

Quão comuns são as patologias relacionadas com o *CACNA1A*?

As patologias relacionadas com o *CACNA1A* são muito raras. Estima-se que cerca de 9 em cada 100,000 pessoas tenham uma variante patogénica no *CACNA1A*, mas certamente existem mais indivíduos com estas patologias do que os descritos na literatura médica. É também expectável que mais pessoas sejam diagnosticadas nos próximos anos.

Porque acontece?

Quando os bebés são concebidos, o material genético é copiado no ovócito e no espermatozóide que originam o novo ser. O mecanismo biológico dessa cópia não é perfeito e, ocasionalmente, ocorrem alterações aleatórias no código genético da criança que não estão presentes no ADN dos seus pais. Isto ocorre naturalmente e não é causado por quaisquer fatores de estilo de vida, dietéticos ou ambientais. Ninguém é culpado.

Na maioria das pessoas com patologias relacionadas com o *CACNA1A* diagnosticadas até à data, a alteração no gene *CACNA1A* ocorreu ao acaso na criança (ou seja, *de novo*) e não foi identificada nos seus pais. No entanto, alguns pais são portadores da variante patogénica no gene *CACNA1A* em todas ou apenas algumas das suas células (situação designada por mosaïcismo), o que significa que a variante pode ser transmitida aos seus filhos.

Pode acontecer novamente?

O risco de ter outro descendente afetado por uma doença genética rara depende do código genético dos pais. Se a alteração no gene *CACNA1A* tiver ocorrido *de novo*, ou seja, nenhum dos pais for portador da mesma, a probabilidade de terem outro filho com essa variante genética é baixa (inferior a 1%). Se um dos pais for portador da alteração (mas não um mosaico), a probabilidade de ter mais filhos com a alteração genética é de 50% em cada gravidez. Também é possível terem mais filhos com uma patologia relacionada com o *CACNA1A* se um dos pais for mosaico para a alteração genética. Um geneticista clínico pode fornecer aconselhamento genético específico para a sua família.

As patologias relacionadas com o *CACNA1A* podem ser curadas?

Atualmente, as patologias relacionadas com o *CACNA1A* não têm cura. No entanto, o conhecimento do diagnóstico permite que uma vigilância e um tratamento adequados possam ser iniciados.

A Fundação CACNA1A criou um registo de doentes para coletar informações que ajudarão a conectar famílias, identificar necessidades de investigação, desenvolver recomendações de seguimento e informar sobre o desenvolvimento de fármacos.

Recomendações de manejo

As crianças com patologias relacionadas com o *CACNA1A* devem ser seguidas por uma equipa multidisciplinar que inclua os seguintes especialistas:

Geneticista, Neurologista, Pediatra do Desenvolvimento, Oftalmologista, Fisioterapeuta, Terapeuta Ocupacional e Terapeuta da Fala.

As necessidades de cuidados especializados podem variar à medida que as crianças progredem para a idade adulta.

Plataformas de suporte



Rare Chromosome Disorder Support Group,
The Stables, Station Road West,
Oxted, Surrey. RH8 9EE. UK.
Tel +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org
www.rarechromo.org

Páginas da internet, grupos de Facebook e outros links:

Página da internet: www.cacna1a.org

A Fundação CACNA1A é uma organização sem fins lucrativos criada por pais [501(c)(3)], com sede nos Estados Unidos e dedicada a consciencializar e encontrar uma cura para as patologias relacionadas com o *CACNA1A*.



Grupos de Facebook:

<https://www.facebook.com/cacna1a/>

<https://www.facebook.com/groups/cacna1a>

Junte-se à UniqUe para contactar famílias, informações e apoio.

A UniqUe é uma instituição de caridade sem financiamento governamental, existindo inteiramente à custa de donativos e subsídios. Se puder, faça um donativo através do nosso site www.rarechromo.org/donate. Por favor, ajude-nos a ajudá-lo!

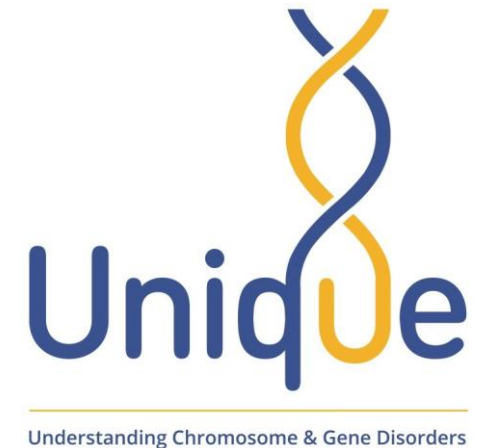
Este guia informativo não substitui o aconselhamento médico individual. As famílias devem consultar um médico qualificado em todas as questões relacionadas com o diagnóstico genético, manejo e saúde. As informações sobre alterações genéticas são um campo em rápida expansão e, embora acreditemos que as informações contidas neste guia sejam as melhores disponíveis no momento da sua publicação, alguns factos podem mudar posteriormente. A UniqUe faz o seu melhor para se manter a par das alterações nas informações e para rever os guias já publicados conforme necessário. Este guia foi compilado pela UniqUe (AP) e revisto pela Fundação CACNA1A e pela Dra. Elsa Rossignol, M.D., M.Sc., F.R.C.P., Professora Associada, Departments of Neurosciences and Pediatrics, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada. Este guia foi traduzido pelo Dr. André Travessa, M.D., M.Sc., e revisto pela Dra. Márcia Rodrigues, Geneticistas Clínicos, Serviço de Genética Médica, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Lisboa, Portugal.

