

LUCAS MOURA VIANA

ANÁLISE GENÉTICO-MOLECULAR DE MIGRÂNEA VESTIBULAR FAMILIAR

BRASÍLIA, 2014.

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

LUCAS MOURA VIANA

ANÁLISE GENÉTICO-MOLECULAR DE MIGRÂNEA VESTIBULAR FAMILIAR

Tese apresentada à Faculdade de Ciências da Saúde
da Universidade de Brasília como requisito parcial para a obtenção do título de
Doutor em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Augusto Costa Pires de Oliveira

Coorientador: Prof. Dr. Fayez Bahmad Jr

Brasília, 2014

LUCAS MOURA VIANA
ANÁLISE GENÉTICO-MOLECULAR DE MIGRÂNEA VESTIBULAR FAMILIAR

Tese apresentada à Faculdade de Ciências da Saúde
da Universidade de Brasília como requisito parcial para a obtenção do título de
Doutor em Ciências da Saúde.

Aprovada em 06/06/2014

Banca Examinadora

Prof. Dr. Carlos Augusto Costa Pires de Oliveira

Instituição: Universidade de Brasília – UnB

Prof. Dr. Ricardo Ferreira Bento

Instituição: Universidade de São Paulo – USP

Prof^a. Dr^a. Juliana Mazzeu

Instituição: Universidade de Brasília – UnB

Prof. Dr. Andre Luiz Lopes Sampaio

Instituição: Universidade de Brasília – UnB

Prof^a. Dr^a. Roberta Lemos Vieira Bezerra

Instituição: Universidade de Brasília – UnB

Dedico este trabalho à minha família querida: aos meus pais Reinaldo e Zildete e ao meu irmão Rafael, com amor, admiração e gratidão por todo o apoio recebido em todos os momentos da minha vida, inclusive na minha decisão de ir para outro país desenvolver esse trabalho, que me fez muito feliz.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Carlos Augusto Costa Pires de Oliveira, que, desde o início da residência, muito me ensinou e me apoiou não só como um professor, mas também como um amigo, apoiando-me e servindo como grande exemplo de ser humano e profissional dedicado e bem-sucedido.

Ao Prof. Dr. Fayez Bahmad, que, além de me orientar nas minhas decisões, não poupou esforços para fazer com que tudo desse certo em Boston, desde a minha estadia até a transmissão de todo o seu conhecimento e a sua anterior vivência em Boston.

À Dra. Roberta Lemos Vieira Bezerra, por ter iniciado a coleta de dados junto às famílias estudadas na nossa pesquisa e pela simpatia e apoio de sempre.

Ao Prof. Dr. Saumil Nalim Merchant, que, desde o início, tratou-me como um filho em Boston, e que não mediu esforços para que eu me sentisse bem no MEEEEI, dando-me todas as condições de aprender um pouco do seu vasto conhecimento. Infelizmente, tive a tristeza de perdê-lo tão precocemente.

Ao Prof. Dr. Steven D. Rauch, que logo após o terrível falecimento do Dr. Merchant, apoiou-me e ensinou-me bastante, recebendo-me no centro cirúrgico e em seu ambulatório de otoneurologia, além de dar-me inúmeras dicas da arte da pesquisa e a me presentear com uma bolsa de estudos.

Ao Prof. Dr. Joseph B Nadol, que também me deu todo o apoio após o falecimento do Dr. Merchant, e ensinou-me muito a arte da otopatologia.

Aos Prof. Dr. Jonathan Seidman e Prof^a. Dra. Christine Seidman, que abriram as portas do Seidman Laboratory e tiveram a bondade de ensinar-me as bases da genética molecular e dedicar todos os recursos financeiros e técnicos para que fosse possível dar continuidade a este projeto.

A todos os médicos e fonoaudiólogos do Massachusetts Eye & Ear Infirmary, Harvard Medical School, Boston, MA, EUA, pelo acolhimento e ensinamento em suas clínicas.

À equipe de funcionários técnico-administrativo do Massachusetts Eye and Ear Infirmary, especialmente Jennifer O'Malley, Diane Jones, Barbara Burgess, Molly Curran, Kristen Kirk, Barbara Beckmand-Beard e Andrea Zweibel que, além de me darem todas as condições de trabalho, transformaram-se em verdadeiras amigas.

À equipe de pesquisadores do Seidman Laboratory – Departamento de Genética Humana da Harvard Medical School, Boston, MA, EUA, que muito me ajudaram, principalmente: Steve DePalma, com toda a sua presteza na análise dos dados estatísticos; David Mackean, que me ensinou as bases da pesquisa de laboratório, não poupando esforços para que tudo desse certo nos experimentos; Barbara McDonough que, além de uma amiga, ajudou-me com a aprovação no comitê de ética e coleta e envio de amostras e Alireza Haghighi que está me ajudando a finalizar os experimentos pendentes.

Ao Professor Francisco Neves, que fez o possível para conseguir uma bolsa de estudos para que eu fosse a Boston.

A todos os integrantes da Família MMV, especialmente, o senhor Marcone, em Brasília e a Senhora Valeria em Bayeux-PB que me ajudaram na coleta de informações e do material biológico.

Ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, pela oportunidade de realização do curso de doutorado e pelo apoio recebido sempre que precisei.

Aos colegas e funcionários do Programa de Pós-graduação pelo companheirismo durante essa trajetória.

Aos médicos, fonoaudiólogos e funcionários do Serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Universitário de Brasília – HUB, pelo apoio e ajuda durante a coleta de dados.

A todos que direta ou indiretamente participaram na concretização desse sonho.

RESUMO

VIANA, LM. Análise genético-molecular de Migrânea vestibular familiar. 2014. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2014.

Introdução: Migrânea vestibular é caracterizada por vertigem episódica associada à enxaqueca e, em algumas famílias, é transmitida como herança autossômica dominante. Bahmad e colegas descreveram um locus no cromossomo 5 em uma família com vários portadores de Migrânea vestibular segregando de forma autossômica dominante, porém nenhuma mutação foi identificada. **Objetivo:** o objetivo deste estudo é descrever a análise genético-molecular de uma família com vários portadores de migrânea vestibular. **Materiais e métodos:** 29 membros foram analisados clinicamente e 14 geneticamente, sendo 5 portadores da doença. Para identificar o gene responsável por essa condição nos vários membros dessa família, foi realizado o estudo de análise de ligação com o chip “*Illumina Human Omni Express*” versão 12v1_A. LOD scores foram calculados usando os programas Vitesse e linkmap. O sequenciamento do exoma foi realizado em 3 indivíduos afetados com o kit de captura da *Nimblegen SeqCap EZ exome V3*. O sequenciamento foi feito em um sequenciador *Illumina GAII*X ou *HiSeq 2000*. Arquivos do tipo *Fastq* foram alinhados com *noovaalign*. **Resultados:** cálculos de análise de ligação multipontos, usando uma penetrância de 0.85, baseado na história familiar, e frequência de alelos determinados de membros não afetados da família, identificou um pico de LOD score de +2.9 entre *rs6517577* e *rs3169* no cromossomo 21. Sequenciamento do exoma identificou uma mutação missense no gene *BACE 2 (rs149345353)* encontrado neste locus. Os casos esporádicos não apresentaram a mesma mutação. **Conclusão:** Trata-se da primeira mutação descrita na literatura em portadores de Migrânea vestibular. A ausência da mutação nos indivíduos afetados esporadicamente sugere que nem todos os casos são transmitidos geneticamente ou uma heterogeneidade genética da

doença.

Palavras chave: Migrânea Vestibular; Enxaqueca ; Vertigem; Familiar Ligação Genética; Exoma; *BACE2*

ABSTRACT

Viana, LM. Genetics Analysis of Familial Vestibular Migraine Thesis (Doctoral) – Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, 2014.

Introduction: Familial Vestibular Migraine is characterized as episodic vertigo and migraine, and it is inherited as an autosomal dominant trait in some families. Bahmad et al have described a locus on chromosome 5 in a multigenerational family with many affected members, though no mutation has been described. **Objective:** the objective of this study is to describe the genetics analysis of a family with many affected members by Vestibular Migraine. **Material and Methods:** 29 members were clinically characterized and 14 had the genetics assessment (5 affected). To identify the gene related to that disease a linkage analysis was performed using the 'Illumina Human Omni Express' chip version 12v1_A. LOD scores were calculated using the vitesse and linkmap software. Exome sequencing was done in 3 affected individuals with the Nimblegen SeqCap EZ exome V3 kit. Illumina GAIIIX or HiSeq 2000 sequencer performed the sequencing. Fastq files were aligned with novoalign. **Results:** Multipoint linkage analysis, using a penetrance of 0.85 based on familiar history, identified a LOD score peak (+2.9) between rs6517577 and rs3169 on chromosome 21. Exome sequencing identified a missense mutation in BACE2 gene (rs149345353), which lies in that locus. The sporadic cases didn't show the same mutation. **Conclusion:** This is the first mutation described in a family with vestibular migraine. The absence of the mutation in sporadic cases suggests that either might have a genetic heterogeneity or non-genetic causes for Vestibular Migraine.

Keywords: Migraine; Vertigo; Familial; Linkage Analysis; Exome sequencing; BACE2

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Princípio da análise de ligação.....	37
Figura 2. Heredograma da família MMV.....	41
Figura 3. LOD score calculado em todo o genoma.....	42
Figura 4. Pico de LOD score no cromossomo 21.....	48
Figura 5. Variante missense mostrada no IGV.....	50
Figura 6. Conservação da variante ao longo das espécies	52
Figura 7. Vias da migrânea vestibular.....	53

LISTA DE PAINÉIS

Painel 1. Classificação de enxaqueca pela Sociedade Internacional de Cefaleia(IHS,2004).....	22
Painel 2. Classificação de Migrânea Vestibular	23
Painel 3. Parâmetros para filtragem de dados no Filemaker Pro provenientes do sequenciamento do exoma.....	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Variantes encontradas após filtragem dos dados provenientes do sequenciamento do exoma.....	49
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

a.C Antes de Cristo

d.C Depois de Cristo

ABNT Associação Brasileira de Normas Técnicas

db database ou banco de dados

dB Decibel

GWAS Estudo de associação genômica ampla

Hz Hertz

IHS International Headache Society

MEEI Massachusetts Eye & Ear Infirmary

MMV nome dado a família em estudo

PCR Reação da Polimerase em Cadeia

PEATE Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico

VEMP Potencial Evocado Miogênico Vestibular

VPPB Vertigem posicional paroxística benigna

SNP Single Nucleotide Polimorphysm ou variante

UTR região do éxon não traduzida

LOD logaritmo de chance

WES Whole exome sequencing ou sequenciamento de exoma inteiro

WGS Whole genome sequencing ou sequenciamento de genoma todo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
1.1 REVISÃO HISTÓRICA E DEFINIÇÕES.....	15
1.2 AVALIAÇÃO GENÉTICA AO LONGO DOS TEMPOS....	17
1.3 CRITÉRIO DIAGNOSTÍCO.....	20
1.4 EPIDEMIOLOGIA.....	24
1.5 SINTOMATOLOGIA.....	25
1.5.1 Vertigem	25
1.5.2 Cefaleia	26
1.5.3 Hipoacusia	28
1.5.4 Zumbido.....	28
1.5.5 Plenitude auricular.....	28
1.6 RELAÇÃO ENTRE ENXAQUECA E VERTIGEM.....	29
1.7 EXAME FÍSICO.....	32
1.8 TESTES FISIOLÓGICOS.....	33
1.9 DOENÇAS ASSOCIADAS	34
1.10 TÉCNICAS GENÉTICAS PARA O DIAGNÓSTICO DE DESORDENS MENDELIANAS.....	35
1.10.1 Análise de ligação	35
1.10.2 Sequenciamento do exoma.....	38
1.10.2.1 Sequenciamento	40
2 OBJETIVO	40
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	40
3.1 ANÁLISE CLÍNICA.....	42
3.2 ANÁLISE GENÉTICA.....	42
3.2.1 Obtenção do DNA Genômico.....	42
3.2.2 Eletroforese	43
3.2.3 Análise de Ligação (Linkage).....	43
3.2.4 Sequenciamento do exoma	44

4 RESULTADOS.....	46
4.1 ANÁLISE CLÍNICA.....	46
4.2 ANÁLISE GENÉTICA.....	47
5 DISCUSSÃO.....	50
6 CONCLUSÃO.....	54
REFERÊNCIAS.....	55
ANEXOS.....	64

1 INTRODUÇÃO

1.1 REVISÃO HISTÓRICA

Migrânea vestibular está se tornando cada vez mais reconhecida como uma entidade clínica distinta que é responsável por uma alta proporção de pacientes com sintomas vestibulares. Desde a Grécia antiga, Aretaeus da Capadócia em 131 d.C. já havia reconhecido a associação entre enxaqueca e distúrbios da audição e equilíbrio.(1) Em 1861, em seu clássico artigo, Prosper Ménière descreveu a presença de sintomas auditivo-vestibulares em pacientes portadores de enxaqueca.(2) Living et al., em 1873 descreveu uma clara associação entre vertigem e enxaqueca. A partir dessa descrição, essa relação entre os sintomas foi relatada por vários autores: Gowers et al., 1907; Symonds et al., 1926; Graham et al., 1968; Kayan et al., 1984, definindo o conceito de que vertigem, déficit de audição e zumbido faziam parte dos sintomas apresentados por alguns pacientes portadores de enxaqueca.(3-6) Bickerstaff, em 1961, introduziu o conceito de Síndrome da Enxaqueca Basilar, caracterizada por cefaleia occipital com sinais ou sintomas de disfunção de pares cranianos e/ou tronco encefálico, a saber: distúrbios visuais, vertigem, ataxia, distúrbios da fala, zumbido e alterações sensoriais nas extremidades.(7) As crises de vertigem recorrentes associadas à enxaqueca em crianças foram descritas por Basser em 1964.(8)

Distúrbios no equilíbrio de vários tipos têm sido relatados durante a crise de cefaleia em portadores de enxaqueca, como vertigem rotacional, vertigem posicional, tontura, intolerância à movimentação cefálica, além de outras formas menos comuns. (4,9-11) Os pacientes com diagnóstico clássico de enxaqueca, que apresentam ou apresentaram na infância ou na vida adulta quadros de cinetose, parecem ser mais susceptíveis a desenvolver crises de vertigem (4,10,11) Dentre os distúrbios auditivos relatados por estes pacientes, a fonofobia (intolerância a ruídos intensos) e hiperacusia (sensibilidade anormal a ruídos) como descritas primeiramente por Tissot em 1778 (citado por Sachs et

al., 1970), podem estar relacionadas à cefaleia.(1)

O trabalho publicado na Gazette Médicale de Paris, em 1861, intitulado de “Memória sobre Lesões do Ouvido Interno”, foi apresentado pelo Doutor Ménière, professor da Faculdade do Instituto Imperial de Surdos-Mudos na Academia Imperial de Medicina na Reunião de 8 de janeiro de 1861. Conforme trecho descrito pelo próprio Prosper Ménière "Eu tenho observado, há longo tempo, certo número de doentes que apresenta um grupo de sintomas, sempre os mesmos, sintomas que parecem graves, dando ideia de uma lesão orgânica deplorável, espécie que se renova de tempos em tempos durante semanas, meses, anos e que desaparecem rapidamente e oferecem como resultado comum a abolição do sofrimento".(2) O trabalho teve continuidade com a descrição fidedigna de um paciente em plena crise. Descreve, com riqueza de detalhes, o quadro clínico e sintomas associados à angústia do paciente frente ao quadro apresentado e chamava atenção ao fato de esses pacientes não apresentarem, durante a crise, sinais de paralisia, desvio na face ou língua, linguagem preservada, inteligência intacta e resume: "Não existe após a crise nenhum sinal de comprometimento cerebral; a marcha é segura e a consciência preservada". A publicação desse trabalho causou reação entre os neurologistas e deu origem a uma discussão na época, porque Prosper Ménière baseou-se na observação clínica de alguns pacientes que apresentavam esses sintomas e associou seus achados clínicos aos experimentais de Flourens em 1830. Ele acreditava que o órgão responsável pelos sintomas era um órgão periférico, orelha interna, e não central, envolvendo cérebro, meninges ou cerebelo.

