

Rio de Janeiro – Edição 02

# TESTES GENÉTICOS MOLECULARES PARA DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS HEREDITÁRIAS

## Informe ATS

### Avaliação de Tecnologia em Saúde

[www.ans.gov.br](http://www.ans.gov.br)  
Disque-ANS: 0800 701-9656  
Atendimento às operadoras: 21 2105-0333

Av. Augusto Severo, 84  
Glória, Rio de Janeiro-RJ  
20021-040

## PREFÁCIO

A genética humana é um campo do conhecimento que tem tido nos últimos 20 anos um desenvolvimento extraordinário, que resultou no aparecimento de diversas tecnologias tanto no campo do diagnóstico quanto da terapêutica. Entre estas se destacam as centenas de testes genéticos para detectar doenças e transtornos hereditários, que têm atraído a atenção da população e dos profissionais de saúde, com conseqüente aumento de demanda.

Paralelamente, expectativas não realistas em relação aos benefícios destes testes e de outras tecnologias genéticas para a saúde da população se disseminam, freqüentemente prejudicando uma avaliação objetiva e isenta. Neste contexto, surge a oportunidade de abordar este tema no Informe ATS.

Como primeiro desafio se impôs a necessidade de se estabelecer critérios para a avaliação dos testes genéticos com vistas a estimar o que de fato eles adicionam à prática clínica. Contudo, não é suficiente a adoção dos parâmetros clássicos de acurácia, como sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo. É igualmente fundamental avaliar o papel dos testes genéticos frente à totalidade do arsenal de métodos diagnósticos já disponíveis, os seus impactos nas condutas clínicas e suas repercussões para os indivíduos com resultados positivos e negativos.

Além disso, diante da imensidade de testes disponíveis, também foi necessário o estabelecimento de critérios de seleção dos testes a serem considerados neste Informe. Assim foram selecionados sete testes genéticos moleculares direcionados à detecção de doenças monogenéticas, a maioria rara. Este tema será abordado em duas partes, sendo que a primeira parte apresenta três testes genéticos moleculares para doenças neurodegenerativas hereditárias e a segunda parte quatro testes para problemas hereditários diversos.

Duas fontes de informação foram particularmente importantes na busca de conhecimento e subsídios para a elaboração deste Informe: o portal GeneTests, mantido pela Universidade de Washington, Seattle, que oferece revisões feitas por especialistas em diversas doenças hereditárias, e a base de dados OMIM, "Online Mendelian

Inheritance in Man", um catálogo de genes e transtornos hereditários humanos editado pela Universidade Johns Hopkins. A fim de situar os testes genéticos moleculares no contexto nacional, também foram feitas buscas de estudos nacionais e de informações sobre laboratórios e serviços de genética que oferecem estes testes.

Esperamos que estes Informes ATS possam contribuir com informação criteriosa e estruturada sobre o potencial dos testes genéticos moleculares. Incentivamos os nossos leitores a encaminhar críticas, sugestões e comentários sobre os conteúdos aqui apresentados à Gerência de Avaliação de Tecnologias em Saúde, por e-mail, para [geats-i@ans.gov.br](mailto:geats-i@ans.gov.br).

## Equipe Técnica

### Elaboração:

Eduardo Vieira Neto 

Médico Geneticista Clínico

Especialista em Regulação de Saúde Suplementar - ANS.

### Supervisão:

Rosimary Terezinha de Almeida 

Professora Adjunta do Programa de Engenharia Biomédica da COPPE - UFRJ.

Gerente da Gerência de Avaliação de Tecnologias em Saúde - ANS

### Revisão:

Roberto Giugliani 

Professor Titular do Departamento de Genética da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Chefe do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

## ÍNDICE

Introdução .....	5
Critérios de Seleção dos Testes.....	7
Critérios de Avaliação dos Testes .....	8
Fontes de Evidências .....	8
Síntese das Evidências .....	9
Discussão.....	14
Referências Bibliográficas .....	17

## TESTES GENÉTICOS MOLECULARES PARA DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS HEREDITÁRIAS

### Introdução

Os avanços no campo da genética molecular humana propiciado pelo Projeto Genoma Humano conduziu a uma rápida identificação e caracterização dos genes e das alterações gênicas (mutações) responsáveis pelas doenças humanas (OECD, 2005). A Base de Dados “Online Mendelian Inheritance in Man” lista 2.238 características físicas e/ou bioquímicas humanas com base molecular conhecida (OMIM, 2008). Uma consequência da expansão deste conhecimento científico é o desenvolvimento de testes genéticos moleculares, isto é, testes diagnósticos baseados na tecnologia de análise de DNA.

Nos Estados Unidos da América (EUA), atualmente estão disponíveis testes genéticos moleculares para 1.513 doenças, sendo 1.225 testes disponíveis em laboratórios clínicos especializados e 288 somente em laboratórios de pesquisa (GeneTests, 2008). O número de testes genéticos moleculares vem crescendo de forma muito rápida, mas a difusão nos serviços de saúde é muito variável, mesmo entre os países industrializados. Assim em 2001, quando nos EUA 751 testes estavam disponíveis, no Reino Unido, na Holanda e na Espanha estavam disponíveis 273, 250 e 214, respectivamente (OECD, 2005).

Os testes genéticos moleculares podem ser classificados de acordo com a finalidade de sua utilização: (1) testes com finalidade diagnóstica confirmatória, utilizados para confirmar ou excluir o diagnóstico de uma doença genética em um indivíduo sintomático; (2) testes com finalidade de triagem pré-natal, neonatal ou para identificação de portadores assintomáticos de uma doença autossômica recessiva<sup>1</sup> ou ligada ao cromossomo X<sup>2</sup>, que não apresentam risco de desenvolver a doença, mas podem transmiti-la a sua descendência; (3) testes preditivos, sejam testes pré-sintomáticos que identificam indivíduos saudáveis que mais tarde apresentarão uma doença hereditária, sobretudo doenças autossômicas dominantes<sup>3</sup> de início tardio, ou testes de identificação

---

1. O padrão de herança autossômico recessivo é aquele observado em doenças cujos genes responsáveis estão localizados em cromossomos não-sexuais (autossomos) e que se manifestam somente nos indivíduos que herdaram o gene afetado de ambos os genitores (homozigotos).

2. No padrão de herança recessiva ligada ao X, todos os homens que herdaram a mutação de origem materna, mas apenas as mulheres que herdaram a mutação de ambos os genitores (homozigotas) expressam a doença.

3. O padrão de herança autossômico dominante é aquele observado em doenças cujos genes responsáveis estão localizados em cromossomos não-sexuais (autossomos) e que se manifestam tanto em indivíduos que herdaram o gene afetado de um dos genitores (heterozigotos), quanto em indivíduos que herdaram o gene afetado de ambos os genitores (homozigotos).

de susceptibilidade genética a doenças comuns multifatoriais ou complexas ou testes preditivos de resposta a medicamentos (Calderón e de la Blanca, 2005).

