

ou a infusão salina epidural.⁷

Mesmo com tratamento adequado estima-se que aproximadamente 10% dos doentes vão ter recorrências da síndrome.

Com este caso, destaca-se a importância de considerar a hipotensão de LCR na lista de diagnósticos diferenciais de cefaleia postural ou persistente. ■

Bibliografia

1. Sun C, Lay C. Headache attributed to spontaneous intracranial hypotension: Pathophysiology, clinical features, and diagnosis. UpToDate. Last updated Mar 2014
2. Schievink W. Spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks and intracranial hypotension. JAMA 2006; 295: 2286-96
3. Brna P, Dooley J. Headaches in the pediatric population. Semin Pediatr Neurol 2006; 13:222-30
4. Mokri B, Piepgras D, Miller O. Syndrome of orthostatic head aches and diffuse pachymeningeal gadolinium enhancement. Mayo Clin Proc 1997; 72:400-413
5. Mokri B. Headache caused by decreased intracranial pressure: diagnosis and management. Curr Op Neurol 2003; 16: 319-26.
6. Park ES, Kim E. Spontaneous intracranial hypotension: clinical presentation, imaging features and treatment. J Korean Neurosurg Soc 2009;45(1):1-4.
7. Cho KI, Moon HS, Jeon HJ, et al. Spontaneous intracranial hypotension: efficacy of radiologic targeting vs blind blood path. Neurology 2011;76(13):1139-44.

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

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

CASO CLÍNICO

Síndrome HANAC (Hereditary Angiopathy, Nephropathy, Aneurysms, and muscle Cramps) incompleto e 1ª mutação descrita do gene COL4A1 em Portugal (G236T)

Incomplete HANAC (Hereditary Angiopathy, Nephropathy, Aneurysms, and muscle Cramps) syndrome and the first COL4A1 gene mutation in Portugal (G236T)

André Caetano¹, Raquel Barbosa¹, João Costa², Miguel Viana-Baptista^{1,3}

1-Serviço de Neurologia, 2-Serviço de Oftalmologia, Hospital Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa; 3-CEDOC – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa.

Resumo

Introdução: Os fenótipos relacionados com as mutações do gene COL4A1, originalmente descritos no contexto de porencefalia autossómica dominante, foram recentemente alargados, englobando também doença de pequenos vasos cerebral com hemorragias; doença cerebral de pequenos vasos com anomalia de Axenfeld-Rieger; e o síndrome HANAC (*Hereditary angiopathy with nephropathy, aneurysms and muscle cramps*). Dado só existirem 65 indivíduos descritos na literatura (17 famílias) não existem dados relativos à prevalência destas mutações na população, contudo, até hoje nenhum doente foi descrito em Portugal com uma mutação do gene COL4A1.

Caso Clínico: Homem de 46 anos, natural do Uganda e de ascendência goesa, sem antecedentes pessoais relevantes excepto queixas de câibras musculares e estrabismo convergente congénito (pós-infecção viral em criança), admitido com hemiparésia esquerda e disartria agudas. Da história familiar, um irmão falecido na infância com quadro de hemiparésia não esclarecido; e o pai, uma irmã e um sobrinho com queixas de câibras musculares. Do exame geral, de referir apenas alopecia frontal. O exame neurológico revelava hemiparésia esquerda e disartria. O estudo imagiológico, com TC, RM encefálica e angiografia de subtracção digital, revelou extensa leucoencefalopatia microangiopática e múltiplas lesões hemorrágicas profundas, em topografia bihemisférica, sem dilatações aneurismáticas ou outras malformações vasculares. Apurou-se ainda nefropatia ligeira, hematúria microscópica e quistos renais bilaterais; retinopatia bilateral com tortuosidade dos vasos retinianos. A biópsia de pele não mostrou alterações. A sequenciação completa do gene COL4A1 mostrou uma mutação em heterozigotia, previamente não descrita na literatura, no exão 4 (c.236G>T; p.Gly79Val).

