# ANÁLISE GENÉTICA DAS CAUSAS DA VARIAÇÃO FENOTÍPICA NA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH

*JORGE SEQUEIROS*



*PORTO, 1989*

Jorge Sequeiros

# ANÁLISE GENÉTICA DA VARIAÇÃO FENOTÍPICA NA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH

- Porto -
1989

Jorge Sequeiros

# ANÁLISE GENÉTICA DA VARIAÇÃO FENOTÍPICA NA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH

Dissertação de candidatura ao grau de Doutor em Ciências Biomédicas, Especialidade de Genética, apresentada ao Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar (sob orientação do Prof. Dr. Amândio Sampaio Tavares).

*Resultante de trabalho desenvolvido durante uma* fellowship *na Division of Medical Genetics, Department of Medicine, The Johns Hopkins University School of Medicine, parcialmente subsidiada pela Comissão Permanente INVOTAN (JNICT) e pelo programa Fulbright-Hayes (Comissão Cultural Luso-Americana); parte deste trabalho resultou também do projecto nº 3, linha 5, do Centro de Genética e Biologia Social da Universidade do Porto (INIC).*

- Porto -
1989

Alice já estava tão habituada a esperar que lhe sucedessem coisas extraordinárias que a vida lhe parecia monótona e estúpida se tudo decorresse com normalidade.



... quando, de súbito, um Coelho Branco de olhos rosados passou por ela, a correr.

*A meus Pais*

... vai para além de quanto escrevo e
rasga esta sombra que me cerca.
Há outra face na vida transbordante:
que seja nessa face que me perca.

As Mãos e os Frutos
(Onde me levas rio que cantei)
Eugénio de Andrade

## *Preceitos legais*

*De acordo com o disposto no nº 2 do Artº 8º do Dec.-Lei nº 388/70, foram utilizados, em parte, resultados contidos nos seguintes trabalhos, pessoais ou de colaboração, já publicados ou em vias de publicação:*

**Sequeiros J**, Coutinho P: Genetic aspects of Machado-Joseph disease. Brotéria Genética II (VXXVII):137-147, 1981.

Coutinho P, **Sequeiros J**: Aspects cliniques, génétiques et pathologiques de la maladie de Machado-Joseph. Journal de Génétique Humaine 29 (3):203-209, 1981.

**Sequeiros J**, Coutinho P: Machado-Joseph disease as an example of the wide range of variation in dominant neurological disorders (Abstract). Abstracts of the 6th International Congress in Human Genetics, p.257, Jerusalém, 1981.

Livingstone IR, **Sequeiros J**: Machado-Joseph disease in an American-Italian family. Journal of Neurogenetics 1 (2):185-188, 1984.

**Sequeiros J**, Silva RM, Rosenberg RN: Epidemiology of Machado-Joseph disease (Abstract). Clinical Research 32 (3):693A, 1984.

Foster-Gibson CJ, Myers SM, Simpson NE, Rosenberg RN, **Sequeiros J**, MacLeod PM: Investigation of linkage in twelve kindreds with Machado-Joseph disease (Abstract). American Journal of Human Genetics, 36 (4):9S, 1984.

**Sequeiros J**, Murphy EA: Age of onset and genetic counseling in Machado-Joseph disease (Abstract). American Journal of Human Genetics, 36 (4):126S, 1984.

**Sequeiros J**, Grossman A, Rosenberg RN: Modifier and epistatic genes in Machado-Joseph disease (Abstract). Clinical Research, 33 (2):331A, 1985.

**Sequeiros J**, Suite NDA: Spinopontine atrophy disputed as a separate entity - The first description of Machado-Joseph disease (Letter). Neurology 36:1408, 1986.

Suite NDA, **Sequeiros J**, McKhann GM: Machado-Joseph disease in a Sicilian-American family. Journal of Neurogenetics 3:177-182, 1986.

**Sequeiros J**: Linkage analysis of epistatic genes - A new method involving three loci (Abstract). Abstracts, 7th International Congress of Human Genetics, p.392, Berlim (Oeste), 1986.

**Sequeiros J**: Um novo método envolvendo três loci para análise de ligação. Broteria Genética VIII (LXXXIII):71-92, 1987.

**Sequeiros J**, Coutinho P: Machado-Joseph disease. In: Buyse ML (editor): Birth Defects Encyclopedia, Center for Birth Defects Information Services, Dover, Massachusetts, USA (em publicação).

Coutinho P, **Sequeiros J**. Familial amyloidotic polyneuropathy and Machado-Joseph disease: two rare autosomal dominant neurologic diseases in the same family-The "Iiyama type" of FAP? (Abstract). American Journal of Human Genetics 1989 (em publicação).

**Sequeiros J**. Genetic models for phenotypic variation in Machado-Joseph disease (Abstract). American Journal of Human Genetics 1989 (em publicação).

Sousa A, **Sequeiros J**. Intrafamilial correlations in age-of-onset in Machado-Joseph disease (Abstract). American Journal of Human Genetics 1989 (em publicação).

**Sequeiros J**. Rise, travels, and vicissicitudes of a mutant gene: Genetic epidemiology of Machado-Joseph disease (Abstract). Clinical Research 1989 (em publicação).

**Sequeiros J**, Sousa A, Coutinho P, Rosenberg RN, Dawson DM, Fowler HL, MacLeod PM, Nomura Y, Sakai T, Yuasa T. Machado-Joseph disease: factors that may affect its distribution of age of onset (Abstract). Clinical Research 1989 (em publicação).

**Sequeiros J**, Coutinho P, Sousa A, Rosenberg RN, Dawson DM, Fowler HL. Machado-Joseph disease: study of subphenotypes in families and populations (Abstract). Clinical Research 1989 (em publicação).

*Conforme o Dec.-Lei acima citado declaro terem sido de minha inteira responsabilidade a planificação e execução dos trabalhos, desde a colheita de material, o desenvolvimento de algumas técnicas e métodos experimentais utilizados e a intrepretação, discussão e publicação dos resultados na presente dissertação e em todos as publicações de que sou primeiro autor. As colaborações recebidas para qualquer daqueles aspectos, sempre que fôr o caso, são devidamente citadas ao longo do texto e ainda nos* Agradecimentos *finais.*

# S U M Á R I O

Prefácio . . . . . xvii

1. HISTÓRIA DA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH: DESCOBERTAS E UNIFICAÇÃO

**Introdução** . . . . . 3
**As descobertas da doença**
A família Joseph . . . . . 4
António Jacinto Bastiana . . . . . 5
A família Machado . . . . . 7
A família Thomas . . . . . 8
**A unificação da doença de Machado-Joseph**
As primeiras viagens aos Açores . . . . . 9
A família Freitas e a unificação das três doenças originais . . . . . 10
A família Pereira e outras comprovações da unicidade da doença . . . . . 12
A família de Poiares (Freixo-de-Espada-à-Cinta) . . . 13
A polémica iniciada . . . . . 14
**O I Simpósio Internacional** . . . . . 16
**A designação da doença** . . . . . 17
**Identificação da atrofia espinopôntica dominante com a doença de Machado-Joseph**
A atrofia espinopôntica dominante . . . . . 19
Uma nova família negra da Carolina do Norte . . . . . 19
A extraordinária variabilidade clínica da doença de Machado-Joseph . . . . . 20
**Bibliografia** . . . . . 21

2. VARIABILIDADE FENOTÍPICA DA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH

**A clínica da doença**
Critérios diagnósticos . . . . . 27
Quadro clínico principal . . . . . 28
Sinais menores . . . . . 30
Tentativas de detecção pré-sintomática . . . . . 32
Bioquímica . . . . . 33
Diagnóstico diferencial . . . . . 34

Associação da doença de Machado-Joseph com a neuropatia amilóide hereditária tipo I (português, Andrade) . . . . . 36
Variabilidade e sobreposição fenotípica das ataxias autossómicas dominantes . . . . . 37
**O estudo da variabilidade clínica**
Organização da variação fenotípica . . . . . 37
Efeito de dose em homozigotia . . . . . 39
Variação na idade de início . . . . . 41
Evolução e duração da doença . . . . . 41
**A variação neuropatológica**
Dificuldades no estudo neuropatológico da doença . . . 42
Quadro anátomo-patológico . . . . . 43
As semelhanças e diferenças interfamiliares . . . . . 43
Neuropatologia de um provável caso de homozigotia . . 44
Correlação anátomo-clínica . . . . . 45
**Bibliografia** . . . . . 46

3. **OS ISOLADOS GEOGRÁFICOS E CULTURAIS E OS APELIDOS PORTUGUESES DOS AÇORES E DA AMÉRICA DO NORTE: HISTÓRIA, DEMOGRAFIA E ANTROPOLOGIA CULTURAL**

**Introdução** . . . . . 53
**Descoberta e colonização do arquipélago dos Açores**
A posição geográfica (e mitológica) das ilhas . . . . 54
A descoberta do arquipélago . . . . . 54
A colonização dos Açores . . . . . 55
**A emigração dos Açores para a América do Norte**
O início da emigração dos Açores . . . . . 57
Os primeiros portugueses nos Estados Unidos da América . . . . . 57
Os sefarditas portugueses fundadores das comunidades judaicas nos EUA . . . . . 58
A emigração dos Açores para os Estados Unidos . . . . 59
O papel dos baleeiros da Nova Inglaterra na emigração 60
As ocupações dos açoreanos nos EUA . . . . . 61
Factores determinantes para o padrão de distribuição dos portugueses nos EUA . . . . . 61
A corrida ao ouro na Califórnia . . . . . 62
**As comunidades portuguesas da América do Norte**
A comunidade portuguesa do Massachusetts . . . . . 62
Os portugueses na Califórnia . . . . . 63
Os portugueses no Canadá . . . . . 65
**Antropologia cultural dos "isolados" portugueses dos EUA**
A formação dos "isolados sócio-culturais" . . . . . 66
A imigração familiar . . . . . 67
A língua e a cultura portuguesas . . . . . 67
As sociedades fraternais . . . . . 71

A religião . . . . . 74
A aculturação . . . . . 75
**Os portugueses e os nomes de família na América do Norte**
Os primeiros apelidos portugueses . . . . . 77
A adulteração dos apelidos . . . . . 77
Os padrões de mudança nos apelidos . . . . . 78
**Bibliografia** . . . . . 81

4. **EPIDEMIOLOGIA GENÉTICA DA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH**

**Introdução**
Origem e migrações do gene mutante . . . . . 85
Incidência e prevalência da doença de Machado-Joseph . 86
**Materiais e métodos**
As famílias norte-americanas . . . . . 87
As famílias portuguesas . . . . . 89
As famílias canadianas . . . . . 89
As famílias indianas . . . . . 90
As famílias japonesas . . . . . 90
O método dos "FANAs" e a elaboração de árvores de "apelidos de afectados" . . . . . 90
As ligações estabelecidas . . . . . 92
Número de casos e população utilizados para o cálculo da frequência da doença em Portugal e nos EUA . . 93
Cálculos efectuados e métodos utilizados . . . . . 95
**Resultados**
Distribuição geográfica e origem das famílias
Nos Açores e no continente português . . . . . 97
Nos Estados Unidos da América . . . . . 100
No Canadá . . . . . 103
No Japão . . . . . 103
Na Índia . . . . . 104
Noutros países . . . . . 105
Famílias não portuguesas . . . . . 105
Estudos de prevalência da doença . . . . . 105
**Discussão**
A doença de Machado-Joseph em Portugal e no mundo
Unificação de grandes famílias . . . . . 107
A doença de Machado-Joseph em Portugal . . . . . 107
A difusão da mutação nos Açores . . . . . 108
A difusão da mutação para a costa este dos EUA . 111
A difusão da mutação para a costa do Pacífico . . 112
A difusão da mutação para outros estados . . . . 113
Famílias não portuguesas dos Estados Unidos . . 114
A difusão da mutação no Canadá . . . . . 114
A doença de Machado-Joseph no Japão . . . . . 114
A introdução da mutação noutros países . . . . . 115

As origens das mutações
Unicidade ou multiplicidade das mutações? . . . . 116
Diferentes mutações, heterogeneidade genética e fenocópias . . . . . 118
Origem geográfica da mutação portuguesa . . . . . 118
Os Bastianas de Trás-os-Montes . . . . . 119
As comunidades sefarditas de Trás-os-Montes e Beiras . . . . . 120
O mutante português é de origem sefardita? . . . 122
Epidemiologia genética
Estimativas de prevalência, incidência e população em risco . . . . . 124
Aptidão biológica e taxa de mutação . . . . . 124
Nascimento, viagens e vicissitudes de um gene mutante . . . . . 125
**Bibliografia** . . . . . 128

5. **VARIAÇÃO FENOTÍPICA NA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH: MODIFICADORES GENÉTICOS E AMBIENCIAIS**

**Introdução**
A variabilidade e individualidade do ser humano . . . 135
A expressividade variável das doenças genéticas . . . 136
Fontes de variação . . . . . 136
Variação nas doenças autossómicas dominantes . . . . . 137
A variabilidade fenotípica da doença de Machado-Joseph . . . . . 138
Variação dentro e entre as famílias . . . . . 138
A doença de Machado-Joseph como modelo para o estudo de causas de variação fenotípica . . . . . 139
**Materiais e métodos**
Métodos para detecção de sujeitos . . . . . 140
Sujeitos . . . . . 141
Os primeiros sintomas . . . . . 143
Definição da idade de início . . . . . 144
Estudo das distribuições da idade de início e do subfenótipo, e detecção de factores que os influenciam . . . . . 145
Variação e correlações intrafamiliares . . . . . 147
Penetração . . . . . 148
Rotinas e métodos estatísticos . . . . . 149
**Resultados**
Estudo da distribuição da idade de início . . . . . 151
Estudo da idade de início por subfenótipos clínicos . 152
Estudo das distribuições da idade de início e dos subfenótipos por sexos . . . . . 158
Diferenças regionais na idade de início . . . . . 161

Comparação da idade de início nas diversas ilhas açoreanas e estados americanos . . . . . 165
Diferenças regionais de subfenótipo . . . . . 167
Diferenças rácicas e étnicas na idade de início e tipo . . . . . 170
Associação entre raça/etnia e regiões de residência . 172
Sexo do progenitor afectado e idade de início . . . . 173
Influência sobre a idade de início e o subfenótipo do número e subfenótipo dos progenitores afectados . 174
Variação intra e interfamiliar . . . . . 176
Coeficientes de correlação em irmãos e entre pais e filhos . . . . . 178
Penetração . . . . . 178
Distribuição familiar dos subfenótipos . . . . . 179
Origem geográfica das famílias . . . . . 181
**Discussão**
Unificação de uma doença altamente pleomórfica . . . . 185
A utilidade da idade de início no estudo dessa variação . . . . . 186
Utilidade (e limitações) do estudo do subfenótipo . . 187
Um gene mutante principal sujeito a outras interferências . . . . . 188
Penetração incompleta . . . . . 189
Factores familiares . . . . . 190
Diferenças inter-regionais e inter-rácicas . . . . . 190
Origem e residência . . . . . 192
Factores ambienciais . . . . . 193
Factores genéticos . . . . . 193
Modelos genéticos da variação fenotípica . . . . . 194
Os isolados genéticos e a variação fenotípica da doença . . . . . 196
Modificadores formando haplótipos com o gene principal? . . . . . 197
**Bibliografia** . . . . . 199

6. **ACONSELHAMENTO GENÉTICO DA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH**

**Introdução**
O papel do aconselhamento genético . . . . . 205
Mecanismos genéticos e riscos de recorrência . . . . . 206
Diagnóstico, fenocópias e heterogeneidade genética . . 206
O impacto psicológico da doença . . . . . 207
A informação necessária para a tomada de decisões . . 208
Prevenção de perturbações emocionais destrutivas . . . 209
Impacto social do aconselhamento genético . . . . . 209
**Métodos bayesianos de aconselhamento genético na doença de Machado-Joseph**
Limitações e dificuldades do aconselhamento genético . 210

Estudo da distribuição da idade de início na doença de Machado-Joseph . . . . . 210
Cálculo dos riscos . . . . . 211
Conclusões . . . . . 212
**A busca de um marcador genético**
Os marcadores clínicos . . . . . 213
Marcadores genéticos tradicionais e polimorfismos do ADN . . . . . 214
O método de análise de ligação genética . . . . . 214
Resultados preliminares . . . . . 215
**Epistasia e análise de ligação para um gene epistático**
Penetração, epistasia e modificadores genéticos . . . 215
Existe um *locus* epistático para a doença de Machado-Joseph? . . . . . 216
Um novo método de análise de ligação envolvendo três *loci* . . . . . 217
**Outras correcções possíveis no aconselhamento genético**
A inclusão na distribuição da idade de início dos heterozigotos assintomáticos . . . . . 222
Incorporação das correlações intrafamiliares no aconselhamento genético . . . . . 222
Factores ambienciais e sócio-culturais . . . . . 222
Perspectivas para estudos posteriores sobre o aconselhamento genético . . . . . 223
**Bibliografia** . . . . . 224

7. **GENÉTICA DA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH: CONCLUSÕES GERAIS**

Variação clínica e anátomo-patológica . . . . . 229
Nosologia . . . . . 230
Metodologia . . . . . 230
Origem e difusão da mutação portuguesa . . . . . 231
Expressão variável e penetração incompleta de um único gene mutante num *locus* principal (modelo genético para a DMJ) . . . . . 232
Modelos genéticos para a variação fenotípica na DMJ . . . . 232
Perspectivas para o aconselhamento genético . . . . . 233

**Agradecimentos** . . . . . 237

**Índice Geral** . . . . . i a xiii

Ao carácter destas águas, sujeitas a cóleras súbitas, junta-se o da terra ... o da fantasmagoria produzida pelas costas vulcânicas, pela luz que hesita, pára, transforma-se, desvendando um píncaro, rochas dramáticas e terras que não existem e são o efeito mágico da própria claridade envolta em neblina.

As Ilhas Desconhecidas,
Raul Brandão (1926)

- Quiçá que não têm estes homens tão pouca razão no que agora apontaram, quão pouca nós tivemos em os escandalizarmos, - porque pode bem ser que se costume isso entre eles, porque, assim como por serem bárbaros carecem do perfeito conhecimento da nossa verdade ...

... Não sei se gracejará Deus contigo no dia da conta!

Peregrinação,
Fernão Mendes Pinto (1614)

# PEREGRINAÇÕES, EXPLICAÇÕES E OUTRAS COISAS À LAIA DE PREFÁCIO

*Em 1975 concluía a minha licenciatura pela Faculdade de Medicina do Porto. Nessa altura tínhamos ainda a sensação, e por vezes até a oportunidade, de podermos mudar o rumo das coisas. Os tempos que se viviam então convidavam de facto às mudanças, a grandes riscos e novas experiências. Foi então que decidi deixar a minha incipiente carreira na docência e na investigação (três anos antes começada pela mão do Prof. Amândio S. Tavares) e o vetusto Hospital Escolar, para me dedicar por inteiro à medicina clínica. Juntamente com um grupo de colegas mais aventurosos e imaginativos, propus-me iniciar essa nova vida no Hospital de Famalicão (como poderia talvez ter sido em qualquer outro mais afastado do Porto). Como o número dos inscritos excedeu, porém, as vagas disponíveis, quis o sorteio (lado da vida, e vicissitude das carreiras, em que nunca consegui obter resultados brilhantes) que eu ficasse de fora. Foi assim que acabei por cumprir os dois anos do internato geral no Hospital Geral de Santo António, minha segunda opção. Aí viria a encontrar muito daquilo que tinha querido procurar noutro lugar, e até muito daquilo que nunca tinha procurado ou tinha já esquecido.*

Quis o acaso, mais uma vez, que um dos estágios opcionais que perseguia não ficasse senão para os últimos dois desses 24 meses. Foi assim que no outono de 77, imediatamente antes do Serviço Médico à Periferia, tive o primeiro contacto com o Serviço de Neurologia e as suas doenças hereditárias, que acabariam por motivar o meu regresso à genética e à investigação, e a minha vinda para o ICBAS. Cumprida a Periferia - uma das minhas mais ricas experiências - e livre (dois meses e cinco dias após a incorporação) do Serviço Militar Obrigatório - a pior de todas, regressaria em 1979 ao HGSA e à Neurologia (a regra era então que regressássemos ao serviço onde estávamos colocados antes da Periferia, aí aguardando como Prolongados a realização do exame de entrada para as especialidades). Por condicionalismos da vida política (da Saúde e outra) dessa altura, acabei por permanecer dois anos naquele serviço (o tempo que aguardámos o dito exame)!