Embora a maioria dos testes genéticos esteja voltada para doenças raras, testes destinados a identificar fatores de risco herdados de doenças comuns, tais como neoplasia maligna da mama, câncer colorretal, tromboembolismo, doença de Alzheimer, doença aterosclerótica do coração foram desenvolvidos. Em razão destes fatores de risco herdados interagir com diversos fatores de risco ambientais, o valor preditivo dos testes genéticos moleculares para doenças comuns multifatoriais é bastante inferior ao valor preditivo daqueles voltados para doenças raras causadas por mutações em um único gene, denominadas doenças monogenéticas (Burke, Atkins, Gwinn *et al.*, 2002).

Nos últimos anos houve uma ampliação sem precedentes do conhecimento a respeito dos genes associados a doenças neurodegenerativas hereditárias (Saifi, Szigeti, Snipes *et al.*, 2003). Os resultados dos testes genéticos moleculares têm sido integrados aos achados da história clínica, incluindo o padrão de herança, e dos estudos eletrofisiológicos e histopatológicos para estabelecer o diagnóstico definitivo<sup>4</sup>, com repercussões no aconselhamento genético e nas informações a respeito de prognóstico (Szigeti, Nelis, Lupski, 2006).

É desconhecido o número de testes genéticos moleculares atualmente disponíveis no Brasil. A tabela de procedimentos do Sistema Único de Saúde - SUS lista somente dois testes genéticos moleculares: para as hemoglobinopatias e para a fibrose cística (Brasil, 2002). Estes testes são utilizados como exames confirmatórios no Programa Nacional de Triagem Neonatal – PNTN (Brasil, 2004). Na Saúde Suplementar, a partir de abril de 2008, a cobertura obrigatória pelos planos e seguros de saúde foi estendida aos testes genéticos moleculares para pacientes sintomáticos, indivíduos com história familiar e situações de aconselhamento genético, para alguns transtornos hereditários primários dos músculos (distrofia muscular de Duchenne/Becker; distrofia miotônica - doença de Steinert), doenças hereditárias do sistema nervoso (doença de Huntington; ataxia espinocerebelar tipos 1, 2, 3 – doença de Machado-Joseph, 6 e 7; doença de Kennedy; ataxia de Friedreich; atrofia muscular espinhal), hemoglobinopatias hereditárias (talassemias alfa e beta) e câncer familiar (neoplasia endócrina múltipla tipo 2) (Brasil, 2008). Além disso, testes genéticos moleculares direcionados para outras doenças cujo diagnóstico definitivo não possa ser alcançado por outros métodos também passaram a ter cobertura obrigatória desde que os testes estejam disponíveis no país e sejam solicitados por um geneticista clínico.

Em razão da grande quantidade de doenças e transtornos para os quais estão disponíveis testes genéticos moleculares hoje em dia, e do rápido crescimento da literatura publicada sobre o tema, tornou-se importante primeiramente determinar os testes já utilizados na prática clínica em nosso país,

---

4. O diagnóstico definitivo é oferecido por testes diagnósticos que produzem alteração significativa da probabilidade pré-teste, gerando uma probabilidade pós-teste bastante superior à primeira, que se expressa em geral por uma razão de verossimilhança superior a 10 (Jaeschke, Guyatt, Sackett, 1994).

notadamente por neurologistas e geneticistas. E uma vez determinados, é indispensável verificar as repercussões dos resultados destes testes para o diagnóstico definitivo e o prognóstico de indivíduos sintomáticos e também para o tratamento, ainda que as opções terapêuticas atualmente sejam restritas ou mesmo nulas em especial para as doenças degenerativas hereditárias.

Este informe apresenta uma síntese das evidências identificadas na literatura sobre um grupo selecionado de testes genéticos moleculares aplicáveis a doenças neurodegenerativas hereditárias com potencial de impacto no diagnóstico definitivo, na terapêutica e no manejo de indivíduos acometidos. Serão apresentados em seguida os critérios de seleção e avaliação destes testes, as fontes consultadas e a síntese das evidências encontradas.

### **Critérios de Seleção dos Testes**

Diante da imensidade de testes genéticos moleculares existentes, foram estabelecidos critérios de seleção dos testes a serem considerados neste informe. O primeiro critério de seleção foi a disponibilidade dos testes nos laboratórios clínicos do país. Em virtude da dificuldade de acesso a esta informação, optou-se por utilizar o Centro de Estudos do Genoma Humano da Universidade de São Paulo (CEGH-USP), um serviço de genética clínica universitário, como referência da capacidade máxima de oferta de testes genéticos moleculares no país. Entre os testes oferecidos por aquele centro, foram selecionados sete testes cuja avaliação tinha a potencialidade de contribuir para as discussões ocorridas em 2007 sobre a revisão do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS. A seguir estão listados os testes moleculares selecionados e as doenças às quais se aplicam:

1. Análise da expansão (GAA)<sub>n</sub> no gene da frataxina para ataxia de Friedreich;
2. Análise das deleções dos éxons 7 e 8 do gene SMN1 (*“Survival Motor Neuron”*) para atrofia muscular espinhal (AME);
3. Seqüenciamento de éxons dos genes FGFR1, FGFR2, FGFR3, e TWIST para cranioossinostoses síndromicas: síndromes de Crouzon, Pfeiffer e Saethre-Chotzen;
4. Análise direta da deleção da região do cromossomo 4 (4q35) para distrofia muscular do tipo facioescapuloumeral;
5. Identificação de duplicações ou deleções do gene PMP22 para neuropatia de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A (CMT1A) e neuropatia hereditária sensível à compressão (HNPP);
6. Análise dos éxons do gene MECP2 para síndrome de Rett;
7. Análise direta das mutações mais comuns [mutação 35delG no gene da Conexina 26 (GJB2) e mutação A1555G no gene do RNA ribossômico 12S] para surdez hereditária.

