathy of infancy: a genetically complex syndrome. *Brain* 1997; 120: 47-63.

Vance JM. Charcot-Marie-Tooth disease type 2. In: *Ann NY Acad Sci*; 1998 Sep 14; New York (USA). New York: Shy ME, Kamholz J, Lovelace RE, eds; 1999. v.883, p.42-6.

Verhoeven K, De Jonghe P, Coen K, Verpoorten N, Auer-Grumbach M, Kwon JM, et al. Mutations in the small GTP-ase late endosomal protein RAB7 cause Charcot-Marie-Tooth type 2B neuropathy. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 722-7.

Vinci P, Perelli SL. Footdrop, foot rotation, and plantarflexor failure in Charcot-Marie-Tooth disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83: 513-6.

***9- ANEXOS***

## ANEXO I

### Escore de Neuropatia para CMT

Parâmetros	Escore				
	0	1	2	3	4
Sintomas sensitivos	Ausente	Sintomas limitados aos dedos dos pés	Estendem-se até e pode incluir o tornozelo	Estendem-se até e pode incluir o joelho	Estendem-se acima do joelho
Sintomas motores					
Pernas	Ausente	Tropeça, prende os dedos dos pés, joga os pés	AFO no mínimo em 1 perna ou suporte tornozelo	Bengala, andador, cirurgia tornozelo	Cadeira de rodas a maior parte do tempo
Braços	Ausente	Dificuldade com botões / zippers	Incapacidade com botões/zippers mas pode escrever	Não consegue escrever ou usar teclado	Proximalmente nos braços
Sensibilidade dolorosa	Normal	Reduzida nos dedos das mãos/pés	Reduzida até e pode incluir punho/ tornozelo	Reduzida até e pode incluir cotovelo/ joelho	Reduzida acima do cotovelo/ joelho
Sensibilidade vibratória	Normal	Reduzida nos dedos das mãos/pés	Reduzida no punho/ tornozelo	Reduzida no cotovelo/ joelho	Reduzida acima do cotovelo/ joelho
Força					
Pernas	Normal	4 <sup>+</sup> , 4 ou 4 <sup>-</sup> na dorsiflexão do pé	≤ 3 na dorsiflexão do pé	≤ 3 na dorsiflexão e flexão plantar do pé	Fraqueza proximal
Braços	Normal	4 <sup>+</sup> , 4 ou 4 <sup>-</sup> intrínsecos ou extensores dedos	≤ 3 intrínsecos ou extensores dedos	< 5 extensores punho	Fraqueza acima cotovelo
CMAP ulnar (mediano)	> 6 mV (> 4mV)	4,0 – 5,9mV (2,8 – 3,9)	2,0 – 3,9mV (1,2 – 2,7)	0,1 – 1,9mV (0,1 – 1,1)	Ausente (Ausente)
SNAP ulnar (mediano)	> 9μV (> 22μV)	6,0 – 8,9μV (14,0 – 21,9)	3,0 – 5,9μV (7,0 – 13,9)	0,1 – 2,9μV (0,1 – 6,9)	Ausente (Ausente)

Legenda: AFO = órtese tornozelo pé; CMAP = potencial de ação muscular composto; SNAP = potencial de ação do nervo sensitivo  
 Fonte: Shy et al., 2005



## ANEXO II

<b>Dados demográficos e índice do arco do grupo controle</b>				
Caso n°	Sexo	Idade (anos)	IA pé D	IA pé E
1	F	46	0,202	0,214
2	F	40	0,224	0,220
3	F	28	0,254	0,261
4	F	46	0,176	0,172
5	F	43	0,218	0,170
6	F	56	0,246	0,226
7	M	42	0,208	0,200
8	F	31	0,217	0,227
9	M	59	0,262	0,246
10	F	43	0,263	0,272
11	F	40	0,235	0,222
12	M	35	0,225	0,210
13	F	33	0,264	0,241
14	F	44	0,261	0,255
15	F	46	0,236	0,232
16	F	41	0,238	0,237
17	M	34	0,217	0,248
18	F	39	0,202	0,229
19	F	57	0,258	0,255
20	M	24	0,258	0,247
21	M	10	0,205	0,207
22	M	29	0,239	0,233
23	F	40	0,262	0,259
24	M	28	0,253	0,236
25	M	13	0,238	0,250
26	F	25	0,208	0,207
27	F	36	0,243	0,206
28	F	21	0,229	0,246
29	M	54	0,231	0,244
30	M	29	0,239	0,197
31	M	20	0,214	0,182
32	M	27	0,251	0,245
33	M	28	0,228	0,233
34	F	23	0,218	0,258
35	M	56	0,224	0,234
36	F	24	0,196	0,196
37	F	19	0,224	0,212
38	M	57	0,261	0,227
39	M	25	0,222	0,228
40	M	24	0,228	0,233
41	F	29	0,162	0,178
42	M	30	0,263	0,248
43	F	35	0,187	0,181
44	M	34	0,242	0,231
45	M	24	0,263	0,257
46	M	36	0,277	0,260
47	M	23	0,283	0,259
48	M	31	0,249	0,277
49	M	26	0,235	0,211
50	F	52	0,250	0,249
Média			0,234	0,229
Mediana			0,236	0,233
Desvio padrão			0,026	0,026
IA mínimo			0,162	0,170
IA máximo			0,283	0,277