Conclusões: Tendo presente a variedade fenotípica possível, as mutações do gene COL4A1 devem ser consideradas em doentes jovens com leucoencefalopatia de causa não esclarecida. A confirmar-se a patogenicidade da alteração detectada esta parece ser a primeira descrição de um doente com uma mutação do gene COL4A1 em Portugal, apresentando um fenótipo incompleto do síndrome HANAC (pela ausência de aneurismas intracranianos).

Summary

Background: The various phenotypes associated with COL4A1 gene mutations, originally associated with autosomal dominant porencephaly, have recently been expanded, accommodating presentations such as cerebral small vessel disease with intracranial hemorrhages; cerebral small vessel disease and Axenfeld-Rieger anomaly; and the HANAC (Hereditary Angiopathy with nephropathy, aneurysms and muscle cramps) syndrome. Because as few as 65 individuals (17 families) with disease have been reported worldwide so far, there is no information regarding the prevalence of these mutations, however, as far as we know, this seems to be the first report of a COL4A1 mutation in Portugal.

Clinical picture: We report the case of a 46 year old male, born in Uganda of indian ascendancy, with previous history of frequent muscle cramps and a post-viral (as a child) convergent strabismus, admitted with sudden left body hemiparesis and dysarthria. His family history disclosed one deceased brother in infancy in Uganda, with a diagnosis of "cerebral palsy"; frequent muscle cramps reported by the father (deceased), one sister and one nephew. His neurological examination showed left hemiparesis and dysarthria. His head CT scan and MRI revealed multiple small hemorrhagic lesions, present on both hemispheres, as well as diffuse leukoencephalopathy; an intracranial digital subtraction angiography showed no vascular malformations or aneurysms. He had slight renal function impairment, microscopic hematuria and bilateral cortical renal cysts; and bilateral retinal tortuosity. A skin biopsy revealed no basal membrane abnormalities. COL4A1 gene sequencing revealed a previously unreported heterozygous mutation at exon 4 (c.236G>T; p.Gly79Val), a replacement of a glycine residue by a valine residue.

Conclusions: Regarding the phenotypical variety associated with COL4A1 mutations, this should be kept in mind when faced with young stroke patients with small cerebral vessel disease of unknown origin. If the pathogenicity of this mutation is confirmed it appears to be the first COL4A1 mutation reported in Portugal, with an incomplete HANAC syndrome phenotype.

Informações:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 15, Número 1, Maio de 2015.
Versão eletrónica em www.spneurologia.com
© 2015 Sociedade Portuguesa de Neurologia. Todos os direitos reservados.

Palavras-chave:

col4a1
Retinopatia
Síndrome HANAC
Leucoencefalopatia
Câibras
Hemorragia intracerebral

Key-words:

col4a1
Retinopathy
HANAC syndrome
Leukoencephalopathy
Cramps
Intracerebral hemorrhage

Correspondência com o autor:

André Caetano
Serviço de Neurologia
Hospital Egas Moniz
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental
Rua da Junqueira nº126
1349-019 Lisboa
andre.p.caetano@gmail.com

Agradecimentos:

Os autores agradecem as contribuições feitas pelos colegas Dr. Gabriel Branco, Dr. Pedro Soares e Dr.ª Vera Silva (Serviço de Neurorradiologia do Hospital Egas Moniz); Dr.ª Isabel Viana (Serviço de Dermatologia do Hospital Egas Moniz); Dr. André Weigert (Serviço de Nefrologia do Hospital de Santa Cruz); Prof. Doutor António de Matos (Laboratório de Microscopia Electrónica do Hospital Curry Cabral).