## Critérios de Avaliação dos Testes

Vários critérios têm sido utilizados na avaliação dos testes genéticos moleculares para doenças raras causadas por mutações em um único gene (monogenéticas), destinados a indivíduos sintomáticos (testes diagnósticos) ou assintomáticos (testes preditivos). Por outro lado, também foram desenvolvidos critérios direcionados aos testes genéticos preditivos de susceptibilidade a doenças comuns complexas, como as doenças cardiovasculares, o diabetes melito e as neoplasias malignas, determinadas por múltiplos genes (poligenéticas) ou por múltiplos fatores genéticos e ambientais – multifatoriais (Burke, Atkins, Gwinn *et al.*, 2002; Calderón e de la Blanca, 2005; Rogowski, 2006). Todos os sete testes selecionados podem ser aplicados ao diagnóstico de doenças monogenéticas em indivíduos sintomáticos; destas, seis podem ser classificadas como raras, mas uma, a surdez infantil bilateral permanente hereditária, tem uma prevalência que a situa entre as doenças comuns, embora não atenda aos parâmetros de doença complexa poligenética ou multifatorial. Assim, nenhum dos testes selecionados pode ser utilizado como teste preditivo de susceptibilidade a doenças comuns complexas. Foram considerados os seguintes critérios que podem ser aplicados aos testes genéticos moleculares com finalidade diagnóstica para doenças monogenéticas raras ou comuns:

1. Utilidade clínica, aqui entendida como a superioridade do teste genético frente a outros métodos de diagnóstico definitivo já disponíveis. Os testes genéticos que não atenderam a este critério não foram avaliados quanto aos demais.
2. Relevância epidemiológica: por definição, as doenças raras apresentam uma prevalência menor que 1 em 1.300 a 1 em 2.000 (Stolk, Willemen, Leufkens, 2006), deste modo uma doença rara foi considerada como tendo relevância epidemiológica quando sua prevalência no Brasil foi superior a 1 em 50.000, que traduz uma prevalência pelo menos duas vezes maior que a das doenças muito raras<sup>5</sup>. Na ausência de dados nacionais, foram consideradas as estimativas internacionais.
3. Difusão do teste no Brasil, avaliada pelo oferecimento do teste genético em laboratórios de pesquisa e em quatro prestadores de serviço privados especializados em genética molecular, localizados nas cidades de Porto Alegre (Vida Spécialité, 2007), Curitiba (Genetika, 2007), São Paulo (Fleury, 2007) e Belo Horizonte (H. Pardini, 2007).

## Fontes de Evidências

Para obter as evidências de utilidade clínica, foram realizadas buscas de revisões (sistemáticas ou narrativas) nas bases de dados Medline, acessada via PubMed, e Lilacs, atualizadas até julho/agosto de 2007, utilizando como palavras-chave as denominações das doenças nestas bases de dados, acrescidas das palavras-chave “diagnóstico”, “genética” e, quando aplicável, “congênito”. Também foram realizadas buscas nas bases de dados “Online

---

5. São consideradas como doenças muito raras aquelas com prevalência  $\leq 1$  em 100.000 (Eurordis, 2005).



Mendelian Inheritance in Man” (OMIM, 2008) e GeneReviews (GeneTests, 2008).

Estudos sobre a prevalência das doenças e a difusão dos testes no Brasil foram capturados na Medline e Lilacs, utilizando como palavras-chave as denominações das doenças nestas bases de dados e a palavra-chave “Brasil”. Informações quanto à disponibilidade e a difusão dos testes também foram pesquisadas no mecanismo de busca Google com as denominações usuais das doenças em português e a restrição de pesquisa de páginas do Brasil.

## Síntese das Evidências

Dos sete testes selecionados, três testes aplicáveis ao diagnóstico de doenças degenerativas hereditárias do sistema nervoso central e periférico e que atenderam ao critério de utilidade clínica, serão abordados neste informe, enquanto os demais testes serão objeto do próximo informe.

### - Ataxia de Friedreich

A ataxia de Friedreich (AFRD) é caracterizada por uma ataxia de caráter progressivo com início geralmente entre 10 e 15 anos, e na maioria dos casos antes dos 25 anos de idade. Critérios diagnósticos clínicos foram estabelecidos para AFRD em duas séries de casos totalizando 165 pacientes (Geoffroy, Barbeau, Breton *et al.*, 1976; Harding, 1981), antes do diagnóstico molecular se tornar disponível. A definição clínica de AFRD inclui o padrão de herança autossômico recessivo<sup>6</sup>, a ataxia de caráter progressivo com início antes dos 25 anos, a abolição dos reflexos profundos dos membros inferiores e a resposta alterada do reflexo plantar (Lynch, Farmer, Balcer *et al.*, 2002). Nas formas atípicas de AFRD, o início da doença pode ocorrer entre 26-39 anos (AFRD tardia), ou mesmo após os 40 anos (AFRD muito tardia), ou os reflexos profundos podem estar preservados (Lynch, Farmer, Balcer *et al.*, 2002).

A principal mutação encontrada em 96% dos indivíduos acometidos pela AFRD é uma expansão de uma seqüência repetitiva do gene que codifica a proteína “frataxina”, FXN, constituída por três nucleotídeos GAA (guanina, adenina e adenina), em ambos os alelos<sup>7</sup>, como é esperado em um padrão de herança autossômico recessivo (Bidichandani, Delatycki, Ashizawa, 2006). O teste genético molecular possibilitou a expansão do espectro clínico da AFRD, permitindo a confirmação do diagnóstico em indivíduos com formas atípicas, mas com história familiar compatível (Albano, Zatz, Kim *et al.*, 2001; Ribai, Pousset, Tanguy *et al.*, 2007). O teste molecular pode se apresentar positivo em cerca de 25% dos indivíduos com quadro clínico atípico (Bidichandani, Delatycki, Ashizawa, 2006). No Brasil, o número de indivíduos com quadro clínico atípico de AFRD submetidos ao teste molecular ainda é muito reduzido

6. O padrão de herança autossômico recessivo é aquele observado em doenças cujos genes responsáveis estão localizados em cromossomos não-sexuais (autossomos) e que se manifestam somente nos indivíduos que herdaram o gene afetado de ambos os genitores (homozigotos).

7. Alelos: formas alternativas do mesmo gene que ocupam uma dada posição em um cromossomo. Nas células humanas, com exceção de espermatozoides e óvulos, há dois alelos (duas cópias) para cada gene, pois o indivíduo herda um de cada genitor.

para que se possa concluir sobre a prevalência da expansão GAA homozigótica em formas atípicas no país (Schwartz, Jardim, Puga *et al.*, 1999; Albano, Zatz, Kim *et al.*, 2001).

Por outro lado, cerca de 4% dos casos típicos de AFRD apresentam a expansão GAA em um único alelo, sendo necessário realizar a pesquisa de mutações pontuais<sup>8</sup> no outro alelo por seqüenciamento de DNA para confirmação diagnóstica, teste que não está disponível no Brasil, sendo oferecido por poucos laboratórios no mundo (Bidichandani, Delatycki, Ashizawa, 2006). Menos de 1% dos indivíduos que satisfazem os critérios diagnósticos clínicos para AFRD e possuem níveis normais de vitamina E<sup>9</sup> não apresentam expansão GAA em nenhum dos dois alelos. O diagnóstico de AFRD não pode ser afastado nestes indivíduos com quadro clínico típico, em razão da existência de uma segunda forma da doença, FRDA2, não associada ao gene FXN (OMIM, 2006a).

Apesar de rara, a AFRD é considerada a forma mais comum de ataxia hereditária na Europa, Oriente Médio, Subcontinente Indiano e Norte da África, com uma prevalência nestas regiões de 1 em 25.000 a 1 em 50.000 (Bidichandani, Delatycki, Ashizawa, 2006). A prevalência da doença no Brasil é desconhecida, mas especula-se que seja menor que a das ataxias autossômicas dominantes<sup>10</sup>, as quais, ao contrário do que ocorre nas regiões mencionadas, são as ataxias hereditárias mais prevalentes no Brasil (Teive, 1997).