A presença não rara de pacientes que mimetizam muitas vezes a apresentação clínica da síndrome de Ménière, associada a quadros de enxaqueca, mas que não apresentavam critério diagnóstico devido à ausência de hipoacusia, levou os especialistas a proporem a descrição de uma nova entidade clínica que, na língua inglesa, possui diversas denominações, a saber: migraine-associated dizziness, migraine-related dizziness, migraine-related vertigo, migrainous vertigo, migraine-anxiety related dizziness.(6) No Brasil, essa patologia foi denominada Migrânea vestibular ou enxaqueca associada à

disfunção cócleo-vestibular.(12)

1.2 AVALIAÇÃO GENÉTICA AO LONGO DOS ANOS

Pacientes com vertigem recorrente ou desequilíbrio formam um grupo heterogêneo que apresenta desordens complexas que afeta o sistema vestibular periférico e central e representam um diagnóstico desafiador para os otorrinolaringologistas, pois sua base genética não é totalmente conhecida. A enxaqueca tem um componente genético forte e é, frequentemente, observado em famílias de pacientes e embora o genes associados ao surgimento da enxaqueca tenha começado a tornar-se conhecido (13,14), as variantes alélicas compartilhadas entre vertigem e enxaqueca permanecem uma lacuna ser preenchida.

Diversos estudos sobre as síndromes vestibulares associadas à enxaqueca têm sido realizados nos últimos anos. (15-17) História familiar de Síndrome de Ménière tem sido descrito em 10-19% dos casos e sua herança tem sido relatada como autossômica dominante com penetrância incompleta estimada em cerca de 60%. Antecipação para Síndrome de Ménière Familiar, dependendo do número de pacientes afetados por geração, tem sido descrita em diversas famílias, incluindo início mais precoce e tendência a maior gravidade dos sintomas nas gerações seguintes. (18-20)

Em 1992, Oliveira e Braga publicaram a descrição de uma família afetada por sintomas da síndrome de Ménière. O modo de transmissão genética era autossômico dominante; havia cefaleia associada a vários pacientes e o paciente índice foi submetido a uma drenagem do saco endolinfático com evidente melhora e persistência dos sintomas vertiginosos, bem como, o estacionamento da perda de audição. Com base nesses achados, parece não haver diferença entre a síndrome hereditária e a esporádica como pensavam Königsmark e Gorlin, e que o modo de transmissão autossômico dominante estava comprovado, enquanto o autossômico recessivo necessitava de comprovação. Foram além ao afirmar que é possível que a síndrome de Ménière

idiopática (Doença de Ménière) pode ter sempre um determinante genético que, às vezes, pode ser transmitido de modo autossômico dominante e, na maioria das vezes, é esporádico. (21,22)

Em 1997, Oliveira e colaboradores descreveram outra família com Síndrome de Ménière e cefaleia. (21) Os autores caracterizaram a cefaleia como sendo enxaqueca e, em 2002, Oliveira e Messias descreveram 5 famílias com Síndrome de Ménière e enxaqueca com transmissão autossômica dominante. Neste trabalho, foi aventada a possibilidade de uma etiologia genética monogênica para a Síndrome de Ménière e enxaqueca. (23) Uma região candidata para a Síndrome de Ménière Familiar foi identificada no cromossomo 12p12.3 em estudos de ligação genética em três grande famílias suecas.(24) Essa região foi analisada em 15 famílias com vários casos segregando em pelo menos dois pacientes. A associação alélica confirmada define um haplótipo em 12p12.3 entre os marcadores D12S373 e GT27.(25) Dois genes estão localizados na região: *RERG/RAS-like gene (RERGL)* e um gene *PIK3C2G*, entretanto, nenhum desses genes apresenta alterações nas sequências codificantes em pacientes com Síndrome de Ménière Familiar. Em contraste, dois SNPs não codificantes próximos ao éxon 29 de *PIK3C2G*, *rs12827507* e *rs11044211* foram, fortemente, associados à Síndrome de Ménière Familiar em famílias suecas. (25)

Outro estudo com 19 famílias alemãs com 52 membros afetados por Síndrome de Ménière Familiar (27% dos casos, bilateral) encontrou ligação com uma região no cromossomo 5 (LOD SCORE = 1.9) e 13/19 famílias apresentaram ligação consistente com a região identificada pelo D5S644, que contém 105 genes conhecidos.(26) Essas famílias tinham uma prevalência de enxaqueca de cerca de 39% e apresentaram um início mais precoce da doença na terceira e quarta gerações. A Síndrome de Ménière Familiar também foi investigada em oito famílias holandesas, que apresentaram padrão de herança autossômica dominante. (27) O mesmo padrão de herança foi observado nos pacientes britânicos e alemães. (16,26) Um estudo recente em 16 famílias finlandesas não confirmou a antecipação, co-segregação com enxaqueca ou

ligação à região 12p.12.3 encontrada em famílias suecas, sugerindo uma heterogeneidade genética para Síndrome de Ménière Familiar.(27)

Diversos estudos realizados mostram a enxaqueca como sendo uma doença complexa poligênica, o que explicaria a heterogeneidade clínica (cefaleia, aura ou vertigem). Um recente estudo de associação genética (GWAS) de 2.731 pacientes europeus com enxaqueca identificou associação com o SNP *rs1835740* no cromossomo 8q22.1 ($P = 5.38 \times 10^{-9}$, odds ratio = 1.23, 95% CI 1.150–1.324). A associação foi replicada em 3.202 casos e 40.062 controles. O *rs1835740* está localizado entre *MTDH* (*astrocyte elevated gene 1*, também conhecido como *AEG-1*) e *PGCP* (*plasma glutamate carboxypeptidase*). Em um estudo de expressão de células linfoblásticas, níveis transcritos de *MTDH*, mostraram uma correlação significativa com o alelo menor na região *rs1835740*. *MTDH* diminui a expressão de *SLC1A2*, o gene que codifica o transportador maior de glutamato (*EAAT2*) no cérebro (28,29), o que sugere que a variante identificada regula glutamato na sinapse.

Em outro estudo do tipo GWAS, incluindo 5.122 indivíduos com enxaqueca e 18.108 sem enxaqueca, *rs2651899* (1p36.32, *PRDM16*), *rs10166942* (2q37.1, *TRPM8*) e *rs11172113* (12q13.3, *LRP1*) estiveram entre os maiores marcadores associados com enxaqueca. A meta-análise de três coortes incluindo 774 indivíduos da Holanda, 306 da Alemanha e 2.748 do consórcio de genética internacional para cefaleia confirmaram a associação quando as coortes de descoberta e replicação foram misturadas. (14) *TRPM8* codifica – se um sensor para frio e dor induzida por frio e é um alvo para dor neuropática. (30) O papel potencial de *PRDM16* na enxaqueca não é claro. *LRP1* é um membro da família de lipoproteínas que modulam a transmissão sináptica e colocaliza com o receptor de NMDA em neurônios (31), reforçando que a homeostase do glutamato é relevante na fisiopatologia de enxaqueca. Um desafio futuro será um GWAS de pacientes com Migrânea vestibular, pois trata-se de um subgrupo de pacientes com enxaqueca para definir endofenótipos e uma análise mais aprofundada desses genes que expressam fatores relacionados a transmissão sináptica e a dor em Migrânea vestibular.

Em 1994, uma série de três famílias com múltiplos membros que apresentavam enxaqueca e episódios de vertigem durando minutos seguidos de perda progressiva da função vestibular periférica, foi relatada. (32) Em 2009, Bahmad et al (33) descreveram uma família de quatro gerações com 23 membros com Migrânea vestibular herdada de forma autossômica dominante. Membros dessa família tinham vertigem episódica e enxaqueca com aura. Nesses pacientes, o início da enxaqueca precedeu o início da vertigem em cerca de 15 a 20 anos em média. A análise de ligação nessa família definiu um intervalo de 12.0 MB no cromossomo 5q35 entre os loci rs24895 e D5S2073 (LOD Score 4,21). Genes candidatos nessa região incluem *KCNMB1* (*Kv channel interacting protein 1 isoform 1*), *KCNIP1* (*potassium large conductance calcium activated*), *ATP6V0E* (*ATPase, H⁺ transporting, lysosomal, V0 subunit E*), *SLC34A1* (*solute carrier family 34 sodium phosphate*), *GABRP* (*gamma-amino butyric acid-GABA A receptor*); *DRD1* (*dopamine receptor D1*); e *HRH2* (*histamine receptor H2*) foram sequenciados, mas nenhuma mutação foi identificada.

1.3 CRITÉRIO DIAGNÓSTICO PARA MIGRÂNEA VESTIBULAR

Atualmente, a única doença associada a sintomas vestibulares no espectro da enxaqueca aceita pela International Headache Society (IHS) é a enxaqueca basilar (Painel 1), que é caracterizada pela ocorrência de sintomas neurológicos originários do tronco encefálico ou de ambos os hemisférios cerebrais simultaneamente.(34) O diagnóstico de enxaqueca basilar poderia ser mais apropriadamente classificado como do tipo migrânea com aura.(35) Em dois grupos de pacientes com enxaqueca basilar, cerca de 62% relataram vertigem como um sintoma.(36,37) Entretanto, poucos pacientes com enxaqueca e sintomas vestibulares preenchem critério para enxaqueca basilar.(38) Além disso, embora alguns pacientes com enxaqueca tenham vertigem como sintoma premonitório, a vertigem não pode ser frequentemente caracterizada como uma

aura por causa de sua duração ou associação temporal com a cefaleia. Portanto, com os atuais critérios de classificação da IHS, os sintomas vestibulares de muitos pacientes com enxaqueca deveriam não ter relação com o diagnóstico atribuído. Entretanto, muitos pacientes com sintomas de enxaqueca e sintomas vestibulares não têm uma classificação adequada, como a Doença de Ménière, Vertigem posicional paroxística benigna ou neurite vestibular. Dessa forma, Neuhauser e colegas (39) desenvolveram critério diagnóstico para o que hoje é conhecido como Migrânea vestibular, uma desordem na qual os sintomas vestibulares são julgados como parte de uma cascata de alterações migranosas (Painel 2). Quase 1% da população geral encontra critério para migrânea vestibular (39), o qual é cinco a dez vezes mais comum do que Doença de Ménière. (40)

Código OMS	Diagnóstico
CID-10NA	[e código CID-10 etiológico para cefaléias secundárias]
[G43]	Migrânea
[G43.0]	Migrânea sem aura
[G43.1]	Migrânea com aura
[G43.10]	Aura típica com cefaléia migranosa
[G43.10]	Aura típica com cefaléia não-migranosa
[G43.104]	Aura típica sem cefaléia
[G43.105]	Migrânea hemiplégica familiar (MHF)
[G43.105]	Migrânea hemiplégica esporádica
[G43.103]	Migrânea do tipo basilar
[G43.82]	Síndromes periódicas da infância comumente precursoras de migrânea
[G43.82]	Vômitos cíclicos
[G43.820]	Migrânea abdominal
[G43.821]	Vertigem paroxística benigna da infância
[G43.81]	Migrânea retiniana
[G43.3]	Complicações da migrânea
[G43.3]	Migrânea crônica
[G43.2]	Estado migranoso
[G43.3]	Aura persistente sem infarto
[G43.3]	Infarto migranoso
[G43.3]+	Crise epiléptica desencadeada por migrânea
[G40.x ou G41.x] ¹	
[G43.83]	Provável migrânea
[G43.83]	Provável migrânea sem aura
[G43.83]	Provável migrânea com aura

Painel 1 – Classificação de enxaqueca ou Migrânea segundo a IHS (12)

Definida
<ul style="list-style-type: none"> • Episódios de sintomas vestibulares, de moderada à severa intensidade (vertigem rotacional, vertigem posicional, outras sensações de intolerância à movimentação cefálica) • Enxaqueca segundo os critérios da Sociedade Internacional de Cefaléia, 2001. • Pelo menos um dos seguintes sintomas de enxaqueca durante pelo menos dois ataques de tontura: Cefaleia, fotofobia, fonofobia, distúrbios visuais ou outros sintomas de aura • Exclusão de outras causas depois de investigação clínica
Provável
<ul style="list-style-type: none"> • Episódios de sintomas vestibulares, de moderada à severa intensidade (vertigem rotacional, vertigem posicional, outras sensações de intolerância à movimentação cefálica) • Pelo menos um dos seguintes sinais segundo a IHS para pacientes com enxaqueca: Sintomas enxaquecosos durante ao menos dois episódios vertiginosos; Sinais "gatilhos" para quadros de enxaqueca como alguns alimentos; Irregularidades do sono; Mudanças hormonais Resposta positiva a drogas anti-enxaqueca. • Descartar outras causas definidas de tontura após devida investigação diagnóstica.
<p>Sintomas vestibulares "leves" foram definidos como aqueles que não interferem nas atividades diárias do indivíduo; "moderados" quando interferem nas atividades diárias mas não as impede, e "severos" quando há impedimento pelo indivíduo de exercer suas atividades diárias.</p> <p>Vale lembrar que tonturas de origem não-vestibulares como hipotensão ortostática não foram incluídos.</p>

Painel 2 – Classificação de Migrânea vestibular segundo Neuhauser e colegas (39)

Os critérios diagnósticos para Migrânea vestibular foram avaliados recentemente em um artigo com um longo acompanhamento de pacientes. (41,42) Recentemente, Cohen et al., (43) propuseram o desenvolvimento de critério diagnóstico pela IHS para englobar a heterogeneidade e história natural de Migrânea vestibular. O critério diagnóstico para Migrânea vestibular proposto internacionalmente, baseado naqueles da Barany Society e na IHS serão incluídos em um apêndice da terceira edição da Classificação internacional de cefaleias. Esse apêndice sugerirá que Migrânea vestibular é uma nova doença pela qual mais pesquisa é necessária. (44)

1.4 EPIDEMIOLOGIA DE MIGRÂNEA VESTIBULAR

Dados epidemiológicos reforçam a importância cada vez maior atribuída à migrânea vestibular nos últimos anos. Lempert e Neuhauser relataram uma prevalência ao longo da vida de 16% para enxaqueca, 7% para vertigem e uma comorbidade de 3.2%, em vez de 1.1% como seria esperada ao acaso. (40) Neuhauser e colegas (45) relataram que Migrânea vestibular tem uma prevalência, em um ano, de 0.89% e é responsável por cerca de 10% dos pacientes vistos por tontura e por volta de 10% dos pacientes vistos por enxaqueca nos respectivos ambulatórios.