Version 1 (AP)

Copyright © UniqUe 2020

Grupo de apoio a doenças cromossómicas raras
Registado na Inglaterra e País de Gales

Número de caridade 1110661
Número da companhia 5460413



Patologias relacionadas com o *CACNA1A*



rarechromo.org

O que são as patologias relacionadas com o *CACNA1A*?

As patologias relacionadas com o *CACNA1A* são um grupo de doenças causadas por diferentes alterações no mesmo gene - *CACNA1A*.

A forma como cada indivíduo é afetado depende da sua alteração genética específica, mas geralmente ocorre um espectro de problemas de saúde e do desenvolvimento.

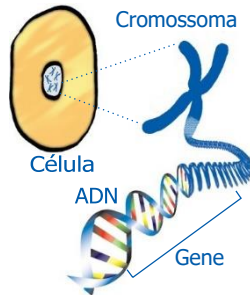
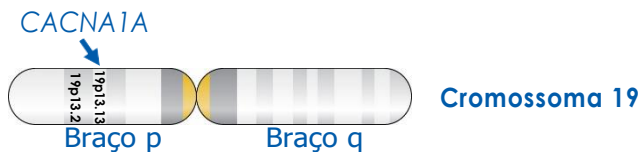
O que causa as patologias relacionadas com o *CACNA1A*?

As patologias relacionadas com o *CACNA1A* são causadas por alterações específicas num gene chamado *CACNA1A*.

CACNA1A é a abreviatura do nome completo do gene, 'subunidade alfa A1 do canal de cálcio voltagem-dependente', que é uma descrição da proteína codificada por esse gene.

Os canais de cálcio são importantes para o movimento dos iões de cálcio para o interior de muitas das células do nosso corpo, o que, por sua vez, ativa uma série de processos importantes. A proteína *CACNA1A* forma os canais, designados por *Cav2.1*, através dos quais os iões se movem. Esses canais são essenciais para a comunicação entre células nervosas no cérebro (controlando a libertação de neurotransmissores) e, possivelmente, para a sua sobrevivência e capacidade de mudança. Os iões cálcio também são necessários para a libertação de hormonas, a contração muscular e a regulação de certos genes.

O gene *CACNA1A* está localizado no braço curto ('p') do cromossoma 19, na região 19p13.13 (conforme representado na seguinte imagem; o *CACNA1A* está localizado em 19p13.2 em versões mais antigas da sequência de ADN do cromossoma 19).



Todos temos duas cópias do cromossoma 19 nas nossas células, portanto também temos duas cópias do gene *CACNA1A*. As patologias relacionadas com o *CACNA1A* ocorrem quando apenas uma cópia do gene é alterada. Este tipo de hereditariedade é chamado **autossómico dominante**, uma vez que a alteração ocorre num **autossoma** (ou seja, num dos cromossomas numerados de 1 a 22) e ocorrem manifestações quando apenas uma cópia do gene é alterada (**dominante**).

O *CACNA1A* tem um padrão específico de atividade em diferentes partes do cérebro, especialmente durante o desenvolvimento, portanto alterações na sua função podem causar dificuldades neurológicas significativas.

Alterações genéticas

As manifestações identificadas até à data em indivíduos com patologias relacionadas com o *CACNA1A* dependem da alteração específica no gene *CACNA1A* e do seu efeito na função do canal *Cav2.1*. Algumas variantes genéticas resultam na produção de uma proteína que tem um **ganho de função (GDF)** e outras resultam em **perda de função** da proteína (PDF). Em ambos os casos, a proteína *CACNA1A* não funciona como seria de esperar e, portanto, o movimento dos iões de cálcio através dos canais *Cav2.1* não ocorre normalmente. A atividade do gene *CACNA1A* também pode ser alterada se o gene tiver uma secção de ADN duplicada (uma **'expansão de repetições trinucleotídicas'**) ou se todo ou parte do gene estiver **deletado** (uma **microdeleção/deleção 19p13.13**). A atividade do gene também pode ser alterada por **microduplicações** envolvendo o gene.