O teste genético molecular para AFRD está disponível em três serviços universitários localizados em Porto Alegre, São Paulo e Campinas (Schwartz, Jardim, Puga *et al.*, 1999; Albano, Zatz, Kim *et al.*, 2001; Rosa, Silva, Laurito *et al.*, 2002). Além disso, o teste molecular para AFRD é disponibilizado por dois prestadores de serviço privados localizados em Curitiba e Belo Horizonte (Genetika, 2007; H. Pardini, 2007).

Portanto, a análise da expansão GAA para AFRD atende ao critério de utilidade clínica, em razão de sua importância como teste confirmatório em pacientes que preenchem os critérios diagnósticos clínicos ou apresentam formas atípicas bem definidas (AFRD tardia e muito tardia; AFRD com reflexos profundos preservados), e ao de relevância epidemiológica, pois a prevalência mundial de AFRD é de pelo menos 1 em 50.000. Contudo a difusão do teste no Brasil é limitada.

---

8. Mutações pontuais: mutações que afetam um par de bases nitrogenadas apenas.

9. Indivíduos acometidos por ataxia com deficiência de vitamina E apresentam quadro clínico indistinguível da AFRD.

10. Ataxias autossômicas dominantes são aquelas que para se manifestar é suficiente que o indivíduo tenha herdado a mutação de um dos genitores.

## - Atrofia Muscular Espinhal

A atrofia muscular espinhal - AME é um grupo de transtornos genéticos neuromusculares autossômicos recessivos, caracterizados por atrofia muscular em decorrência da degeneração de neurônios motores localizados na medula espinhal e tronco cerebral. A doença é classificada em quatro tipos de acordo com a idade de início, o máximo de atividade muscular atingida e a sobrevivência. O tipo I é uma forma infantil grave e aguda, com início antes dos seis meses de idade, denominada doença de Werdnig-Hoffmann. O tipo II é uma forma infantil de gravidade intermediária com evolução mais lenta, com início antes dos 18 meses de idade. O tipo III é uma forma juvenil crônica com quadro clínico mais leve e início após 18 meses de idade e tipo IV tem início na idade adulta (OMIM, 2006b; Prior e Russman, 2006).

Os critérios clínicos estabelecidos para AME são: (1) fraqueza muscular simétrica, de tronco e membros, com predomínio proximal, ou de membros inferiores sobre superiores; (2) movimentos involuntários de feixes de fibras musculares (fasciculações) da língua e tremor das mãos (Zerres e Davies, 1999). O diagnóstico definitivo dos tipos I, II e III de AME nas crianças que atendem aos critérios clínicos pode ser obtido, além do teste genético molecular, pela eletroneuromiografia – ENMG e a biópsia muscular. Em um estudo retrospectivo em lactentes com hipotonia, a sensibilidade da ENMG naqueles que tiveram diagnóstico final de AME foi de 90% (Russell, Afifi, Ross, 1992). No Brasil, em crianças acometidas pelos tipos I, II e III, foi relatada uma sensibilidade da ENMG de 57% e da biópsia muscular de 58%, tendo o teste genético molecular como padrão-ouro (Araújo, Ramos, Cabello, 2005). A menor sensibilidade da ENMG e da biópsia muscular neste estudo pode refletir problemas metodológicos, pois, ao contrário do teste genético molecular, a ENMG e a biópsia muscular foram realizadas em diversos centros, sem padronização pelos autores.

Estudos realizados com diferentes grupos étnicos mostraram que cerca de 90-95% dos indivíduos, na maioria crianças, com diagnóstico clínico dos tipos I, II e III de AME apresentam uma deleção<sup>11</sup> do éxon 7 em ambas as cópias do gene de sobrevivência do neurônio motor 1, “Survival Motor Neuron 1”, SMN1, isto é, eles são homocigotos para esta deleção (Wirth, 2000; Araújo, Ramos, Cabello, 2005; Lai, Tan, Law *et al.*, 2005). Contudo, quando crianças com quadros clínicos mais indefinidos (hipotonia, fraqueza muscular proximal, perda de deambulação) ou adultos (tipos III e IV) são incluídos, a presença de deleção homocigótica cai para menos de 50% (Mailman, Heinz, Papp *et al.*, 2002; Mishra, Kalita, Kesari *et al.*, 2004). Além disso, cerca de 2-5% dos indivíduos que preenchem os critérios clínicos de AME apresentam a deleção do éxon 7 de SMN1 em um único alelo, sendo imprescindível realizar a pesquisa de mutações pontuais no outro alelo por seqüenciamento de DNA para confirmação diagnóstica, teste que não está disponível no Brasil, sendo oferecido por poucos laboratórios no mundo (Prior e Russman, 2006).

---

11. Deleção: mutação que envolve a perda de uma base nitrogenada ou de uma seqüência de bases nitrogenadas na molécula de DNA (Borém e Vieira, 2005).

A AME é considerada a segunda mais comum desordem autossômica recessiva fatal depois da fibrose cística, na população branca (Wirth, 2000). Por ser uma doença de início na maioria dos casos antes dos 18 meses de idade, sua prevalência é expressa por 100.000 nascidos vivos. Na Inglaterra, Itália, Alemanha e EUA, a prevalência é de 4, 8, 10 e 10 por 100.000 nascidos vivos, respectivamente (Prior e Russman, 2006). A prevalência da AME no Brasil não é conhecida.

O teste genético molecular para AME está disponível em dois centros de pesquisa do país, localizados no Rio de Janeiro e em São Paulo (Araújo, Ramos, Cabello, 2005; C.E.G.H., 2007). Além disso, o teste molecular para AME é disponibilizado por três prestadores de serviço privados localizados em Curitiba, Belo Horizonte e Porto Alegre (Genetika, 2007; H. Pardini, 2007; Vida Spécialité, 2007).

Portanto, o teste genético molecular para AME (análise das deleções dos éxons 7 e 8 do gene SMN1) atende ao critério de utilidade clínica, tendo em consideração sua capacidade em estabelecer o diagnóstico definitivo em cerca de 90-95% das crianças que atendem aos critérios clínicos, e ao de relevância epidemiológica, pois a prevalência mundial da AME é de pelo menos 1 em 25.000 nascidos vivos. Contudo a difusão do teste no Brasil é limitada.

#### - **Doença de Charcot-Marie-Tooth ou Neuropatia Hereditária Motora e Sensorial**

A doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) é uma síndrome que reúne um grupo heterogêneo de desordens hereditárias que afetam nervos periféricos motores e sensoriais, com diferentes padrões de herança, evoluções clínicas e características eletroneuromiográficas (Freitas, Nascimento, Freitas, 1995b).