De nada me serviu tentar explicar que estava arredado da genética há já dois anos e que, mesmo assim, a minha experiência aí era meramente a de um laboratório de Citogenética, que a Paula não desarmou enquanto não me viu cercado de árvores familiares da PAF. Após dois meses no serviço (e algumas viagens até Santa Maria de Galegos), tinha já alcançado o estatuto de consultor para os problemas genéticos que por ali apareciam. Foi então que apareceu um primo de um neuroradiologista, a quem a Paula diagnosticou uma doença dos Açores, apesar de o homem ser do Marco de Canaveses e de a sua família provir de Freixo-de-Espada-à-Cinta. Assim me vi envolvido numa verdadeira expedição genética até à terra natal de Guerra Junqueiro, sinónimo do que há de mais recôndito na nossa terra, onde elaborei uma das maiores árvores genealógicas que fiz até hoje, dando assim provas definitivas das minhas capacidades. Obtive então o privilégio de estudar as outras genealogias (as dos Açores) e de fazer comunicações à secção norte da Sociedade de Neurologia e Psiquiatria (em 79), à reunião da Gulbenkian (em 80) e a um congresso internacional de genética em Jerusalém (em 81). Foi na Terra Prometida que conheci o Dr. McKusick, a quem entreguei uma carta de recomendação do Dr. Corino. Em 82 partia para Baltimore (onde vivi até 85), onde fui encontrar italianos e negros com a doença dita dos Açores e que eu conhecera em Trás-os-Montes. Dali fui até Fall River e New Bedford, San Francisco e Miami, entre muitos outros locais onde açoreanos (e outros não açoreanos) se estabeleceram e reproduziram a doença. E assim, em resumo, me tornei, particularmente nos EUA, num especialista da doença de umas ilhas que para mim permanecem desconhecidas.

E foi assim também que não mais deixei de perseguir o bichinho da investigação (aliás parecido com um pequeno coelho branco de olhos rosados), que me fora inoculado na Patologia Geral durante o curso de medicina e de que mais tarde me fizeram um rappel na Neurologia do HGSA. Agora, onze anos após ter elaborado a minha primeira árvore familiar desta doença, eis-me perante um vasto material de estudo, múltiplas análises, muitos resultados e até algumas conclusões, a que tentei dar o formato de uma tese de doutoramento.

*Se, como penso, um dos objectivos principais de uma dissertação de doutoramento é o candidato demonstrar a sua capacidade para desenvolver trabalho científico autónomo, este trabalho (se bem que sempre inacabado) estará, porventura, pronto a ser avaliado. Uma vez que na vida académica nos é pedida, sobretudo, não a elaboração de extensos trabalhos (que nenhuma revista científica publicaria) mas de curtos artigos de divulgação de resultados (experimentais ou clínicos) ou de revisão, entendi que cada capítulo deveria ser o reflexo da actividade científica desenvolvida com esta doença, publicada ou ainda por publicar. Cada capítulo representa assim um trabalho (quase) independente e apto para publicação separada. Os dois primeiros funcionam como uma vasta introdução onde, dada a história recente da doença, a apresentação de notas históricas e discussão da bibliografia (como num trabalho de revisão) por vezes se confundem com a apresentação dos resultados da investigação pessoal. O terceiro capítulo, que não consegui resistir a publicar aqui, resulta de uma* divagação *muito pessoal por aspectos etnológicos e sociais das comunidades luso-americanas (a genética tem destas coisas), onde se introduzem questões que julgo importantes para a discussão dos capítulos seguintes e se avançam algumas teorias e resultados próprios. Os outros dois constituem o resultado do desenvolvimento experimental de dois aspectos distintos da investigação genética da doença; daí a sua estrutura. Já o capítulo seguinte constitui uma revisão mais geral sobre o aconselhamento genético, aí se fazendo a súmula de diversos trabalhos pessoais anteriores relacionados com este aspecto da doença. Termino apresentando aquelas que me parecem ser as conclusões mais importantes de todo este trabalho.*

*Julgo compreender alguns dos perigos que esta opção revestia, e um deles, que espero ter conseguido evitar, era certamente o da potencial falta de unidade que poderia resultar. Manter a compartimentação lógica dos capítulos e conseguir uma unidade final só poderia ser tentado com a cedência a alguma repetição, a que procurei no entanto fugir sempre que possível. Um terceiro perigo, num projecto tão ambicioso, era o de escrever mais uma monografia do que uma tese de doutoramento. Aquela está de facto incluída nos meus planos para um futuro mais ou menos próximo, após trabalhar mais e sobretudo dar uma apresentação diferente a todo este material aqui publicado, e penso até já ter editora (americana) interessada. Procurei, assim, não confundir as duas situações e espero tê-lo conseguido.*

*Se a defesa de uma tese é também o candidato demonstrar a sua capacidade para, ombreando com o júri, discutir os aspectos que possam ser mais questionáveis ou controversos, espero porventura ter já aqui esclarecido algumas dessas questões e levantado mais alguns aspectos polémicos para essa discussão. Se não consegui, porém, evitar algum (ou todos) dos* pecados *enumerados espero, no entanto, que o objectivo final de uma dissertação (na forma como no conteúdo) tenha sido conseguido, para que a sua defesa se possa vir a centrar no que ela contém de mais essencial.*



...

Ardendo de curiosidade, começou a correr pelo campo, atrás dele, felizmente mesmo a tempo de o ver desaparecer no interior de uma grande toca que havia debaixo da sebe.
No mesmo instante, Alice desceu atrás dele, sem pensar sequer como poderia voltar a sair.

*To Rose Marie*

O olhar arredonda-se com a lua,
passam as nuvens
o olhar espraia-se.

Nuvens dispersas
para que possamos interromper
a contemplação da lua.

Nuvens (Cem Haiku)
Bashô (1644-1694)

One thing worse than rigidity without skepsis is skepsis without rigor. For skepsis is either a virtue of the intellect or a disorder of the emotions.

Skepsis, Dogma, and Belief -
- Uses and Abuses in Medicine
E. A. Murphy (1981)

# 1.
# HISTÓRIA DA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH: DESCOBERTAS E UNIFICAÇÃO

## INTRODUÇÃO

Devido ao pleomorfismo e à variabilidade clínica que a doença de Machado-Joseph apresenta, fenótipos algo diferentes predominavam em cada uma das três grandes famílias descritas de início nos Estados Unidos [1-3]. Cada uma dessas apresentações clínicas foi por isso separadamente considerada como uma doença "nova", diferente da das outras duas famílias, apesar da origem açoreana e algumas outras características comuns.

Foram necessários diversos anos e prolongadas discussões para que pudéssemos concluir que se tratava de uma entidade genética única. Hoje, uma vez que a unicidade da doença é aceite quase sem reservas, as causas da variação fenotípica encontrada tornaram-se um dos temas de maior interesse para o seu estudo genético.

Entretanto, a doença, que se foi divulgando com o nome de Machado-Joseph, é identificada em famílias portuguesas não açoreanas e num número crescente de famílias sem ascendência portuguesa conhecida. Diversos grupos de investigadores, de Portugal, Estados Unidos, Canadá e, mais recentemente, Índia e Japão, têm vindo a dedicar-se ao estudo da doença, por vezes até de forma conjugada, e frequentemente em torno da International Joseph Diseases Foundation (IJDF).

Neste capítulo procuro dar a conhecer a história das "descobertas" da doença e da unificação das descrições originais, que considero importante para a compreensão da grande variabilidade clínica da doença e da importância do estudo das causas dessa variação.

## AS DESCOBERTAS DA DOENÇA

### A família Joseph*

A 27 de Setembro de 1975 mais de 100 pessoas, todas aparentadas entre si, reunem-se no Children's Hospital de Oakland, Califórnia, para estudo e rastreio da doença neurológica que afectava algumas delas [4,5].

Dois anos antes falecera George Rogers Jr., com uma doença neurológica que vitimara também a sua avó, o pai e três tios. Rose Marie Silva, sua irmã muito chegada, então com 43 anos de idade, decide-se a investigar por sua conta e meios as origens da doença que afectava a sua família e intrigava os médicos. Consultando arquivos, requisitando certidões de nascimento para os Açores (de onde há muitas gerações atrás era oriunda a família), telefonando a familiares distantes, ela consegue reunir uma vastíssima árvore familiar, descobrindo numerosos parentes até aí insuspeitados, que convoca para a referida reunião.

Recorrendo à National Genetics Foundation para ajuda, daqui indicam-lhe os nomes de Roger Rosenberg, neurologista de Dallas, e de William Nyhan, geneticista de San Diego, que convida para observarem a sua família. Treze das pessoas presentes (oito mulheres e

---

* Os nomes de famílias e de indivíduos, citados ao longo deste trabalho, têm sido previamente divulgados e frequentemente publicados na literatura médica e noutra, pelo que a sua inclusão aqui não constitui quebra de confidencialidade.

cinco homens) são definitivamente diagnosticadas como afectadas com uma doença neurológica hereditária considerada desconhecida.

Como resultado dessa reunião, foi descrita em 1976 uma *forma autossómica dominante da degenerescência estriato-nígrica* [3], que logo passa a ser conhecida por *Joseph disease* [6], o nome da família afectada. A doença manifestava-se entre os 17 e os 42 anos (mediana aos 25 anos) por desequilíbrios da marcha, e progredia com "rigidez parkinsónica", espasticidade, disartria e movimentos oculares anormais (oftalmoplegia), mas sem alteração intelectual. A morte, geralmente devida a pneumonia, ocorria cerca de 15 anos após o início da doença; alguns doentes, porém, manifestavam os primeiros sintomas perto dos 40 anos e tendiam a ter uma duração da doença de cerca de 25 anos.

Na autópsia de um caso é descrita acentuada rarefacção neuronal e gliose do corpo estriado e da substância negra, e alterações semelhantes, mas mais moderadas, do núcleo dentado do cerebelo e do núcleo vermelho. A patologia é considerada idêntica aos casos não familiares de degenerescência estriato-nígrica [7], justificando a designação dada [3].

São notadas algumas semelhanças clínicas (mas não anátomo-patológicas) com a degenerescência nigro-espino-dentada [2] e, numa doente com 70 anos de idade e 28 de evolução, com a doença de Machado [1]. A doença é, contudo, considerada como distinta de qualquer outra antes descrita [8].

A interpretação dos dados anátomo-patológicos viria a ser questionada, enquanto eram notadas semelhanças com a família da degenescência nigro-espino-dentada [9,10]. Apesar desta e outras incongruências na investigação clínica e laboratorial, a família Joseph é ainda hoje a maior genealogia conhecida e a família melhor estudada com esta doença.

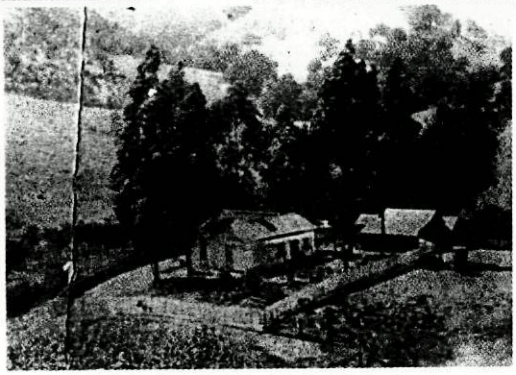
**António Jacinto Bastiana**

O patriarca dessa família, Antone Joseph Sr.* (Fig. 1.1), nasce em 1815 na ilha das Flores, Açores, com o nome de António Jacinto Bastiana; em 1844, emigra a bordo de um baleeiro, que abandona na baía de São Francisco para se juntar à corrida para o ouro que havia então começado [4]. Os baleeiros da Nova Inglaterra e Califórnia eram vulgarmente utilizados nesta altura por açoreanos que, desejando emigrar para os Estados Unidos e não tendo meios para pagar a via

Doença de Machado-Joseph





gem, se empregavam na tripulação destes barcos para os abandonarem uma vez chegados ao seu destino [11].

António Jacinto Bastiana, que recebera o gene mutante de seu pai, acabaria por fixar-se no norte da Califórnia, onde constrói uma quinta perto do Monte Diablo. Uma vez nos Estados Unidos, António Jacinto deixa de usar o apelido Bastiana, e adopta Joseph (anglicanização do segundo nome próprio do pai, do avô e do filho mais velho do seu segundo casamento, Antone Jr.), como nome de família. Morre com 55 anos (em 1870), após ter tido sete filhos (quatro dos quais viriam a herdar a sua a doença) e vinte e seis netos. Hoje, seis a oito gerações decorridas, mais de 600 descendentes seus são conhecidos nos Estados Unidos [4]; pelo menos 73 vieram a ser afectados, enquanto várias dezenas se encontram ainda em risco para a doença.

Destes, Rose Marie Silva e alguns outros fundam em Novembro de 1977, a International Joseph Diseases Foundation, com sede em Livermore, Califórnia, bem perto de Pleasanton, onde se encontra o túmulo de Antone Joseph Sr.

**A família Machado**

Em 1971 (quatro anos antes da descoberta da família Joseph), Nakano, Dawson e Spence, neurologistas do Peter Bent Brigham Hospital de Boston, Massachusetts, tinham observado uma grande família luso-americana com uma ataxia cerebelosa e sinais do que descreveram como uma neuropatia periférica, herdada de modo autossómico dominante. Considerada como uma afecção ainda não descrita, é baptizada com o nome da família afectada; em 1972 é publicada num primeiro artigo com o título de *Machado disease* [1].

A maioria dos doentes viviam na zona de Fall River, no sul do Estado do Massachusetts. A doença manifestara-se após os 40 anos de idade, por ataxia da marcha, em 49 dos 51 doentes, dos quais 15 são examinados pelos autores; nenhum caso com autópsia é descrito. Em cinco pneumoencefalografias observa-se aumento de ar na fossa posterior do crâneo. As electromiografias de doentes com atrofias musculares distais mostram sinais de desnervação.

Curiosamente, os níveis de glicose são elevados nos 13 doentes estudados (dos quais três necessitam de antidiabéticos orais), sendo normais em 20 familiares não afectados; contudo, o tratamento não melhora os sintomas neurológicos. Este achado não voltaria a repetir-se em nenhuma das outras famílias diagnosticadas, pelo que a associação permanece de significado incerto. É muito pouco provável, porém, que se trate de um efeito pleiotrópico do gene mutante, dado

que foi repetidamente encontrado o mesmo fenótipo sem a hiperglicemia em muitas outras famílias, em que há razões para acreditar que a mutação seja a mesma.

A família com esta "nova" doença descendia de William (Guilherme) Machado, um açoreano natural da Bretanha, na ilha de São Miguel. Guilherme Machado fixou-se no Massachusetts com alguns dos seus filhos, nos finais do século passado; na ilha de São Miguel, de onde emigrara, são hoje conhecidos muitos familiares seus afectados com a mesma doença.

Significativamente, os autores (os primeiros a identificar esta doença como uma entidade clínica independente) notam desde logo que, no seu conjunto, as 51 pessoas afectadas na família Machado manifestam a mesma doença que, devido ao comprometimento do cerebelo e tronco cerebral, se exprime de forma muito variável, causando diferentes síndromes em diferentes alturas da vida dos doentes.

**A família Thomas**

No mesmo ano da divulgação da doença de Machado (1972) era descrita, por Woods e Schaumburg, a *degenerescência nigro-espino-dentada com oftalmoplegia nuclear* [2]: esta era assim uma terceira "nova" doença, presente noutra grande família de origem açoreana (que vinha já sendo seguida no Massachusetts General Hospital desde 1949). A família Thomas, radicada no sudoeste do Massachusetts, compreendia então 80 descendentes de um emigrante açoreano, José Tomás, nascido em 1888 na ilha das Flores.

Tratava-se de uma ataxia cerebelosa associada a sinais piramidais e a oftalmoplegia externa, com início entre os 17 e os 46 anos de idade, herdada de modo autossómico dominante. Quando presentes, os sintomas extrapiramidais eram parcialmente sensíveis à medicação antiparkinsónica [2].

Três anos mais tarde, os mesmos autores publicam um estudo detalhado de 13 pessoas afectadas nessa família, e acrescentam um segundo caso com autópsia ao que haviam inicialmente descrito [12]. O quadro clínico típico nesta família inclui ataxia da marcha, nistagmo, paralisia progressiva do olhar, disartria, ataxia dos membros, rigidez extrapiramidal, hiper-reflexia e, por vezes, espasticidade e cutâneos-plantares em extensão. Um doente (caso 11) apresenta uma forma de degenerescência espinocerebelosa diferente, que os autores atribuem a uma outra afecção concomitante, possivelmente herdada do outro lado da família!

Os autores notam (pela primeira vez) que a doença tende a manifestar-se cada vez mais cedo em cada geração, com antecipação por vezes de 20 a 30 anos, e adiantam (de forma curiosa mas talvez ingénua) que tal se deveria à acumulação dos efeitos deletérios da doença sobre os gâmetas [12]. Numa descrição interessante, embora caricaturada, do que consideram a característica clínica mais marcante do seu primeiro doente, realçam o facto de ele apresentar lesão dos diversos sistemas motores com conservação das vias sensitivas a diferentes níveis do sistema nervoso central: o doente vê, mas mal pode mover ou abrir os olhos; pode apreciar todos os estímulos tácteis e proprioceptivos, mas mal se pode mexer; pode ouvir, mas quase não pode falar; pode saborear, mas mal pode mastigar ou engolir [12].

São ainda referidas semelhanças clínicas com a atrofia espinopôntica [13,14] e é notada também afinidade com a degenerescência dentato-rubrica de Van Bogaert [15,16]. Dos dados das duas autópsias, os autores concluem que se trata porém de uma entidade distinta das degenerescências espinocerebelosas e do sistema extrapiramidal até então conhecidas, assim como da oftalmoplegia externa progressiva [12].

## A UNIFICAÇÃO DA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH

### As primeiras viagens aos Açores

As descrições, vindas dos Estados Unidos, de doenças neurológicas hereditárias em açoreanos e a existência nos Açores de várias famílias com doença degenerativa do sistema nervoso central levaram a que Corino Andrade e Paula Coutinho, visitassem em Janeiro de 1976 os Açores, a convite da Direcção-Geral de Saúde. Já anteriormente o Prof. Machado da Cruz os havia alertado para a existência ali de uma doença neurológica hereditária muito frequente. José Manuel Calheiros, que aí cumpria o seu ano de serviço médico à periferia, acompanhou-os durante as três semanas de viagem pelas ilhas.

O resultado foi a descoberta de 40 doentes (23 mulheres e 17 homens), pertencentes a 15 grandes famílias, com início dos sintomas habitualmente entre os 30 e os 50 anos de idade (amplitude dos 5 aos 67), com uma duração de 15 a 20 anos, e mostrando grande variedade de apresentações clínicas [17]. À ataxia cerebelosa e à oftalmoplegia externa progressiva, quase constantes, associavam-se por vezes

um síndrome piramidal, um síndrome do neurónio motor periférico com amiotrofias ou um síndrome extrapiramidal distónico-rígido.

Os autores encontram também seis indivíduos em risco que apresentam reflexos ósteo-tendinosos anormalmente vivos e *clonus* do pé, que interpretam como sinais precoces da doença familiar. São ainda informados de mais 139 pessoas afectadas, pertencentes às famílias por eles estudadas [18].

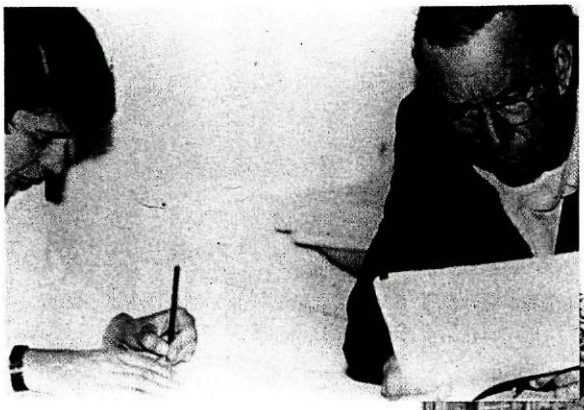
Nos Açores, a doença tinha maior incidência na ilha das Flores (o local de nascimento de António Jacinto Bastiana e de José Tomás), em especial numa pequena zona onde há muito era popularmente conhecida como *doença da Ponta Ruiva*, e na região da Bretanha, na ilha de São Miguel (onde nasceu Guilherme Machado). As 15 famílias (12 das Flores e 3 de São Miguel) mostravam, no seu conjunto, uma combinação das formas clínicas descritas nas três famílias luso-americanas; uma delas pertencia à família Machado [1] do Massachusetts.