A literatura médica internacional não dá a relevância devida à entidade, o que sugere que essa doença seja subdiagnosticada em muitos casos. Um estudo desenvolvido por Lipton e colegas, em 2002, com uma amostra de 4.376 pacientes, mostrou que a enxaqueca acomete indivíduos na faixa etária mais produtiva de suas vidas entre os 30-39 anos (25,7%), 40-49 anos (24,4%) e 18-29 anos (22,3%), levando-nos a acreditar na importância do adequado diagnóstico e conduta terapêutica dessa doença.(46)

Essa ligação torna-se ainda mais evidente quando analisamos estudos epidemiológicos realizados com pacientes portadores de enxaqueca: 28 a 36% dos pacientes apresentam quadro de tontura associada e 25 a 26% apresentam quadro de vertigem. De forma similar, 36% dos pacientes que se queixam de tontura podem ser enquadrados nos critérios clínicos de enxaqueca e 61% dos pacientes com vertigem de causa desconhecida também se enquadram nos critérios clínicos para enxaqueca.(47) Em dois estudos caso-controle, Furman e colaboradores evidenciaram o fato de que tontura e vertigem ocorrem em 54% dos pacientes com enxaqueca e, em apenas 30% dos pacientes com outros tipos de cefaleia, como a cefaleia tensional, reforçando a hipótese de comorbidade entre enxaqueca e distúrbios cócleo-vestibulares. (48,49)

1.5 SINTOMATOLOGIA

A severidade e o progresso da doença é muito variável entre os pacientes, assim como a ocorrência e a duração dos sintomas de cada ataque.

1.5.1 Vertigem

A vertigem é o sintoma mais incapacitante. Pode ser definida como uma falsa sensação de movimentos rotatórios e é dividida em dois tipos: subjetiva, o paciente sente que está rodando e o ambiente parado; e objetiva, quando o paciente sente que o ambiente está rodando e ele parado. Devemos lembrar a diferença existente entre a vertigem e a tontura. Esta última é definida como uma ilusão de movimento, uma sensação de perturbação do equilíbrio corporal, não rotatória. A vertigem é o principal sintoma e faz com que o paciente procure assistência médica e, em um terço dos casos, é o primeiro sintoma. Na fase inicial, a vertigem pode durar de vinte minutos a horas, acompanhada ou não de outros sintomas, incluindo sintomas neurovegetativos (náuseas, vômitos), com frequência e intensidade variáveis, podendo ocorrer exacerbação máxima em um ano ou mais. Nos primeiros anos, observa-se aumento da intensidade e frequência dos sintomas, intercalado por períodos assintomáticos, com ou sem o uso de medicação. As crises podem ser precedidas por uma "aura" como, por exemplo, plenitude auricular ou zumbido.

A tensão emocional e a ansiedade tendem a desencadear os ataques. A crise começa com a sensação intensa de rotação corporal e cefálica que vem associada à palidez, à diaforese, à prostração, a náuseas e a vômitos. Os sintomas podem se exacerbar com o mínimo movimento da cabeça. Durante o ataque, o paciente está bem orientado, ou seja, não apresenta perda de consciência, e não apresenta déficit neurológico como parestesia, diplopia, disartria, paralisia, etc. Pode apresentar dificuldade visual pela presença de

nistagmo. Em alguns casos, os sintomas podem ceder pouco a pouco com repouso e sono, enquanto que, em outros casos, apesar de desaparecerem os sintomas no repouso, persiste a intolerância ao movimento e a instabilidade pode persistir por alguns dias. Esse quadro pode evoluir com problemas psicológicos severos, porque o paciente tem a sensação persistente de instabilidade, interferindo na vida profissional, social e familiar, tornando o paciente muitas vezes tenso, ansioso e socialmente incapacitado. Freud em 1887, como neuropatologista já se preocupava com os achados de alteração psíquica nos pacientes vertiginosos e afirmou, em 1895, que a disposição psíquica era um fator determinante no aparecimento e manutenção dos diferentes sintomas.(50)

1.5.2 Cefaleia

As cefaleias podem resultar de estímulo, tração ou pressão sobre qualquer uma das estruturas sensíveis à dor; todos os tecidos que recobrem o crânio, o 5º, 9º e 10º nervos cranianos e os nervos cervicais superiores, os grandes seios venosos intracranianos, as grandes artérias da base do crânio e a dura-máter. Sabe-se que a dilatação ou contração da parede dos vasos sanguíneos estimula as terminações nervosas, causando a cefaleia. (51)

Há diversos tipos de cefaleia e a Enxaqueca (Migrânea) é uma das mais frequentes e de alta prevalência na população geral, seguida da cefaleia tensional. A enxaqueca é definida como um distúrbio paroxístico caracterizado por ataques recorrentes de cefaleia com ou sem distúrbios visuais e gastrointestinais associados. (52) Muitos autores contribuíram para a definição, o diagnóstico e os possíveis tratamentos dessa doença, como bem relatada e detalhada na publicação de Pearce em 1986. A descrição mais antiga encontrada foi a de Hipócrates (460 - 370 a.C.) nos seus poemas mesopotâmicos. Ele sofria muitas crises severas de dor localizada na "metade da cabeça" associada a distúrbios visuais. Na época, mencionava-se o uso de drogas terapêuticas e plantas e seus efeitos diuréticos. Celsus (30 d.C.), amigo

do Imperador Romano (Tibério), não era médico e, apesar do pouco conhecimento em medicina, reconheceu a enxaqueca e referenciou, na época, suas prováveis causas. Aretaeus (131 d.C.) discorreu sobre cefaleia e caracterizou quadros migranosos com alterações auditivas e do equilíbrio.²⁸ Galeno (131 - 201 d.C.) distinguiu a natureza da enxaqueca de outras cefaleias comuns e usou o termo "Hemicrania" para defini-la. Caelius Aurelianus (400 d.C.) descreveu a enxaqueca com outros sintomas como vertigens, alterações visuais (lacrimejamento), alterações da audição e gastrointestinais. Thomas Willis, talvez o grande precursor da neurologia moderna, foi incisivo nos problemas da enxaqueca, tanto no diagnóstico quanto no tratamento. Na etiologia, citou a influência do fator hereditário e sua relação com trauma ou alteração emocional. (53)

Enxaqueca frequentemente começa na infância e na adolescência e é mais frequente nas 2^a a 4^a décadas de vida. Variações existirão na localização e na característica da dor, dependendo do tipo de enxaqueca. A classificação desta obedece à Classificação de Enxaqueca da Sociedade Internacional de Cefaleia de 2004.(12) Considerada como um distúrbio bioquímico implicando diversos neurotransmissores no sistema nervoso central, especialmente o 5-HT (serotonina), a Enxaqueca, possivelmente, tem como substrato uma combinação de anormalidades vasculares e neurais. Essas alterações da neurotransmissão coordenada pelo sistema límbico podem também ocasionar disfunções em diversos órgãos e sistemas, gerando manifestações clínicas, tais como tensão pré-menstrual, rinite vasomotora e disfunções vestibulares. (55)

Com forte tendência familiar a migrânea, como as disfunções vestibulares, pode induzir a distúrbios da linguagem em crianças. A incidência de vertigem em associação com enxaqueca é alta. Estima-se que aproximadamente 70% dos pacientes migranosos apresentem vertigem e/ou outros tipos de tontura de origem vestibular. Podemos encontrar vários quadros clínicos otoneurológicos com migrânea, os assim chamados "equivalentes migranosos".(55,56) Logo a avaliação otoneurológica dos pacientes migranosos, além dos cuidados na anamnese, testes auditivos e testes de função vestibular

devem ser efetuados. Ao exame otoneurológico, as alterações mais comuns correspondem à disfunção do sistema vestibular periférico enquanto o exame auditivo é normal na grande maioria dos casos. (51)

1.5.3 Hipoacusia

Hipoacusia significa perda auditiva que, na migrânea vestibular, geralmente é incomum, mas, quando presente, pode ser enquadrada como degeneração coclear decorrente do envelhecimento (Presbiacusia), sendo do tipo neurossensorial.

1.5.4 Zumbido

Zumbido, também denominado de tinnitus ou tinido, é uma sensação de som percebido pelo indivíduo, independentemente de estímulo sonoro externo. Esse sintoma pode ser descrito como a sensação de uma campainha na orelha afetada. Inicialmente, costuma aparecer ou piorar durante as crises, podendo permanecer nos períodos intercrises em casos mais intensos. Geralmente, é contínuo e intermitente, mas não é pulsátil. Às vezes, é o primeiro sintoma da doença e pode preceder a todos os outros sintomas por alguns anos ou aparecer junto à primeira crise de vertigem.

1.5.5 Plenitude auricular

Este sintoma pode ser comparado à mudança da pressão barométrica. Alguns casos de migrânea vestibular apresentam esta alteração. A sensação pode ser constante ou sua intensidade pode aumentar como uma “aura” que precede o ataque de vertigem. Muitas vezes, existe antes que se evidenciem os ataques definitivos.

1.6 RELAÇÃO ENTRE ENXAQUECA E VERTIGEM

Cefaleia do tipo enxaqueca é um dos mais comuns sintomas na prática médica com uma prevalência anual de cerca de 10-12% em populações ocidentais. (56) Vertigem também é uma causa frequente para consultas médicas, chegando a uma prevalência anual de 23% para todos os tipos de vertigem e a 5% de vertigem rotacional. (57) Portanto, a chance de coocorrência das duas patologias, ao acaso, é de cerca de 1.1%. Entretanto, em contraste a isso, séries de casos, assim como estudos populacionais, mostraram uma coocorrência de cerca de 3.2%. (58) Dessa forma, todas as evidências disponíveis apontam para uma relação de comorbidade entre migrânea e algumas formas de vertigem. Entretanto, recentemente, constatou-se que a associação entre enxaqueca e vertigem não é devido a uma entidade clínica única, mas a várias síndromes vertiginosas. (59)

Ainda não é evidente qual seja o mecanismo patofisiológico e se um mecanismo ou vários estão envolvidos na fisiopatologia da enxaqueca e da vertigem. Além disso, como um especialista em cefaleia pode diferenciar entre migrânea vestibular e vertigem associada a migrânea? A importância desse ponto é apresentada pelo estudo de Bisdorff e colegas (60), que mostra que a tontura como um sintoma durante os ataques de cefaleia é relatado em 51% dos episódios. Porém, esse achado não diferencia tontura devido ao ataque de migrânea por si só ou devido a uma comorbidade, por exemplo Síndrome de Ménière, que desencadeia um ataque de enxaqueca, como foi mostrado por experimentos de estimulação vestibular. (61) Baseado nos dados disponíveis, a prevalência de migrânea vestibular durante a vida é de aproximadamente 1%, quando os seguintes critérios foram utilizados: vertigem recorrente (posicional ou rotacional); história de enxaqueca de acordo com os critérios da IHS de, pelo menos, dois ataques em que enxaqueca e vertigem ocorreram juntas, não sendo a vertigem explicada por outras desordens. (12) Em alguns desses ataques, gravações oculográficas foram feitas e nistagmo patológico foi visto em 70% dos

pacientes; 50% apresentaram uma disfunção vestibular central, 15% movimentos oculares como em uma lesão vestibular periférica e, nos demais pacientes, nenhum padrão de ocorrência pode ser identificado. (62) Pacientes não se queixaram de problemas auditivos durante ou fora dos ataques. O início da enxaqueca parece ser dez anos mais precoce que o início da vertigem, e a duração da vertigem é entre 1-24 horas na maioria dos ataques. (59) Os mecanismos fisiopatológicos responsáveis por esses achados ainda não são conhecidos; ativação das fibras trigeminais para a orelha interna durante a ativação vascular-trigeminal (63), que causa extravasamento de plasma, tem sido proposto como um mecanismo. Outra explicação é a indução da depressão espalhada no tronco cerebral (64) ou a depressão difusa cortical nas áreas vestibulares e oculomotoras, no córtex temporoparietal, por exemplo. Uma rara causa de ataques de enxaqueca vertiginosa é a ataxia episódica tipo 2. (65) Além da vertigem de origem vestibular durante os ataques de enxaqueca, outros mecanismos também podem contribuir para a sensação de tontura. Sensibilidade geral aumentada em todos os tipos de estimulação sensorial (fotofobia, fonofobia e osmofobia) pode ser um mecanismo. Essa sensibilidade geral aumentada pode também contribuir para a prevalência elevada, conhecida de intolerância ao movimento dos portadores de enxaqueca. (66) Além disso, ataques de pânico são algumas vezes descritos pelos pacientes como tontura também e é muito mais prevalente que na população geral. (67)

Mais interessantes são os achados, que algumas bem conhecidas síndromes vertiginosas clássicas, nomeadamente Síndrome de Ménière e Vertigem posicional paroxística benigna (VPPB), podem ser encontrados mais frequentemente que o esperado em pacientes com enxaqueca. Na literatura, a prevalência de enxaqueca em pacientes com Síndrome de Ménière pode ser tão alta quanto 22-76% (55,68), mas estudos populacionais estão ainda em falta. A razão para tais comorbidades ainda não é conhecida; um possível mecanismo poderia ser a ativação trigêmino-vascular com conseqüente extravasamento de plasma (69) e, em longo termo, desenvolvimento de uma hidropisia endolinfática. Similarmente, várias séries de casos indicam um aumentado risco

de VBBP em portadores de enxaqueca. Um estudo realizado por Ishiyama (70) encontrou uma história de enxaqueca três vezes mais frequente em VPPB idiopática que em VPPB traumática. Como em Síndrome de Ménière, a exata conexão entre enxaqueca e VPPB não é conhecida; uma hipótese é que a ativação trigêmino-vascular da orelha interna pode também causar uma acelerada degeneração das membranas dos otólitos que pode ser a razão para o desprendimento de otocônias que, então, são alocadas no labirinto. A diferenciação entre essas síndromes, que são mais frequentemente presentes em portadores de enxaqueca, e vertigem migranosa, no mais estrito senso, é importante porque as terapêuticas são diferentes. No caso de migrânea vestibular, o tratamento é relacionado à enxaqueca, embora estudos controlados não tenham sido publicados ainda. No caso da VPPB, as manobras de deliberação que ajudam a reposicionar as otocônias são o tratamento de escolha. (71) Síndrome de Ménière pode ser tratada com betahistina e instilação de gentamicina intratimpânica na orelha interna. (72)

As consequências do desconhecimento dos critérios diagnósticos para migrânea vestibular é que os especialistas em cefaleia deveriam ser capazes de diferenciar vertigem vestibular de uma tontura mais inespecífica e eles deveriam estar familiarizados com os achados oculomotores mais prevalentes no caso da Síndrome de Ménière (nistagmo espontâneo periférico ou nistagmo desencadeado pelo head-shaking) e VPPB (breves ataques de nistagmo geotrópico na manobra de Dix-Halpike) a fim de distinguir corretamente entre essas desordens. O desafio para a ciência, nos próximos anos, será conquistar mais conhecimentos na fisiopatologia de migrânea vestibular.