As características clínicas típicas da doença de CMT são fraqueza e atrofia dos músculos distais dos membros inferiores, com início nas pernas e pés, de forma insidiosa e lentamente progressiva, podendo acometer mais tardiamente os músculos distais (mãos e antebraços) dos membros superiores. Outras características clínicas incluem abolição ou redução dos reflexos profundos e alterações sensitivas, notadamente nos membros inferiores (OMIM, 2005). Há uma ampla variação na apresentação e gravidade clínica da doença de CMT que pode se estender de uma grave dificuldade de locomoção com atrofia da musculatura distal dos membros inferiores, com importantes deformidades dos pés e das mãos, até quadros clínicos leves, bem mais frequentes, caracterizados por pés cavos e fraqueza muscular distal leve a moderada (Calia, 2002; Molina Martín, Avila Oliva, Molina Martín *et al.*, 2005).

A doença de CMT tem sido dividida em uma forma predominantemente desmielinizante, tipo I, e em outra predominantemente axonal, tipo II. Os tipos I e II da doença de CMT apresentam padrão de herança autossômico dominante e correspondem a cerca de 70-90% dos indivíduos acometidos. Além disso, cerca de 10-20% dos casos apresentam padrão de herança ligado ao cromossomo X (CMTX), a maioria (90%) associada a mutações no gene da conexina 32, GJB1 (Bird, 2007c).

O quadro clínico não é suficiente para diferenciar os tipos I e II da doença de CMT, sendo fundamentais a eletroneuromiografia e a biópsia de nervo (Freitas, Nascimento, Chimelli *et al.*, 1995; Freitas, Nascimento, Nevares *et al.*, 1995; Bird, 2006). O tipo I (desmielinizante) se caracteriza na eletroneuromiografia por uma importante diminuição da velocidade de condução do estímulo elétrico nos nervos motores periféricos, e a biópsia de nervo revela processos de desmielinização e remielinização segmentar (Bird, 2007a). No tipo II (axonal), os nervos motores periféricos apresentam uma velocidade de condução do estímulo elétrico normal ou levemente diminuída, e a biópsia de nervo revela degeneração e regeneração crônica dos axônios (Bird, 2007b).

Embora os critérios diagnósticos da doença de CMT sejam clínicos, eletrofisiológicos e anatomopatológicos (biópsia de nervo), os avanços da genética molecular permitiram a determinação de diferentes subtipos, dos quais se destacam dois subtipos da doença de CMT tipo I, CMT tipos IA e IB, que respondem por 75-90% dos casos de tipo I, e estão associados a mutações nos genes das proteínas da mielina do nervo periférico 22 (PMP22) e zero (MPZ), respectivamente (Bird, 2006). A aplicação de teste molecular para detecção de mutações nos genes PMP22 e MPZ em indivíduos acometidos pelo tipo I pode ser útil, além do aconselhamento genético, no estabelecimento de prognóstico e no diagnóstico diferencial de neuropatias periféricas adquiridas e hereditárias potencialmente tratáveis: polineuropatias inflamatórias, incluindo a síndrome de Guillain-Barré, amiloidose hereditária neuropática e doença de Refsum (Pareyson, 2004). Por sua vez, o teste molecular para detecção de mutações no gene GJB1 está incluído entre os critérios diagnósticos da CMTX, em razão das eventuais dificuldades de diagnóstico diferencial com neuropatias periféricas inflamatórias adquiridas, especialmente quando não há história familiar consistente com herança ligada ao X (Pareyson, Scaiola, Laura, 2006; Bird, 2007c).

Ao mesmo tempo, a sensibilidade dos testes genéticos moleculares disponíveis para a doença de CMT tipo II, axonal, é incerta, já que são desconhecidas as taxas de detecção de mutações<sup>12</sup> para os diversos genes implicados nesta forma da doença, em contraste com o tipo I, desmielinizante, no qual as taxas são de 100% (Bird, 2007a; 2007b). Assim, os testes genéticos moleculares para a doença de CMT devem ser realizados sempre após o estabelecimento do padrão de herança, pela análise da história familiar, e os resultados da eletroneuromiografia e da biópsia de nervo (Klein e Dyck, 2005).

A prevalência mundial da doença de CMT é de 1 em 2.500, o que coloca esta doença, ao contrário das acima consideradas, no limiar entre as doenças raras e as doenças comuns, sendo a mais prevalente afecção hereditária do sistema nervoso periférico (Freitas, Nascimento, Freitas, 1995a). A prevalência da doença de CMT no Brasil é desconhecida.

O teste genético molecular para doença de CMT está disponível em pelo menos três serviços universitários localizados em Ribeirão Preto, Curitiba e São Paulo (Lima, 2004; Werneck, 2004; C.E.G.H., 2007). Além disso, o teste

---

12. Taxa de detecção de mutações é a proporção de indivíduos afetados por uma mutação que são corretamente identificados pelo teste genético molecular.

molecular para doença de CMT é disponibilizado por dois prestadores de serviço privados localizados em Curitiba e Belo Horizonte (Genetika, 2007; H. Pardini, 2007).

Concluindo, somente para a doença de CMT tipo I, desmielinizante, e para CMTX o teste genético molecular atende ao critério de utilidade clínica, especialmente no diagnóstico diferencial de neuropatias periféricas adquiridas, desde que aplicado a indivíduos previamente submetidos à eletroneuromiografia e à biópsia de nervo (Klein e Dyck, 2005; Bird, 2006). Além disso, a doença de CMT atende ao critério de relevância epidemiológica, já que sua prevalência mundial é de 1 em 2.500, se situando no limiar entre as doenças raras e as comuns. Contudo a difusão do teste no Brasil é limitada.

## Discussão

Na avaliação dos testes genéticos tem ganhado proeminência o conceito de utilidade clínica (Calderón e de la Blanca, 2005). Um dos componentes da utilidade clínica, que foi utilizado neste informe, é a relevância do teste genético molecular em relação a outras alternativas diagnósticas. Os testes genéticos moleculares para as três doenças neurodegenerativas aqui abordadas têm um desempenho adequado quando aplicados a populações de alto risco, isto é, indivíduos que atendem aos critérios clínicos estabelecidos (Geoffroy, Barbeau, Breton *et al.*, 1976; Harding, 1981; Pareyson, 1999; Zerres e Davies, 1999). É esperada uma significativa diminuição do desempenho destes testes quando aplicados a indivíduos com quadros clínicos incertos ou atípicos.

É importante ressaltar que os testes rotineiramente disponíveis avaliam a presença de uma mutação específica, por exemplo, a expansão GAA do gene FXN para AFRD e a deleção homozigótica do éxon 7 do gene SMN1 para AME, e não proporcionam o seqüenciamento gênico completo. Assim, indivíduos com mutações pouco freqüentes podem apresentar resultados falso-negativos e o resultado da pesquisa da mutação mais comum não deve afastar o diagnóstico em indivíduos com quadros típicos que atendem aos critérios clínicos (McCabe, Ryan, Moore *et al.*, 2000). Além disso, o número de estudos que avaliaram a sensibilidade e a especificidade clínicas dos testes genéticos moleculares dirigidos a mutações específicas para as doenças neurodegenerativas aqui abordadas é reduzido, e com tamanho amostral modesto, o que em parte pode ser justificado pela raridade das doenças.