Legenda: IA = índice arco; D = direito; E = esquerdo.

### ANEXO III

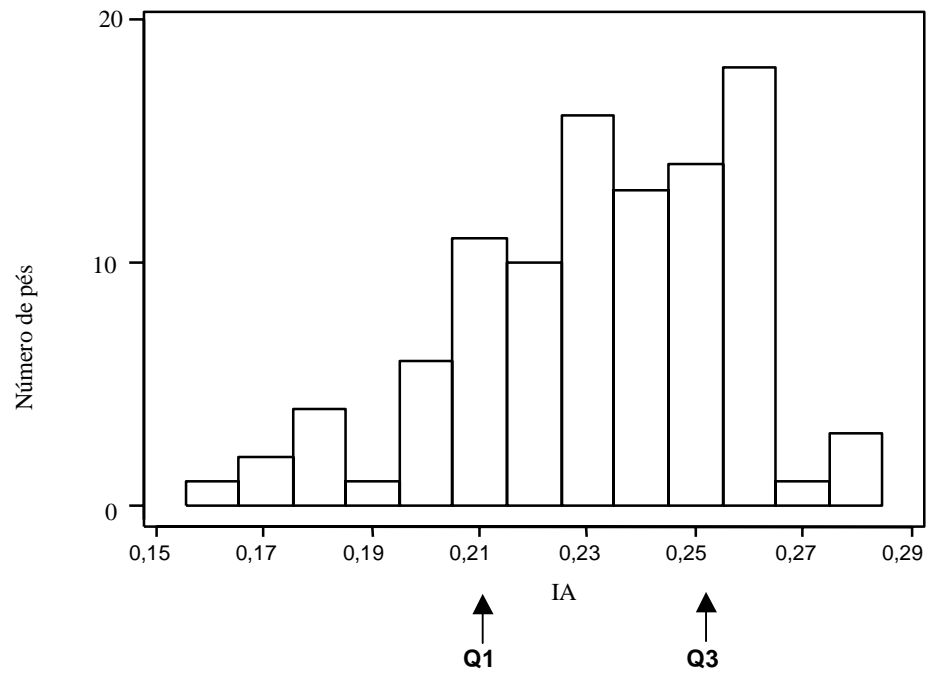
#### Valores relativos das áreas A, B e C do grupo controle