Historicamente, enxaqueca tem sido considerada uma desordem, com uma variedade de sintomas adjuntos, incluindo manifestações oculares, alodinia, fotofobia e fonofobia, e vertigem/desequilíbrio, para nomear algumas. O fato histórico é refletido nas classificações diagnósticas da IHS. O que está se tornando mais claro é que a enxaqueca, anos após anos, é a desordem da função neurológica que pode produzir um amplo espectro de mudanças na percepção sensorial, geralmente, uma intensificação e ou distorção.

A definição centrada em cefaleia no quadro de enxaqueca tende a reduzir a atenção e a importância dos outros sintomas e manifestações da doença. Nos melhores estudos de epidemiologia de migrânea vestibular, todos os pacientes tinham que encontrar os critérios da IHS para cefaleia do tipo enxaqueca e sintomas vestibulares. Entretanto, isso pode subestimar a prevalência de migrânea vestibular. Especialistas em distúrbios do equilíbrio concordarão que existem muitos pacientes exibindo todos os sintomas e sinais de migrânea vestibular, mas não são relacionadas temporalmente (ou mesmo nenhuma história de cefaleia). Isto é exatamente análogo à enxaqueca ocular, mas os sintomas oculares somente podem justificar um diagnóstico de enxaqueca, mesmo na ausência de cefaleia. É tempo para considerar a redefinição de enxaqueca como um distúrbio global do processamento dos sinais, no qual cefaleia é uma manifestação comum.

1.7 EXAME FÍSICO

Muitas pessoas e até mesmo vários profissionais de saúde ainda têm em mente a ideia de que enxaqueca é uma cefaleia unilateral, pulsátil, com distúrbios visuais e auditivos, geralmente associado a náuseas e a vômitos. Não que esse conceito esteja errado, muito pelo contrário, ele continua sendo o aspecto mais conhecido da enxaqueca com aura, segundo os critérios adotados pela Sociedade Internacional de Cefaleia [IHS] e descritos em 1988. (56) Porém, atualmente, médicos pesquisadores atribuem à enxaqueca um aspecto mais abrangente, como sendo uma alteração global de percepção sensorial desenvolvida pelo indivíduo. Podendo ser incluído qualquer sintoma relacionado com déficit de percepções sensoriais, como distúrbios auditivos, vestibulares, olfativos, visuais, táteis, gustativos e posturais.(6,68,70)

O exame físico de pacientes com migrânea vestibular é geralmente normal entre episódios. Durante episódios de migrânea vestibular, os pacientes geralmente manifestam um nistagmo que sugerem uma anormalidade vestibular

central ou periférica. (73-75)

1.8 TESTES FISIOLÓGICOS

Diversos autores já tentaram realizar estudos de avaliação vestibular e auditiva em pacientes com diagnóstico de Migrânea vestibular, na tentativa de estabelecer um padrão de achados vestibulares que contribuísse no diagnóstico clínico dessa entidade, ou mesmo na tentativa de utilizar testes de função vestibular para diferenciar Migrânea vestibular de estágios iniciais de Síndrome de Ménière.(76-78) Os achados fisiológicos não podem, por si só, serem utilizados para diagnosticar especificamente migrânea vestibular por causa do padrão de inconsistência e alta incidência em pacientes com migrânea sem queixas vestibulares. (78)

Battista realizou uma análise dos achados audiométricos em 76 pacientes com migrânea vestibular e em 34 pacientes com diagnóstico de Síndrome de Ménière. Com resultado, observou que apesar de haver algumas descrições na literatura sobre alterações auditivas nos pacientes com Migrânea vestibular, a maioria deles apresenta níveis auditivos normais, enquanto que nos pacientes com Síndrome de Ménière isso não é observado, considerando que a flutuação auditiva faz parte do quadro clínico típico da Síndrome de Ménière. (79) Entre 10% e 20% dos pacientes com migrânea vestibular apresentam um redução unilateral da função vestibular (78,80-81) e muitos pacientes têm uma preponderância direcional. (80) Observa-se também que pacientes com migrânea vestibular têm maior oscilação postural. (81,82) Dois estudos documentaram anormalidades dos potenciais miogênicos vestibular evocado (VEMP) em pacientes com migrânea vestibular, incluindo reduzida amplitude em alguns casos unilateral e, em outros, bilateralmente. (83,84)

Resumidamente, não parece haver um padrão típico nos testes vestibulares para determinar o diagnóstico de migrânea vestibular, reforçando assim, cada vez mais, a importância de uma boa história clínica. Entretanto, os

testes fisiológicos podem ser utilizados para excluir outras desordens vestibulares, tais como Síndrome de Ménière e neurite vestibular e estabelecer a extensão das anormalidades vestibulares, caso presentes.

1.9 DOENÇAS ASSOCIADAS

A fisiopatologia da enxaqueca associada a sintomas auditivo-vestibulares ainda não foi totalmente esclarecida, mas suas manifestações clínicas ocorrem nas mais diversas formas. Normalmente, esses pacientes apresentam sintomas que vão desde episódios de tontura ou quadros de vertigem aguda e constante desequilíbrio; eventualmente, perda auditiva neurosensorial, zumbido, plenitude aurial e até disacusia flutuante. Vale ressaltar que esses sintomas, muitas vezes, se confundem com os sintomas clássicos da Síndrome de Ménière e, em alguns pacientes, é impossível dizer se eles têm uma ou outra doença, ou mesmo ambas.

Pacientes com síndrome de Ménière são duas vezes mais suscetíveis a ter enxaqueca que indivíduos sem a doença (85), e pacientes com enxaqueca são mais prováveis de ter um início mais precoce e bilateral de perda auditiva com a síndrome de Ménière. Semelhantes a pacientes com síndrome de Ménière, pacientes com VPPB são mais prováveis de terem enxaqueca que pacientes sem a mesma. (86) O achado altamente comum de VPPB em pacientes com migrânea vestibular complica essa associação

Desordens psiquiátricas, especialmente ansiedade e depressão, são comuns em pacientes com migrânea vestibular. (87,88) Em um estudo prospectivo de doenças psiquiátricas em síndromes vertiginosas, somente pacientes com migrânea vestibular tinham taxas elevadas desses sintomas um ano após o estabelecimento do diagnóstico. (89) Pacientes com migrânea vestibular relataram mais vertigem, mais ansiedade somática e alterações autonômicas que outros pacientes com vertigem. (90)

1.10 TÉCNICAS GENÉTICAS PARA O DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS MENDELIANAS

O desenvolvimento de novas tecnologias revolucionou o campo da genética. Agora somos capazes de determinar variações e a estrutura em um nível genômico, com resolução de pares de bases e avaliar seu impacto sobre fenótipos de uma maneira sem precedentes.

Diversas técnicas de estudo foram desenvolvidas ao longo dos últimos anos na tentativa de encontrar mutações que sejam causadoras de determinada doença e assim entender melhor a função dos genes e os mecanismos causadores da doença. Dentre essas técnicas, podemos destacar a análise de ligação (linkage analysis), a abordagem de genes candidatos, os estudos de associação por todo o genoma em grandes populações (GWAS), além do sequenciamento do exoma (WES) e de todo o genoma de um indivíduo (WGS). Abaixo, há uma descrição mais detalhada das técnicas utilizadas para essa pesquisa.

1.10.1 ANÁLISE DE LIGAÇÃO (*LINKAGE ANALYSIS*)

O genoma humano é muito extenso e contém muitos milhares de genes. Portanto, achar um gene em particular ou genes responsáveis por qualquer doença humana é sempre uma tarefa difícil, é quase, literalmente, encontrar uma agulha no palheiro. Tradicionalmente, a pesquisa por genes causadores de doenças começa com uma análise de ligação. Nessa técnica, o objetivo é achar a localização aproximada de genes relativos à outra sequência de DNA, chamada marcador genético, que tem sua posição já conhecida.

O princípio da análise de ligação é simples. Todos os cromossomos vêm

em pares, um herdado da mãe e outro do pai. Cada par de cromossomos contém os mesmos genes na mesma ordem, mas as sequências não são idênticas. Isso significa que deveria ser fácil descobrir se uma sequência particular provém da mãe ou do pai. Essas sequências variantes são chamadas de alelos maternos e paternos. No caso do gene relacionado à doença, os alelos alternativos serão o alelo normal e o alelo para a doença, e eles podem ser diferenciados ao observar a ocorrência da doença na árvore genealógica ou pedigree. Marcadores genéticos são sequências de DNA que apresentam polimorfismos (variações em tamanho ou sequência) na população. Eles estão presentes em todos e eles podem ser definidos (o alelo pode ser identificado) usando-se técnicas tais como PCR (reação em cadeia de polimerase).

Essa habilidade para determinar a origem paternal da sequência de DNA nos permite mostrar se houve recombinação. Recombinação ocorre em células germinativas. Nessas células, os cromossomos maternos e paternos pareiam-se e trocam partes. Após a recombinação, os cromossomos contêm uma mistura de alelos maternos e paternos. Esses cromossomos misturados são distribuídos nos óvulos e espermatozoides e passados para as crianças. (Figura 1)

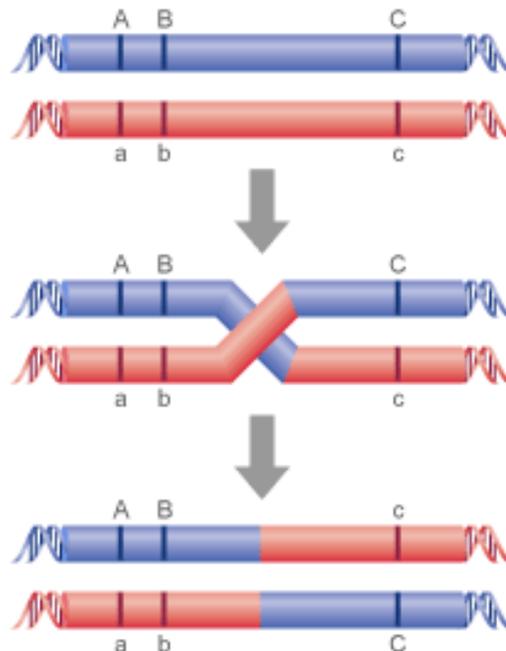


Figura 1 – Princípio da análise de ligação. O diagrama superior mostra os cromossomos paterno (azul) e materno (vermelho) alinhados em uma célula germinativa, uma célula que dá origem ao óvulo ou espermatozoide. Três seqüências de DNA são mostradas, A, B e C. As letras maiúsculas representam os alelos paternos e as minúsculas, os maternos. O painel do meio mostra o processo físico de recombinação, que envolve crossing over das linhagens de DNA entre os cromossomos pareados. O painel inferior mostra o que acontece quando o crossover é finalizado. Os alelos maternos e paternos estão recombinados e esses cromossomos misturados são passados para os óvulos e espermatozoides. Se A é gene relacionado à doença e B e C são marcadores genéticos, a recombinação é mais provável de ocorrer muito mais frequente entre A e C que entre A e B. Isso permite que o gene relacionado à doença seja mapeado relativo aos marcadores B e C.

Como a recombinação ocorre mais ou menos randomicamente, se existir uma grande distância entre duas seqüências de DNA em um cromossomo, há uma boa chance que a recombinação ocorra entre elas e os alelos maternos e paternos serão misturados (ver A e C na figura). Em contraste, se duas seqüências de DNA estão muito próximas umas das outras, elas recombinarão

só raramente. Os alelos maternos e paternos tenderão ficar juntos (ver A e B na figura).

Genes relacionados à doença são mapeados ao mensurar a recombinação versus um painel de diferentes marcadores conhecidos espalhados ao longo do genoma. Na maioria dos casos, a recombinação ocorrerá frequentemente, indicando que a o gene relacionado a doença e o marcador estão longe um do outro. Alguns marcadores entretanto, devido a sua proximidade, tenderão a não recombinar com o gene relacionado a doença e esses são ditos ser ligados a ele. Idealmente, marcadores próximos são identificados por flanquear o gene relacionado a doença e definir uma região candidata do genoma entre 1 e 5 milhões de pb (pares de bases) de comprimento. O gene responsável pela doença esta localizado em algum lugar nessa região.

1.10.2 SEQUENCIAMENTO DO EXOMA

Sequenciamento por exoma é uma estratégia eficiente para, seletivamente, sequenciar as regiões codificantes do genoma como uma alternativa menos onerosa, porém efetiva quando comparada ao sequenciamento de todo o genoma. Éxons são sequências curtas de DNA funcionalmente importante que, juntos, representam somente pouco mais que a porção do genoma que é traduzida em proteínas. Éxons são flanqueados por regiões não traduzidas (UTR) que geralmente não são incluídas em estudos de exoma. No genoma humano, há aproximadamente 180,000 éxons. Isso constitui cerca de 1% do genoma humano ou aproximadamente 30 megabases (91).

A robusta técnica para sequenciar toda a região codificante (exoma) tem o potencial de ser clinicamente relevante no diagnóstico genético devido ao atual entendimento das consequências funcionais na variação das sequências. (92) O objetivo dessa técnica é identificar a variação funcional que é responsável por doenças comuns e mendelianas, tais como migrânea vestibular sem os altos

custos associados ao sequenciamento de todo o genoma, enquanto mantém alta cobertura em profundidade de sequenciamento (92).

Há vários benefícios para o sequenciamento do exoma na detecção de variantes de desordens Mendelianas de causa rara em oposição ao sequenciamento de todo o genoma ou à tradicional análise de ligação:

- Os tradicionais estudos de análise de ligação requerem um grande número de indivíduos afetados. Essa técnica não é aconselhável em doenças Mendelianas raras por causa do pequeno número de casos disponíveis. Além disso, análise de ligação não é aplicável para estudar indivíduos afetados de diferentes famílias ou os casos ocasionados por uma nova mutação não presente nos pais (93).
- Estudos de análise de ligação não são robustos o suficiente para detectar desordens com variantes causais em diferentes genes (heterogeneidade genotípica) ou doenças que têm diversas características clínicas (heterogeneidade fenotípica). (93)
- Devido ao exoma humano consistir de 1% de todo o genoma, é possível identificar uma cobertura profunda com relativamente poucas leituras (93) Cobertura profunda é necessária para a detecção de variantes.
- A maioria das variantes genéticas que é responsável por desordens Mendelianas altera as sequências codificantes de proteínas (94)
- Um grande número de substituições não-sinônimas é preditora de ser deletérias; essas mutações têm fraca ou nenhum efeito em regiões não codificantes. (94)
- Sítios de clivagem (splice sites) também representam sequências nas quais há uma variação funcional (94) e estão, portanto, incluídas na captura de exomas.

O exoma representa uma porção enriquecida do genoma que pode ser utilizado para pesquisar variantes com uma grande quantidade de efeitos. A seguir, descreve-se a técnica para melhor entendimento do processo.

Os métodos de enriquecimento nos permitem uma seletividade das

regiões genômicas de interesse de uma amostra de DNA antes do sequenciamento. Várias técnicas de enriquecimento foram desenvolvidas desde a descrição original do método de seleção direta do genoma pelo grupo de Lovett em 2005. (95). Reação em cadeia da polimerase é uma das estratégias mais amplamente usadas há mais de 20 anos e será melhor discutida nos métodos. (96) Outras técnicas são os probes de inversão molecular (MIP) e a captura híbrida.