Outros testes diagnósticos devem ser aplicados antes dos testes moleculares, destacando-se a ENMG e a biópsia de nervo no caso da doença de CMT, e a ENMG e a biópsia de músculo na AME (Bird, 2006; Prior e Russman, 2006). Deste modo a ENMG, a biópsia de músculo e de nervo e os testes genéticos moleculares devem ser considerados como testes em série e não como testes excludentes. O abandono da ENMG e da biópsia de músculo na investigação diagnóstica de crianças com suspeita de AME nos países industrializados não é resultante de estudos comparativos destes testes e sim das dificuldades inerentes à realização de testes invasivos em crianças. Os testes moleculares por sua vez apresentam a vantagem do envio de amostras biológicas para centros de referência, e como outros testes laboratoriais, sua execução é

relativamente operador-independente (OECD, 2005). Nos países onde o teste genético molecular é amplamente difundido, a biópsia muscular e a ENMG são reservados para o diagnóstico de AME em crianças com fraqueza muscular simétrica de tronco e membros, nas quais a deleção homozigótica do éxon 7 do gene SMN1 está ausente (Zerres e Davies, 1999; Prior e Russman, 2006). Entretanto, no Brasil e em outros países em desenvolvimento, onde a difusão do teste molecular para AME é bastante restrita, a ENMG ainda permanece um importante método diagnóstico para crianças com doenças neuromusculares.

Outro componente do conceito de utilidade clínica é a existência de intervenções terapêuticas eficazes adotadas a partir dos resultados dos testes genéticos moleculares (Grosse e Khoury, 2006). Embora as doenças neurodegenerativas aqui abordadas não tenham tratamento específico, os testes genéticos moleculares têm a capacidade de estabelecer diagnóstico diferencial com neuropatias adquiridas ou mesmo hereditárias que possuem terapêutica específica, como a ataxia com deficiência de vitamina E similar à AFRD, e a síndrome de Guillain-Barré, amiloidose heredofamiliar neuropática e doença de Refsum similar à doença de CMT (Bidichandani, Delatycki, Ashizawa, 2006; Bird, 2006).

Cabe ressaltar que as evidências acima apresentadas se referem ao diagnóstico confirmatório de indivíduos sintomáticos. A aplicação dos testes em indivíduos assintomáticos ou em familiares de indivíduos sintomáticos, com vistas ao aconselhamento genético, requer a avaliação de implicações éticas, legais e sociais, que aqui não foram tratadas.

Nenhum dos testes moleculares acima é amplamente disponível no país, estando restritos a serviços universitários, que geralmente os oferecem a indivíduos incluídos em seus protocolos de pesquisa. Alguns poucos prestadores de serviço privados especializados localizados nas regiões Sul e Sudeste disponibilizam estes testes em um contexto clínico.

O diagnóstico, acompanhamento e manejo clínico das doenças aqui abordadas devem ser conduzidos em centros de referência para doenças neuromusculares, a fim de tornar possível o atendimento multidisciplinar especializado que estes indivíduos requerem. Somente em instituições com inegável capacitação e experiência poderão ser aplicados os critérios para o diagnóstico clínico que devem obrigatoriamente anteceder a indicação do teste genético molecular. Por outro lado, estes centros de referência são muito raros em nosso país. Assim a difusão do teste genético molecular sem o atendimento clínico especializado e multiprofissional, pode conduzir a graves distorções tanto na indicação quanto na interpretação dos resultados destes testes.

Ao mesmo tempo, não se pode conceber uma estratégia diagnóstica das doenças neurodegenerativas na qual os testes genéticos moleculares estejam dissociados de outras ferramentas diagnósticas, em especial da ENMG e das biópsias de músculo e de nervo. Assim, os serviços especializados em doenças neurodegenerativas que se proponham a inserir os testes moleculares nos protocolos de diagnóstico, deverão contar com exames eletrofisiológicos, anatomopatológicos e de neuroimagem, incluindo tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética, para afastar outros diagnósticos.

Outro aspecto crucial é o nível de competência dos profissionais da área de laboratório na execução dos testes e elaboração dos laudos. A equipe laboratorial deve estar capacitada na utilização das tecnologias, seja de detecção de mutações específicas ou de seqüenciamento gênico; conhecer as limitações dos testes selecionados; e entender o significado dos resultados positivos e negativos em indivíduos com quadros clínicos típicos e atípicos. A maioria dos testes oferecidos é desenvolvida pelos próprios laboratórios (técnicas “in house”) e poucos sistemas comerciais de diagnóstico (kits) estão disponíveis no mercado. Embora os processos de garantia da qualidade sejam fundamentais na emissão de laudos e na redução da variabilidade inerente à utilização de técnicas “in house”, a implementação de processos específicos para os laboratórios de genética molecular ainda é bastante incipiente em nosso país.



## Referências Bibliográficas

Albano, L. M.; Zatz, M.; Kim, C. A., *et al.* Friedreich's ataxia: clinical and molecular study of 25 Brazilian cases. Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo, v.56, n.5, Sep-Oct, p.143-8. 2001.

Araújo, A. P.; Ramos, V. G.; Cabello, P. H. Dificuldades diagnósticas na atrofia muscular espinhal. Arq Neuropsiquiatr, v.63, n.1, Mar, p.145-9. 2005.

Bidichandani, S. I.; Delatycki, M. B.; Ashizawa, T. Friedreich Ataxia. GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online). Seattle: University of Washington. 2006.

Disponível em:

<<http://www.genetests.org/servlet/access?id=8888891&key=XunpPnm4u2gdX&gry=INSERTGRY&fcn=y&fw=3TZi&fileame=/profiles/friedreich/details.html>>.

Acesso em: 11 mar. 08.

Bird, T. D. Charcot-Marie-Tooth Hereditary Neuropathy Overview. GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online). Seattle: University of Washington. 2007.

Disponível em:

<<http://www.genetests.org/servlet/access?id=8888891&key=XunpPnm4u2gdX&gry=INSERTGRY&fcn=y&fw=nPV7&fileame=/profiles/cmt/details.html>>.

Acesso em: 22 ago. 07.

\_\_\_\_\_. Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Type 1. GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online). Seattle: University of Washington. 2007a.

Disponível em:

<<http://www.genetests.org/servlet/access?id=8888891&key=XunpPnm4u2gdX&gry=INSERTGRY&fcn=y&fw=7Hlm&fileame=/profiles/cmt1/details.html>>.

Acesso em: 23 ago. 07.

\_\_\_\_\_. Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Type 2. GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online). Seattle: University of Washington. 2007b.