Vários outros grupos se deslocariam aos Açores. Roger Rosenberg e William Nyhan visitaram os Açores com Paula Coutinho em Junho de 1977 [19,20] (Fig. 1.2). Em Junho-Julho do mesmo ano, estiveram lá também Hilton Fowler, Jacinto Magalhães e Francis Rogers, que visitam a Terceira, o Faial, Pico e São Miguel, descrevendo dois doentes na Terceira (oriundos das Flores) e seis doentes em duas grandes famílias da Bretanha, São Miguel [21]. André Barbeau seria acompanhado nos Açores por Luís Cunha e Rui Graça, em 1982 [22].

## A família Freitas e a unificação das três doenças originais

Já depois do seu regresso dos Açores, Coutinho, Calheiros e Andrade tomam conhecimento da descrição da família Joseph (publicada em 1976) e formulam, pela primeira vez, numa nota prévia em O Médico (1977), a opinião de que as três famílias luso-americanas e as 15 famílias açoreanas por eles observadas representam diferentes quadros clínicos de uma afecção com expressão altamente variável [17].

Tratava-se de uma doença neurológica hereditária, correspondendo a degenerescência de sistema e progredindo de forma simétrica e inexorável, que posteriormente caracterizam com pormenor [18]. A doença era sempre transmitida de forma autossómica dominante. Uma mulher (saudável) tinha quatro filhos doentes de dois homens com a afecção; tinha ainda três outros filhos, normais, de três homens não afectados. A família Freitas, a maior e melhor estudada daquelas 15 famílias açoreanas, compreendia 234 membros em seis gerações, 46 dos quais eram afectados com uma grande variedade de quadros clínicos [18].






BRAZIL
BRAZIL
AMC-
0.18

Os 40 doentes que Coutinho e Andrade observaram pessoalmente nas ilhas de São Miguel e das Flores mostravam, no seu conjunto, uma variabilidade fenotípica ainda maior do que a que fora até aí encontrada nas famílias americanas.

Esta variabilidade é organizada pelos autores em 3 subtipos separados, sobre uma base comum de ataxia cerebelosa e de oftalmoplegia externa progressiva: as alterações extrapiramidais marcavam o tipo 1, os sinais piramidais o tipo 2, e a atrofia muscular e a abolição de reflexos distais o tipo 3. Os três tipos apresentam espectros de idades de início e prognósticos diferentes: o tipo 1, mais grave, tem aparecimento mais precoce e progressão mais rápida; o tipo 2 mostra início e grau de evolução intermédios; e o tipo 3, mais benigno, tem início mais tardio e progressão mais lenta [18]. Apesar de os doentes se poderem classificar num ou noutro tipo, os padrões clínicos encontrados constituem um contínuo na expressão fenotípica de um único gene mutante, manifestando-se com expressão variável [18].

Os três subtipos (fenótipos) correspondem aos modos clínicos de apresentação *predominantes* nas famílias Joseph, Thomas e Machado (tipos 1, 2 e 3, respectivamente), mas outros tipos são possíveis em cada uma das famílias. Uma doente da família Machado [1], com início mais precoce que os restantes familiares, com sinais piramidais predominantes e sem sinais periféricos significativos pode ser classificada como tendo um tipo 2. O caso 11 da família Thomas [12], com uma "forma atípica" da doença, corresponderia assim ao tipo 3 (variante Machado). Finalmente, nalgumas das grandes famílias açoreanas [18] foi possível encontrar simultaneamente dois, ou mesmo os três, subfenótipos [23].

## A família Pereira
## e outras comprovações da unicidade da doença

Romanul, Fowler e outros observam uma nova grande família luso-americana (Pereira), de Fall River, Massachusetts, descendendo de um outro emigrante açoreano nascido na ilha de São Miguel cerca de 1865, e chegam independentemente (1977) à mesma conclusão que Coutinho e Andrade [24].

Encontram quatro casos nos 15 doentes dessa família afectados por uma ataxia da marcha e com limitação dos movimentos oculares, fasciculações dos músculos, hipo-reflexia nos membros inferiores, nistagmo, ligeiro trémulo cerebeloso, cutâneos-plantares em extensão, e ainda com sintomas semelhantes à doença de Parkinson em

alguns doentes. O início da doença variava entre a adolescência e a quinta década.

Os autores descrevem o quadro patológico de dois dos seus casos: perda neuronal e gliose na substância negra e núcleos pônticos, e no putamen num dos casos, assim como nos núcleos do vestibular e outros nervos craneanos, nas colunas de Clarke e nos cornos anteriores da medula; havia ainda perda de fibras nervosas no fascículo *gracilis* e pequenas alterações nas vias piramidais [24].

Da comparação destes dados com os achados nas três outras famílias americanas, descritas como doenças diferentes mas com a mesma origem étnica, os autores exprimem a conclusão de que se trataria da mesma doença genética: (1) os casos que observaram pessoalmente apresentavam grande variabilidade; (2) as três famílias americanas anteriores e a sua apresentavam o mesmo tipo de hereditariedade; (3) as quatro famílias descendiam de pessoas nascidas nos Açores em meados do século XIX, numa altura em que a população das ilhas seria de cerca de 236 mil habitantes [24].

Dawson, um dos "descobridores" da família Machado [1], reitera na mesma altura aquela conclusão num editorial do mesmo jornal [25], chamando a atenção para a origem comum das famílias Machado e Pereira na região da Bretanha, em São Miguel, e para a enorme variabilidade de síndromes neurológicos que a expressão do gene da doença causara. Considera também que, dada a migração de habitantes da Flandres para os Açores, uma origem flamenga da doença poderia ligá-la a certas famílias que as autoridades belgas vinham descrevendo. Dawson nota ainda que a prevalência da doença na zona de Fall River pode aproximar-se da da esclerose múltipla. Romanul e Fowler, entre outros, viriam de facto, em 1978, a descrever outras seis grandes famílias de origem açoreana, na mesma região [26].

## A família de Poiares (Freixo-de-Espada-à-Cinta)

Em 1978, Lima, Sequeiros e Coutinho estudam uma família oriunda de Poiares, aldeia nas imediações de Freixo-de-Espada-à-Cinta, com uma heredoataxia semelhante à das famílias dos Açores, mas sem relação conhecida com os Açores ou os Estados Unidos, e estabelecida naquela região há pelo menos um século [27] (Fig. 1.3).

Esta família [28], a primeira família portuguesa não açoreana encontrada, compreendia 16 pessoas afectadas em cinco gerações, oito das quais examinadas por nós; cinco outras pessoas em risco nessas família (de idades entre os 10 e os 20 anos) mostravam reflexos muito vivos, o que foi interpretado como um estado muito inicial da

doença; os primeiros sintomas surgiram naquela família entre os 18 e os 55 anos, com clara "antecipação" de geração para geração.

O primeiro sintoma foi sempre a ataxia da marcha, seguida de paralisia dos movimentos oculares, movimentos musculares involuntários da face e língua, e outros sinais e sintomas que mostram a variabilidade possível: ataxia dos membros, nistagmo e disartria; hiper-reflexia, sinal de Babinski e espasticidade; distonia e rigidez; atrofias e fraqueza muscular distais, hipo-reflexia, parestesias e alterações das sensibilidades superficiais e profundas; disfagia; diplopia, ptose palpebral e olhos salientes. Nesta família são diagnosticados quatro doentes com tipo 1, três com tipo 2 e um com tipo 3, facto que fornece mais um forte argumento a favor da unificação da doença [28].

Desde então, Coutinho e Sequeiros [23,29-31] discutem repetidamente os argumentos de natureza genética que permitem defender a unicidade da doença, nomeadamente a presença de fenótipos extremos (1 e 3) na mesma família, um caso de tipo 1 (presumível homozigoto) filho de um casal em que ambos os pais são afectados, um com tipo 2 e o outro com tipo 3, e a mudança fenotípica que se observa por vezes em certos doentes ao longo do tempo. É pois a expressão variável de um único gene mutante que provoca a variação fenotípica encontrada, e não a heterogeneidade genética da doença.

## A polémica iniciada

Não foi de forma alguma pacífica a questão da unicidade ou multiplicidade das entidades genéticas em causa. Múltiplas e variadas foram as discussões havidas nas reuniões científicas e as polémicas travadas nas páginas das revistas da especialidade.

Nielsen [9], neuropatologista de Sacramento, Califórnia, que estudara e fornecera o material de autópsia utilizado por Rosenberg e Nyhan [8] para a sua publicação, entra em 1977 em disputa com o primeiro àcerca da classificação da doença da família Joseph como degenerescência estriato-nígrica (por haver ausência de atrofia e pigmentação marcadas do putamen) e nota semelhanças clínicas e patológicas com a família que Woods e Schaumburg [2] haviam descrito, o que Rosenberg [32] contesta.

Rosenberg [19], numa carta ao editor do New England Journal of Medicine, descreve a sua viagem aos Açores em Junho de 1977 e utiliza as descrições dos tipos definidos por Coutinho e Andrade [18], para refutar as conclusões de Romanul e Fowler [24]. Apesar de reconhecer que um membro da família Machado de São Miguel apresentava

um tipo 1 (fenótipo Joseph), duvida da sua ligação à família do Massachusetts com o mesmo nome e a mesma doença. Considera porém a família Freitas, que observa nas Flores, como praticamente idêntica à família Joseph, com espasticidade predominante e sinais extrapiramidais, incluindo distonia. Assim, conclui que na família Joseph, assim como nas Flores, apenas se podiam observar doentes com tipos 1 ou 2, concordando pois que os tipos 1 e 2 podiam ser de facto uma única doença genética com atingimento variável do cerebelo. Mantém porém que o tipo 3 (fenótipo Machado) é uma entidade separada, pelo que se deveria continuar a designar a doença por ele descrita [8] como doença de Joseph [19].

Romanul [10] responde que tem fortes objecções a essa separação das entidades, dado que é extremamente perigoso basear tais divisões em critérios estritamente clínicos. Acrescenta ainda que havia obtido de Nielsen as lâminas do exame neuropatológico na família Joseph e que concordava inteiramente com as objecções e comentários [9] que aquele fizera. No entanto, e apenas para evitar confusões, dada a ausência de autópsia na família Machado, Romanul propõe que os termos *doença de Machado* e *doença de Joseph* sejam exclusivamente aplicados às famílias respectivas [10].

Sachdev et al., em 1980 [33], viriam a observar três doentes na área da baía de São Francisco, no norte da Califórnia, confirmando as opiniões de Nielsen [9] e de Romanul [10], nomeadamente a ausência de alterações significativas do neoestriado, e contestando assim também a classificação de Rosenberg [19] e a designação de degenerescência estriato-nígrica [3].

Só em 1983 Rosenberg admite pela primeira vez, sem reservas, que há uma doença genética comum às famílias referidas, descrevendo ele próprio um descendente directo de Joseph afectado com um tipo 3 (a partir dos 65 anos), e ainda a existência de um tipo 1 e um tipo 3 em irmãos [34].

André Barbeau [22] seria o último dos irredutíveis a render-se à unicidade da doença. Tendo manifestado ainda em Maio de 1983 [35] a convicção de que se trataria de, pelo menos, duas doenças distintas (os dois fenótipos extremos, Machado e Joseph), viria a modificar essa opinião após ter examinado 138 doentes de origens diferentes, referenciados por MacLeod, Rosenberg, Dawson, Coutinho, Cunha e Chazot, e pela IJDF [22].

Em Dezembro de 1984, Barbeau [22] publica uma extensa análise de 48 elementos (sintomas e sinais), agrupados em complexos (S, espasticidade; C, incoordenação; e P, sinais periféricos), através dos quais subdivide cada um dos tipos principais em dois subgrupos.

Conclui que estas variações fenotípicas, assim como a gravidade da doença, seguem uma distribuição normal, resultado de um leque amplo mas contínuo de intensidade dos sintomas cardinais e que portanto não podem restar dúvidas quanto à unicidade da doença.

A polémica parece ter acabado aí. Mesmo os mais cépticos foram convencidos, e a teoria de uma doença única foi sucessivamente reafirmada e parece estar amplamente aceite [36,37].

## O I SIMPÓSIO INTERNACIONAL

Em Junho de 1980, realiza-se em Lisboa, na Fundação Calouste Gulbenkian, o International Symposium on Autosomal Dominant Motor System Diseases in Persons of Portuguese Ancestry [38], em que pela primeira vez estão reunidos todos os grupos de investigadores até então envolvidos no estudo da doença, e ainda Patrick MacLeod que recentemente descobrira duas famílias afectadas, de ascendência portuguesa, no Canadá [39].

A reunião fora sugerida pelo Prof. Francis Rogers, professor de língua e cultura portuguesas na Universidade de Harvard, que se havia interessado pelos aspectos antropológicos e culturais da doença [40]. No Simpósio, organizado pela IJDF, tentou estabelecer-se um consenso quanto ao facto, então ainda polémico, de as variações clínicas e anátomo-patológicas encontradas nas famílias de origem açoreana representarem uma ou mais entidades nosológicas distintas. Já o mesmo consenso não foi possível em relação à denominação desta "nova" doença genética.

Rosenberg e Fowler [38], co-presidentes da reunião, fizeram a súmula dos trabalhos apresentados. As famílias Machado [1] e Joseph [8] foram discutidas por Dawson e Rosenberg, respectivamente. Fowler apresentou a sua experiência com famílias do Massachusetts e uma classificação própria da doença [21], correspondendo grosseiramente aos subfenótipos de Coutinho e Andrade [18].

Coutinho e Sequeiros discutiram os aspectos clínicos, anátomo-patológicos e genéticos da doença, e apresentaram uma descrição da primeira família portuguesa não açoreana, recentemente descrita [27,28]. A análise genética então apresentada reforçou indiscutivelmente a unicidade das "doenças" primordiais [29]. É aí que pela primeira vez levanto a hipótese de uma mutação original, comum a todas as famílias de ascendência portuguesa, poder ter ocorrido em Portugal continental (nordeste transmontano) no século XIV ou antes,

e de poder ter uma relação com as comunidades judaicas aí existentes [23,29,41].

Brust apresentou uma família negra da Carolina do Norte que observara em Nova Iorque e recentemente publicara com outros [42]. Esta foi a primeira família não portuguesa afectada a ser descrita.

Schut resumiu os estudos sobre o tipo de atrofia olivopontocerebelosa, AOPC tipo Schut-Swier [43], que afecta a sua própria família, de ascendência holandesa, e que apresentou como exigindo um possível diagnóstico diferencial com a doença de Machado-Joseph.

Rogers citaria a passagem de Guerra Junqueiro, natural de Freixo-de-Espada-à-Cinta, pelos Açores, para demonstrar a possível relação entre a famíla de Freixo e as famílias açoreanas. O termo "melungeons" aplicado a uma certa população negra da Carolina do Norte (donde era originária a família descrita por Healton e Brust [42]), habitualmente ligado ao termo francês "mélange", poderia ser para Rogers derivado de Malange, em Angola. Rogers tentaria ainda relacionar a doença presente na família de Schut com a doença das famílias açoreanas, tendo em vista as semelhanças clínicas e a colonização flamenga daquelas ilhas.

Nyhan revelar-se-ia céptico quanto à unicidade da origem da mutação, e mesmo quanto à unicidade da doença, preferindo aguardar a descoberta de um marcador genético.

Rose Marie Silva e Lysbeth Grant, descendentes de Antone Joseph, e Gail Thomas, ligada à família Thomas do Massachusetts, descreveram a criação da International Joseph Diseases Foundation (IJDF) e os aspectos psicológicos, familiares e sociais da doença. Carolyn Bay apresentaria os principais problemas e dificuldades do aconselhamento genético em doenças semelhantes.

## A DESIGNAÇÃO DA DOENÇA

Só muito recentemente se começou a chegar a um (quase) consenso quanto à designação a adoptar para esta nova afecção, mas também aqui a polémica está longe de terminar.

Uma designação amplamente divulgada, tem sido a de *doença dos Açores* (doença açoreana [44], doença neurológica dos Açores [24], ou até doença Machado-Joseph-açoreana [45]). Desde 1980 [29] temos vindo a contrariar este uso, já que o termo é ao mesmo tempo incor-

recto (uma vez que a doença muito provavelmente não se originou nos Açores e é hoje conhecida em numerosas populações não açoreanas), e estigmatizante e potencialmente discriminatório para as famílias de origem açoreana (particularmente nos EUA).

O uso de um termo baseado na etiopatogenia é impossível, dado o completo desconhecimento do defeito bioquímico básico da doença. Um termo baseado na anátomo-patologia é impraticável: os longos termos descritivos dos achados neuropatológicos, ensaiados anteriormente [2,3], não conseguem abarcar sequer as alterações mais frequentes ou mais específicas, dada a grande variabilidade e extensão das lesões.

Para obviar a estas dificuldades alguns têm usado o termo *degenerescência autossómica dominante do sistema motor (ADMSD)*, ou suas variantes, [18,38,46,47] ou até mesmo *ataxia hereditária autossómica dominante portuguesa de causa desconhecida (PADHAUC)* [33]! Ambos os termos são, porém, demasiado complexos e inespecíficos, tendo tido pouca aceitação.

Os epónimos correspondentes às famílias afectadas foram usados para a primeira [1] e a terceira [20] descrições. A esse respeito, posições extremas têm sido tomadas pela família Thomas [2] que tem pretendido evitar o uso do seu nome, e pela família Joseph que faz questão que seja exclusivamente o seu nome a designar a doença [48], tendo até recorrido ao plural Joseph Diseases para denominar a fundação que organizou, torneando assim a hipótese, que então ainda colocavam, de se poder tratar de várias doenças diferentes. Entretanto a doença tornava-se conhecida nos Açores e no Massachusetts como doença de Machado [1,49], enquanto na Califórnia era designada geralmente por doença de Joseph [6,50].

Dadas as dificuldades expostas e para obviar à confusão que ameçava instalar-se, Coutinho e Sequeiros [29] sugeriram, em 1980, a adopção da designação de *doença de Machado-Joseph*, termo utilizado por Lima e Coutinho [28], já que a doença de Machado havia sido a primeira a ser descrita e a família Joseph era a mais completa e bem estudada (havendo já na Califórnia uma fundação, a IJDF, com esse nome). Apesar da discordância manifestada pela IJDF [48], e da insistência de Rosenberg [34,51-55], quase todos os autores têm vindo progressivamente a adoptar esta designação [22,36,37,39,56, 57], que parece a mais sensata e, historicamente, é a mais correcta.

## IDENTIFICAÇÃO DA ATROFIA ESPINOPÔNTICA DOMINANTE COM A DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH

### A atrofia espinopôntica dominante

Dada a história recente da doença de Machado-Joseph, da sua descoberta e da unificação das descrições originais, é possível que outras famílias com degenerescências espinocerebelosas já publicadas na literatura internacional, sejam de facto afectadas com esta mesma doença. Isso foi, aliás, já demonstrado para duas famílias inicialmente diagnosticadas como atrofia espinopôntica.

A atrofia espinopôntica dominante foi descrita em 1969 por Boller e Segarra [13]; estudos posteriores desta mesma família viriam, porém, demonstrar quadros clínicos muito diversos dos primeiros, permitindo o diagnóstico anátomo-patológico de atrofia olivopontocerebelosa [58,59].

Entretanto, outro caso, pertencente a uma família japonesa anteriormente diagnosticada como ataxia hereditária de Marie [60], foi classificado por Boller e Segarra como atrofia espinopôntica [61]; esta mesma família [62] viria mais tarde a ser diagnosticada como doença de Machado-Joseph (a primeira família não portuguesa com demonstração neuropatológica) [63].