1.10.2.1 Sequenciamento

Há várias plataformas de sequenciamento disponíveis incluindo o sequenciamento clássico de Sanger. Outras plataformas incluem o sequenciador Roche 454, o Analisador genômico Illumina II e o Life Technologies, todos utilizados para sequenciamento do exoma.

2 OBJETIVO

O presente trabalho tem por objetivo:

- A caracterização do padrão de herança e a identificação da mutação genética responsável pela migrânea vestibular nos membros afetados de uma família brasileira provenientes de Brasília –DF e Bayeux – PB.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Brasília – CEP-FM/UnB, pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, e pela Mesa Diretora de Projetos Científicos do Departamento de Genética da *Harvard Medical School*.

Membros de uma família brasileira, denominados por mim ‘Família MMV’,

foram, inicialmente, avaliados no Departamento de Otorrinolaringologia do Hospital Universitário de Brasília, sendo composta por membros vivos de duas gerações (Figura 2). Termos de consentimento informado foram obtidos de todos os membros antes de sua participação no estudo. Os indivíduos foram avaliados por uma equipe multiprofissional, incluindo otorrinolaringologista, neurologista e audiologista. Todos os membros participantes preencheram um questionário previamente validado e descrito por Marcus e colegas. (100) O diagnóstico de migrânea vestibular foi feito utilizando-se o critério descrito por Neuhauser e colegas (39) em 2001. Posteriormente, 19 casos esporádicos de migrânea vestibular foram avaliados no ambulatório de distúrbios vestibulares do MEEI em Boston – Estados Unidos a fim de verificar se essa mutação determinaria a doença em casos não familiares, o que poderia torna-lo um marcador genético para migrânea vestibular.

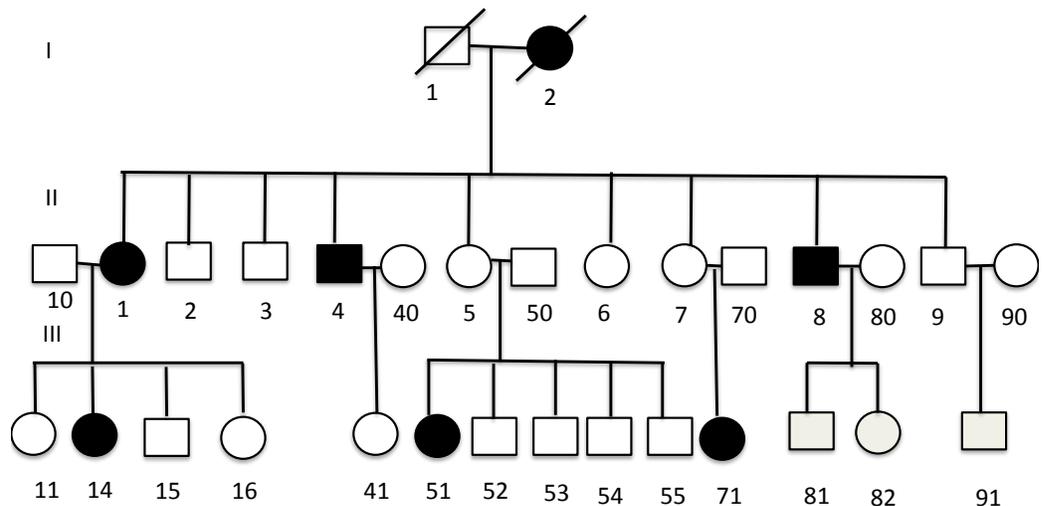


Figura 2 – Heredograma da família MMV.

3.1 ANÁLISE CLÍNICA

Todos os pacientes com o diagnóstico confirmado de enxaqueca foram, então, reavaliados por um otoneurologista e, desse modo, identificados como portadores ou não de migrânea vestibular, usando o critério diagnóstico proposto por Neuhauser e colaboradores:

1. Sintomas vestibulares episódicos de, ao menos, moderada intensidade (Vertigem espontânea, vertigem posicional);
2. Enxaqueca de acordo com o Critério da Sociedade Internacional da Cefaleia (IHS);
3. Pelo menos um dentre os sintomas de enxaqueca durante e, no mínimo, 5 episódios de vertigem: cefaleia enxaquecosa, fotofobia, fonofobia, auras do tipo visual ou outras;
4. Outras causas excluídas através de investigação apropriada.

Todos os indivíduos afetados foram submetidos à audiometria tonal e vocal com análise de discriminação da voz, e também a exames vestibulares constituídos de testes calóricos e prova rotatória, além de avaliação por exames de imagem do encéfalo com contraste, quando necessário (tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética em alguns casos).

3.2 ANÁLISE GENÉTICA

3.2.1 Obtenção do DNA Genômico

O DNA genômico foi isolado através de células nucleadas da saliva de 14 membros da família inicialmente:

- Saliva – o DNA foi extraído das células epiteliais da mucosa jugal, utilizando o kit oragene;

A extração e a purificação do DNA genômico compreenderam vários processos que incluíram a lise das células, extração das proteínas e do RNA e precipitação do DNA.

3.2.2 Eletroforese

Utilizou-se da técnica de eletroforese em gel de agarose para separar e visualizar os fragmentos de DNA produzidos. O método é conhecido há vários anos, mas a partir de 1970 passou a ser aplicado também na separação do DNA, tirando-se vantagem do fato uma vez que essa molécula apresenta cargas negativas devido à presença do ácido fosfórico.

O material a ser analisado foi submetido a um campo elétrico, em pH neutro.

3.2.3 – Análise de ligação (*Linkage analysis*)

Análise de ligação foi realizada em 14 indivíduos da família MMV com o chip '*Illumina Human Omni Express*' versão 12v1_A. Essa plataforma contém 733,202 marcadores de SNP distribuídos ao longo do genoma com uma média de espaçamento de aproximadamente 4 kb. Os programas do software *vitesse* e *linkmap/fastlink* foram utilizados para gerar logaritmo de chances (odds) (LOD) scores. Após filtragem de SNP, LOD scores multipontos foram calculados usando uma janela variável de cinco marcadores em um agrupamento computacional, com cada score de SNP refletindo contribuições de seus quatro vizinhos mais próximos. Foram excluídas todas as regiões com LOD score com valor inferior a -2.0.

A frequência de alelos de SNPs foi fixada 0.5/0.5 para análise preliminar. A herança autossômica dominante foi assumida, com uma penetrância de 95% e uma frequência de gene relacionado à doença de 0.001. A taxa de fenocópia foi definido como zero. 103,879 SNPs foram descartados porque eles falharam no

filtro monomórfico (somente um alelo estava presente na família MMV). 331,929 SNPs foram descartados porque eles falharam na herança mendeliana (presumidamente erros de genotipagem), como determinados com o programa *PedCheck*.

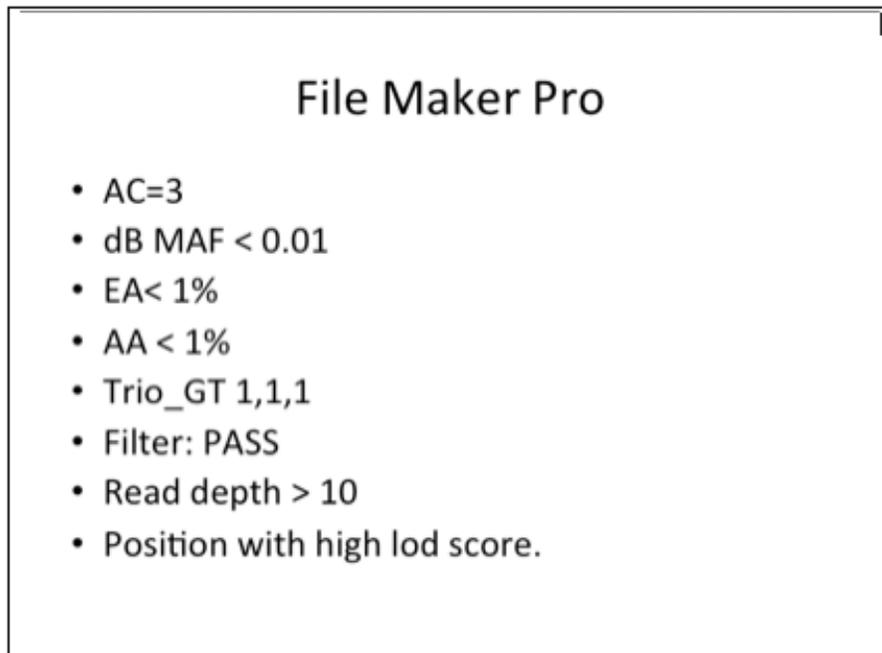
Esse tipo de estratégia diagnóstica tem a vantagem de poder ser aplicado mesmo se o gene não foi ainda identificado e clonado, desde que se detecte um polimorfismo de DNA que esteja próximo do gene da doença, isto é, esteja ligado ao gene e, dessa forma, seja transmitido junto a ele. Entretanto, diagnósticos por polimorfismos de DNA apresentam algumas limitações. A principal delas é que a família deverá ser informativa, isto é, a ligação entre cada alelo do gene deve ser inequivocamente estabelecida com um determinado padrão do polimorfismo de DNA.

3.2.4 – Sequenciamento do Exoma

Três amostras de membros da família MMV foram sequenciadas: MMV-II-4, III-14 e III-71 (Figura 2), todos com o kit de captura da Nimblegen SeqCap EZ exome V3. O sequenciamento foi feito em um sequenciador Illumina GAIIIX ou HiSeq 2000. Arquivos do tipo Fastq (50 bp paired-end) foram alinhados com *novoaalign* (www.novocraft.com). Arquivos do tipo Bam foram processados com *Picard* (picard.sourceforge.net) e o kit GATK (Genome analysis toolkit), de acordo com as recomendações de melhores práticas da GATK. O genotipador unificado GATK foi usado para denominar as variantes. Para visualização de todo o genoma, incluindo os SNPs ao longo das regiões sequenciadas (exoma), foi utilizado o programa IGV ou Integrative genomic viewer (<http://www.broadinstitute.org/software/igv/log-in>) a partir dos arquivos do tipo BAM.

Arquivos do tipo fp7 foram gerados para a realização da filtragem dos dados gerados através do programa *Filemaker Pro*. Os critérios utilizados para filtragem de dados são mostrados na tabela abaixo, em que AC representa a contagem de alelos, devendo ser considerado igual a 3, já que trata-se de

indivíduos heterozigotos, uma vez que a doença não é tão comum e dificilmente seria transmitida de forma recessiva. Utilizaram-se duas bases de dados sobre SNPs raros descritos na literatura dbSNP (www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/) e o NHLP Exome sequencing Project (ESP) (<http://evs.gs.washington.edu/EVS/>), sendo que, para o primeiro, consideramos uma doença rara quando menor 0.01, valor decimal, e o segundo, em valores percentuais, menor que 1%. O banco de dados ESP apresenta uma divisão entre europeus-americanos (EA) e africanos-americanos (AA). Na coluna Trio GT, assumimos 1 como sendo indivíduos heterozigotos. Os dados gerados devem passar pelo filtro (PASS), demonstrando a confiabilidade nos dados gerados. A profundidade de leitura ou *Read depth* e quantas vezes cada região de cada alelo foi sequenciada, sendo considerada como de boa qualidade, uma quantidade superior a 10 *read depth*. Após encontrar as variantes, elas foram sequenciadas pela técnica padrão de Sanger para confirmação dos achados.



Painel 3 – Parâmetros utilizados para filtragem de dados no programa Filemaker Pro provenientes do sequenciamento do exoma. Legenda: AC: contagem de alelos; MAF: frequência de alelo menor; Read depth: profundidade de leitura

4 RESULTADOS

As famílias selecionadas, originárias de Brasília – DF e Bayeux – PB, compreendem três gerações. Vinte e nove membros dessa família foram analisados do ponto de vista clínico e 14 membros, do ponto de vista genético–molecular. Desses 14 membros analisados geneticamente, 5 são portadores de migrânea vestibular.

4.1 ANÁLISE CLÍNICA

Apesar do objetivo deste trabalho seja realizar uma avaliação genético–molecular dos pacientes da família MMV, é fundamental ressaltar a importância de um diagnóstico clínico adequado. Em primeiro lugar, os pacientes II-1, II-4, II-8, III-14, III-51 e III-71 apresentam história e exame físico compatíveis com migrânea vestibular, segundo os critérios estabelecidos por Neuhauser (39). História de enxaqueca, segundo os critérios da IHS de 2004, sem sintomas vestibulares estavam ainda presentes nos pacientes II-3, II-6, II-7, II-9, III-11, III-15, III-16, III-41, III-82 e III-91. Devido ao fato dos indivíduos III-81, III-82 e III-91 serem menores de 30 anos, a ausência de sinais e sintomas que sugiram o diagnóstico de migrânea vestibular, não afasta o mesmo, uma vez que a doença pode manifestar-se mais comumente em indivíduos maiores de 35 anos.

O indivíduo II-8 também apresenta história de perda auditiva com a audiometria, confirmando o achado de perda auditiva neurosensorial moderada bilateral em frequências médias e altas. A avaliação audiométrica dos demais indivíduos, que não apresentam audição dentro dos padrões de normalidade, demonstrou perda auditiva neurosensorial em altas frequências, o qual foi consistente com diagnóstico de Presbiacusia. Achados neurológicos entre as crises foram normais em todos os pacientes afetados. Exames de imagem (tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética contrastadas) foram normais nos pacientes afetados.

4.2 ANÁLISE GENÉTICA

Dentre os 27 membros da família MMV mostrados no heredograma, 14 foram inicialmente submetidos a todos os procedimentos de investigação genética, sendo 5 afetados e 9 não afetados pela doença. LOD scores foram calculados ao longo de todo o genoma dos indivíduos afetados e não afetados da família MMV (Figura 5).

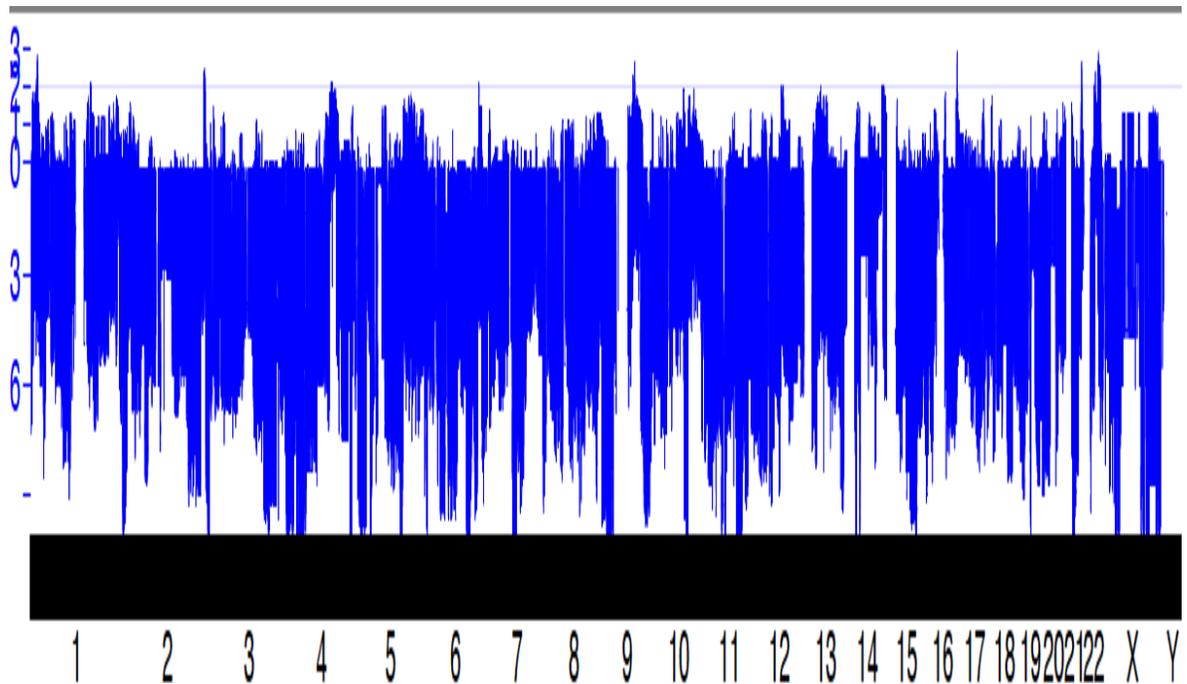


Figura 3 – LOD score calculado por meio de todo o genoma dos indivíduos da família MMV. Valores menores que -2 exclui sumariamente a região.