Caso nº	A – pé D	B - pé D	C - pé D	A – pé E	B – pé E	C – pé E
1	45,5%	20,2%	34,3%	46,1%	21,4%	32,5%
2	45,9%	22,4%	31,7%	47,2%	22,1%	30,7%
3	43,0%	25,4%	31,6%	42,8%	26,2%	31,0%
4	48,7%	17,7%	33,6%	49,0%	17,2%	33,7%
5	47,7%	21,8%	30,5%	53,1%	17,1%	29,9%
6	46,2%	24,6%	29,1%	47,5%	22,6%	29,9%
7	47,5%	20,9%	31,6%	49,8%	20,1%	30,2%
8	44,8%	21,7%	33,5%	44,6%	22,7%	32,7%
9	45,0%	26,2%	28,8%	45,7%	24,7%	29,6%
10	44,7%	26,3%	29,0%	44,2%	27,2%	28,6%
11	48,1%	23,6%	28,3%	49,4%	22,3%	28,3%
12	46,9%	22,6%	30,5%	47,8%	21,0%	31,2%
13	43,1%	26,4%	30,5%	43,9%	24,2%	31,9%
14	45,4%	26,2%	28,5%	45,0%	25,5%	29,5%
15	43,5%	23,6%	32,9%	44,7%	23,3%	32,0%
16	45,8%	23,8%	30,4%	44,7%	23,7%	31,6%
17	45,5%	21,8%	32,7%	44,3%	24,8%	30,9%
18	45,3%	20,3%	34,4%	42,8%	23,0%	34,2%
19	43,9%	25,9%	30,2%	44,1%	25,6%	30,3%
20	42,7%	25,8%	31,5%	43,4%	24,7%	31,8%
21	46,1%	20,5%	33,3%	45,5%	20,8%	33,7%
22	46,6%	24,0%	29,4%	45,2%	23,4%	31,4%
23	44,4%	26,2%	29,3%	44,3%	25,9%	29,8%
24	44,8%	25,3%	29,9%	45,7%	23,7%	30,6%
25	45,4%	23,9%	30,7%	44,9%	25,0%	30,1%
26	47,1%	20,8%	32,1%	45,1%	20,8%	34,1%
27	45,9%	24,4%	29,8%	47,6%	20,7%	31,7%
28	43,9%	23,0%	33,1%	42,1%	24,6%	33,3%
29	46,4%	23,2%	30,4%	44,6%	24,5%	30,9%
30	45,8%	23,9%	30,3%	46,3%	19,7%	33,9%
31	44,5%	21,5%	34,0%	45,4%	18,3%	36,3%
32	42,9%	25,2%	32,0%	44,2%	24,5%	31,3%
33	43,5%	22,8%	33,7%	42,0%	23,3%	34,7%
34	44,3%	21,9%	33,8%	43,6%	25,8%	30,6%
35	43,9%	22,5%	33,6%	43,5%	23,4%	33,1%
36	47,0%	19,7%	33,3%	47,7%	19,6%	32,7%
37	45,0%	22,4%	32,6%	45,7%	21,3%	33,0%
38	40,3%	26,2%	33,5%	43,7%	22,8%	33,5%
39	43,7%	22,2%	34,1%	44,5%	22,9%	32,6%
40	45,3%	22,8%	31,8%	44,2%	23,3%	32,5%
41	50,0%	16,2%	33,8%	48,5%	17,9%	33,7%
42	42,1%	26,4%	31,5%	40,5%	24,8%	34,7%
43	47,4%	18,8%	33,8%	46,7%	18,1%	35,2%
44	44,1%	24,2%	31,6%	44,6%	23,2%	32,2%
45	41,7%	26,3%	32,0%	43,2%	25,7%	31,1%
46	44,5%	27,8%	27,8%	43,8%	26,0%	30,2%
47	44,6%	28,4%	27,1%	47,5%	26,0%	26,5%
48	46,2%	24,9%	28,9%	45,6%	27,8%	26,6%
49	42,1%	23,5%	34,4%	44,3%	21,2%	34,5%
50	44,1%	25,1%	30,8%	44,1%	25,0%	30,9%

Legenda: D – direito, E – esquerdo

## ANEXO IV

### Histograma do grupo controle



Distribuição do IA em uma amostra de 100 pés. As setas indicam o primeiro e o terceiro quartis na distribuição.

## ANEXO V

### PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



CEP, 20/01/04.  
(Grupo III)

**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**  
**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**  
✉ Caixa Postal 6111, 13083-970 Campinas, SP  
☎ (0\_19) 3788-8936  
FAX (0\_19) 3788-8925  
🌐 [www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html](http://www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html)  
✉ [cep@fcm.unicamp.br](mailto:cep@fcm.unicamp.br)

**PARECER PROJETO: N° 628/2003**

#### I-IDENTIFICAÇÃO:

**PROJETO: “AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA E PODIÁTRICA NAS NEUROPATIAS HEREDITÁRIAS”**  
PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Margot Guarieiro Ramos  
INSTITUIÇÃO: FCM/UNICAMP  
APRESENTAÇÃO AO CEP: 15/12/2003  
**APRESENTAR RELATÓRIO EM: 20/01/05**

#### II - OBJETIVOS

Avaliar a adequação de um protocolo de exame podiátrico como instrumento de documentação de disfunções.

#### III - SUMÁRIO

De 20 a 50 pacientes serão avaliados aleatoriamente segundo sua entrada no HC. A avaliação podiátrica será realizada simultaneamente a avaliação clínica-neurológica e no final do estudo serão correlacionadas. A avaliação podológica constará de angulação do pé equino, avaliação da rotação do pé e avaliação dos plantiflexores.

#### IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Protocolo bem estruturado. A relação risco/benefício é favorável. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido adequado.

#### V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

#### **VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES**

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

#### **VII - DATA DA REUNIÃO**

Homologado na I Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 20 de janeiro de 2004.

  
**Prof. Dra. Carmen Sílvia Bertuzzo**  
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
FCM / UNICAMP