Restava apenas uma terceira família, diagnosticada como atrofia espinopôntica dominante por Tanigushi e Konigsmark [14]. Uma série de curiosas coincidências permitiu-me, mais tarde, ligá-la também à doença de Machado-Joseph [64].

### Uma nova família negra da Carolina do Norte

Em 1984 observei no Departamento de Neurologia do Johns Hopkins Hospital dois irmãos de raça negra, vivendo em Baltimore, com a doença de Machado-Joseph [64].

Seis meses mais tarde, quando revia os casos de degenerescências espinocerebelosas dos arquivos da Divisão de Genética Médica (Moore Clinic) desse hospital, encontrei uma magnífica descrição clínica de Samuel Boyer, em 1958, de uma família negra oriunda da Carolina do Norte e então diagnosticada apenas como "degenerescência espinocerebelosa", mas cujo quadro clínico me sugeria fortemente a doença de Machado-Joseph [64].

Ao rever então a literatura sobre degenerescências espinocerebelosas, o artigo de Tanigushi e Konigsmark [14] chamou-nos a atenção pelas semelhanças óbvias da sua descrição de atrofia espinopôntica com a doença de Machado-Joseph. Tratava-se de uma família negra que havia sido seguida pelos autores na Duke University, Carolina do Norte, mas também no Johns Hopkins Hospital. O número do processo deste hospital, publicado pelos autores, permitiu-me o acesso às notas clínicas originais, que incluíam uma boa história familiar, onde consegui identificar os dois irmãos que meio ano antes observara no Departamento de Neurologia e a doente de Boyer [64].

O facto era tanto mais interessante quanto havia já sido descrita uma família negra, natural da Carolina do Norte, afectada com a doença de Machado-Joseph [46]. Uma revisão das notas originais dessa família, cedidas por Brust [65], não permitiu contudo confirmar a sua presumível ligação com a família que Tanigushi e Konigsmark [14] haviam descrito [64].

## A extraordinária variabilidade clínica da doença de Machado-Joseph

Este achado teve importância por razões muito diversas, pois me permitiu:

1. descobrir na literatura anterior às primeiras descrições da doença de Machado-Joseph, casos dessa doença (e os mais antigos até agora conhecidos [14]) em população não açoreana e não portuguesa [64];

2. demonstrar que é possível o diagnóstico da doença de Machado-Joseph sobre descrições clínicas bem feitas, quando o quadro clínico é suficientemente completo [64];

3. efectuar o diagnóstico de doença de Machado-Joseph, a que se chegou por três vias independentes, numa família diagnosticada como atrofia espinopôntica e provar que esta não existia como entidade genética independente [64].

De notar que outros autores [12,66] haviam já assinalado semelhanças entre as duas doenças. É de supor que outras descrições clínicas encontradas na literatura mais antiga, entre a amálgama das ataxias hereditárias, sobretudo nas degenerescências espinocerebelosas, possam corresponder de facto a casos de doença de Machado-Joseph. É igualmente possível, por outro lado, que alguns dos casos descritos recentemente como doença de Machado-Joseph, sobretudo em famílias sem ascendência portuguesa, correspondam na realidade a

afecções clinicamente semelhantes mas geneticamente distintas [47,67].

Constitui, portanto, facto fascinante e intrigante que um único gene possa ser responsável pela manifestação de quadros clínicos tão diversos, considerados por várias vezes como entidades genéticas distintas.

O estudo das razões desta variabilidade de expressão é um desafio extraordinário, sobretudo por não encontrar paralelo entre outras doenças hereditárias. A doença de Machado-Joseph é, por isso, um óptimo modelo para a compreensão da variação encontrada entre outras doenças dominantes, particularmente outras degenerescências neurológicas mais frequentes (doença de Huntington, doença de Alzheimer, distrofia miotónica de Steinert).

## BIBLIOGRAFIA


1. Nakano KK, Dawson DM, Spence A: Machado disease: A hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. Neurology 1972; 22: 49-55.
2. Woods BT, Schaumburg HH: Nigro-spino-dentatal degeneration with nuclear ophthalmoplegia: A unique and partially treatable clinico-pathological entity. J Neurol Sci 1972; 17: 149-166.
3. Rosenberg RN, Nyhan WL, Bay C: Autosomal dominant stiatonigral degeneration: A clinical, pathological, and biochemical study of a new genetic disorder. Trans Am Neurol Assoc 1976; 101: 1-3.
4. IJDF: International Joseph Diseases Newsletter 1978.
5. Krieger LM: Deadly inheritance. Image 1987 (8 Nov.): 24-38.
6. Rosenberg RN: Rosenberg cites difference in "Joseph's disease" ataxia. Generations 1976; 6: 2-6.
7. Adams RD, Van Bogaert L, Van der Eeken M: Striatonigral degeneration. J Neuropath Exp Neurol 1964; 23: 584-608.
8. Rosenberg RN, Nyhan WL, Bay C, Shore P: Autosomal dominant striatonigral degeneration: A clinical, pathologic, and biochemical study of a new genetic disorder. Neurology 1976; 26: 703-714.
9. Nielsen SL: Striatonigral degeneration disputed in familial disorder (Letter). Neurology 1977; 27: 306.
10. Romanul FCA: Azorean disease of the nervous system (Letter). N Engl J Med 1977; 297: 729.
11. Williams J: The Whaler: A Slow Boat to America. In: And Yet They Come - Portuguese Immigration From the Azores to the United States. New York: Center for Migration Studies, 1982; 1-9.

12. Woods BT, Schaumburg HH: Nigrospinodentatal degeneration with nuclear ophthalmoplegia. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: North Holland Publishing Co., 1975; 157-176.

13. Boller F, Segarra JM: Spino-pontine degeneration. Eur Neurol 1969; 2: 356-373.

14. Tanigushi R, Konigsmark BW: Dominant spino-pontine atrophy: report of a family through three generations. Brain 1971; 94: 349-358.

15. Van Bogaert L: Hérédoataxies par dégénérescence spino-ponto-cérébelleuse. Rev Oto-Neuro-Ophtal 1948; 20: 1-42 e 215-228.

16. Van Bogaert L: Les hérédodégénérescences spino-cerebelleuses. Acta Neurol Belg 1951; 621-647.

17. Coutinho P, Calheiros JM, Andrade C: Sobre uma nova doença degenerativa do sistema nervoso central transmitida de modo autossómico dominante e afectando familiares originários dos Açores. O Médico 1977; 82: 446.

18. Coutinho P, Andrade C: Autosomal dominant system degeneration in Portuguese families of the Azores Islands: A new genetic disorder involving cerebellar, pyramidal, extrapyramidal and spinal cord motor functions. Neurology 1978; 28: 703-709.

19. Rosenberg RN: Azorean disease of the nervous system (Letter). N Engl J Med 1977; 297: 729.

20. Rosenberg RN, Nyhan WL, Coutinho P, Bay C: Joseph's disease: An autosomal dominant neurological disease in the Portuguese of the United States and the Azores Islands. In: Kark RAP, Rosenberg RN, Schut LJ, eds. "The Inherited Ataxias", Advances in Neurology, vol 21. New York: Raven Press, 1978; 33-57.

21. Fowler HL, Magalhães J, Rogers FM: Azorean disease of the nervous system (Letter). N Engl J Med 1977; 297: 729.

22. Barbeau A, Roy M, Cunha L, et al: The natural history of Machado-Joseph disease: An analysis of 138 personally examined cases. Can J Neurol Sci 1984; 11: 510-525.

23. Sequeiros J, Coutinho P: Genetic aspects of Machado-Joseph disease. Brotéria Genética 1981; 77: 137-147.

24. Romanul FCA, Fowler HL, Radvany J, Feldman RG, Feingold M: Azorean disease of the nervous system. N Engl J Med 1977; 296: 1505-1508.

25. Dawson DM: Ataxia in families from the Azores (Editorial). N Engl J Med 1977; 296: 1529-1530.

26. Romanul FCA, Radvany J, Fowler HL, Tarsy D: Azorean disease of the nervous system: Report of six additional families. Trans Am Neurol Assoc 1978; 103: 269-273.

27. Lima L, Sequeiros J, Coutinho P: Estudo clínico de uma família de Freixo-de-Espada-à-Cinta com uma heredoataxia semelhante à dos Açores (Comunicação). I Reunião Regional da Sociedade Portuguesa de Neurologia e Psiquiatria, Porto, 1978.

28. Lima L, Coutinho P: Clinical criteria for diagnosis of Machado-Joseph disease: Report of a non-Azorean Portuguese family. Neurology 1980; 30: 319-322.

29. Coutinho P, Almeida R, Sequeiros J: Clinical and genetic aspects of the Portuguese families affected with Machado-Joseph disease (Communication). International Symposium on Autosomal Dominant Motor System Disorders in Persons of Portuguese Ancestry, Fundação Calouste Gulbenkian. Lisboa, 1980.

30. Coutinho P, Almeida R, Sequeiros J: Aspects cliniques, génétiques et pathologiques de la maladie de Machado-Joseph. 8ème (Communication). Réunion du Club Européen de Génétique. Viana do Castelo, 1981.

31. Coutinho P, Sequeiros J: Aspects cliniques, génétiques et pathologiques de la maladie de Machado-Joseph. J Genet Hum 1981; 29: 203-209.

32. Rosenberg RN: Striatonigral degeneration disputed in familial disorder (Answer). Neurology 1977; 27: 306.

33. Sachdev H, Forno L, Kane CA: Portuguese autosomal dominant hereditary ataxia of unknown cause ("PADHAUC") (Abs.). Ann Neurol 1980; 8: 130.

34. Rosenberg RN: Dominant Ataxias. In: Kety SS, Rowland LP, Sidman RL, Matthysse SW, eds. Genetics of Neurological and Psychiatric Disorders. New York: Raven Press, 1983; 195-213.

35. Barbeau A: Personal Communication, IJDF clinics, Fall River, MA, May 1983, 1983.

36. McKusick VA: Mendelian Inheritance in Man, 8th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1988.

37. Sequeiros J, Coutinho P: Machado-Joseph disease. In: Buyse ML, ed. Birth Defects Encyclopedia. Dover: Center for Birth Defects Information Services (em publicação).

38. Rosenberg RN, Fowler HL: Autosomal dominant motor system disease of the Portuguese: A review. Neurology 1981; 31: 1124-1126.

39. MacLeod PM, Hashimoto S, Eisen A, Suchowersky O: Machado-Joseph's disease: A report of 2 Portuguese-Canadian kindreds and a review of the literature (Personal Communication), 1984.

40. Rogers FM: Atlantic Islanders of the Azores and Madeiras. North Quincy, Massachusetts: Cristopher Publishing House, 1979; 380-9 e 445-6.

41. Sequeiros J, Coutinho P: Machado-Joseph disease as an example of the wide range of variation in dominant neurological disorders - Analysis of 29 Portuguese families (Abs). 6th International Congress of Human Genetics, Jerusalem. Abstracts 1981; 257.

42. Healton EB, Brust JCM, Kerr DL, Resor S, Penn A: Familial cerebellar ataxia, dystonia, and abnormal eye movements in a non-Portuguese family. Neurology 1979; 29: 559-560.

43. Konigsmark BW, Wiener L: The olivopontocerebellar atrophies: a review. Medicine (Baltimore) 1970; 49: 227-241.

44. Radvany J: A doença Açoreana. Portuguese Times 1977; April 21: 27-27.

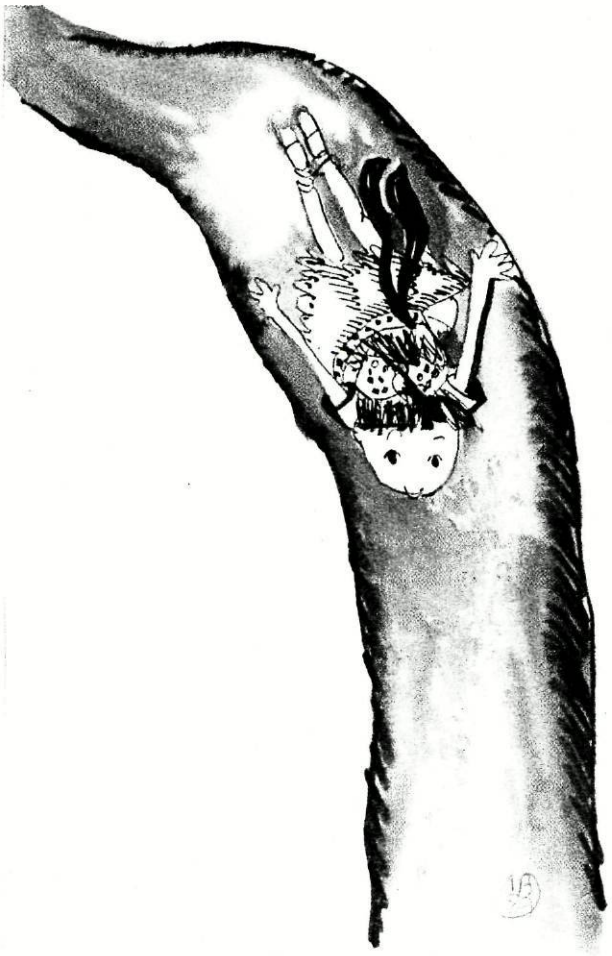
45. Fowler HL: Machado-Joseph-Azorean disease: A ten-year study. Arch Neurol 1984; 41: 921-925.

46. Healton EB, Brust JCM, Kerr DL, Resor S, Penn A: Presumably Azorean disease in a presumably non-Portuguese family. Neurology 1980; 30: 1084-1089.

47. Cooper JA, Nakada T, Knight RT, Friedland RP: Autosomal dominant motor system degeneration in a black family. Ann Neurol 1983; 14: 585-587.

48. IJDF: "Resolution regarding name change". 17 May, 1980.

49. Soares S, Maia F, Aguiar H: Descrição de uma nova família portadora de "Doença do Machado". : Atlantida Medica, 1980; 221-231.
50. Kennedy J: A legacy of death: For Joseph disease victims, life is a waiting game. Sacramento Magazine 1979; Oct.: 24-26 e 41-42.
51. Rosenberg RN, Ivy N, Kirkpatrick J, Bay C, Nyhan WL, Baskin F: Joseph disease and Huntington disease: Protein patterns in fibroblasts and brain. Neurology 1981; 31: 1003-1014.
52. Rosenberg RN: Biochemical genetics of neurologic disease. N Engl J Med 1981; 305: 1181-1193.
53. Rosenberg RN: Recombinant DNA and neurological disease: The coming of a new age. Neurology 1983; 33: 622-625.
54. Morrison MR, Rosenberg RN: Specific messenger RNA changes in Joseph disease cerebella. Ann Neurol 1983; 14: 73-79.
55. Rosenberg RN: Molecular genetics, recombinant DNA techniques, and genetic neurological disease. Ann Neurol 1984; 15: 511-520.
56. Dawson DM, Feudo P, Zubick HH, Rosenberg RN, Fowler HL: Electro-oculographic findings in Machado-Joseph disease. Neurology 1982; 32: 1272-1276.
57. Yuasa T, Ohama E, Harayama H, Yamada M, Miyatake T: Joseph's disease: clinical and pathological studies in a Japanese family. Ann Neurol 1986; 19: 152-157.
58. Pogacar S, Ambler M, Conklin WJ, O'Neil WA, Lee HY: Dominant spinopontine atrophy: report of two additional members of family W. Arch Neurol 1978; 35: 156-162.
59. Pogacar S, Finelli PF: Dominant spinopontine atrophy (Letter). Arch Neurol 1983; 40: 259-260.
60. Ishino H, Sata M, Mii T, et al: An autopsy case of Marie's hereditary ataxia. Psychiat Neurol Jpn 1971; 73: 747-757.
61. Boller F, Segarra JM: Spino-pontine degeneration. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 21. Amsterdam: North Holland Publish., 1975; 389-402.
62. Sakai T: Personal Communication. Chikugo, 1985.
63. Sakai T, Ohta M, Ishino H: Joseph disease in a non-Portuguese family. Neurology 1983; 33: 74-80.
64. Sequeiros J, Suite NDA: Spinopontine atrophy disputed as a separate entity (Letter). Neurology 1986; 36: 1408.
65. Brust JCM: Personal Communication. New York, 1985.
66. Coutinho P, Guimarães A, Scaravilli F: The pathology of Machado-Jospeh disease. Acta Neuropathol (Berl) 1982; 58: 48-54.
67. Rosenberg RN: Joseph disease research project in India. In: Report to the NIH (Personal Communication). Dallas, TX, 1984.



*Lá dentro, a princípio, o caminho era a direito, como um túnel, mas depois, de repente, havia uma descida tão pronunciada que Alice nem teve tempo de pensar em parar senão quando deu consigo a cair num poço muito fundo.*

*A Paula Coutinho*

Et le nuage le plus vague
La parole la plus banale
L'object perdue
Force-les à battre des ailles
Rends-les semblables à ton coeur
Fais-leur servir la vie entière.

Le Livre Ouvert II
(Si tu aimes),
Paul Eluard

Our so-called limitations, I believe,
apply to faculties we don't apply.
We don't discover what we can't achieve
until we make an effort not to try.

Grooks II
(Making an effort),
Piet Hein

# 2.
# VARIABILIDADE FENOTÍPICA DA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH: UMA REVISÃO CLÍNICA E ANÁTOMO-PATOLÓGICA

## A CLÍNICA DA DOENÇA

### Critérios diagnósticos

Lima e Coutinho [1] descreveram a família de Freixo-de-Espada-à-Cinta [2], em quem foram encontrados os três subtipos da doença, definindo os critérios de diagnóstico, que desde aí têm vindo a ser aceites de forma generalizada:

1. o modo autossómico dominante de hereditariedade;

2. um quadro clínico principal, incluindo ataxia cerebelosa e sinais piramidais (tipo 2), por vezes associados a um síndrome

extrapiramidal distónico-rígido (tipo 1), ou a amiotrofias distais importantes (tipo 3); e

3. sinais menores, mas mais específicos, como a oftalmoplegia externa progressiva, distonia, olhos salientes, e movimentos involuntários (tipo fasciculações) da musculatura facial (periorbital e peribucal) e lingual, que se verificam em repouso, mas se acentuam após ligeira contracção.

## Quadro clínico principal

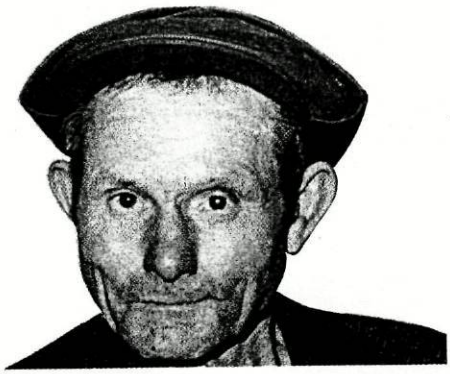
O quadro clínico da doença foi repetidamente revisto por Coutinho e Andrade [3], Lima e Coutinho [1], Coutinho e Sequeiros [4,5], Rosenberg [6], Fowler [7] e Barbeau et al. [8].

O síndrome neurológico predominante é a ataxia cerebelosa, que afecta sobretudo a marcha e os membros inferiores. Predominam a dismetria e a adiadococinésia, enquanto o trémulo intencional é caracteristicamente ausente ou pouco importante. A disartria é precoce e pode, mais tarde, complicar-se pela espasticidade e pela distonia.

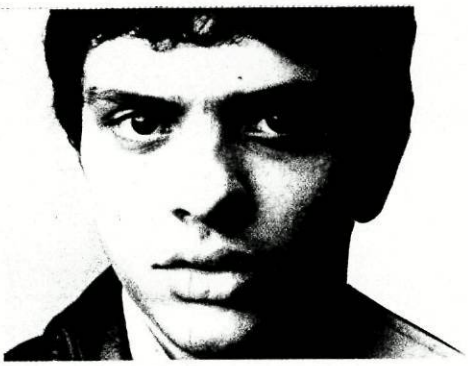
A oftalmoplegia externa progressiva, o segundo sinal por ordem de frequência, é geralmente de origem supranuclear: de forma característica, limita primeiro o olhar para cima, anos depois também o movimento horizontal e, mais tarde, o olhar para baixo; há também dificuldades na convergência (Fig. 2.1). As pálpebras retraem-se e os olhos adquirem aspecto proeminente; este facto e as limitações do olhar, conferem aos doentes um aspecto extremamente típico, de olhar parado e olhos congestionados, muitas vezes suficiente para pôr a hipótese do diagnóstico (Fig. 2.2). A diplopia ocorre na fixação do olhar para longe [7], mas raro é referida espontaneamente pelos doentes [8]. O nistagmo aparece sobretudo no olhar horizontal. Há perda da possibilidade de movimentos sacádicos (olhar rapidamente de um ponto para outro), enquanto que o movimento de seguir um objecto provoca abalos irregulares dos olhos.