Cálculos de análise de ligação multipontos, usando uma penetrância de

0.95, baseado na história familiar e frequência de alelos determinados de membros não afetados da família, identificaram um pico de LOD score entre *rs6517577* (chr21:41,276,796) e *rs3169* (chr21:43,305,463) no cromossomo 21 (Figura 6). Essa região apresentou um LOD score máximo de +2.9 e dezoito genes estão incluídos nesse intervalo. Os genes incluídos nesse intervalo segundo o UCSC browser são: *DSCAM*, *MIR4760*, *LINC00323*, *MIR3197*, *BACE2*, *PLAC4*, *FAM3B*, *MX2*, *MX1*, *TMPRSS2*, *LINC00111*, *LINC00479*, *LINC00112*, *RIPK4*, *PRDM15* e *C2CD2*.

Conforme a figura 5, observam-se outros picos de LOD score nas regiões compreendidas entre Chr1:17,906,621 – 17,957,970, Chr16: 84,006,691 - 84,063,788 e 85,195,355 – 85,257,389 e Chr22:38,598,373 – 38,649,167. Porém, pelo fato dessas regiões não albergarem nenhum gene, não foi necessário sequer a realização de pesquisa de microssatélites para a exclusão das mesmas.

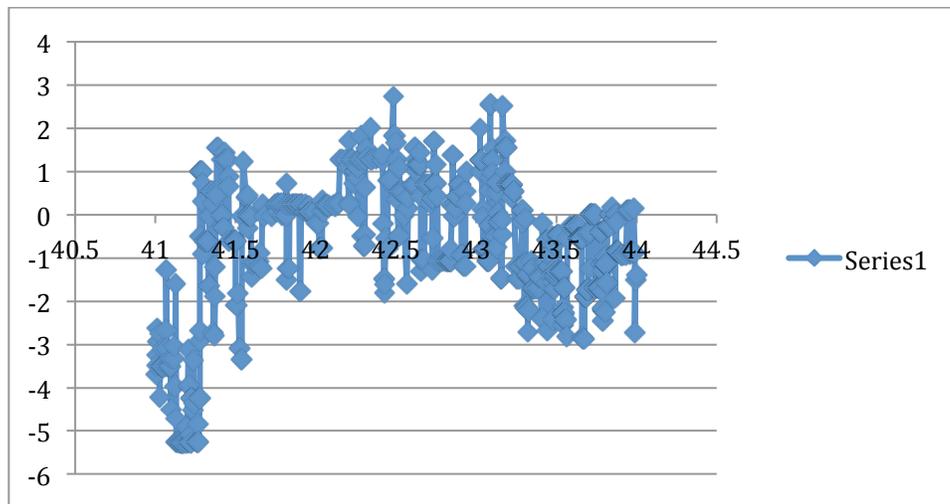


Figura 4 – Pico de LOD score no cromossomo 21 entre rs6517577 e rs3169

O sequenciamento do exoma gerou um total de 199,889 SNPs e, somente 155,246 passaram na qualidade do filtro. Os parâmetros mostrados no painel 4 foram utilizados para a filtragem de dados. Como resultado, as

seguintes variantes foram encontradas (Tabela 1).

Chr	Pos	ID	A C	SNPEFF_ AMINO	SNPEFF_ UNCT	GENE NAME	dbSNP	ESP EA	ESP AA
21	42647372	rs149345353	3	A460T	MISSENSE	BACE2	0.0023	0.5814	0.0227
21	42735754	rs17765580	3		NONE	MX2	0.0169	-	-
21	38903616	.	3		NONE	DDX17	0.0142	-	-

Tabela 1 – variantes encontradas após filtragem dos dados provenientes do sequenciamento do exoma de 3 indivíduos afetados por migrânea vestibular.

As variantes localizadas nos genes *MX2* e *DDX17* estão situadas em regiões intrônicas. A variante missense encontrada no gene *BACE2* é mostrada na figura 7. As variantes foram confirmadas em cada indivíduo por meio de sequenciamento posterior padrão de Sanger. A mesma variante não foi encontrada nos indivíduos não afetados da família, exceto o indivíduo II-7 que é carreador da mutação e, também não foi encontrada nos casos esporádicos sequenciados.



Figura 5 – Variante missense mostrada na posição chr21:42,647,372 utilizando o programa IGV. Observa-se que metade das leituras apresenta a base nitrogenada original guanina (G) enquanto a outra metade apresenta o SNP adenina (A).

5 DISCUSSÃO

Uma família composta por vinte e nove membros que foram analisados do ponto de vista clínico e 14 membros, do ponto de vista genético-molecular. Desses membros analisados geneticamente, 5 são portadores de migrânea vestibular, seguindo os critérios estabelecidos por Neuhauser (39). A doença manifesta-se de forma autossômica dominante nessa família com uma penetrância de 95%. Análise de ligação realizado nessa família evidenciou um pico de LOD score de +2.9 entre os marcadores *rs6517577* (chr21:41,276,796) e *rs3169* (chr21:43,305,463) no cromossomo 21. Sequenciamento do exoma foi realizado e após filtragem dos dados na região indicada pelo estudo de análise de ligação mostrou uma variante missense localizada no gene *BACE2* (*rs149345353*).

Todos os indivíduos afetados pela doença (ver pedigree) apresentaram

os sintomas compatíveis com migrânea vestibular que são: sintomas vestibulares episódicos de, ao menos, intensidade moderada; enxaqueca de acordo com o critério da IHS; pelo menos, um dentre os sintomas de enxaqueca, com pelo menos 5 episódios de vertigem, sendo cefaleia enxaquecosa, fotofobia, fonofobia, auras do tipo visual ou outras; além de outras causas excluídas através de investigação apropriada. O indivíduo II-8 apresentou ainda perda auditiva neurossensorial em frequências médias e aguda moderada, compatível com Presbiacusia, mas que poderia ser facilmente confundida por alguns otorrinolaringologistas como síndrome de Ménière. O conhecimento adequado dos critérios diagnósticos para migrânea vestibular é fundamental uma vez que está presente em cerca de 1% da população, cerca de 5-10 vezes mais comum do que a síndrome de Ménière e, por apresentar uma terapêutica diferente, mais voltada para o controle da enxaqueca.

Os estudos de análise de ligação são os mais utilizados para iniciar a descoberta de genes causadores de desordens mendelianas e doenças comuns na população. Bahmad e colegas (33), que também participam desse estudo, descobriram o primeiro locus de 12.0 MB no cromossomo 5q35 entre os loci *rs24895* e *D5S2073*, porém uma mutação não foi encontrada em nenhum gene. No caso da família MMV, o locus encontra-se no cromossomo 21 entre *rs6517577* e *rs3169*, o que mostra uma heterogeneidade genética para migrânea vestibular. Além disso, o fato de a mesma variante não ter sido encontrada nos casos esporádicos pode demonstrar que nem todos os casos são transmitidos geneticamente.

O sequenciamento do exoma é uma importante ferramenta, com relativo baixo custo, que propicia o sequenciamento de todo o exoma e permite a descoberta de variantes raras, mesmo que não tenham sido descritas anteriormente. Após a filtragem dos dados na região com o pico de LOD score, como mostra a tabela 1, três variantes foram encontradas. As variantes encontradas nos genes *MX2* (*rs17765580*) e *DDX17* (chr21:38,903,616) estão presentes em regiões intrônicas, não codificantes, o que, até o momento, não sugere a possibilidade de está associada à doença.

degeneração colinérgica presentes na Doença de Alzheimer. Entretanto, animais transgênicos, com um aumento da expressão de *BACE2*, apresentaram um comportamento do tipo ansioso juntamente com um aumento do número de neurônios adrenérgicos no locus coeruleus. (103) O locus coeruleus, assim como os núcleos dorsais da rafe, têm o potencial de modular os sintomas premonitórios de sintomas vestibulares e enxaquecosos e desencadear uma crise de migrânea vestibular através das projeções referentes para os circuitos vestibulares e de enxaqueca centrais (104) (Figura 9). A atividade do locus coeruleus em ratos e macacos aumenta com a exposição a novos estímulos sensoriais, particularmente durante a reorientação da atenção em contextos associados ao estresse ou à ansiedade. (105,106) Estudo em animais é necessário para analisar as alterações ocasionadas pela mutação encontrada nesse estudo e avaliar se, de fato, o locus coeruleus está envolvido na patogênese da migrânea vestibular nesses pacientes.

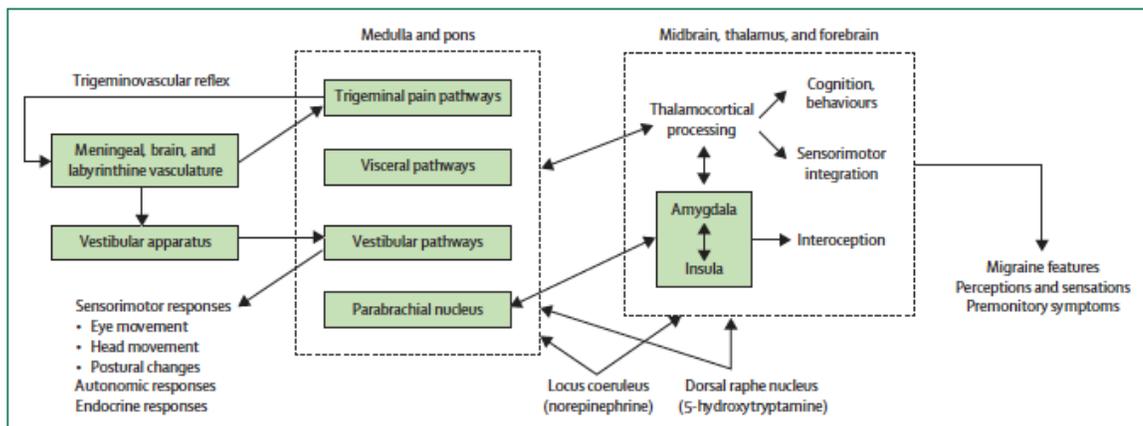


Figura 7 – Vias da Migrânea vestibular. As vias relacionadas à performance sensório-motora, e domínios interoceptivo e cognitivo-comportamental dentro dos circuitos da enxaqueca são mostrados diagramaticamente. As caixas que representam as estruturas sensório-motoras do tronco cerebral incluem paralelos na organização entre as vias vestibulares e da (...)

Esforços continuam em andamento, pelo nosso grupo de pesquisa do Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Universidade de Brasília (Dr. Lucas M Viana, Dr. Fayez Bahmad Jr, Dr. Carlos Augusto C. P. Oliveira e Dr. Roberta Bezerra), Massachusetts Eye & Ear Infirmary, Harvard Medical School (Dr. Steven D Rauch) e Seidman Laboratory, Departamento de Genética da Harvard Medical School, Boston, MA, EUA (Dr. Jonathan Seidman, Dra. Christine Seidman, Dr. Alireza Haghghi, Dr. Steve DePalma e Dr. David Mckean) no sentido de continuar os últimos experimentos relacionados à outra família anteriormente descrita por Dr. Fayez Bahmad e nos próximos meses os trabalhos deverão ser concluídos.

6 CONCLUSÃO

Uma família composta por vinte e nove membros que foram analisados do ponto de vista clínico e 14 membros, do ponto de vista genético–molecular. Desses membros analisados geneticamente, 5 são portadores de migrânea vestibular, seguindo os critérios estabelecidos por Neuhauser (39). A doença manifesta-se de forma autossômica dominante nessa família com uma penetrância de 95%. Análise de ligação realizado nessa família evidenciou um pico de LOD score de +2.9 entre *rs6517577* (chr21:41,276,796) e *rs3169* (chr21:43,305,463) no cromossomo 21. Sequenciamento do exoma foi realizado e após filtragem dos dados na região sugerida pelo estudo de análise de ligação mostrou uma variante missense localizada no gene *BACE2* (*rs149345353*). Trata-se da primeira mutação descrita na literatura em portadores de Migrânea vestibular.

REFERÊNCIAS

1. Sachs OW. Migraine: the evolution of a common disorder. 1st ed. London: Faber & Faber;1970.
2. Ménière P. Memoire sur des lesions de l'oreille interne donnant lieu a des symptomes de congestion cerebrale apoplectiforme. Gaz Med Paris 1861;16:597-601.
3. Gowers WR. The border land of epilepsy: faints, vagal attacks, vertigo, migraine, sleep symptoms, and their treatment. 1st ed. London: Churchill; 1907.
4. Symonds CP. Vertigo. Post Graduate Medical Journal 1926; 1: 63-66.
5. Graham JR. Migraine: clinical aspects. In: Vinken PJ, Bruin GW, editors. Handbook of clinical neurology. 1st ed. Amsterdam: North-Holland; 1968. p.45-58.
6. Kayan A, Hood JD. Neuro-otological manifestations of migraine. Brain 1984;107(Pt 4):1123-42.
7. Bickerstaff ER. Impairment of consciousness in migraine. Lancet 1961;2:1057-9.
8. Basser L. Benign paroxysmal vertigo of childhood. Brain 1964;87:141-52.
9. Boenheim F. Uber familiare hemicrania vestibularis. Neurologisches Zentralblatt 1917;36:226-9.
10. Shepard NT. Differentiation of Ménière's disease and migraine-associated dizziness: a review. J Am Acad Audiol 2006; 17(1):69-80.
11. Reploeg MD, Goebel JA. Migraine-associated dizziness: patient characteristics and management options. Otol Neurotol 2002; 23(3):364-71.
12. Cal R, Bahmad Jr F. Migraine associated with auditory-vestibular dysfunction. Braz J Otorhinolaryngol. 2008 Jul-Aug;74(4):606-12. Review.
13. Anttila V; Stefansson H; Kallela M, Palotie A et al. Genome-wide association study of migraine implicates a common susceptibility variant on 8q22.1. Nat Genet 2010;42(10):869-873.
14. Chasman DI, Schurks M, Anttila V, Hoffmann W et al. Genome-wide

association study reveals three susceptibility loci for common migraine in the general population. *Nat Genet* 2011;43(7):695-9.