Disponível em:

<<http://www.genetests.org/servlet/access?id=8888891&key=XunpPnm4u2gdX&gry=INSERTGRY&fcn=y&fw=GJ8Q&fileame=/profiles/cmt2/details.html>>.

Acesso em: 23 ago. 07.

\_\_\_\_\_. Charcot-Marie-Tooth Neuropathy X Type 1. GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online). Seattle: University of Washington. 2007c.

Disponível em:

<<http://www.genetests.org/servlet/access?id=8888891&key=XunpPnm4u2gdX&gry=INSERTGRY&fcn=y&fw=luds&fileame=/profiles/cmtx/details.html>>.

Acesso em: 23 ago. 07.

Borém, A. e Vieira, M. L. C. Glossário de Biotecnologia. Viçosa, MG: Folha de Viçosa. 2005

Disponível em: <<http://www.cib.org.br/glossario.php>>.

Acesso em: 18 fev. 08

Brasil. Portaria SAS/MS Nº 968, de 11 de dezembro de 2002: Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. 2002.

Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/PORT2002/PT-968.htm>>.

Acesso em: 23 jun. 07.

\_\_\_\_\_. Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal: Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada: 128 p. 2004.

Disponível em: <[http://dtr2001.saude.gov.br/sas/dsra/MANUAL\\_2002\\_0456\\_Neo\\_Natal-06.JUN02.pdf](http://dtr2001.saude.gov.br/sas/dsra/MANUAL_2002_0456_Neo_Natal-06.JUN02.pdf)>.

Acesso em: 06 fev. 08.

\_\_\_\_\_. Resolução Normativa – RN nº 167, de 9 de janeiro de 2008: Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. 2008.

Disponível em: <[http://www.ans.gov.br/portal/site/legislacao/legislacao\\_integra.asp?id=1084&id\\_original=0](http://www.ans.gov.br/portal/site/legislacao/legislacao_integra.asp?id=1084&id_original=0)>; Anexos I e II:

<[http://www.ans.gov.br/portal/upload/legislacao/legislacao\\_regulamentacoes/legislacao\\_regulamentacoes\\_normativas/RN167\\_anexoII\\_20.03.08.pdf](http://www.ans.gov.br/portal/upload/legislacao/legislacao_regulamentacoes/legislacao_regulamentacoes_normativas/RN167_anexoII_20.03.08.pdf)>

Acesso em: 10 jan.08.

Burke, W.; Atkins, D.; Gwinn, M., *et al.* Genetic test evaluation: information needs of clinicians, policy makers, and the public. Am J Epidemiol, v.156, n.4, Aug 15, p.311-8. 2002.

C.E.G.H. O que é o Centro de Estudos do Genoma Humano. Centro de Estudos do Genoma Humano - Universidade de São Paulo. São Paulo. 2007.

Disponível em: <<http://genoma.ib.usp.br/centro/oquee.php>>.

Acesso em: 13 ago. 07.

Calderón, S. C. e de la Blanca, E. B. P. Marco para la evaluación de las pruebas genéticas en el Sistema Sanitario Público de Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Sevilla. 2005. (Informe 2).

Disponível em: <[http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA/pdf/Marco\\_pruebas\\_geneticas\\_def.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA/pdf/Marco_pruebas_geneticas_def.pdf)>.

Acesso em: 17 jul. 07.

Calia, L. C. Doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 1: avaliação de 43 pacientes. Tese (Doutorado em Neurologia e Neurocirurgia) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2002. 153 p.

Eurordis. Rare Diseases understanding this Public Health Priority. European Organisation for Rare Diseases. Paris: Nov, p.14. 2005.

Disponível em: <[http://www.eurordis.org/IMG/pdf/princeps\\_document-EN.pdf](http://www.eurordis.org/IMG/pdf/princeps_document-EN.pdf)>.

Acesso em: 02 set. 07.

Fleury. Exames Diferenciados - Genética Molecular. Fleury - Medicina Diagnóstica. Folder de propaganda. São Paulo. 2007.

Freitas, M. R.; Nascimento, O. J.; Chimelli, L., *et al.* Doença de Charcot-Marie-Tooth: estudo da biópsia do nervo sural em 41 pacientes. Arq Neuropsiquiatr, v.53, n.3-B, Sep, p.560-9. 1995.

Freitas, M. R.; Nascimento, O. J.; Freitas, G. R. Doença de Charcot-Marie-Tooth. Rev Bras Neurol, v.31, n.1, Jan-Fev, p.11-21. 1995a.

\_\_\_\_\_. Doença de Charcot-Marie-Tooth: estudo clínico em 45 pacientes. Arq Neuropsiquiatr, v.53, n.3-B, Sep, p.545-51. 1995b.

Freitas, M. R.; Nascimento, O. J.; Nevares, M. T., *et al.* Doença de Charcot-Marie-Tooth: estudos eletromiográficos em 45 pacientes. Arq Neuropsiquiatr, v.53, n.3-B, Sep, p.552-9. 1995.

GeneTests. Medical Genetics Information Resource (database online): University of Washington, Seattle 2008.

Disponível em: <<http://www.genetests.org/>>.

Acesso em: 11 mar. 08.

Genetika. Exames oferecidos. Curitiba: Genetika - Centro de Aconselhamento e Laboratório de Genética. 2007.

Disponível em: <[http://www.genetika.com.br/exames\\_oferecidos.asp](http://www.genetika.com.br/exames_oferecidos.asp)>.

Acesso em: 08 fev. 08.

Geoffroy, G.; Barbeau, A.; Breton, G., *et al.* Clinical description and roentgenologic evaluation of patients with Friedreich's ataxia. Can J Neurol Sci, v.3, n.4, Nov, p.279-86. 1976.

Grosse, S. D. e Khoury, M. J. What is the clinical utility of genetic testing? Genet Med, v.8, n.7, Jul, p.448-50. 2006.

H. Pardini. Relação de exames. Belo Horizonte: Instituto H. Pardini. 2007.

Disponível em: <<http://www.labhpardini.com.br/scripts/mgwms32.dll?MGWLPN=HPHOSTBS&App=RELEXAME>>.

Acesso em: 08 fev. 08.

Harding, A. E. Friedreich's ataxia: a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. Brain, v.104, n.3, Sep, p.589-620. 1981.

Jaeschke, R.; Guyatt, G. H.; Sackett, D. L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for

my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA, v.271, n.9, Mar 2, p.703-7. 1994.

Klein, C. J. e Dyck, P. J. Genetic testing in inherited peripheral neuropathies. J Peripher Nerv Syst, v.10, n.1, Mar, p.77-84. 2005.

Lai, A. H.; Tan, E. S.; Law, H. Y., *et al.* SMN1 deletions among singaporean patients with spinal muscular atrophy. Ann Acad Med Singapore, v.34, n.1, Jan, p.73-7. 2005.