O síndrome piramidal é de intensidade variável. É o primeiro a aparecer, embora passe muitas vezes despercebido ao próprio doente; apenas não se encontram sinais piramidais em cerca de metade dos doentes com tipo 3, talvez por estarem mascarados pelas lesões do neurónio motor periférico [5]. Reflexos normais ou aumentados, e sinal de Babinski, são a norma nestes doentes, e *clonus* do pé e rótula são frequentes. Reflexos diminuídos ou ausentes aparecem apenas após muitos anos de evolução ou nos casos de início após os 50 anos [8] (geralmente tipo 3). *Pes cavus*, dedos dos pés em martelo e cifo-escoliose podem ser encontrados quando a espasticidade é









mais marcada [3,8]. A espasticidade, componente importante das alterações da marcha, é ainda uma das causas da disfagia e da disartria nestes doentes.

O síndrome periférico, também ele muito variável, é proeminente nos doentes com tipo 3, que podem (em casos extremos) apresentar amiotrofias e fraqueza muscular importantes e mesmo arreflexia generalizada, fasciculações dos músculos dos membros e alterações (discretas) das sensibilidades; mais característica é, porém, a abolição dos reflexos aquilianos, que contrastam com a vivacidade dos outros reflexos [5]. As atrofias musculares afectam sobretudo as pernas (músculos peroneais), os pés e as mãos (interósseos). A fraqueza muscular é mais proximal nos casos de iníco mais precoce (antes dos 15 anos), enquanto tende a ser distal nos casos mais tardios [8]. Alterações da sensibilidade vibratória (e postural), reflectindo o envolvimento dos cordões posteriores da medula, são praticamente constantes, embora de aparecimento bastante tardio [8].

O síndrome extrapiramidal, que se manifesta sobretudo nos casos de tipo 1, inclui posturas distónicas (Fig. 2.3), bradicinésia e rigidez em roda dentada [8]. André Barbeau [9], ao contrário de outros neurologistas, não acreditava em sintomas extrapiramidais verdadeiros (à excepção da bradicinésia). Para ele permanecia um mistério a alteração acentuada da substância negra na ausência de francos sinais extrapiramidais. A espasticidade muito marcada produziria, segundo ele, contramovimentos de reacção ("Gegenhalten") e espasmos de extensão; em particular os doentes com fraqueza muscular e alterações da sensibilidade postural, teriam posturas distónicas, muitas vezes em reacção a uma actividade motora não relacionada (como o andar), mas não uma distonia verdadeira [8].

Muito importante na definição do quadro clínico é a ausência completa de alterações da capacidade intelectual em todos os doentes observados (à excepção de raros doentes com outros problemas concomitantes, mas aparentemente não relacionados).

**Sinais menores**

Na ausência de um marcador genético ou bioquímico, e frequentemente sem exame necrópsico na família, o diagnóstico diferencial com outro tipo de ataxias hereditárias pode ser difícil, dado que a expressão clínica da doença é altamente variável e a maioria dos sintomas e sinais são inespecíficos.

São porém de grande importância os sinais menores [1] que, embora inconstantes, podem ter valor diagnóstico quando encontrados

Variabilidade fenotípica













num indivíduo em risco, pertencente a uma família afectada [5]. Isolados, são altamente inespecíficos (podem aparecer em várias outras heredoataxias [1]), mas o seu aparecimento em conjunto é no entanto invulgar, podendo assim constituir um importante elemento do diagnóstico.

As posturas distónicas afectam sobretudo os dedos dos pés e as mãos, e podem ser vistos sobretudo durante o esforço ou concentração numa determinada tarefa (Fig. 2.3). Os movimentos involuntários da língua e músculos periorbitais e peribucais são finos movimentos de reptação (de tipo fasciculatório ou mioquímico); surgem espontaneamente, sendo raro o doente aperceber-se deles, mas são sobretudo desencadeados por uma ligeira contracção desses músculos, ou durante o relaxamento que se segue a uma contracção forçada. Os olhos salientes são um achado precoce, que com frequência é referido espontaneamente pelos familiares, que assim suspeitam (muitas vezes vários anos antes dos primeiros sintomas) o início da doença.

**Tentativas de detecção pré-sintomática**

Este aspecto de olhos salientes e congestionados, presente em muitos doentes, é no entanto inconstante e subjectivo. O exame neurológico sistemático de indivíduos em risco pode revelar outras alterações precoces, pré-sintomáticas, tais como hiper-reflexia ósteo-tendinosa e *clonus* dos pés, dado que o síndrome piramidal é, em regra, o primeiro a aparecer [10]. Nenhum destes sinais é, porém, suficientemente fiável nem suficientemente precoce, para uma detecção pré-sintomática segura e eficaz.

Dawson e colaboradores [11] empregaram a electro-oculografia no estudo das alterações dos movimentos oculares (dismetria das sacadas de refixação, decomposição do olhar de seguimento e respostas calóricas vestibulares diminuídas). Encontraram alterações em todos os doentes avaliados, mas também em alguns familiares em risco (nove dos 14 estudados). Propõem assim que essas alterações electronistagmográficas possam servir para detectar fases precoces da doença e para o aconselhamento genético, embora reconheçam que o teste por si só não pode ser utilizado para indicar a presença da doença num indivíduo assintomático.

Rosenberg propusera na sua descrição original [12] que a medição do ácido homovanílico e da dopamina no líquido céfalo-raquidiano poderia ser útil na detecção de indivíduos em risco (sabia-se que estas substâncias podiam estar diminuídas em casos não genéticos de degenerescência estriatonígrica [13]). Esta hipótese nunca viria a confirmar-se.

## Variabilidade fenotípica

Desde cedo, fortes esperanças foram colocadas na possibilidade de se encontrar um marcador genético para esta afecção de início tardio [10], mas todos os esforços têm até agora sido infrutíferos. Um dos grupos que se dedicou à análise de ligação genética da doença relatou em 1984 [14] uma ligação fraca (taxa de recombinação de 0,20) do gene da doença com o grupo Rh e a fosfoglicomutase-1 (PGM1), situados no cromossoma 1, mas esta ligação ainda não foi confirmada [15].

Vários grupos de investigadores [14,16] prosseguem hoje esta busca de uma marca genética para a doença, quer entre os marcadores convencionais (grupos sanguíneos, antigénios do sistema HLA, proteínas séricas e antigénios leucocitários), quer de polimorfismos do ADN mediante o uso de enzimas de restrição variadas.

## Bioquímica

Se não foi possível (até ao momento da escrita deste trabalho) encontrar um marcador genético para a doença de Machado-Joseph, também não foi possível ainda, não obstante múltiplas tentativas, desvendar a natureza bioquímica do seu defeito básico, isto é, o seu marcador bioquímico.

Rosenberg et al. [17,18] estudaram os padrões proteicos obtidos a partir de culturas de fibroblastos da pele e de homogeneizados de cérebros de doentes, usando electroforeses em gel bidimensional de poliacrilamida, e encontraram um aumento de certas proteínas no putamen e cerebelo. Mais tarde, Morrison e Rosenberg [19] encontraram, pela mesma técnica, quantidades aumentadas de ARNm para a proteína H (proteína acética fibrilar glial) no cortex cerebeloso de dois doentes. Rosenberg chegaria mesmo a classificar a doença como uma alteração do metabolismo proteico [20]. É muito provável, contudo, que as alterações encontradas reflictam apenas o processo de degenerescência neuronal e gliose secundária, e não o processo primário [7,8].

Tal como noutras ataxias hereditárias, foram detectadas alterações em aminoácidos neurotransmissores relacionados com o sistema cerebeloso na doença de Machado-Joseph (níveis séricos baixos de aminoácidos de cadeia ramificada e lisina), assim como uma baixa da actividade da glutamato desidrogenase (GDH) em culturas de fibroblastos da pele de doentes [21]. Estes achados são porém inespecíficos, e não traduzem o defeito básico da doença.

## Diagnóstico diferencial

Na ausência de um teste diagnóstico, de um marcador bioquímico ou genético, o diagnóstico diferencial da doença de Machado-Joseph assenta exclusivamente no quadro clínico e, sobretudo, no quadro anátomo-patológico que é considerado por alguns autores [22] fundamental para o diagnóstico.

Mas a anátomo-patologia é também muito variável, sendo insuficiente para o diagnóstico de certos casos, enquanto é quase dispensável noutros, clinicamente mais característica; pode ser, no entanto, fundamental para exclusão das atrofias olivopontocerebelosas (AOPCs) no diagnóstico diferencial (ausência de lesão das olivas bulbares).

Um quadro clínico completamente expresso não oferece em regra dúvidas quanto ao diagnóstico da afecção, se ela é já conhecida na família ou se uma nova família provém de uma região ou uma população de risco aumentado. A grande variabilidade clínica encontrada, contudo, coloca-nos frequentemente perante casos de diagnóstico incerto ou duvidoso. Se as manifestações clínicas são incipientes ou pouco exuberantes, se não incluem alguns dos sinais mais específicos (distonia, olhos salientes e fasciculações de contracção da face e língua) e, em particular, se o doente não é originário de uma família conhecida ou de uma região de maior incidência, o diagnóstico fica muitas vezes em suspenso.

O quadro neuropatológico mais característico inclui alterações da substância negra, dos núcleos pônticos e do dentado, e ainda das colunas de Clarke e dos cornos anteriores da medula, além de outras alterações mais variáveis que deverão, no entanto, poupar as olivas inferiores e o cortex cerebeloso (e o cortex cerebral). Nem sempre, porém, é possível encontrar um quadro anátomo-patológico típico, ou demonstrar a sua existência em autópsias realizadas no passado ou de forma incompleta.

Rosenberg [23] classificou esta doença como uma variante autossómica dominante da degenerescência estriatonígrica, de que são conhecidos vários casos não familiares [13,24,25], mas esta interpretação foi repetidamente contestada [26,27]. Na degenerescência estriatonígrica, além de sinais extrapiramidais (rigidez e trémulo) mais marcados que na doença de Machado-Joseph, são raros os síndromes cerebelosos e piramidal, e as alterações dos movimentos oculares.

Dada a grande variabilidade da sintomatologia, diagnósticos genéricos como ataxia de Pierre Marie, ataxia hereditária, ou dege-

nerescência espinocerebelosa, foram muitas vezes ligados a doentes que mais tarde se verificou terem a doença de Machado-Joseph. Raros doentes, com "rigidez" e trémulo mais acentuado, têm sido diagnosticados como doença de Parkinson.

Clinicamente a doença pode ser facilmente separada de outras afecções mais frequentes, como a doença de Huntington, pela ausência de alterações comportamentais e de demência, além do diferente quadro neurológico. O diagnóstico diferencial mais importante é, porém, com o grupo das AOPCs [6,28-30] e, dentro dele, com o tipo Menzel (Marie, ou AOPC I) [31]. Os outros tipos de AOPCs manifestam hereditariedade autossómica recessiva (tipo II ou Finkler-Winkler [32]), degenerescência da retina e perda gradual de visão (tipo III [33]), demência (tipo IV ou Schut-Haymaker [34], e tipo V [35]). A lesão das olivas inferiores e do cortex cerebeloso separa, na autópsia, as AOPCs da doença de Machado-Joseph.

As outras ataxias dominantes de natureza progressiva (atrofia cortical cerebelosa de Holmes [36], ataxia espástica dominante de Ferguson-Critchley [37], ataxia com movimentos oculares anormais de Wadia e Swami [38], ataxia com fasciculações de Singh-Sham [39] e outras ainda menos frequentes) não devem criar dificuldades se se atender ao seu quadro clínico global; algumas das descrições publicadas podem, no entanto, deixar lugar para dúvidas.

O início precoce (geralmente antes dos 20 anos) e o modo de hereditariedade (além de alterações sensitivas francas e hipo-reflexia) distinguem claramente a ataxia de Friedreich [40] e outras ataxias autossómicas recessivas da doença de Machado-Joseph.

Uma doença que merece tratamento particular é a degenerescência dentato-rubro-pálido-luisiana [35,41-43]; com fenótipo intermédio entre as doenças de Machado-Joseph e de Huntington, pode colocar problemas no diagnóstico, apesar da sua aparente raridade. A sintomatologia é muito semelhante à da doença de Machado-Joseph, à excepção da ocorrência de epilepsia e demência em **alguns** membros das famílias afectadas; a dilatação dos ventrículos, a atrofia cortical, e as alterações electroencefalográficas permitem a distinção do diagnóstico nesses doentes. Vários casos, herdados de forma autossómica dominante, têm vindo a ser recentemente detectados no Japão [42-44], onde um número crescente de casos de doença de Machado-Joseph vem também sendo descoberto [22,45-52].

Uma família negra, originária das Índias Ocidentais, foi descrita como tendo a doença de Machado-Joseph [53], embora sem comprovação anátomo-patológica. A ocorrência de lapsos de memória ou demência franca em vários membros da família, torna no entanto

aquele diagnóstico pouco provável e aproxima o quadro ao da degenerescência dentato-rubro-pálido-luisiana.

**Associação da doença de Machado-Joseph com a neuropatia amilóide hereditária tipo I (português, Andrade)**

Embora se não coloquem habitualmente outras possibilidades de diagnóstico diferencial, é de realçar que foi recentemente descrita uma família japonesa apresentando uma variedade de neuropatia amilóide hereditária (designada por tipo Iiyama) com ataxia cerebelosa e sinais piramidais [54,55], apesar da mutação da transtiretina (TTRMet30) ser a mesma que nos casos típicos do tipo I [56]. Os autores argumentam que um factor genético ligado ao gene da TTR, inexistente nas outras famílias, seria responsável pela expressão diferente da mutação [56].

Pela análise da genealogia, parece-me que não se pode excluir a possibilidade de a família (na geração I) ter herdado simultaneamente duas doenças neurológicas distintas: a neuropatia amilóide tipo I, clássica, e uma ataxia cerebelosa associada a sinais piramidais (que poderia eventualmente corresponder à doença de Machado-Joseph). Saliente-se que a família é oriunda de uma zona onde coexistem as duas doenças.

Um síndrome periférico pode ser confundido com uma polineuropatia, e a hipo-reflexia (da neuropatia) pode mascarar o síndrome piramidal. Estes factos podem ter colocado dificuldades ao estudo da família e, na ausência de descrições clínicas pormenorizadas, são hipóteses a ter em conta. A presença de duas doenças neurológicas raras na mesma família é sem dúvida um fenómeno excepcional, mas apesar de tudo mais provável numa população em que ambas são relativamente frequentes, como parece ser o caso.

A coexistência daquelas duas doenças na mesma família é, aliás, um facto já conhecido [57]. Numa família da Beira Baixa, observada por Coutinho [5], uma mulher afectada pela neuropatia amilóide hereditária (tipo I) e um homem afectado pela doença de Machado-Joseph tiveram quatro filhos, um com neuropatia amilóide e os outros três com sinais da doença de Machado-Joseph; nenhum (presumivelmente apenas pelo acaso) apresentava sinais da presença simultânea das duas afecções, que se mantinham segregadas na terceira geração.

### Variabilidade e sobreposição fenotípica das ataxias autossómicas dominantes

Inúmeras teorias e tentativas de classificação [28,29,58,59], usando os mais variados critérios clínicos e patológicos, têm vindo a ser construídas à volta deste grupo de afecções degenerativas multi-sistémicas com ataxia. Enquanto uns tendem a dividir cada vez mais, outros agrupam indiscriminadamente afecções bem distintas. Stumpf [60] chegou mesmo a avançar a hipótese de que as AOPCs e outras ataxias dominantes relacionadas poderiam representar uma mesma doença genética com fenótipos variáveis!

A sobreposição fenotípica que existe entre as diversas ataxias dominantes, a falta de conhecimento dos respectivos defeitos bioquímicos, e o estudo muitas vezes limitado a um número restrito de indivíduos da mesma grande família, têm criado grandes dificuldades à sua sistematização e individualização.

Embora a tendência actualmente dominante se oriente para a individualização de novas entidades clínicas a partir de grupos obscuros de afecções, não será de admirar que por vezes se conclua que duas ou mais doenças são afinal expressões clínicas e, até, patológicas distintas de uma mesma afecção. Tal foi o caso, por exemplo, da atrofia espinopôntica [61], em que a possibilidade do estudo repetido de vários casos em gerações diferentes de extensas famílias viria a permitir demonstrar que não se trata de uma entidade separada [22,62].

## O ESTUDO DA VARIABILIDADE CLÍNICA

### Organização da variação fenotípica

As diferenças na expressão fenotípica desta doença foram sistematizadas em três tipos por Coutinho e Andrade quando propuseram a unificação das descrições anteriores [3].

As modificações fenotípicas com o tempo haviam sido notadas desde a primeira descrição [63]. O agrupamento em diversos tipos (ou subtipos) ajuda contudo a tornar essas variações mais evidentes, através das mudanças que se observam com a evolução da doença. Diversos doentes, observados em ocasiões diferentes, são classificados em tipos diferentes [5,7,8], fornecendo um importante argumento

a favor da expressão variável de um gene principal, e não de verdadeira heterogeneidade genética da doença [4,10].

Coutinho e Sequeiros [5,10] fizeram uma revisão da incidência destes subfenótipos nos doentes portugueses e realçaram a importância desta classificação: o seu valor prognóstico para cada caso individual e a tendência para se concentrarem em certas famílias são da maior relevância para o aconselhamento genético.

O **tipo 1 (fenótipo Joseph)** é o de pior prognóstico: observa-se em regra nos doentes com manifestação mais precoce da doença (média de 26 anos), evolução mais rápida e, em consequência, morte mais prematura. Representa o menor número de casos (14%), e distingue-se por apresentar sinais extrapiramidais marcados (distonia e, por vezes, rigidez). Este é o tipo que predomina, por exemplo, na família Joseph [12].

Os doentes com o **tipo 2 (fenótipo Thomas)**, com idades de início (média de 35 anos) e evolução intermédias, mostram a expressão mais frequente (50% casos) e mais simples da doença: um síndrome piramidal (com espasticidade e reflexos vivos, sinal de Babinski e *clonus* do pé) associado a ataxia cerebelosa (da marcha, dos membros, da fala e do olhar), e a oftalmoplegia externa progressiva. É pois uma expressão intermédia e por vezes transitória, que praticamente todos os doentes apresentam na sua fase inicial (dois primeiros anos), podendo depois evoluir para um dos outros extremos (tipo 1 ou 3), ou permanecer como tipo 2. Predomina na família Thomas [64], entre outras.

O **tipo 3 (fenótipo Machado)**, que surge em 36% dos doentes, distingue-se por idades de início mais altas (em média 51 anos), evolução mais benigna e sobrevivência menos afectada, atrofias musculares periféricas e (por vezes) fraqueza muscular e perturbações das sensibilidades, em associação com os sintomas mais frequentes. Este é o tipo predominante na família Machado [63].

A classificação de Coutinho e Andrade [3] seria adoptada por Rosenberg [65], que mais tarde acrescentaria um tipo 4 (neuropatia e parkinsonismo) [6], de significado incerto. Fowler [7] usaria uma classificação em síndrome de ataxia, síndrome de ataxia-neurónio motor e síndrome de ataxia-neurónio motor-extrapiramidal, correspondendo de forma grosseira, respectivamente, aos tipos 2, 3 e 1 de Coutinho e Andrade.

Barbeau [8] adopta também os tipos de Coutinho e Andrade [3], mas considera-os consoante a predominância de "complexos de sintomas" de espasticidade (S, 15%), cerebelosos (C, 65%) ou periféricos

(P, 20%). Estes complexos poderiam também fazer-se corresponder, grosseiramente, aos tipos 1, 2 e 3 de Coutinho e Andrade. A subjectividade do observador (e o facto de Barbeau não acreditar que a doença incluísse sinais extrapiramidais autênticos), a classificação como resultado de "complexos de sintomas" e não de um diagnóstico global e, finalmente, uma amostra de composição muito diversa da nossa [5,10] justificam as diferenças nas frequências relativas encontradas.