15. Birgerson L; Gustavson KH; Stahle J. Meniere's disease, a genetic investigation. *Acta Otolaryngol (suppl)* 1984;412:665-70.

16. Morrison AW. On genetic and environmental factors in Meniere's disease. *Am J Otol* 1994;15(1):35-9.

17. Bernstein JM, Shanahan TC, Schaffer M. Further observations on the role of the MHC genes and certain hearing disorders. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996;116:666-71.

18. Fung K, Xie Y, Hall SF, Lillicrap DP, Taylor SA. Genetic basis of familial Meniere's disease. *J Otolaryngol* 2002;31(1):1-4.

19. Morrison AW, Johnson KJ. Genetics (molecular biology) and Meniere's disease. *Otolaryngol Clin North Am* 2002;35(3):497-516.

20. Frykholm C; Larsen HC; Dahl N; Klar J et al. Familial Meniere's disease in five generations. *Otol Neurotol* 2006;27:681-6.

21. Oliveira CA, Braga AM. Ménière's syndrome inherited as an autosomal dominant trait. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101(7):590-594.

22. Königsmark BW, Gorlin RJ. Doença de Ménière. *Otologia Clínica (Oswaldo Laércio M. Cruz e Sady Selaimen da Costa)*. Rio de Janeiro: Editora Revinter; 2000. 391-411.

23. Oliveira CA, Bezerra RL, Araújo MF, Almeida VF, Messias CL. Ménière's Syndrome and Migraine: Incidence in one Family. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology* 1997; 106 (10):823-829.

24. Klar J, Frykholm C, Friberg U, Dahl NA. Meniere's disease gene linked to chromosome 12p12.3. *Am J Med Genet* 2006;141B:463-7.

25. Gabrikova D, Frykholm C, Friberg U, Dahl N et al. Familial Meniere's disease restricted to 1.48Mb chromosome 12p12.3 by allelic and haplotype association. *J Hum Genet*;2010;55(12):834-7.

26. Arweiler-Harbeck D, Horsthemke B, Jahnke K, Hennies C. Genetic aspects of familial Meniere's disease. *Otol Neurotol* 2011;32(4):695-700.

27. Hietikko E, Kotimäki J, Kentala E, Klockars T et al. Finnish familial Meniere

disease is not linked to chromosome 12-12.3, and anticipation and cosegregation with migraine are not common findings. *Genet Med* 2011;13(5):415-20.

28. Boycott HE, Wilinson JA, Boyle JP, Pearson HA. Differential involvement of TNF alpha in hypoxic suppression of astrocyte glutamate transporters. *Glia* 2008;56:998-1004.

29. Dallas M, Boycott HE, Atkinson L, Miller A, Boyle JP et al. Hypoxia suppresses glutamate transport in astrocytes. *J Neurosci* 2007;27(15):3946-55.

30. Biondi DM. Is migraine a neuropathic pain syndrome? *Curr Pain Headache Rep* 2006;10:167-78.

31. Andreou AP, Goadsby PJ. Therapeutic potential of novel glutamate receptor antagonists in migraine. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:789-803.

32. Baloh RW, Jacobson K, Fife T. Familial vestibulopathy: a new dominantly inherited syndrome. *Neurology* 1994;44:20-5.

33. Bahmad F, DePalma SR, Merchant SN, Oliveira CA et al. Locus for familial migrainous vertigo disease maps to chromosome 5q35. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009;118(9):670-6.

34. Olesen, J. The International Headache Society classification and diagnostic criteria are valid and extremely useful. *Cephalalgia* 1996;16(5):293-5.

35. Kaniecki RG. Basilar-type migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2009;13:217-20.

36. Sturzenegger MH, Meienberg O. Basilar artery migraine: a follow-up study of 82 cases. *Headache* 1985;25:408-15.

37. Kirchmann M, Thomsen LL, Olesen J. Basilar-type migraine: clinical, epidemiologic, and genetic features. *Neurology* 2006;66:880-86.

38. Eggers SD. Migraine-related vertigo: diagnosis and treatment. *Curr Pain Headache Rep* 2007;11:217-26.

39. Neuhauser HK, Leopold M, von Bravern M, Arnold G, Lempert T. The interrelations of migraine, vertigo, and migrainous vertigo. *Neurology* 2001;56:436-41.

40. Neuhauser HK, Lempert T. Vertigo: epidemiologic aspects. *Semin Neurol* 2009;29:473-81.

41. Radtke A, Neuhauser H, von Brevern M, Hottenrott T, Lempert T. Vestibular migraine – validity of clinical diagnostic criteria. *Cephalalgia* 2011;31:906-13.
42. Lempert T, Olesen J, Furman J, et al. Vestibular migraine: diagnostic criteria. *J Vestib Res* 2012;22:167-72.
43. Cohen JM, Bigal ME, Newman LC. Migraine and vestibular symptoms – Identifying clinical features that predict “vestibular migraine”. *Headache* 2011;51:1393-97.
44. Furman JM, Marcus DA, Balaban CD. Vestibular migraine: clinical aspects and pathophysiology. *Lancet* 2013;12:706-15.
45. Neuhauser HK, Radtke A, von Brevern M, et al. Migrainous Vertigo: prevalence and impact on quality of life. *Neurology* 2006;67:1029-33.
46. Lipton RB, Scher AI, Kolodner K, Liberman J, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine in the United States: epidemiology and patterns of health care use. *Neurology* 2002;58(6):885-94.
47. Lempert T, Neuhauser H. Migrainous vertigo. *Neurol Clin* 2005;23(3):715-30.
48. Furman JM, Sparto PJ, Soso M, Marcus D. Vestibular function in migraine-related dizziness: a pilot study. *J Vestib Res* 2005;15(5-6):327-32.
49. Furman JM, Balaban CD. Migraine-anxiety related dizziness (MARD): a new disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(1):1-8.
50. Kuhn AMB, Tavoloni MCC. Um giro pela vertigem. *Algumas Contribuições da Psicanálise à Vertigem* 2000; 4: 17-20.
51. Berkow R, Fletcher AJ. *Manual Merck de medicina: diagnóstico e tratamento*. São Paulo: Roca; 1989. 1498-1511.
52. Atkinson M. Meniere’s syndrome and migraine: observations on a common causal relationship. In: *Annual Meeting of the American Medical Association; 1942 June; Atlantic City, USA*. 18: 797-808.
53. Pearce JMS. Historical aspects of migraine. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1986; 49: 1097-1103.
54. Ganança MM, Caovilla HH, Ganança FF. Aspectos otoneurológicos da enxaqueca (Neuro-otologic manifestations of migraine). *RBV. Otorrinolaringologia* 1994; 1(1): 33-48.

55. Harker LA, Rassekh C. Migraine equivalent as a cause of episodic vertigo. *The Laryngoscope* 1988; 98(2): 160-164.
56. Jensen R, Stovner L J. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol* 2008;7:354-361.
57. Neuhauser H K. [Epidemiology of dizziness and vertigo]. *Nervenarzt* 2009;80:887-94.
58. Kayan A, Hood J D. Neuro-otological manifestations of migraine. *Brain* 1984;107:1123-42.
59. Cha Y H, Baloh R W. Migraine associated vertigo. *J Clin Neurol* 2007;3:121-6.
60. Bisdorff A, Andree C, Vaillant M, Sandor PS. Headache-associated dizziness in a headache population: prevalence and impact. *Cephalalgia* Published Online First 12 March 2010
61. Murdin L, Davies RA, Bronstein AM. Vertigo as a migraine trigger. *Neurology* 2009; 73: 638–642.
62. von Brevern M, Zeise D, Neuhauser H, Clarke AH, Lempert T. Acute migrainous vertigo: clinical and oculographic findings. *Brain* 2005; 128: 365–374.
63. JW, Balaban CD. Serotonin-induced plasma extravasation in the murine inner ear: possible mechanism of migraine-associated inner ear dysfunction. *Cephalalgia* 2006; 26: 1310–1319.
64. Richter F, Bauer R, Lehmenkuhler A, Schaible HG. Spreading depression in the brainstem of the adult rat: electrophysiological parameters and influences on regional brainstem blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008; 28: 984–994.
65. Robbins MS, Lipton RB, Laureta EC, Grosberg BM. CACNA1A nonsense mutation is associated with basilar-type migraine and episodic ataxia type 2. *Headache* 2009; 49: 1042–1046.
66. Drummond PD. Triggers of motion sickness in migraine sufferers. *Headache* 2005; 45: 653–656.
67. Hamelsky SW, Lipton RB. Psychiatric comorbidity of migraine. *Headache* 2006; 46: 1327–1333.
68. Radtke A, Lempert T, Gresty MA, Brookes GB, Bronstein AM, Neuhauser H. Migraine and Ménière's disease: is there a link? *Neurology* 2002; 59: 1700–

1704.51.

69. Vass Z, Steyger PS, Hordichok AJ, Trune DR, Jancso' G, Nuttall AL. Capsaicin stimulation of the cochlea and electric stimulation of the trigeminal ganglion mediate vascular permeability in cochlear and vertebro-basilar arteries: a potential cause of inner ear dysfunction in headache. *Neuroscience* 2001; 103: 189–201.

70. Ishiyama A, Jacobson KM, Baloh RW. Migraine and benign positional vertigo. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 377–380.

71. Bhattacharyya N, Baugh RF, Orvidas L, et al. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation. Clinical practice guideline: benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 139(Suppl 4): S47–S81.

72. Straube A. Nystagmus: an update on treatment in adults. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 583–590.

73. von Brevern M, Radtke A, Clarke AH, Lempert T. Migrainous vertigo presenting as episodic positional vertigo. *Neurology* 2004;62:469-72

74. Plensek S H, Tusa RJ. Nystagmus during attacks of vestibular migraine: an aid in diagnosis. *Audiol Neurotol* 2009;15:241-46.

75. Cass SP, Furman JM, Ankerstjerne JKP, Balaban C, Yetiser S, Aydogan B. Migrainerelated vestibulopathy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106(3):182-9.

76. Dimitri PS, Wall III C, Oas JG, Rauch SD. Application of multivariate statistics to vestibular testing: discriminating between Ménière's disease and migraine associated dizziness. *J Vestib Res* 2001;11(1):53-65.

77. Kolev O. How caloric vestibular irritation influences migraine attacks. *Cephalalgia* 1990;10(4):167-9.

78. Casani AP, Sellari-Franceschini S, Napolitano A, Muscatello L, Dallan J. Otoneurologic dysfunctions in migraine patients with or without vertigo. *Otol Neurotol* 2009;30:961-7.

79. Battista RA. Audiometric findings of patients with migraine-associated dizziness. *Otol Neurotol* 2004; 25(6):987-92.

80. Cassani S P, Furman J M, Ankerstjerne K, Balaban C, Yetiser S, Aydogan B.

- Migraine-related vestibulopathy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106:182-89.
81. Celebisoy N, Gokcay F, Sirin H, Bicak N. Migrainous vertigo: clinical, oculographic and posturographic findings. *Cephalalgia* 2008;28:72-7.
 82. Teggi R, Colombo B, Bernasconi L, Bellini C, Comi G, Bussi M. Migrainous vertigo: results of caloric testing and stabilometric findings. *Headache* 2009;49:435-44.
 83. Boldingh M I, Ljostad U, Myglund A, Monstad P, Vestibular sensitivity in vestibular migraine .VEMPs and motion sickness susceptibility. *Cephalalgia* 2011;31:1211-9.
 84. Baier B, Stieber N, Dieterich M. Vestibular-evoked myogenic potentials in vestibular migraine. *J Neurol* 2009;256:1447-54.
 85. Radtke A, Lempert T, Gresty MA, Brookes GB, Bronstein AM, Neuhauser H. Migraine and Meniere's disease: is there a link? *Neurology* 2002; 59: 1700–04.
 86. Ishiyama A, Jacobson KM, Baloh RW. Migraine and benign positional vertigo. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 377–80.
 87. Eckhardt-Henn A, Best C, Bense S, et al. Psychiatric comorbidity indifferent organic vertigo syndromes. *J Neurol*. 2008; 255: 420–28.
 88. Furman JM, Balaban CD, Jacob RG, Marcus DA. Migraine-anxiety related dizziness (MARD): a new disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1–8.
 89. Best C, Eckhardt-Henn A, Tschan R, Dieterich M. Psychiatric morbidity and comorbidity in different vestibular vertigo syndromes. Results of a prospective longitudinal study over one year. *J Neurol* 2009; 256: 58–65.
 90. Best C, Tschan R, Eckhardt-Henn A, Dieterich M. Who is at risk for ongoing dizziness and psychological strain after a vestibular disorder? *Neuroscience* 2009; 164: 1579–87.
 91. Ng SB, Turner EH, Robertson PD, Flygare SD, Bigham AW et al. Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes. *Nature* 461 (7261):272–76.
 92. Choi M, Scholl UI, Ji W, Liu T, Tikhonova IR et al. Genetic diagnosis by whole exome capture and massively parallel DNA sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106 (45):19096-101.

93. Ku CS, Naidoo N, Pawitan Y. (2011). Revisiting Mendelian disorders through exome sequencing. *Human Genetics* 129 (4): 351–370.
94. Sarah B Ng, Kati J Buckingham, Choli Lee, Abigail W Bigham, Holly K Tabor et al. Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder. *Nature Genetics* 42 (1): 30–5.
95. Stavros Basiardes, Rose Veile, Cindy Helms, Elaine R. Mardis, Anne M. Bowcock et al. Direct Genomic Selection. *Nature Methods* 1(2):63–9.
96. Kahvejian A, Quackenbush J, Thompson JF. What would you do if you could sequence everything?. *Nature Biotechnology* 26(10):1125–33.
97. Emily H. Turner, Sarah B. Ng, Deborah A. Nickerson, and Jay Shendure. Methods for Genomic Partitioning. *Nature Genetics* 10:30–5.
98. Mertes F, Elsharawy A, Sauer S, van Helvoort JM, van der Zaag PJe colegas. Targeted enrichment of genomic DNA regions for next-generation sequencing. *Brief Funct Genomics*. 10(6):374–86.
99. Lira Mamanova, Coffey, Alison J; Scott, Carol E; Kozarewa, Iwanka; Turner, Emily et al. HTarget-enrichment strategies for nextgeneration sequencing". *Nature Methods* 7 (2): 111–118
100. Marcus DA, Kapelewski C, Rudy TE, Jacob RG, Furman JM. Diagnosis of migrainous vertigo: validity of a structured interview. *Med Sci Monit* 2004;10(5):197-201.
101. Hussain, I., Powell, D.J., Howlett, D.R., Chapman, G.A., Gilmour, L., et al. ASP1 (BACE2) cleaves the amyloid precursor protein at the beta-secretase site. *Mol Cell Neurosci* 16, 609–619.
102. Sun, X., He, G. & Song, W. BACE2, as a novel APP thetasecretase is not responsible for the pathogenesis of Alzheimer’s disease in Down syndrome. *FASEB J* 20, 1369–1376.
103. Azkona G, Amador-Arjona A, Varea E, Arque G et al. Characterization of a mouse model expressing beta-site APP-cleaving enzyme 2 reveals a new role for BACE2. *Genes, Brain and Behavior* (2010) 9: 160–72
104. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine: current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002; 346: 257–70.