Variantes de GDF no *CACNA1A* são comumente associadas à enxaqueca hemiplérgica familiar tipo 1 (EHF1). Esta é uma forma grave de enxaqueca com alterações sensoriais chamadas aura e associa-se frequentemente a défice sensorial, alterações visuais, fraqueza de um dos lados do corpo (hemiparesia), movimentos repetitivos e incontroláveis dos olhos (nistagmo) e/ou dificuldades na coordenação dos movimentos (ataxia). Alguns indivíduos podem também ter epilepsia. Algumas variantes de GDF não causam EHF1, mas associam-se a uma síndrome epilética grave chamada síndrome de Lennox-Gastaut.

Variantes de PDF no *CACNA1A* associam-se a ataxia episódica tipo 2 (AE2), que envolve o aparecimento súbito de ataxia, tonturas/falta de equilíbrio (vertigem) e/ou náuseas. Alguns indivíduos têm enxaqueca, nistagmo e/ou epilepsia e alguns são diagnosticados com síndrome de Lennox-Gastaut.

A **expansão de repetições trinucleotídicas no *CACNA1A*** está associada à ataxia espinocerebelosa tipo 6 (SCA6), que normalmente se manifesta mais tarde na vida (idade adulta) com dificuldades na marcha que agravam com o tempo (ataxia progressiva da marcha), falta de coordenação (descoordenação), movimentos involuntários (tremor), dificuldades na fala devido à afetação do controlo muscular (disartria) e nistagmo.

Deleção do *CACNA1A* (deleção 19p13.13)

Microdeleções do cromossoma 19p13.13 que incluem o gene *CACNA1A* têm sido associadas a convulsões e ataxia em algumas crianças. Também foram reportadas crianças com microdeleções que englobam apenas parte do gene *CACNA1A* e que apresentam, entre outras manifestações, enxaqueca e ataxia.

Duplicação do *CACNA1A* (duplicação 19p13.13)

Microduplicações de parte do gene *CACNA1A* podem alterar a sua função e resultar nas características descritas acima. Duplicações de todo o gene também são possíveis, como ocorre em algumas duplicações 19p13.13, mas as manifestações associadas não são conhecidas e serão provavelmente mascaradas pela presença de duplicações de genes adicionais.

Problemas médicos e do desenvolvimento

Indivíduos com patologias relacionadas com o *CACNA1A* apresentam uma ou mais das seguintes características, dependendo da sua alteração genética:

■ Atraso global do desenvolvimento (AGD: ligeiro a grave)

As crianças podem ser diagnosticadas com AGD e podem ser afetadas de diferentes formas. O AGD é um atraso significativo no desenvolvimento cognitivo e físico. É habitualmente diagnosticado quando uma criança não atinge um ou mais marcos do desenvolvimento na idade esperada.

■ Défice cognitivo

Os indivíduos podem ter problemas na concentração, memória, novas aprendizagens e/ou tomada de decisões.

■ Perturbação do desenvolvimento intelectual (PDI)

Os indivíduos podem ter capacidades intelectuais limitadas e dificuldades no comportamento adaptativo (social e prático).

■ Perturbação do espectro do autismo (PEA)

PEA é um termo usado para descrever um grupo de perturbações do neurodesenvolvimento que afeta a comunicação e o comportamento. Os indivíduos podem ser diagnosticados com PEA ou como tendo características do espectro do autismo.

■ Tônus muscular

Algumas crianças têm diminuição do tônus muscular, situação designada por hipotonia e que pode também causar dificuldades alimentares. As crianças que têm variantes de GDF e epilepsia/síndrome de Lennox-Gastaut têm tipicamente espasticidade e aumento do tônus muscular (hipertonia).

■ Convulsões (ligeiras a graves)

As convulsões são causadas por descargas elétricas súbitas e descontroladas no cérebro e podem ter várias formas. Algumas pessoas com patologias relacionadas com o *CACNA1A* podem ter convulsões e epilepsia.

■ Dificuldades de equilíbrio e coordenação (ataxia)

Os indivíduos podem ter dificuldades na motricidade grosseira, equilíbrio e execução de tarefas que requerem coordenação, como caminhar; alguns beneficiam do uso de cadeira de rodas.

■ Enxaqueca

A enxaqueca é comum em crianças e adultos com variantes de GDF no *CACNA1A*, mas podem também ocorrer em pessoas com outro tipo de alterações no *CACNA1A*.

■ Perda neuronal (atrofia cerebelosa)

Alguns indivíduos podem ter perda de neurónios no tecido cerebral e perda das conexões entre os neurónios.

■ Distúrbios oculares

Um movimento involuntário dos olhos para cima, conhecido como síndrome do desvio paroxístico benigno do olhar para cima, tem sido identificado em alguns indivíduos com patologias relacionadas com o *CACNA1A*, assim como nistagmo.

■ Acidente vascular cerebral (AVC)

Algumas crianças têm episódios semelhantes a AVC ou AVC isquémico, mas são muito raros e ocorrem em crianças com variantes de GDF e EHF1 após traumatismos cranianos *minor*.