Mas, Barbeau [8] subdivide ainda os três tipos principais em dois (A e B), consoante a predominância relativa dos dois complexos menos importantes em cada doente (que indica como a segunda e a terceira letras), obtendo assim portanto seis subtipos (sub-subfenótipos): IA (SPC), IB (SCP), IIA (CSP), IIB (CPS), IIIA (PCS) e IIIB (PSC). Usando esta classificação, Barbeau consegue mostrar que a distribuição dos sintomas é um contínuo e rejeita finalmente a heterogeneidade genética [8].

A designação de *subfenótipos* (ou subtipos) parece mais indicada, dado que os "tipos" reflectem apenas as variações de uma mesma doença. A uma ligeira confusão na compreensão da classificação de Coutinho e Andrade e seu significado por outros autores, nomeadamente quanto à unicidade genética da doença, não terão sido estranhas as designações de tipo I, II e III, habitualmente reservadas para as situações em que há heterogeneidade genética. Por essa razão tenho vindo a insistir no uso de numeração árabe (tipos 1, 2 e 3), modificação que, simples como é, me parece suficientemente importante e necessária.

## Efeito de dose em homozigotia

O espectro de variação fenotípica habitual da doença de Machado-Joseph vai desde o heterozigoto obrigatório não afectado (raros casos de não penetração, mesmo em idades avançadas, nos indivíduos com ascendência e descendência afectada), até ao quadro exuberante de um tipo 1 típico [10].

Um caso especial dentro desta expressão variável é o de dois irmãos cujos pais são ambos afectados pela enfermidade [3,6,10,66]: a mãe pertence à família Sousa Freitas [3] e adoece aos 28 anos com uma forma habitual do tipo 2; o pai, oriundo de uma outra família das Flores, inicia um quadro clínico do tipo 3 aos 55 anos de idade [10]. O casal tem onze filhos de nove gestações, tendo falecido duas recém-nascidas (de uma gestação tripla) e duas crianças com 2 e 4 anos; estas mortes não parecem relacionadas com a doença fami-

liar. Desconhece-se se o casal teve outras gestações terminadas em aborto espontâneo.

O segundo filho deste casal era afectado, desde os 8 anos, com o caso mais grave da doença conhecido até hoje nas famílias portuguesas ou americanas, tendo sido examinado por Coutinho e Andrade [3] e por Rosenberg [65], aquando da viagem conjunta aos Açores em 1977. Com apenas três anos de evolução estava seriamente incapacitado (não podia andar ou comer sem ajuda), com uma forma particularmente grave do tipo 1: ataxia da marcha, membros e fala, complicada por espasticidade muito marcada, com pés cavos e escoliose torácica, hiper-reflexia, *clonus* do pé e rótula, e sinal de Babinski bilateral; posturas distónicas muito pronunciadas das mãos, braços e cabeça, e ligeira rigidez em roda dentada nos pulsos; olhos proeminentes, limitação da convergência e do olhar para cima, e disfagia; apesar disso, a inteligência estava perfeitamente preservada e tinha bom aproveitamento escolar; a força e as massas musculares e as sensibilidades estavam inalteradas. Faleceu aos 15 anos; o seu cérebro foi estudado por Coutinho et al. [66], que encontraram uma grande variedade e extensão de lesões anatómicas.

Um irmão mais novo, então com 7 anos, estava também já a manifestar os primeiros sintomas da doença, com um quadro próprio do tipo 2, como frequentemente acontece. Os outros quatro irmãos, com idades compreendidas entre 1 e 17 anos, não mostravam ainda quaisquer sinais da doença [10].

Em face da invulgar precocidade das manifestações nos dois irmãos, e a gravidade do quadro clínico e a extensão da neuropatologia no mais velho, parece poder concluir-se que as duas crianças receberam de ambos os pais o gene da doença de Machado-Joseph, que assim parece manifestar um efeito de dose em homozigotia [10].

Este efeito de dose, com fenótipo mais grave em homozigotia, ocorre com outras doenças dominantes, quer autossómicas (como a acondroplasia [67], as exostoses múltiplas [68], a discondrosteose [69], a ósteo-artropatia digital familiar [70], o síndrome de Marfan [71] e a neuropatia amilóide hereditária tipo IV (finlandês, Meretoja) [72]), quer ligadas ao X (a hipoplasia dérmica focal [73], a incontinência pigmentar [74] e o síndrome orofaciodigital I [75]). Noutras doenças, como é o caso da neuropatia amilóide hereditária tipo I (português, Andrade), não é ainda claro se os homozigotos são seleccionados durante a vida intra-uterina [76] ou se, pelo contrário, se não distinguem clinicamente dos heterozigotos [77].

## Variação na idade de início

A idade de manifestação é muito variável e influencia fortemente a expressão clínica da doença [8,10]. Esta variabilidade afecta seriamente o aconselhamento genético, pois é quase impossível definir uma idade a partir da qual os indivíduos em risco se possam considerar livres de vir a ser afectados.

Com vista a minorar este problema, Sequeiros e Murphy [78] estudaram a distribuição empírica da idade de início, para a aplicação de métodos bayesianos de aconselhamento genético, o que adiante desenvolverei. As idades de início em 215 doentes portugueses, americanos e japoneses variavam então entre os 6 e os 73 anos.

As idades médias de início referidas por outros autores são de 41 (de 15 a 60) anos em 20 doentes do Massachusetts seguidos por Fowler [7], e 38.7 (de 1 a 73) anos nos 138 doentes de origens diversas observados por Barbeau [8]. Seja como fôr, a maioria dos casos inicia-se na 3ª ou 4ª décadas. Como vimos, a idade de início correlaciona-se com a expressão clínica, gravidade e duração, sendo pois um importante factor prognóstico [8,10].

## Evolução e duração da doença

O primeiro sintoma é quase sempre, de qualquer modo, a alteração da marcha pela ataxia cerebelosa ou pela espasticidade; seguem-se-lhe a oftalmoplegia externa progressiva e as fasciculações da face e língua e, mais tarde, outros sintomas e sinais de aparecimento variável [1]. Pela análise computadorizada que fez de 48 parâmetros diferentes, os verdadeiros determinantes do fenótipo clínico seriam para Barbeau [8] a idade de início e a origem geográfica da família.

A idade de início é porém, do ponto de vista genético, parte da expressão fenotípica, e talvez mais sua consequência do que determinante. Também as variações geográficas podem ser apenas consequência da agregação familiar de um determinado fenótipo que se verifica em certas famílias, não traduzindo necessariamente diferenças ambienciais. Na ilha das Flores, de onde são originárias as famílias Joseph e Freitas, e na Califórnia, para onde emigraram aquelas e outras famílias, o tipo 1 tem uma frequência muito maior que em São Miguel e Massachusetts, respectivamente local de origem e de imigração da família Machado.

Segundo Barbeau [8], quando a doença se inicia antes dos 20 anos pode caracterizar-se por espasticidade muito marcada, que

originaria resistência à movimentação passiva (simulando a rigidez extrapiramidal) e posturas distónicas, mas pouca verdadeira distonia. Quando a doença começa depois dos 50 anos, o quadro clínico é o de uma "polineuropatia amiotrófica com fasciculações" acompanhando a ataxia. Nos casos restantes, os quadros clínicos representariam um contínuo entre aqueles dois extremos.

A duração da doença é, como tudo o mais, muito variável. As durações mais longas correspondem em regra aos doentes com componente periférico mais acentuado (tipo 3), variando pois inversamente com a idade em que a doença aparece.

A duração da doença situa-se entre os 15 e os 20 anos nos doentes portugueses [5], e os 13 e os 28 anos (média 20.3) para os doentes do Massachusetts [7]. Barbeau, porém, cita uma duração da doença mais baixa (9.2±0.6) em 138 doentes de origens geográficas diversas; a morte adviria cerca de 10 a 15 anos após o início da doença na maioria dos casos, embora sobrevidas de 30 anos não fossem de todo invulgares [8].

## A VARIAÇÃO NEUROPATOLÓGICA

### Dificuldades no estudo neuropatológico da doença

A anátomo-patologia da doença de Machado-Joseph é um dos pontos mais controversos do estudo da doença devido, antes de mais, à grande variabilidade das lesões descritas. É ainda difícil por vezes decidir se certas lesões são de natureza primária ou reflectem apenas a degenerescência de estruturas funcionalmente relacionadas.

A escassez de casos que chegam à mesa de autópsia, a rápida deterioração das estruturas do sistema nervoso central, as exigências da colheita e conservação do material colhido, a existência de relatórios e exames muito incompletos (por vezes sem observação da espinal medula ou com número de cortes insuficiente), a dificuldade na obtenção de cortes comparáveis (com a mesma inclinação e representando os mesmos planos) e as divergências de interpretação do mesmo material por diferentes observadores são dificuldades bem conhecidas.

Apesar de tudo foi já possível concluir-se, com base nas alterações encontradas, que a doença é uma entidade com características patológicas distintas de outras atrofias multi-sistémicas, embora

apresente com elas algumas sobreposições [22,23,66,79-81]. Os achados neuro-patológicos foram considerados muito semelhantes, quer nas áreas envolvidas, quer nas poupadas, em dois casos da mesma família [79]. Mas foram também notadas semelhanças no quadro patológico de dois casos clinicamente diferentes e pertencentes a famílias diversas [81]. As alterações descritas num caso de uma família japonesa foram semelhantes às mais frequentemente encontradas nas famílias de origem açoreana [22].

**Quadro anátomo-patológico**

A definição de um quadro anátomo-patológico "típico" tem sido, no entanto, sujeita a considerável controvérsia desde as primeiras descrições. As lesões encontradas são sempre inespecíficas (degenerescência neuronal e gliose); a base do diagnóstico anátomo-patológico reside pois na sua topografia.

Apesar de tudo e em resumo, pode dizer-se que existe concordância quanto à lesão preferencial do núcleo dentado, da substância negra, dos núcleos pônticos, das células dos cornos anteriores da medula e das colunas de Clarke, às lesões mais variáveis dos núcleos pônticos e núcleos dos nervos craneanos, e ainda quanto à ausência de lesões do cortex cerebeloso e das olivas inferiores (o que distingue esta entidade das atrofias olivopontocerebelosas).

**As semelhanças e diferenças interfamiliares**

A primeira descrição de um caso autopsiado, e uma das mais completas ainda hoje, foi a de Woods e Schaumburg [64], que a classificaram como degenerescência nigrospinodentada; mais tarde descreveriam outra autópsia na mesma família [79], com perda de neurónios na substância negra, núcleo dentado do cerebelo, núcleos pônticos, núcleos dos nervos cranianos, cornos anteriores da medula e colunas de Clarke.

Rosenberg et al. [23] interpretaram um caso que examinaram como uma forma de degenerescência estriatonígrica, devido à despigmentação e perda neuronal da substância negra e a lesões do estriado; estas últimas viriam, porém, a ser contestadas por Nielsen [26] e Romanul [27], que reviram as lâminas originais e realçaram as semelhanças com os casos de Woods e Schaumburg.

Romanul [80] examinou o material de autópsia de dois irmãos e considerou os seus achados muito semelhantes aos de Woods e Schaumburg [64], à excepção de degenerescência do estriado (no putamen)

num deles. Posteriormente, descreveu outro caso de quadro quase idêntico aos dois anteriores, mas sem degenerescência da substância negra (o único até hoje conhecido) [82].

Sachdev [81], que examinara o material de autópsia do caso de Rosenberg [23] e discutira a sua interpretação [26], examinou mais dois casos: além de alterações comuns a todos os outros (nas células dos cornos anteriores, colunas de Clarke, feixes espinocerebelosos, núcleos dos nervos craneanos e substância negra), encontrou degenerescência pálido-subtalâmica num caso e subtalâmica noutro (tal como na observação de Rosenberg, embora mais acentuadas), e degenerescência pontocerebelosa num dos casos (mais acentuada que nos de Woods e Schaumburg); não havia alterações no estriado em qualquer deles.

Sakai et al. [22] descreveram o primeiro caso com autópsia numa família não portuguesa, em que encontraram o tipo de lesões mais frequentemente descritas nos casos anteriores (degenerescência marcada da substância negra, células dos cornos anteriores da medula, colunas de Clarke e núcleos dentados, e lesão dos núcleos pônticos e dos nervos cranianos).

Coutinho et al. [83] realizaram biópsias de nervo em 11 doentes com tipos diversos, concluindo que a lesão dos nervos periféricos (redução do número de fibras mielinizadas e desmielinizadas, e aumento do colagéneo no endonervo) é uma característica importante desta doença. O grau de intensidade dessas lesões é, no entanto, dependente do subfenótipo (ligeiras nos tipos 1 e 2, acentuadas no tipo 3).

### Neuropatologia de um provável caso de homozigotia

Coutinho et al. [66] examinaram ainda o material de autópsia de um caso de presumível homozigotia e reviram a patologia dos casos anteriores; notaram que, para além das lesões habitualmente descritas, o seu caso apresentava outras nunca mencionadas, nos núcleos *gracilis* e cuneato, lemnisco interno, colunas intermediolaterais e gânglios das raízes posteriores.

Um facto que, quanto a mim, tem sido subvalorizado é o de este caso representar a expressão anátomo-patológica mais completa do gene mutante: praticamente todas as lesões de outros casos (cuja descrição merece alguma confiança) foram encontradas nesta criança. A sua observação pode talvez ser considerada como paradigmática das possíveis lesões provocadas pela doença e ter assim grande utilidade no diagnóstico diferencial com outras afecções. Saliente-se, porém,

que o comprometimento dos núcleos subtalâmicos era semelhante aos dos casos de degenerescência dentato-rubro-pálido-luisiana [66].

## Correlação anatomoclínica

A doença de Machado-Joseph é uma degenerescência multi-sistémica; a variabilidade da sua neuropatologia acompanha, como seria de esperar, a variabilidade clínica, embora seja muito difícil estabelecer uma correlação anátomo-clínica estreita. É, por exemplo, de estranhar a paucidade de sintomas extrapiramidais, se considerarmos o grau e a constância do comprometimento da substância negra. Por outro lado, é difícil atribuir, por exemplo, o síndrome piramidal a lesões topográficas específicas. Acontece que a degenerescência simultânea de vários sistemas faz com que certos sintomas sejam encobertos ou complicados por outros, ou recebam contribuições de lesões diversas. De qualquer modo, a correlação entre a clínica e a neuropatologia tem sido tentada por diversas vezes.

A incoordenação da marcha e a dismetria nas provas cerebelosas deverão ser devidas a lesão dos núcleos dentados e pônticos, do núcleo vestibular e das colunas de Clarke [7,66,79,80]. O nistagmo é também devido a alterações nos núcleo vestibular [79], ou ainda nos núcleos pônticos ou dentados [7].

A oftalmoplegia (clinicamente de predomínio supranuclear) é atribuída a lesões no tecto mesencefálico [66], enquanto que a lesão dos núcleos oculomotores resulta na diplopia [7]. Os olhos proeminentes serão motivados pelo comprometimento da substância cinzenta periaqueductal [66].

Os sinais piramidais (reflexos hiperactivos e cutâneos-plantares em extensão) são observados apesar de os feixes corticospinais serem normais [66], ou apenas com discreta desmielinização nos feixes corticospinais [7].

Os sinais extrapiramidais (bradicinésia e rigidez), são sem dúvida devidos às lesões na substância negra [7,66,79,80]. A distonia seria devida a degenerescência da substância negra e núcleo subtalâmico, sem que haja alterações significativas dos núcleos da base [66]; à combinação da rigidez extrapiramidal com a espasticidade piramidal [7]; ou ainda apenas a uma espasticidade muito marcada (posturas distónicas e não distonia verdadeira) [8].

As atrofias musculares, as fasciculações e a abolição dos reflexos ósteo-tendinosos, sem outros sinais de lesão do neurónio motor periférico, devem-se, sem dúvida, à destruição das células dos

cornos anteriores da medula [7,66,79,80]. As lesões das vias sensitivas não têm expressão clínica [66] ou quando existem (sempre de forma discreta) devem-se ao comprometimento dos gânglios das raízes posteriores [79,80].

## BIBLIOGRAFIA


1. Lima L, Coutinho P: Clinical criteria for diagnosis of Machado-Joseph disease: Report of a non-Azorean Portuguese family. Neurology 1980; 30: 319-322.

2. Lima L, Sequeiros J, Coutinho P: Estudo clínico de uma família de Freixo-de-Espada-à-Cinta com uma heredoataxia semelhante à dos Açores (Comunicação). I Reunião Regional da Sociedade Portuguesa de Neurologia e Psiquiatria, Porto, 1978.

3. Coutinho P, Andrade C: Autosomal dominant system degeneration in Portuguese families of the Azores Islands: A new genetic disorder involving cerebellar, pyramidal, extrapyramidal and spinal cord motor functions. Neurology 1978; 28: 703-709.

4. Coutinho P, Almeida R, Sequeiros J: Clinical and genetic aspects of the Portuguese families affected with Machado-Joseph disease. International Symposium on Autosomal Dominant Motor System Disorders in Persons of Portuguese Ancestry, Fundação Calouste Gulbenkian. Lisboa, 1980.

5. Coutinho P, Sequeiros J: Aspects cliniques, génétiques et pathologiques de la maladie de Machado-Joseph. J Genet Hum 1981; 29: 203-209.

6. Rosenberg RN: Dominant Ataxias. In: Kety SS, Rowland LP, Sidman RL, Matthysse SW, eds. Genetics of Neurological and Psychiatric Disorders. New York: Raven Press, 1983; 195-213.

7. Fowler HL: Machado-Joseph-Azorean disease: A ten-year study. Arch Neurol 1984; 41: 921-925.

8. Barbeau A, Roy M, Cunha L, et al: The natural history of Machado-Joseph disease: An analysis of 138 personally examined cases. Can J Neurol Sci 1984; 11: 510-525.

9. Barbeau A: Personal Communication. IJDF clinics, Fall River, MA, May 1983, 1983.

10. Sequeiros J, Coutinho P: Genetic aspects of Machado-Joseph disease. Brotéria Genética 1981; 77: 137-147.

11. Dawson DM, Feudo P, Zubick HH, Rosenberg RN, Fowler HL: Electro-oculographic findings in Machado-Joseph disease. Neurology 1982; 32: 1272-1276.

12. Rosenberg RN, Nyhan WL, Bay C: Autosomal dominant stiatonigral degeneration: A clinical, pathological, and biochemical study of a new genetic disorder. Transactions of The American Neurological Association 1976; 101: 1-3.

13. Sharpe JA, Rewcastle NB, Lloyd KG, et al: Striatonigral degeneration. J Neurol Sci 1972; 19: 275-277.

14. Foster-Gibson CJ, Myers SM, Simpson NE, Rosenberg RN, Sequeiros J, MacLeod PM: Investigation of linkage in twelve kindreds with Machado-Joseph's disease (Abstract). Am J Med Genet 1984; 36: 9S.

15. Myers SM, MacLeod PM, Forse RA, Foster-Gibson CJ, Simpson NE: Machado--Joseph disease: Linkage analysis between the loci for the disease and 18 protein markers. Cytogenet Cell Genet 1986; 43: 226-228.

16. Sequeiros J, Grossman A, Rosenberg RN: Modifier and epistatic genes in Machado-Joseph disease (Abstract). Clin Res 1985; 33: 331A.

17. Rosenberg RN, Thomas L, Baskin F, Kirkpatrick J, Bay C, Nyhan WL: Joseph's disease: Protein patterns in fibroblasts and brain. Neurology 1979; 29: 917-926.

18. Rosenberg RN, Ivy N, Kirkpatrick J, Bay C, Nyhan WL, Baskin F: Joseph disease and Huntington disease: Protein patterns in fibroblasts and brain. Neurology 1981; 31: 1003-1014.