Introdução

Os colagénios tipo IV são um componente essencial das membranas basais do nosso organismo. A sua formação depende de heterotrímeros formados pela combinação de três cadeias α , cada uma codificada por um gene específico (COL4A1 até COL4A6)¹. De acordo com o tipo de heterotrímero formado, este terá uma expressão variada ao nível dos diversos órgãos, sendo que os produtos dos genes COL4A3 a COL4A6 têm uma expressão mais restrita a nível tecidual, sob a forma de heterotrímeros $\alpha 3.\alpha 4.\alpha 5$ (substituído a cadeia $\alpha 1.\alpha 1.\alpha 2$ durante a embriogénese da membrana basal glomerular renal) e $\alpha 5.\alpha 5.\alpha 6$ (um dos componentes da membrana basal tubular e da cápsula de Bowman). Já os produtos dos genes COL4A1 e COL4A2 (ambos codificados no cromossoma 13) estão presentes em quase todas as membranas basais¹, o que se reflecte nas manifestações sistémicas associadas às suas mutações (alterações oculares, renais, musculares, cerebrais, entre outras).

Originalmente as mutações do gene COL4A1 foram descritas em famílias com porencefalia familiar autossómica dominante tipo 1^{2,3}, mas mais recentemente foram também apontadas como causa monogénica de doença cerebrovascular, predominantemente de pequenos vasos⁴⁻⁶, estabelecendo-se novos fenótipos (que se assume fazerem parte de um contínuo comum), a maioria com atingimento dos pequenos vasos cerebrais. Estes fenótipos "cervocerebrais" incluem não só leucoencefalopatia microangiopática mas também enfartes lacunares, microhemorragias, macrohemorragias e espaços perivasculares alargados, por vezes sem qualquer evidência de cavidades porencefálicas⁷⁻⁹. Um dos fenótipos por exemplo, descrito em 3 famílias, caracteriza-se por alterações cerebrais (doença de pequenos vasos) e oculares concomitantes (tortuosidade arteriolar retiniana, cataratas e disgenésia do segmento anterior do olho ou anomalia de Axenfeld-Rieger)¹⁰.

Foi em 2007 que *Plaisier et al* descreveram as características muito particulares de 3 famílias com mutações distintas do gene COL4A1, mas cujas manifestações eram relativamente consistentes inter e intra-familiares, fenómeno esse que foi denominado de síndrome HANAC (*Hereditary angiopathy with nephropathy, aneurysms and muscle cramps*)¹¹. Esses indivíduos apresentavam doença cerebrovascular de pequenos vasos, sob a forma de leucoencefalopatia, aneurismas intracranianos, nefropatia com quistos renais, tortuosidade retiniana e queixas de câibras musculares. Mais tarde, em 2011, foram descritas mais 3 famílias com este fenómeno, também por *Plaisier* e colaboradores¹². Na totalidade, as 6 mutações responsáveis por este síndrome descritas até hoje têm a particularidade de se encontrarem agrupadas nos exões 24 e 25 do gene COL4A1 e afectarem resíduos de glicina localizados numa região pequena de 30 aminoácidos da proteína (fragmento CB3[IV])¹². Os autores propõem que a concentração destas mutações (associadas ao síndrome HANAC) no domínio CB3[IV], um local de ligação a integrinas, esteja associada ao seu efeito patogénico ao provocar a ruptura da interacção heterotrímero $\alpha 1.\alpha 1.\alpha 2$ -célula¹². Apesar de tudo, o pequeno número de mutações patogénicas des-

critas não permite uma avaliação clara da relação genótipo-fenótipo neste síndrome específico e, no panorama geral das mutações do gene COL4A1 também não é possível estabelecer a prevalência uma vez que no total apenas foram descritos 65 indivíduos afectados (de 17 famílias), num total de 35 mutações diferentes, nenhuma das quais descrita ainda em Portugal¹.

Caso Clínico

Apresentamos o caso clínico de um homem de 46 anos, natural do Uganda mas de ascendência goesa, com pais não-consanguíneos, actualmente desempregado. De antecedentes patológicos apenas a referir um estrabismo congénito convergente do olho esquerdo operado (pós infecção viral em criança) e câibras muito frequentes. Não estava medicado nem havia história de traumatismos cranianos ou de outra natureza recentes.