105. Foote SL, Berridge CW, Adams LM, Pineda JA. Electrophysiological evidence for the involvement of the locus coeruleus in alerting, orienting, and attending. *Prog Brain Res* 1991; 88: 521–32.
106. 137 Bremner JD, Krystal JH, Southwick SM, Charney DS. Noradrenergic mechanisms in stress and anxiety: I. Preclinical studies. *Synapse* 1996; 23: 28–38.

ANEXOS



ANEXO I – QUESTIONÁRIO UTILIZADO NA AVALIAÇÃO CLÍNICA

Departamento de Otorrinolaringologia do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina da Unb - Projeto de pesquisa: Caracterização Clínica e Análise Genética da Enxaqueca associada a disfunção auditivo-vestibular

Autor: Fayez Bahmad Júnior

Orientador: Prof. Dr. Carlos Augusto Oliveira

Nome: _____ Nº _____

Idade: _____ **Cor:** _____ **Data:** / / . **Tel:** _____

E-mail: _____

Sintomas e sinais:

Tontura Rotatória	()	Náuseas	()
Zumbido	()	Escotomas	()
Hipoacusia	()	Diminuição do campo visual	()
Cefaléia	()	Paresias	()
Convulsões	()		

Outros sintomas neurológicos:

1- Idade do início dos sintomas: _____ anos

2- Usa medicação? Qual?

Controle dos sintomas: () Sim () Não

3- Alguém na família apresenta sintomas de:

Vertigem Pai () Mãe () Filho ()

Zumbidos Pai () Mãe () Filho ()

Hipoacusia Pai () Mãe () Filho ()

Cefaléia Pai () Mãe () Filho ()

4- Vertigem relacionada a cefaléia? Sim () Não ()

CEFALÉIA

Nome: _____ Idade: _____

Sexo: _____ Profissão: _____

Instrução: Analfabeto 1º Grau 2º G Superior

Cefaléia: Tem Já teve até _____ Nunca teve
 Por crises Contínua Subcontínua Durante febre
 Após ingestão álcool Após TCE

Idade início : _____ anos

PRÓDROMOS: Depressão Irritabilidade Dificuldade raciocínio
 Clareza mental Anorexia Bulemia Insônia Sonolência
 Diminuição diurese

SINTOMAS INICIAIS: Dor Manifestações visuais Vertigens
 Acúfenos Ataxia Disfasia Disartria Parestesias Desmaios
 Outros _____

Duração dos sintomas iniciais: _____

DOR: Início: Insidioso Subagudo Agudo

Tempo para o máximo: _____

Caráter: Pulsátil Surda Constrictiva Terebrante

Topografia: Unilateral Bilateral Occipital Difusa

Variável: de lado de localização
 numa mesma crise em crises diferentes

DURAÇÃO DAS CRISES: _____ **HORÁRIO:** Manhã Tarde Noite

FREQUÊNCIA DAS CRISES: _____

PERIODICIDADE: _____ Duração períodos: _____ Salvas: _____

SINTOMAS ACOMPANHANTES: Náuseas Vômitos Palidez Sudorese
 Fotofobia Fonofobia Turbação visual Lacrimejamento Ifiperemia
 Obstrução nasal Rinorréia Parestesias Vertigens Ataxia Disfasia

SINTOMAS PÓS CRÍTICOS:

- Euforia Depressão Palidez Diarréia Sonolência
 Outros _____

FATORES DESENCADEANTES:

- Problemas emocionais Dormir pouco Dormir muito
 Omissão da refeição Álcool Chocolate
 Gorduras/Frituras Frutas cítricas Trabalho excessivo
 Cheiro forte Ofuscamento

MENSTRUÇÃO:

- Crises só na Mais fortes na Indiferente

GRAVIDEZ:

- Cessa crises A partir de Aumenta com Surgiu com Indiferente

ANTICONCEPCIONAIS:

- Piora: Intensidade Aumenta com Surgiu com Indiferente

Avaliação Audiométrica:

	Direita			Esquerda	
	Aérea	Óssea		Aérea	Óssea
250			250		
500			500		
1000			1000		
2000			2000		
3000			3000		
4000			4000		
6000			6000		
8000			8000		
SRT	Discrim:		SRT:	Discrim:	

Int Tinnitus J. 2012;17(2):158-62. doi: 10.5935/0946-5448.20120028.

Auditory Brainstem Responses (ABR) changes in children treated with high doses cisplatin.

Viana LM, Sampaio AL, Maia NA, Junqueira RM, Venosa AR, Oliveira CA.

Abstract

INTRODUCTION:

Cisplatin can cause cochlear damage by oxidative stress in hair cells, but there are few studies regarding toxicity in the central auditory pathways.

OBJECTIVE:

To study cisplatin neurotoxicity in the central auditory pathways in children treated with high doses cisplatin for solid malignant tumors.

METHODS:

Thirteen children (Group S) aged 3-19 years who had been treated with cisplatin (60-120 mg/m²/cycle) were studied using evoked otoacoustic emissions (EOA), conventional auditory evaluation and auditory brainstem response (ABR). Thirteen normal children matched for age and sex composed the control group (Group C).

RESULTS:

Group S - 7.5% percent of ears showed enlargement of latencies of waves I and V, and 3.8% of wave III. Six ears (23%) showed enlarged interpeak intervals. Four ears showed increased interpeak I-III and two showed increased interpeak III-V. The results were compared using the Mann-Whitney test. Interpeak III-V differed significantly between groups S and C when only the left ears were considered. EOA results were normal in both groups.

DISCUSSION/CONCLUSION:

Abnormal values in the interpeak I-III associated with normal distortion product OEA suggest neurotoxicity in the brainstem pathways. The statistical significance reached only in the left ear may be due to small number of cases studied.

Otol Neurotol. 2013 Aug;34(6):1099-103. doi: 10.1097/MAO.0b013e3182814e74.
Otopathology in idiopathic Dandy's syndrome.

Viana LM1, Salviz M, Rauch SD, Nadol JB.

Author information

Abstract

BACKGROUND:

Dandy's syndrome, or bilateral vestibular hypofunction and oscillopsia, may cause chronic disequilibrium aggravated by head movement or in the presence of reduced light. It may be secondary to ototoxicity, central nervous system tumors, Ménière's syndrome, infections, or trauma or may be idiopathic.

OBJECTIVE:

To describe the temporal bone histopathology in one individual with idiopathic Dandy's syndrome.

MATERIALS AND METHODS:

Temporal bones from 1 individual were removed at autopsy and studied using light and Nomarski microscopy.

RESULTS:

In this case, the otopathology demonstrated vestibular atelectasis of the membranous labyrinth of the superior, lateral, and posterior semicircular canals but not the utricle or saccule bilaterally. The findings also included mild hair cell loss in the cristae of all semicircular canals and of the utricular and saccular maculae and severely reduced neuronal count in Scarpa's ganglion bilaterally. There was also a scattered loss of inner and outer hair cells throughout the cochlea and moderate-to-severe loss of cochlear neurons bilaterally.

CONCLUSION:

We have reported the histopathologic findings in a case of idiopathic Dandy's syndrome. Both temporal bones showed vestibular atelectasis of all three semicircular canals, preservation of normal saccule and utricle, and severe reduction of the neuronal population in Scarpa's ganglion bilaterally. Both ears also showed substantial degeneration of the spiral ganglion of the cochleas. Severe Scarpa's ganglion degeneration was also noted in the only other case of idiopathic Dandy's Syndrome in the literature. However, that other case had no evidence of vestibular atelectasis and had normal hearing.

Hum Mutat. 2013 Oct;34(10):1347-51. doi: 10.1002/humu.22367. Epub 2013 Jul 11.
HOXA2 haploinsufficiency in dominant bilateral microtia and hearing loss.

Brown KK1, Viana LM, Helwig CC, Artunduaga MA, Quintanilla-Dieck L, Jarrin P, Osorno G, McDonough B, DePalma SR, Eavey RD, Seidman JG, Seidman CE.

Author information

Abstract

Microtia is a rare, congenital malformation of the external ear that in some cases has a genetic etiology. We ascertained a three-generation family with bilateral microtia and hearing loss segregating as an autosomal dominant trait. Exome sequencing of affected family members detected only seven shared, rare, heterozygous, nonsynonymous variants, including one protein truncating variant, a HOXA2 nonsense change (c.703C>T, p.Q235*). The HOXA2 variant was segregated with microtia and hearing loss in the family and was not seen in 6,500 individuals sequenced by the NHLBI Exome Sequencing Project or in 218 control individuals sequenced in this study. HOXA2 has been shown to be critical for outer and middle ear development through mouse models and has previously been associated with autosomal recessive bilateral microtia. Our data extend these conclusions and define HOXA2 haploinsufficiency as the first genetic cause for autosomal-dominant nonsyndromic microtia.

© 2013 WILEY PERIODICALS, INC.

KEYWORDS:

HOXA2; exome sequencing; hearing loss; microtia

Otol Neurotol. 2013 Sep;34(7):1230-6. doi: 10.1097/MAO.0b013e31829795e9.

Histopathology of the inner ear in patients with xeroderma pigmentosum and neurologic degeneration.

Viana LM1, Seyyedi M, Brewer CC, Zalewski C, DiGiovanna JJ, Tamura D, Totonchy M, Kraemer KH, Nadol JB Jr.

Author information

Abstract

INTRODUCTION:

Xeroderma pigmentosum (XP) is a rare autosomal recessive disease caused by mutations resulting in defective repair of DNA damage. XP patients have a markedly increased risk of ultraviolet-induced neoplasms and premature aging of sun-exposed tissue. Approximately 25% of XP patients in the United States have neurologic abnormalities including progressive sensorineural hearing loss (SNHL).

OBJECTIVE:

To describe the temporal bone histopathology in 2 individuals with XP (XPA and XPD) with neurologic degeneration and to discuss the possible causes of deafness in these patients.

METHODS:

Temporal bones were removed at autopsy and studied using light microscopy.

RESULTS:

In the case with XPD, the organ of Corti was missing throughout the cochlea, whereas the case with XPA demonstrated scattered presence of sensory cells in the middle and apical turns. In both cases, there was moderate-to-severe patchy atrophy of the stria vascularis in all turns, and cochlear neurons were severely atrophied compared with age-matched controls, with loss of both peripheral dendrites and central axons. There was severe degeneration of Scarpa's ganglion in the case with XPA.

CONCLUSION:

Two cases of XP with neurologic degeneration are reported. The case with XPD demonstrated a more severe audiologic phenotype than XPA, although both had similar findings such as atrophy of the organ of Corti, stria vascularis, and spiral ganglia leading to severe or profound SNHL by the third decade of life. It is not clear if the neuronal degeneration in the inner ear was primary or secondary to loss of neuroepithelial cells.

Laryngoscope. 2014 Apr 12. doi: 10.1002/lary.24716. [Epub ahead of print]
Intratympanic gentamicin as a treatment for drop attacks in patients with Meniere's disease.

Viana LM1, Bahmad F Jr, Rauch SD.
Author information

Abstract

OBJECTIVES/HYPOTHESIS:

Vertigo attacks in most cases of Meniere's disease (MD) are successfully treated with lifestyle changes and medication. However, approximately 6% of patients with MD develop drop attacks (DAs), a potentially life-threatening condition. Traditional treatment for DAs has been surgical labyrinthectomy. The objective of this study was to assess the effectiveness of intratympanic gentamicin for DAs in patients with MD.

STUDY DESIGN:

Retrospective charts review.

METHODS:

All charts were reviewed from Meniere DA patients at our hospital during the 10-year period from 2002 to 2012 who had been treated with intratympanic gentamicin and had been followed for at least 1 year afterward.

RESULTS:

Twenty-four ears fulfilled inclusion criteria. The time for manifestation of DAs varied from 1 to 20 years after diagnosis (mean 10 years). A total of 83.3% of ears with intractable MD and DA achieved complete symptom control of DAs after the first intratympanic gentamicin cycle and 95.8% after the further injections. Among patients with no DA recurrence by the end of the study follow-up, the symptom-free interval varied from 12 to 120 months (mean: 43.5 months). All 15 patients with ≥ 24 months follow-up were still free of DAs. Elevated or absent vestibular evoked myogenic potential thresholds were more common in DA than in contralateral ears, and hearing loss was not a major complication of the treatment.

CONCLUSION:

Intratympanic gentamicin treatment appears to be a long-lasting and effective treatment for MD with DAs.

LEVEL OF EVIDENCE:

4. Laryngoscope, 2014.

© 2014 The American Laryngological, Rhinological and Otological Society, Inc.

KEYWORDS:

Meniere's disease; drop attack; intratympanic gentamicin

Braz J Otorhinolaryngol. 2014 Apr;80(2):99-104.

Familial Alström syndrome: a rare cause of bilateral progressive hearing loss.

[Article in English, Portuguese]

Bahmad F Jr1, Costa CS2, Teixeira MS3, Barros Filho Jd3, Viana LM3, Marshall J4.

Author information

Abstract

INTRODUCTION:

Alström Syndrome is a rare disease caused by mutations in ALMS1 gene. It is characterized by a progressive degeneration of sensory functions, resulting in visual and audiological impairment, as well as metabolic disturbances such as childhood obesity, hyperinsulinemia, and diabetes mellitus type 2.

OBJECTIVE:

To report and discuss the genetic and audiological findings in two siblings with Alström syndrome.

METHODS:

This was a prospective, analytical and descriptive study, using questionnaires, serial audiograms, otoacoustic emissions, and auditory brainstem response analysis, as well as molecular genetic analysis.

RESULTS:

Both patients presented childhood-onset bilateral sensorineural hearing loss, which progressed to moderate impairment in the first case and severe hearing loss in the second. Otoacoustic emissions were absent, and auditory brainstem responses were bilaterally normal in both cases.

CONCLUSION:

In the present patients, Alström Syndrome began with a neurosensory hearing loss in early childhood that progressed to a profound loss in ten to twenty years. The auditory lesions were cochlear in origin according to the otoacoustic emissions and auditory brainstem responses.

Otol Neurotol. 2014 Jun 3. [Epub ahead of print]

Within-Subject Comparison of Word Recognition and Spiral Ganglion Cell Count in Bilateral Cochlear Implant Recipients.

Seyyedi M1, Viana LM, Nadol JB Jr.

Author information

Abstract

OBJECTIVES:

Although published reports have not demonstrated a positive correlation between the number of residual spiral ganglion cells (SGCs) and word recognition scores in patients with unilateral multichannel cochlear implants, this study was designed to retest this hypothesis in patients with bilateral multichannel cochlear implants.

MATERIALS AND METHODS:

From a pool of 133 temporal bones, all subjects with bilateral multichannel cochlear implants who were deafened bilaterally by the same etiology were studied. A total of 12 temporal bones from 6 subjects were identified and processed after death for histology. The SGCs were counted using standard techniques. The differences between left and right SGC counts as well as the differences in word recognition scores were calculated for each subject. Correlation analysis was performed between the differences of SGC counts and the differences of word recognition scores.

RESULTS:

Differences in SGC counts were highly correlated with the differences in word recognition scores ($R = 0.934$, $p = 0.006$).

CONCLUSION:

This study suggests higher residual SGCs predicted better performance after implantation in a given patient. The results also support attempts to identify factors which may promote survival of SGCs.