Lima, S. P. G. Estudo mutacional dos genes: Cx32, PMP22 e P0 em uma população brasileira com a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 1. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto (SP), 2004. Currículo do Sistema de Currículos Lattes.

Disponível em: <<http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.jsp?id=K4742993Z3>>.  
Acesso em: 08 fev. 08.

Lynch, D. R.; Farmer, J. M.; Balcer, L. J., *et al.* Friedreich ataxia: effects of genetic understanding on clinical evaluation and therapy. Arch Neurol, v.59, n.5, May, p.743-7. 2002.

Mailman, M. D.; Heinz, J. W.; Papp, A. C., *et al.* Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2. Genet Med, v.4, n.1, Jan-Feb, p.20-6. 2002.

McCabe, D. J.; Ryan, F.; Moore, D. P., *et al.* Typical Friedreich's ataxia without GAA expansions and GAA expansion without typical Friedreich's ataxia. J Neurol, v.247, n.5, May, p.346-55. 2000.

Mishra, V. N.; Kalita, J.; Kesari, A., *et al.* A clinical and genetic study of spinal muscular atrophy. Electromyogr Clin Neurophysiol, v.44, n.5, Jul-Aug, p.307-12. 2004.

Molina Martín, L. A.; Avila Oliva, M.; Molina Martín, J. C., *et al.* Actualidad genética y clínica en las polineuropatías sensorimotoras hereditarias. Rev Habanera Cienc Méd, v.4, n.5, Nov-Dic. 2005.

OECD. Quality Assurance and Proficiency Testing for Molecular Genetic Testing: Summary Results of a Survey of 18 OECD Member Countries. OECD - Organisation for Economic Co-Operation and Development. Paris. 2005.

Disponível em: <<http://www.oecd.org/dataoecd/25/12/34779945.pdf>>.  
Acesso em: 17 jul. 07..

OMIM. Charcot-Marie-Tooth Disease, Demyelinating, Type 1B; CMT1B. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. Baltimore (MD) and Bethesda (MD): June 21. 2005. (MIM Number: 118200).

Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?cmd=entry&id=118200>>.  
Acesso em: 22 ago. 07.

\_\_\_\_\_. Friedreich Ataxia 2. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. Baltimore (MD) and Bethesda (MD): November 28. 2006a. (MIM Number: 601992).

Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?cmd=entry&id=601992>>.  
Acesso em: 06 abr. 08.

\_\_\_\_\_. Spinal Muscular Atrophy, Type I; SMA1. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. Baltimore (MD) and Bethesda (MD): February 01. 2006b. (MIM Number: 253300).

Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?cmd=entry&id=253300>>.  
Acesso em: 07 ago. 07.

\_\_\_\_\_. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD). 2008.

Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>>.  
Acesso em: 06 abr. 08.

- Pareyson, D. Guidelines for the diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies. Ad hoc Working Group of the Peripheral Nervous System Study Group, Italian Neurological Society. Ital J Neurol Sci, v.20, n.4, Aug, p.207-16. 1999.
- \_\_\_\_\_. Differential diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies. Neurol Sci, v.25, n.2, Jun, p.72-82. 2004.
- Pareyson, D.; Scafoli, V.; Laura, M. Clinical and electrophysiological aspects of Charcot-Marie-Tooth disease. Neuromolecular Med, v.8, n.1-2, p.3-22. 2006.
- Prior, T. W. e Russman, B. S. Spinal Muscular Atrophy. GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online). Seattle: University of Washington. 2006.  
Disponível em:  
<<http://www.genetests.org/servlet/access?id=8888891&key=tSGJvslC2P0xO&gry=INSERTGRY&fcn=y&fw=pBl&filame=/profiles/sma/details.html>>.  
Acesso em: 07 ago. 07.
- Ribai, P.; Pousset, F.; Tanguy, M. L., *et al.* Neurological, cardiological, and oculomotor progression in 104 patients with Friedreich ataxia during long-term follow-up. Arch Neurol, v.64, n.4, Apr, p.558-64. 2007.
- Rogowski, W. Genetic screening by DNA technology: a systematic review of health economic evidence. Int J Technol Assess Health Care, v.22, n.3, Summer, p.327-37. 2006.
- Rosa, A. P. F.; Silva, M. S.; Laurito, T. L., *et al.* Análise molecular em pacientes com ataxia de Friedreich. X Congresso Interno de Iniciação Científica da Unicamp. Campinas (SP) 2002.  
Disponível em: <<http://www.prp.unicamp.br/pibic/congressos/xcongresso/pdfN/426.pdf>>.  
Acesso em: 06 ago. 07.
- Russell, J. W.; Afifi, A. K.; Ross, M. A. Predictive value of electromyography in diagnosis and prognosis of the hypotonic infant. J Child Neurol, v.7, n.4, Oct, p.387-91. 1992.
- Saifi, G. M.; Szigeti, K.; Snipes, G. J., *et al.* Molecular mechanisms, diagnosis, and rational approaches to management of and therapy for Charcot-Marie-Tooth disease and related peripheral neuropathies. J Investig Med, v.51, n.5, Sep, p.261-83. 2003.
- Schwartz, I. V.; Jardim, L. B.; Puga, A. C., *et al.* Clinical and molecular studies in five Brazilian cases of Friedreich ataxia. Arq Neuropsiquiatr, v.57, n.1, Mar, p.1-5. 1999.
- Stolk, P.; Willemsen, M. J.; Leufkens, H. G. Rare essentials: drugs for rare diseases as essential medicines. Bull World Health Organ, v.84, n.9, Sep, p.745-51. 2006.
- Szigeti, K.; Nelis, E.; Lupski, J. R. Molecular diagnostics of Charcot-Marie-Tooth disease and related peripheral neuropathies. Neuromolecular Med, v.8, n.1-2, p.243-54. 2006.
- Teive, H. A. G. Ataxias espinocerebelares. Rev Neurociências, v.5, n.2, p.07-15. 1997.
- Vida Spécialité. Exames realizados. Módulo 4 - Investigação de Doenças Genéticas. 4.4 - Biologia Molecular 2007.  
Disponível em: <[http://www.vidaspecialite.com.br/exames\\_t.php](http://www.vidaspecialite.com.br/exames_t.php)>.  
Acesso em: 11 set. 07.
- Werneck, L. C. Análise do Gene PMP22 em Pacientes com Doença de Charcot-Marie-Tooth: Universidade Federal do Paraná. 2004. Currículo do Sistema de Currículos Lattes.  
Disponível em: <<http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.jsp?id=K4780430Z0>>.  
Acesso em: 23 ago. 07.
- Wirth, B. An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (SMN1) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA). Hum Mutat, v.15, n.3, p.228-37. 2000.
- Zerres, K. e Davies, K. E. 59th ENMC International Workshop: Spinal Muscular Atrophies: recent progress and revised diagnostic criteria 17-19 April 1998, Soestduinen, The Netherlands. Neuromuscul Disord, v.9, n.4, Jun, p.272-8. 1999.