Foi observado no Serviço de Urgência por um quadro de instalação súbita cerca de quatro dias antes de diminuição da força muscular no hemicorpo esquerdo, de predomínio braquial, bem como dificuldade para a marcha e alteração da articulação verbal. À observação, do exame destacava-se pressão arterial normal (123/67mmHg), com frequência cardíaca de 60bpm, alopecia frontal, alterações cutâneas na forma de máculas hiperpigmentadas na fossa ilíaca e flanco direitos e hipertrofia gemelar bilateral. Ao exame neurológico, não apresentava alterações grosseiras das funções cognitivas, e tinha disartria ligeira, hemiparésia esquerda flácida, de predomínio braquial (força grau 1 no membro superior e grau 4+ no membro inferior), com parésia facial central esquerda, e reflexos cutâneo-plantares indiferentes bilateralmente, pontuando 8 na escala NIHSS. Foi possível apurar a realização de exercício físico de baixa intensidade vários dias antes, mas sem traumatismos associados. O doente queixava-se ainda de episódios muito frequentes (quase diários) de câibras musculares, dolorosas, ao nível dos gêmeos bilateralmente. Do estudo imagiológico realizado, a Tomografia Computorizada (TC) mostrou múltiplas lesões hemorrágicas pequenas, redondas, profundas, em topografia bihemisférica, sem efeito de massa visível. Concomitantemente foi possível identificar leucoencefalopatia microangiopática muito exuberante (Figura 1). A Ressonância Magnética (RM) CE confirmou a existência de leucoencefalopatia microangiopática muito exuberante, sem atingimento dos pólos temporais, configurando um grau III na escala de Fazekas (Figura 2: A-F), bem como múltiplos hematomas lobares (Figura 2: G-M). Do ponto de vista analítico, destacava-se uma discreta elevação da fosfocreatina cinase (385 U/L) e da creatinina sérica (1.45 mg/dL), com uma taxa de filtração glomerular de 57mL/min, bem como hematúria microscópica. Perante a hipótese de patologia primariamente vascular, foi feita retinografia que mostrou tortuosidade retiniana bilateral marcada, sem outros achados patológicos (Figura 3).

O estudo de vasos intracranianos e cervicais por angiografia de subtracção digital não evidenciou dilatações vasculares ou malformações aneurismáticas arteriais (Figura 4).

Foi também efectuado estudo imagiológico renal,

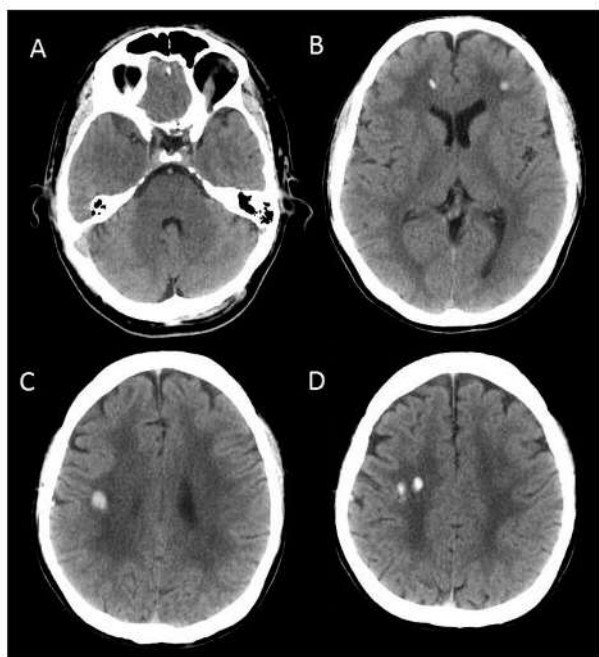
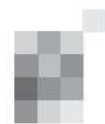


Figura 1. TC-CE, cortes axiais (A-D) com lesões hemorrágicas múltiplas e leucoencefalopatia microangiopática.