19. Morrison MR, Rosenberg RN: Specific messenger RNA changes in Joseph disease cerebella. Ann Neurol 1983; 14: 73-79.

20. Rosenberg RN: Biochemical genetics of neurologic disease. N Engl J Med 1981; 305: 1181-1193.

21. Sudarsky L, Shih V, Mandell R, Romero J, Dawson DM: Reduced glutamate dehydrogenase activity in Joseph's disease (Abstract). Neurology 1984; 34(Suppl 1): 150.

22. Sakai T, Ohta M, Ishino H: Joseph disease in a non-Portuguese family. Neurology 1983; 33: 74-80.

23. Rosenberg RN, Nyhan WL, Bay C, Shore P: Autosomal dominant striatonigral degeneration: A clinical, pathologic, and biochemical study of a new genetic disorder. Neurology 1976; 26: 703-714.

24. Adams RD, Van Bogaert L, Van der Eeken M: Striatonigral degeneration. J Neuropath Exp Neurol 1964; 23: 584-608.

25. Borit A, Rubinstein LJ, Ulrich H: The striatonigral degenerations - Putaminal pigments and nosology. Brain 1975; 98: 101-112.

26. Nielsen SL: Striatonigral degeneration disputed in familial disorder (Letter). Neurology 1977; 27: 306.

27. Romanul FCA: Azorean disease of the nervous system (Letter). N Engl J Med 1977; 297: 729.

28. Konigsmark BW, Wiener L: The olivopontocerebellar atrophies: a review. Medicine (Baltimore) 1970; 49: 227-241.

29. Barbeau A, Sadibelouiz M, Sadibelouiz A, Roy M: A clinical classification of hereditary ataxias. Can J Neurol Sci 1984; 11: 501-505.

30. McKusick VA: Mendelian Inheritance in Man. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 8th. ed., 1988.

31. Menzel P: Beitrag zur Kenntnis der hereditären Ataxie und kleinhirnatrophie. Arch Psychiat Nervenkr 1891; 22: 160-190.

32. Winkler C: A case of olivo-pontine cerebellar atrophy and our conceptions of neo and paleo-cerebellum. Scheiwz Arch Neurol Psychiat 1923; 13: 684-702.

33. Weiner L, Konigsmark BW, Stoll J, Magladery J: Hereditary olivopontocerebellar atrophy with retinal degeneration - Report of a family through six generations. Arch Neurol 1967; 16: 364-376.

34. Schut J: Hereditary ataxia: clinical study through six generations. Arch Neurol Psychiat 1950; 63: 535-568.

35. Smith J, Gonda V, Malamud N: Unusual form of cerebellar ataxia. Neurology 1958; 8: 205-209.

36. Holmes G: A form of familial degeneration of the cerebellum. Brain 1907; 30: 466-489.

37. Ferguson F, Critchley M: A clinical study of a heredofamilial disease resembling disseminated sclerosis. Brain 1929; 52: 203-225.

38. Wadia N, Swami R: A new form of a heredo-familial spinocerebellar degeneration with slow eye movements (nine families). Brain 1971; 94: 359-375.

39. Singh H, Sham R: Heredofamilial ataxia with muscle fasciculations. Brit J Clin Pract 1964; 18: 91-92.

40. Friedreich N: Über Ataxie mit besonderer berücksichtigung der hereditären formen. Virchows Arch Pathol Anat Physiol 1863; 26: 391-419.

41. Iizuka R, Hirayma K, Maehara K: A Neuropathological Observation of Extrapyramidal Components in Spinocerebellar Degeneration. In: Sobue I, ed. Spinocerebellar Degenerations. Tokyo: Univ. Tokyo Press, 1980; 171-183.

42. Goto I, Tobimatsu S, Ohta M, Hosokawa S, Shibasaki H, Kuroiwa Y: Dentatorubropallidoluysian degeneration: clinical, neuro-ophthalmologic, biochemical, and pathologic studies on autosomal dominant form. Neurology 1982; 32: 1395--1399.

43. Naito H, Oyanagi S: Familial myoclonus epilepsy and coreoathetosis: hereditary dentatorubralpallidoluysian atrophy. Neurology 1982; 32: 798-807.

44. Oyanagi S, Tanaka M, Naito H, et al: A neuropathological study of 8 autopsy cases of degenerative type of myoclonus epilepsy, with special reference to latent combination of degeneration of the pallido-luysian system. Adv Neurol Sci 1976; 20: 410-424.

45. Yuasa T, Ohama E, Harayama H, Yamada M, Miyatake T: Joseph's disease: clinical and pathological studies in a Japanese family. Ann Neurol 1986; 19: 152-157.

46. Nomura Y, Segawa M: Age-of-onset data of family H (Personal Communication). Tokyo, 1987.

47. Uchino M: Personal Communication. Kumamoto, 1987.

48. Takiyama Y, Tanaka Y, Mizuno Y, Yoshida M: Clinical studies on a large family of probable Machado-Joseph disease in Japan (in japanese). Rinsho Shinkeigaku 1987; 27: 569-578.

49. Ikeda T: Peculiar forms of familial olivo-ponto-cerebellar atrophy (Menzel type) and Joseph disease: Clinico-neuropathological study of two families with nosological considerations. Psychiat Neurol Jap 1987; 89: 245-285.

50. Riku S, Sugimura K, Mutoh T, Matsuoka Y, Takahashi A: A clinico-pathological study of Machado-Jospeh disease (in japanese). Rinsho Shinkeigaku 1987; 27: 1203-1210.

51. Kitamura J, Tsuruta K, Yamamura Y, Kurihara T, Matsukura S: Five cases of a Joseph disease family with non-REM sleep apnea and MRI study (in japanese). Rinsho Shinkeigaku 1987; 27: 1180-1184.

52. Yuasa T: Comunicação pessoal, Porto, 19 de Abril, 1989.

53. Cooper JA, Nakada T, Knight RT, Friedland RP: Autosomal dominant motor system degeneration in a black family. Ann Neurol 1983; 14: 585-587.
54. Kobayashi T, Nakagawa S, Oguchi K, Yanagisawa N, Tsukagoshi H: A family of familial amyloidosis with cerebellar ataxia and pyramidal tract signs - Clinical and genetic study. Clin Neurol (Tokyo) 1978; 18: 515-524.
55. Ikeda S, Hanyu N, Hongo M, et al: Hereditary generalized amyloidosis with polyneuropathy. Brain 1987; 110: 315-337.
56. Furuya H, Yoshioka K, Sasaki H, et al: Molecular analysis of a variant type of familial amyloidotic polyneuropathy showing cerebellar ataxia and pyramidal tract signs. J Clin Invest 1987; 80: 1706-1711.
57. Coutinho P, Sequeiros J: Familial amyloidotic polyneuropahty and Machado-Joseph disease: two rare autosomal dominant neurologic disorders in the same family - The "Iiyama type" of FAP? Am J Hum Genet 1989; (em publicação)
58. Greenfield J: The spino-cerebellar degenerations. In: Aring C, ed. American Lectures in Neurology. Oxford: Blackwell, 1954; 1-111.
59. Harding AE: The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias - A study of 11 families, including descendants of the 'the Drew family of Walworth'. Brain 1982; 105: 1-28.
60. Stumpf DA: Friereich's ataxia and other inherited ataxias. In: Tyrer HR, Dawson DM, eds. Current Neurology, Vol. 1. Boston: Houghton-Mifflin Medical Publ., 1978; 86-111.
61. Boller F, Segarra JM: Spino-pontine degeneration. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 21. Amsterdam: North Holland Publish., 1975; 389-402.
62. Sequeiros J, Suite NDA: Spinopontine atrophy disputed as a separate entity (Letter). Neurology 1986; 36: 1408.
63. Nakano KK, Dawson DM, Spence A: Machado disease: A hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. Neurology 1972; 22: 49-55.
64. Woods BT, Schaumburg HH: Nigro-spino-dentatal degeneration with nuclear ophthalmoplegia: A unique and partially treatable clinico-pathological entity. J Neurol Sci 1972; 17: 149-166.
65. Rosenberg RN: Azorean disease of the nervous system (Letter). N Engl J Med 1977; 297: 729.
66. Coutinho P, Guimarães A, Scaravilli F: The pathology of Machado-Jospeh disease. Acta Neuropathol (Berl) 1982; 58: 48-54.
67. Hall JG, Dorst JP, Taybi H, Scott CI Jr, Langer LO Jr, McKusick VA: Two probable cases of homozygosity for the achondroplasia gene. In: The Clinical Delineation of Birth Defects, IV. Skeletal Dysplasias. Birth Defects Orig. Art. Ser. V(4), 1969; 24-34.
68. Giedion A: Personal Communication to V.A.McKusick, Zurich, 1972, (cited in "Mendelian Inheritance in Man", 6th ed., Baltimore, 1983).
69. Espiritu C, Chen H, Woolley PV Jr: Mesomelic dwarfism as the homozygous expression of dyschondrosteosis. Am J Dis Child 1975; 129: 375-377.
70. Allison AC, Blumberg BS: Familial osteoarthropathy of the fingers. J Bone Joint Surg 1958; 40B: 538-545.

71. Chemke J, Nisani R, Feigel A, Garty R: Homozygosity for autosomal dominant Marfan syndrome (Abstract). The 6th International Congress Human Genetics, Jerusalem, 1981, p. 89.

72. Meretoja J: Genetic aspects of familial amyloidosis with corneal lattice dystrophy and cranial neuropathy. Clin Genet 1973; 4: 173-185.

73. Goltz RW, Peterson WC Jr, Gorlin RJ, Ravits HG: Focal dermal hypoplasia. Arch Derm 1962; 86: 708-717.

74. Carney RG Jr: Incontinentia pigmenti: a world statistical analysis. Arch Derm 1976; 112: 535-542.

75. Ruess AL, Pruzansky S, Lis EF, Patau K: The oral-facial-digital syndrome: a multiple congenital condition of females with associated chromosomal abnormalites. Pediatrics 1962; 29: 985-995.

76. Sequeiros J, Sousa A: Is the homozygous state for hereditary amyloid neuropathy (HAN) - type I (Portuguese, Andrade) incompatible with early intrauterine life?. In: Isobe T, Araki A, Uchino F, Kito S, Tsubura E, eds. Amyloid and Amuloidosis. New York: Plenum Press, 1988; 413-418.

77. Holmgren G: Homozygosity for the transthyretin-met30-gene in two Swedish sibs with familial amyloidotic polyneuropahty. Clin Genet 1988; 34: 333-338.

78. Sequeiros J, Murphy EA: Age of onset and genetic counseling in Machado--Joseph disease (Abstract). Am J Med Genet 1984; 36: 126S.

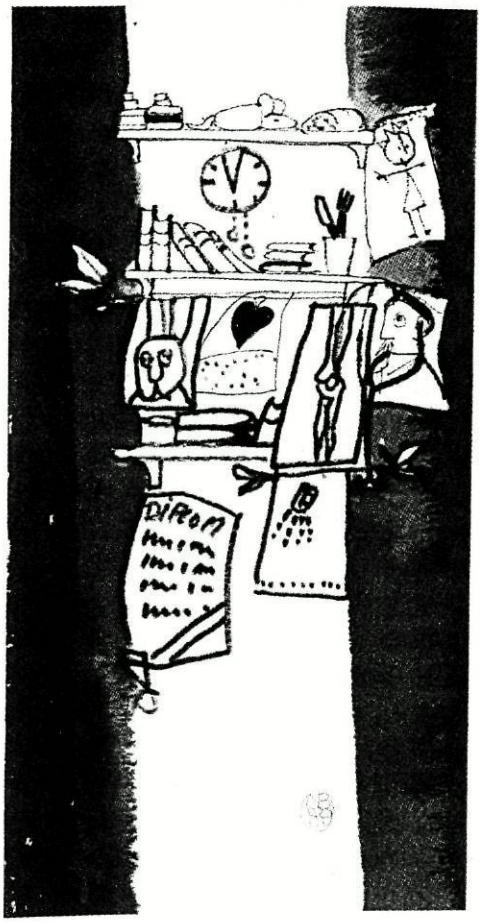
79. Woods BT, Schaumburg HH: Nigrospinodentatal degeneration with nuclear ophthalmoplegia. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: North Holland Publishing Co., 1975; 157-176.

80. Romanul FCA, Fowler HL, Radvany J, Feldman RG, Feingold M: Azorean disease of the nervous system. N Engl J Med 1977; 296: 1505-1508.

81. Sachdev HS, Forno LS, Kane CA: Joseph disease: A multisystem degenerative disorder of the nervous system. Neurology 1982; 32: 192-195.

82. Romanul FCA, Radvany J, Fowler HL, Tarsy D: Azorean disease of the nervous system: Report of six additional families. Trans Am Neurol Assoc 1978; 103: 269-273.

83. Coutinho P, Guimarães A, Melo Pires M, Scaravilli F: The peripheral neuropathy in Machado-Joseph disease. Acta Neuropath (Berl) 1986; 71: 119-124.




Ou o poço era muito fundo ou ela caiu muito devagar, pois teve ocasião de olhar à sua volta e interrogar-se sobre o que iria passar-se a seguir.

... tentou ... perceber para onde ia, mas estava demasiado escuro; depois, olhou para as paredes do poço e verificou que estavam cheias de armários e de prateleiras: aqui e ali havia mapas e desenhos presos por pequenas estacas.

*To Fana, Fred,*
*Kay and Norman*

E, para onde vão, levam a pátria às costas, embora rapidamente lhe enxertem o mundo alheio.

Cavalgada Cinzenta,
Fernando Namora (1977)

A LUSAlândia não é um país. Não vem nos compêndios de geografia. O que não significa tratar-se de uma criação imaginária. Porque a LUSAlândia existe. Como povo. Ou parte de um povo. Ou, talvez melhor, parte de dois povos. De duas civilizações. De duas maneiras de estar no mundo.

Da Vida Quotidiana na LUSAlândia,
Onésimo Teotónio Almeida (1983)

# 3.
# OS ISOLADOS GEOGRÁFICOS E CULTURAIS E OS APELIDOS PORTUGUESES DOS AÇORES E DA AMÉRICA DO NORTE: HISTÓRIA, DEMOGRAFIA E ANTROPOLOGIA CULTURAL

## INTRODUÇÃO

A história da doença de Machado-Joseph na América do Norte, onde ela parece ser mais frequente do que em qualquer outro ponto do globo, é a história dos emigrantes açoreanos, e sobretudo dos oriundos de **São Miguel** e **Flores**, naquele continente. Para se compreenderem as proporções que a doença atingiu no Massachusetts e na Califórnia, e sua comparação com a situação nos Açores, torna-se importante o conhecimento dos parâmetros sociais, culturais e económicos que marginam a vida daquelas comunidades portuguesas tão peculiares. Particularmente formadas por açoreanos, essas comunidades constituíram, pelo menos durante certo tempo, verdadeiros isolados socioculturais semelhantes aos isolados geográficos das ilhas e onde a vida dos Açores foi em muitos aspectos reproduzida.

# DESCOBERTA E COLONIZAÇÃO DO ARQUIPÉLAGO DOS AÇORES

## A posição geográfica (e mitológica) das ilhas

Os Açores são um arquipélago de nove ilhas no meio do Atlântico Norte, estendendo-se quase em linha horizontal com Lisboa e Washington, D.C., e repartindo-se em três grupos. Sentinelas do Atlântico (o "Mar Tenebroso"), os Açores viram partir as caravelas para a descoberta das Índias, e saudaram o regresso de Cristovão Colombo da sua viagem de 1492.

São as únicas protrusões no hemisfério norte da crista montanhosa submarina que se estende entre a Islândia e o Antártico [1]. O fascínio pela sua beleza natural e origem vulcânica e pela sua situação geográfica já levaram a que aí se tenha querido situar o Jardim das Hespérides dos Gregos, os restos da perdida Atlântida de Platão, ou mesmo o Paraíso (também perdido) de Adão e Eva.

Quer a mitologia, quer a sua situação "estratégica" têm tido, de resto, muito a ver com a sua história e a dos seus habitantes. Vários mitos e lendas se ligaram com a descoberta dos Açores, de data aliás controversa. Segundo Martin Benhaim, um arcebispo do Porto teria descoberto a ilha de Antilha no ano de 734 (na fuga aos mouros que do norte de África haviam invadido a Península Ibérica), onde com seis outros bispos e muitos outros cristãos fundaram as Sete Cidades [2]. Outras lendas de terras fantásticas, que a tradição implantava cada vez mais para ocidente, eram a das Ilhas Afortunadas e a da Ilha Nova, o mito do Brasil e da Califórnia, e outros lugares que prometiam sempre abundantes (e geralmente fáceis) riquezas [1]. Nomes como a Lagoa das Sete Cidades ou o Monte Brasil lembram ainda hoje, em São Miguel e na Terceira, alguns daqueles mitos de outrora.

A situação geográfica dos Açores e a construção de novos mitos estão ainda na origem da sua descoberta e da sua colonização, assim como da emigração dos açoreanos para outras terras mais ocidentais.

## A descoberta do arquipélago

Um certo mistério envolve ainda hoje a tardia (re)descoberta e colonização dos Açores, em cujas origens estariam, porém, razões bem mais práticas e concretas: a vontade do Infante de manter os seus conhecimentos e os seus planos bem defendidos da cobiça de castelhanos, catalães, genoveses e venezianos. Os Açores, como a Madeira, viriam a ser importantes plataformas para as conquistas de praças no norte de África e para a expansão colonial portuguesa.

A ilha de Santa Maria, a mais oriental, foi a primeira a ser descoberta, em 1432; situa-se a cerca de 1120 km da costa portuguesa. Muito próxima de Santa Maria (e com ela constituindo o grupo oriental) fica **São Miguel**, a maior das nove ilhas. No extremo oposto do arquipélago fica a pequena ilha das **Flores**, situada a cerca de 1600 km de Portugal e apenas a 2100 km da Terra Nova (já bem próxima, portanto, de meio caminho entre o velho e o novo mundo), e perto dela o Corvo [1]. No meio, e relativamente próximas entre si, ficam as restantes ilhas - o grupo central (Terceira, Graciosa, São Jorge, Pico e Faial).

Quando começaram a ser (re)descobertas, as ilhas dos Açores não eram habitadas. A sua colonização, de este para oeste, começaria apenas sete anos mais tarde, servindo então como importante experiência de povoamento e exploração mercantil [3]. Primeiro foram colonizadas Santa Maria (1439) e **São Miguel** (1444). Mas o Infante D. Henrique procurava uma passagem para a Índia não apenas contornando a costa de África, mas também através de uma tentativa de atingir a Gronelândia [4]. Foi no regresso da Terra Nova, após uma dessas tentativas, que Diogo de Teive descobriu as ilhas das **Flores** e Corvo, completando assim, um quarto de século mais tarde, o reconhecimento do arquipélago [5].

## A colonização dos Açores

Os primeiros colonos de Santa Maria e **São Miguel** eram, na sua quase totalidade, do sul de Portugal (em particular do Algarve); tanto incluíam bons velhos cristãos, como "cristãos-novos" (muçulmanos e, provavelmente, judeus) mais ou menos forçadamente convertidos ao catolicismo - uma condição imposta pelo Infante D. Henrique. Incluídos estavam também alguns ex-presos e alguns (poucos) escravos. A maioria dos restantes açoreanos primitivos provieram da Flandres, Bretanha, Escócia, Irlanda e Itália. Uns eram refugiados de guerras e perseguições políticas, outros eram simples aventureiros, alguns eram mesmo ricos mercadores e negociantes de outras potências marítimas como Génova ou Veneza [1].

Com a tomada de Ceuta em 1415, fechara-se o estreito de Gibraltar aos mouros. As ilhas atlânticas, de que já haveria conhecimento, passaram a representar para o Infante D. Henrique uma plataforma importante para a expansão no norte de África (onde pensava poder vir a aliar-se às forças cristãs do Prestes João) e para a abertura de novas rotas comerciais.

Em 1439, sete anos após a (re)descoberta, o Infante designa Gonçalo Velho Cabral para chefiar a primeira expedição de coloniza-

ção da ilha de Santa Maria. Para engrossar a sua força de trabalho e os contingentes de colonos, Gonçalo Velho pede ao Infante que liberte presos por crimes menores que, juntamente com alguns fidalgos e nobres aventureiros, embarcariam para Santa Maria. Com a prosperidade crescente do comércio em África, os pequenos portos de Santa Maria cedo deixam de poder abarcar as numerosas naus nele envolvidas. Assim, em 1444, Gonçalo Velho faz-se a uma ilha mais ao norte, que baptiza como **São Miguel** por aí ter aportado no dia da festa do arcanjo desse nome, e aí deixa ficar mantimentos e colonos vindos de Santa Maria [1].