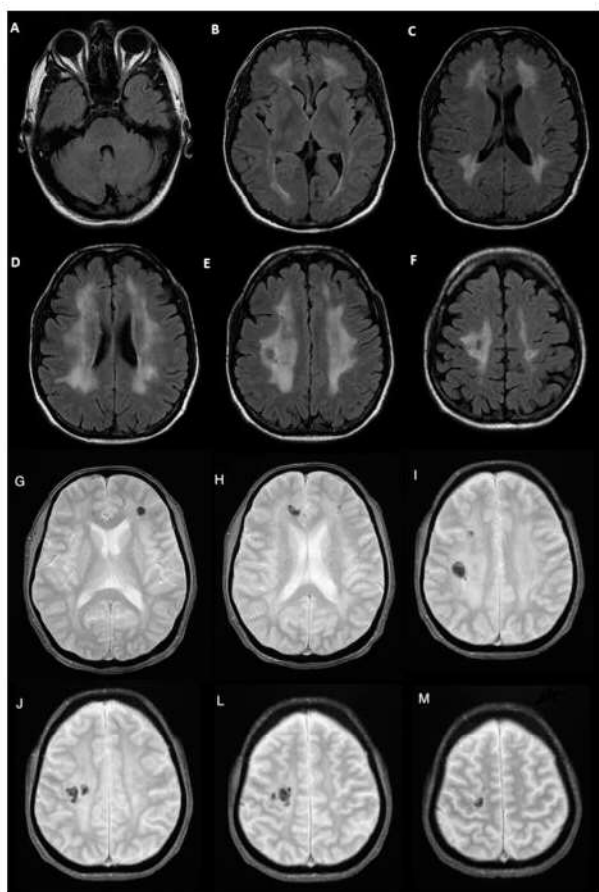


Figura 2. RM-CE, cortes axiais em ponderação T2 FLAIR (A-F) com evidência de leucoencefalopatia microangiopática exuberante (Fazekas 3); cortes axiais em ponderação T2* (G-M) com evidência de múltiplos focos hemorrágicos.

sendo identificados por Ecografia e TC abdominal quistos renais corticais bilaterais, o maior com 3,4 cm de diâmetro no rim direito (Figura 5 A-D).

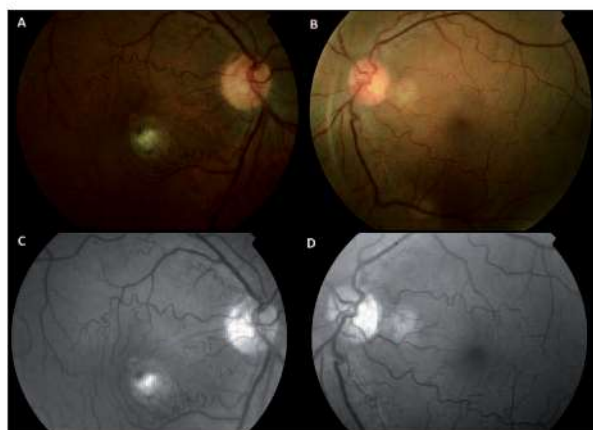


Figura 3. Retinografia com tortuosidade retiniana bilateral (A,C: olho direito; B, D: olho esquerdo).

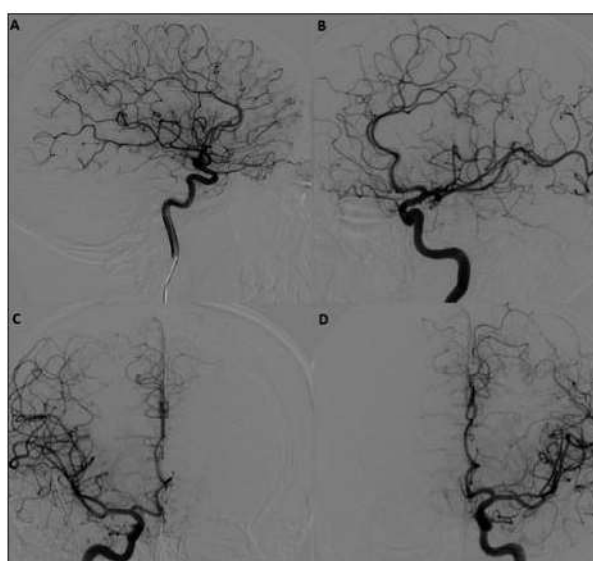


Figura 4. Angiografia digital intracraniana sem evidência de dilatações aneurismáticas (A, C: território carotídeo direito; B, D: território carotídeo esquerdo).



Figura 5. Ecografia renal (A) e TC abdominal, cortes coronal (B) e axiais (C, D) com evidência de quistos renais bilaterais. O maior quisto mede 3.97cm e situa-se no rim direito.

Foi ainda feita biópsia de pele que também foi negativa para alterações ou ruptura das membranas basais (Figura 6), incluindo membrana elástica.

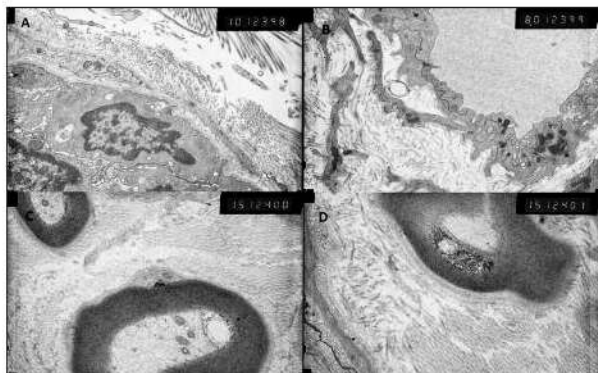


Figura 6. Biópsia de pele, imagem de microscopia electrónica (A-D), sem evidência de disrupção das membranas basais.

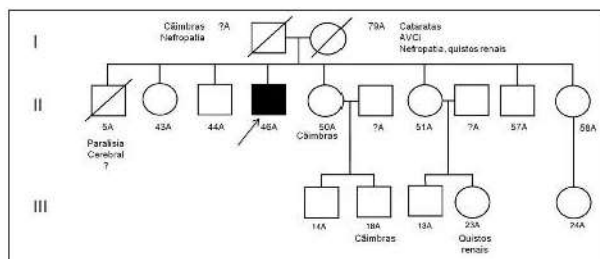


Figura 7. Genograma/história familiar (doente - II.4). AVCi significa Acidente Vascular Cerebral isquémico.

O estudo cardíaco por ecocardiografia transtorácica não revelou qualquer alteração estrutural relevante. Do estudo muscular feito com estudos de condução nervosa e electromiograma de agulha foi encontrado um traçado do tipo miopático ao nível dos músculos quadrícep e deltoíde direitos. Não foi feita biópsia muscular para prosseguimento do estudo.

Quanto à história familiar do doente (Figura 7), apenas foi possível apurar que o pai (já falecido), uma irmã e um sobrinho tinham também queixas de câibras musculares gemelares muito frequentes; uma sobrinha com quistos renais; um irmão falecido aos 5 anos de idade no Uganda, do qual apenas sabemos que terá sido diagnosticado com "paralisia cerebral" e do qual não obtivemos outra informação clínica. De momento desconhecemos a relevância destes dados, referidos nos familiares, para a caracterização do fenótipo do doente em causa, uma vez que o estudo familiar ainda se encontra em curso.

Assim, e dada a existência concomitante de doença cerebrovascular de pequenos vasos em doente jovem, com

predomínio de lesões hemorrágicas, retinopatia, nefropatia ligeira com quistos renais bilaterais e queixas de câibras muito frequentes (e com história familiar), optámos por analisar o gene COL4A1. Após a sequenciação do mesmo, foi detectada a mutação c.236G>T (p.Gly79Val) em heterozigotia no exão 4, mutação previamente não descrita na literatura, resultando na substituição de um resíduo de glicina por valina na posição 79. Do ponto de vista terapêutico reforçou-se o controlo dos factores de risco vascular, nomeadamente no que diz respeito a controlo tensional, e por outro lado recomendou-se evitar a utilização de terapêutica antitrombótica dado o risco (provavelmente) aumentado de hemorragias parenquimatosas.

Discussão

Este caso clínico pretende não só mostrar uma mutação do gene COL4A1 ainda não descrita na literatura, e que parece ser a primeira descrita em Portugal, mas também chamar a atenção para as mutações do gene COL4A1 como causa de doença cerebrovascular de pequenos vasos em doentes jovens. Tipicamente, e ao contrário dos restantes síndromes geneticamente determinados com doença de pequenos vasos como manifestação importante, como a Arteriopatia Cerebral com Enfartes Isquémicos e Leucoencefalopatia Autossómica Dominante e Recessiva (CADASIL e CARASIL respectivamente), ou Vasculopatia Retiniana com Leucodistrofia Cerebral (RVCL), os doentes com mutações do gene COL4A1 têm maior tendência para apresentar lesões parenquimatosas hemorrágicas⁴ ao invés de isquémicas.

O facto de não ter sido encontrada nenhuma alteração clara das membranas basais na biópsia de pele não exclui o diagnóstico, no entanto, permanece a dúvida quanto à sua patogénica, uma vez que ainda não foi possível estudar o resto da família e não foi realizada biópsia renal para avaliação da membrana basal tubular e dos capilares intersticiais. Contudo, a confirmar-se, poderá representar uma variante fenotípica do síndrome HANAC (por não apresentar aneurismas intracranianos) associada a uma nova mutação localizada no exão 4, portanto longe do agrupamento de mutações nos exões 24 e 25 já descritas na literatura e que se pensa terem uma relação íntima entre local da mutação e efeito patogénico¹². Alargaríamos assim o espectro genotípico do S. HANAC, contribuindo eventualmente para uma melhor compreensão da fisiopatologia destas mutações. ■

Bibliografia

1. Kuo DS, Labelle-Dumais C, Gould DB. COL4A1 and COL4A2 mutations and disease: insights into pathogenic mechanisms and potential therapeutic targets. *Hum Mol Genet* 2012;21:R97-R110.
2. Gould DB, Phalan FC, Breedveld GJ, et al. Mutations in Col4a1 cause perinatal cerebral hemorrhage and porencephaly. *Science* 2005;308(5725):1167-71.
3. Breedveld G, de Coo IF, Lequin MH, et al. Novel mutations in three families confirm a major role of COL4A1 in hereditary porencephaly. *J Med Genet* 2006;43(6):490-5.
4. Falcone G, Malik R, Dichgans M, Rosand J. Current concepts and clinical applications of stroke genetics. *Lancet Neurol* 2014;13:405-18.
5. Federico A, Di Donato I, Bianchi S, et al. Hereditary cerebral small vessel diseases: A review. *J Neurol Sci* 2012;322:25-30.
6. Gould DB, Phalan F, van Mil S, et al. Role of COL4A1 in Small-Vessel Disease and Hemorrhagic Stroke. *N Engl J Med* 2006;354:1489-96.
7. Lanfranconi S, Markus H. COL4A1 Mutations as a Monogenic Cause of Cerebral Small Vessel Disease: A Systematic Review. *Stroke* 2010;41:e513-e518.
8. Vahedi K, Kubis N, Boukoubza M, et al. COL4A1 Mutation in a patient with sporadic, recurrent intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2007;38:1461-1464.
9. Corlobe A, Tournier-Lasserre E, Mine M. COL4A1 Mutation Revealed by an Isolated Brain hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2013;35:593-594.
10. Yoneda Y, Haginoya K, Kato M. Phenotypic Spectrum of COL4A1 Mutations: Porencephaly to Schizencephaly. *Ann Neurol* 2013;73:48-57.
11. Plaisier E, Gribouval O, Alamowitch S, et al. COL4A1 Mutations and Hereditary Angiopathy, Nephropathy, Aneurysms, and Muscle Cramps. *N Eng J Med* 2007;357:2687-95.
12. Plaisier E, Chen Z, Gekeler F, et al. Novel COL4A1 Mutations Associated with HANAC Syndrome: A Role for the Triple Helical CB3[IV] Domain. *Am J Med Genet Part A* 2010;152A:2550-2555.