Nessa altura, na Europa, Joana d'Arc conduzia as suas tropas contra os ingleses, em plena Guerra dos Cem Anos. A Borgonha, um ducado central de França, era no entanto um aliado, embora incerto, dos ingleses, numa aliança forjada pelo casamento de Filipe-o-Bom com D. Isabel (uma Lencastre), filha de D. João I e irmã do Infante D. Henrique. A Flandres, com quem Portugal de há muito mantinha relações comerciais privilegiadas, era então uma possessão da Borgonha; subjugada a um domínio indesejado e despótico, que sujeitava a sua burguesia e nobreza a constantes e terríveis humilhações, via-se agora transformada em campo de batalha, naquela prolongada guerra entre franceses e ingleses.

D. Isabel consegue de seu irmão a concessão de asilo, nas ilhas dos Açores não habitadas, para numerosos refugiados flamengos, entre os quais se encontravam vários membros de famílias distintas. Foram as ilhas do Faial e de São Jorge que receberam o maior número de colonos directamente da Flandres [6]. Jobst van Huerter (Josse de Hurtere), senhor de Moerkerchen (e panadeiro da Duquesa D. Isabel [6]), seria nomeado capitão-donatário do Faial, Pico e São Jorge [1]. Jácome de Bruges, um conde flamengo que vivia há 20 anos no Porto ao serviço de D. Henrique, receberia deste em 1450 a capitania da Terceira [6]. A Graciosa seria entregue a Pedro Correia, um nobre português, cunhado de Cristovão Colombo; Willem van der Haegen, um dos tenentes de Josse de Hurtere, seria encarregado de colonizar as **Flores** e o Corvo [1,7].

A estes capitães-donatários era dado o poder de povoar as ilhas com colonos da sua escolha, sob condição de serem católicos, o que poderia ter em vista, sobretudo, uma selecção entre os flamengos refugiados da Guerra dos Cem Anos [7]. Há no entanto indícios de que o judaísmo tenha sido tolerado nas ilhas, pelo menos durante algum tempo; a Terceira tem mesmo um cemitério judaico [1].

As pronúncias e coloquialismos que se podem ouvir hoje nas ilhas testemunham assim as suas diferentes colonizações. Bettencourts (que vieram das Canárias após terem trocado os seus direitos

de propriedade por terras nos Açores) e Drummonds (que pertenciam à casa real escocesa) [1]; ou ainda nomes como Silveira (tradução de van der Haegen), Brum (van der Bruyn), Rosa (Roose), Goulart (Govaert), Terra (van Aard Aertrycke), Bulcão (Bulscam), Armas (Herman) ou Pasteleiro [6], são alguns dos nomes de colonos primitivos (bretões, escoceses e flamengos) que podem ainda hoje ser encontrados (muitos deles em famílias com a doença de Machado-Joseph) nos Açores e na América do Norte.

## A EMIGRAÇÃO DOS AÇORES PARA A AMÉRICA DO NORTE

### O início da emigração dos Açores

O subpovoamento das colónias do Brasil e África facilitou a sua tomada pelos holandeses, durante a ocupação espanhola de Portugal. Após a Restauração foram feitos esforços para a recuperação dos territórios perdidos e reforço dos ameaçados, através do envio de tropas e de um maior incentivo à colonização. Por essa altura, a população dos Açores ascendia a mais de cem milhares de habitantes, e o impacto do superpovoamento começava já a fazer-se sentir [1]. Não admira pois que os açoreanos tenham formado uma parte considerável do total de soldados e colonos enviados para as colónias ameaçadas.

Assim começaram a chegar a estes Açores superpovoados, histórias de terras sem fim no Brasil e de enormes riquezas em ouro, marfim e escravos, em Angola e Moçambique. Esse seria o início da chamada "grande emigração", que na parte final do século XVII teria novo acréscimo com as notícias da descoberta de ouro em Minas Gerais. O superpovoamento continuava, no entanto, a afligir os Açores, e fomes periódicas assolaram as ilhas a partir de 1680, conduzindo a revoltas locais e incentivando a emigração para o Brasil, sobretudo para os Estados de Santa Catarina e Rio Grande do Sul [1]. Desde então, a emigração de açoreanos, sobretudo para os Estados Unidos da América e Canadá, não mais cessaria.

### Os primeiros portugueses nos Estados Unidos da América

Miguel Corte Real, que (com o pai e seu irmão Gaspar) descobrira a Terra Nova, empreendeu em 1502 uma nova viagem até á América do Norte para tentar descobrir o paradeiro do irmão, cuja nau não regressara da viagem anterior, mas aí se terá ele próprio perdido também. Numa inscrição, datada de 1511 e só muito recentemente

decifrada, na chamada "Pedra de Dighton" (Massachusetts), pode, porém, ler-se que "Miguel Corte Real, por vontade de Deus," se tornou, ali, "chefe" dos índios. Miguel Corte Real poderá ter sido, pois, o primeiro colono europeu dos actuais Estados Unidos [2], mais de um século antes da chegada do "Mayflower" (1620), conforme a comunidade portuguesa local gosta de lembrar [8].

Entre os tripulantes que com Cristovão Colombo chegaram à América em 1492, seguia um João Aires, de Tavira [2]. Estevão Gomes, natural do Porto, e piloto-chefe de Fernão Magalhães teria alcançado Cape Cod em 1525 [2]. Uma expedição chefiada pelo espanhol de Soto chegou à Florida em 1539; nela seguiam 100 portugueses, entre eles António de Vasconcelos da Silva (o fidalgo de Elvas) que depois chegaria ao Texas, onde viria a falecer, deixando um relato (em português) - a primeira descrição sobre os territórios que percorreu [2]. O português João Rodrigues Cabrilho, ao serviço dos espanhóis, foi o descobridor da Califórnia, em 1542, numa expedição enviada pelo primeiro vice-rei do México. Luís de Góis levou o tabaco da América para Lisboa, em 1545, de onde o embaixador francês Jean Nicot (de cujo nome deriva o termo nicotina) o divulgaria pela Europa [2]. Estes foram alguns dos primeiros portugueses na América do Norte.

**Os sefarditas portugueses fundadores das comunidades judaicas nos EUA**

Depois destas passagens, mais ou menos episódicas, só dois séculos mais tarde voltamos a ter notícia da presença de nomes portugueses na América do Norte. No século XVIII registam-se importantes núcleos de judeus sefárdicos de origem portuguesa no território dos EUA. Eram em regra vindos da Holanda, para onde haviam emigrado devido às perseguições da Inquisição.

Seriam, aliás, judeus portugueses os fundadores da comunidade judaica americana. Alguns deles haviam acompanhado os holandeses nas suas conquistas do Brasil, durante a ocupação filipina de Portugal; com a perda do poder holandês sobre a região, 23 desses judeus deixam o Recife e chegam, a 26 de Janeiro de 1654, a Nova Amsterdão, agora Nova Iorque, então sob domínio holandês [2,9].

Em 1658, quinze famílias de judeus portugueses e espanhóis chegam a Newport, Rhode Island; eles seriam os responsáveis pela introdução da Maçonaria nas colónias que viriam a formar os EUA [2]. Um novo grupo de judeus portugueses, vindos de Barbados, estabelece-se em 1677 em Newport [9]; vários outros grupos se lhes juntariam, mais tarde, vindos de Curaçao, Holanda, Brasil e Portugal, um dos

quais após o terramoto de Lisboa de 1755 [2]. É possível que alguns deles tenham vindo também dos Açores.

Também nos dois mais antigos cemitérios judaicos dos EUA, Newport e Nova Iorque, se podem encontrar numerosas pedras tumulares com inscrições em português. O português seria aliás utilizado por aquelas duas comunidades até à segunda metade do século XVIII [2]. O primeiro censo americano, em 1790, regista já diversos nomes de portugueses, a maioria obviamente judeus, em Nova Iorque, Filadélfia, Rhode Island, Carolina do Sul e Virgínia [2].

David Mendes Machado, nascido em Lisboa, tornou-se, em 1734, rabi da comunidade judaica de Nova Iorque [2]. Aaron Lopes, um dos mais famosos judeus de origem portuguesa, chegou a Newport em 1752, onde se tornaria um dos mais ricos comerciantes e armadores da sua época. Foi um dos fundadores da Sinagoga de Newport (1759), a mais antiga dos EUA [9]. Iniciou ainda a indústria da pesca da baleia local, na qual chegou a possuir cerca de trinta barcos, tripulados por açoreanos [2].

## A emigração dos Açores para os Estados Unidos

Desde a Guerra da Independência, barcos americanos frequentavam os Açores, aí se abastecendo de água e provisões e criando um contacto directo com os habitantes [1]. Mas seria a pesca da baleia, pelo recrutamento nos Açores de grande parte das tripulações, que viria a ter um papel fundamental na emigração de açoreanos para os Estados Unidos, e em particular para os estados da Nova Inglaterra e a Califórnia. A corrida ao ouro na Califórnia viria, um pouco mais tarde, juntar novo atractivo à emigração dos açoreanos.

Entre 1821 e 1977, 434517 portugueses, açoreanos sobretudo, emigraram para os EUA, segundo os serviços do censo americano [10]. O maior número foi atingido entre 1911 e 1920. No censo de 1930, da população dos Estados Unidos, 350 mil pessoas declararam-se nascidas portuguesas ou com um antepassado português; dessas, 40% residiam na Califórnia, e os 60% restantes essencialmente nos estados da Nova Inglaterra.

O encerramento dos portos americanos à imigração, em 1922, diminuiu muito o fluxo migratório. Este voltaria, contudo, a aumentar consideravelmente durante a segunda metade dos anos sessenta, para o que contribuiu o "Immigration and Naturalization Act" em 1966, que veio permitir a imigração de parentes próximos de americanos. Cerca de 90 mil portugueses chegariam assim aos EUA nos anos

seguintes, ocupando o sexto lugar entre os imigrantes das várias nacionalidades [8].

As erupções vulcânicas e tremores de terra nos Açores têm também constituído factores episódicos no aumento dessa emigração. Ao abrigo de uma lei de refugiados, 4811 açoreanos chegam aos EUA após a erupção vulcânica no Faial em 1957; outros 2500 chegam ao abrigo de uma lei semelhante de 1961 [2]. Tradicionalmente avessos ao serviço militar, muitos jovens açoreanos imigrariam, clandestinamente, antes da sua incorporação [11]. A grande pobreza dos camponeses locais, a falta de meios para uma agricultura eficaz, o superpovoamento e as fomes periódicas seriam no entanto as razões fundamentais para a emigração dos açoreanos.

Hoje, enquanto a população das ilhas ascende a cerca de 253.5 milhares [12], vivem nos EUA entre milhão e meio [13] a três milhões [1] de pessoas de ascendência portuguesa, a maioria açoreanas. Estas distribuem-se sobretudo pelos estados da Nova Inglaterra e Califórnia, sendo as suas maiores concentrações no sul do Massachusetts e em Rhode Island, e na zona da baía de São Francisco, no norte da Califórnia.

## O papel dos baleeiros da Nova Inglaterra na emigração

Em 1765, os barcos de Nantucket, Massachusetts, estenderam as suas operações de pesca da baleia até aos Açores [2]. Em 1795 havia já um cônsul dos Estados Unidos na Horta, Faial [1], o que mostra que as trocas comerciais eram frequentes. Cerca de 1830, é estabelecido o comércio entre os Açores e New Bedford, Massachusetts, e começa a emigração para aquele que era então o principal porto de pesca da baleia da costa este [2]. Os anos que se seguiram a 1860 veriam chegar as primeiras vagas de imigrantes [8].

O preço da viagem entre os Açores e os EUA era, nessa altura, de 25 a 40 dólares [8], o que seria certamente impraticável para a maioria dos açoreanos. Muitos recorriam a empréstimos que tentariam depois pagar com os primeiros salários na América; estes eram então, numa fábrica de algodão, entre 2 e 7 dólares semanais [8]. Não admira, pois, que muitos recorressem ao trabalho a bordo dos baleeiros como forma de tornar possível essa viagem [11]. No fim da campanha, assim que os baleeiros tocavam os portos americanos, muitos desertavam para procurar alojamento e trabalho.

Nantucket e New Bedford, no Massachusetts, foram durante muito tempo os principais portos americanos da pesca da baleia. Os seus

baleeiros haviam de servir desde então como um transporte lento, mas acessível, na emigração dos Açores para a América [1,2,8,11,14].

## As ocupações dos açoreanos nos EUA

Durante os séculos XVIII e XIX, homens dos Açores foram empregados em baleeiros de todo o mundo [2], que os procuravam e recrutavam nas ilhas. Os açoreanos viriam mesmo a ter um papel fundamental no desenvolvimento das estações de pesca da baleia dos Estados Unidos, fornecendo a maioria das tripulações de algumas delas, dominando por completo outras, e fundando até, sobretudo na Califórnia, alguns dos seus centros principais.

Em 1894 a frota pesqueira de Provincetown, Massachusetts é dominada, como muitas outras, pelos açoreanos; capitães e tripulações são inteiramente, ou quase, açoreanos; de apenas um punhado em 1840 a população local de origem portuguesa atinge nessa altura mais de 2000 [2].

Mas os açoreanos foram sempre, sobretudo, agricultores. Se se engajavam muitas vezes nas tripulações dos baleeiros americanos era para uma viagem (de ida apenas) até às costas americanas. O sonho da maioria, ao emigrar, era o de retomar a profissão anterior e adquirir, assim que possível, um pedaço de terra sua para cultivar.

Uma vez chegados à Nova Inglaterra, os Estados de colonização mais antiga nos EUA, tornava-se-lhes em regra difícil adquirir terras. Dada a falta de outras aptidões, restava-lhes sobretudo o trabalho indiferenciado nas fábricas de algodão do Massachusetts, que começava a ser desprezado por irlandeses e franceses, nacionalidades de emigração mais antiga. Alguns, porém, conseguiriam fixar-se em quintas em Cape Cod, enquanto outros partiam em busca de terras para a Califórnia [8]. Neste estado da costa oeste, os açoreanos viriam, sobretudo, a ocupar-se da terra, da criação de gado e da indústria dos lacticínios, além das pescas.

## Factores determinantes para o padrão de distribuição dos portugueses nos EUA

Os primeiros pescadores da baleia portugueses chegaram a New Bedford durante a primeira metade do século XIX, e as suas famílias juntar-se-lhes-iam na segunda metade [8].

A maioria dos recém-chegados de **São Miguel** e de Santa Maria, acabariam por empregar-se nas fábricas de New Bedford, e em Fall

River, na sua vizinhança, que eram então os principais centros da indústria do algodão, ou ainda em outras cidades próximas como Taunton e Cambridge, Massachusetts, ou Providence, Rhode Island [8]. Alguns dos provenientes da Terceira, São Jorge, Pico e Faial, fixar-se-iam na indústria baleeira de New Bedford, mas a maioria acabaria por seguir até à Califórnia, de novo a bordo de baleeiros [8]. Os habitantes das **Flores** parece terem também escolhido, sobretudo, a Califórnia. De outras ilhas atlânticas, os madeirenses preferiram as ilhas Sandwich (Hawaii) e os caboverdianos fixaram-se sobretudo em Cape Cod [8].

A pesca da baleia, cujos centros principais se situaram no Massachusetts e, mais tarde, na Califórnia, seria, portanto, um dos factores fundamentais na determinação do padrão de fixação dos portugueses nos EUA. As diferenças entre as ilhas (no clima, no grau de contactos externos, no seu grau de desenvolvimento), responsáveis por diferentes experiências, temperamentos e aberturas de pensamento, poderão ter ditado as diferenças na fixação dos emigrantes das diversas ilhas atlânticas.

### A corrida ao ouro na Califórnia

Em 1849 aparece no Porto um folheto de 18 páginas (em português) sobre a Califórnia, a sua história e geografia, as minas de ouro e o seu clima ameno, a fertilidade da terra e os meios para lá chegar. Em 1850 contam-se 109 portugueses na Califórnia; em 1860 são já 1560 (sendo 1717 as pessoas da ascendência portuguesa) [2]. Em 1880, o censo da população regista na Califórnia 13159 pessoas de ascendência portuguesa, 7999 das quais nascidas no estrangeiro (imigrantes) [2].

## AS COMUNIDADES PORTUGUESAS DA AMÉRICA DO NORTE

### A comunidade portuguesa do Massachusetts

Entre as duas maiores comunidades portuguesas nos EUA (Nova Inglaterra e Califórnia), separadas por uma enorme distância, pelo clima, pelo tipo de ocupação, e até por proveniências algo diferentes, existia, apesar de tudo, uma certa comunicação, muitas vezes alicerçada nos fortes laços familiares que as uniam. O tempo foi, contudo, diluindo estas ligações e aumentou ainda mais o isolamento das duas comunidades.

Já na guerra civil americana se encontram dois nomes portugueses no "Massachusetts Honor Roll": Elisha N. Avila e Antone Frates (Freitas), falecidos em 1862 [2]. Seria contudo a partir da década seguinte e até aos anos vinte, e de novo durante os anos sessenta, que se iniciariam as grandes vagas de emigração dos Açores para a Nova Inglaterra.

Fall River é hoje uma cidade maioritariamente portuguesa (cerca de 60% da população total), com muitas características portuguesas, com diversos restaurantes típicos e casas de fado, padarias especializadas nos diversos pães regionais (sobretudo açoreanos), fábricas de chouriços ("linguiça"). Apenas alguns anos atrás, fazia-se ainda, em muitas casas, a matança do porco em cada inverno.

Em 1924, Fall River era já um dos mais importantes centros de actividade dos portugueses, com três jornais de língua portuguesa, quatro bancos próprios, cinco sociedades beneficentes, sete paróquias católicas e dezenas de clubes (cívicos, culturais, recreativos e desportivos) [2]. No princípio da década passada, Fall River era uma comunidade de 100 mil pessoas, com 4 hospitais, 20 centros recreativos, 65 escolas e 80 igrejas [8], onde os portugueses representavam 20% do professorado, e ocupavam importante papel nas profissões liberais e inúmeros cargos administrativos e políticos locais [8]. Fall River viria a ter o primeiro Mayor de ascendência portuguesa dos EUA.

Era muito diferente, porém, a realidade dos luso-americanos nos finais do século passado e inícios deste. No censo de 1900, apenas um dos 60 médicos e dois dos professores de Fall River eram descendentes de portugueses [2]. Em 1915 contavam-se, entre os portugueses de Fall River, um actor, um advogado, cinco enfermeiras, oito médicos, oito músicos, nove professores, 10 dentistas, 27 padres, 82 empregados de mesa e bares, e 440 serventes [8].

Muito próxima da região de New Bedford e Fall River, no sul do Massachusetts, fica o pequeno estado de Rhode Island onde, em proporção à população total, há mais portugueses que em qualquer outro estado americano. A publicação, em 1974, pelo Department of Motor Vehicles de Rhode Island, do primeiro manual de condução automóvel em português dos EUA, é um bom indicativo do número de imigrantes recentes desse estado.

## Os portugueses na Califórnia

Enquanto 93% dos portugueses da Nova Inglaterra são urbanos [8], na Califórnia são predominantemente rurais. Vários factores

contribuiriam para a fixação dos açoreanos na Califórnia (90% da população de origem portuguesa daquele estado [9]). Os duros invernos da Nova Inglaterra e o clima mais ameno da Califórnia não seriam dos menos importantes, mas (também aqui) a pesca da baleia na costa do Pacífico viria a ter grande importância. Mais tarde, a corrida ao ouro na Califórnia viria juntar outro importante motivo de atracção de emigrantes.

O primeiro pioneiro português conhecido na Califórnia foi António José Rocha que em 1815 (30 anos antes de Antone Joseph) desertou do navio "Columbia" em Monterey [2]; foi o primeiro residente estrangeiro de Los Angeles [9]. Antes da guerra com o México (1846), muitos açoreanos naturalizaram-se mexicanos, dado que aos estrangeiros não era permitido comprar terras [9]. Antes de 1887 já se celebravam as Festas do Divino Espírito Santo na zona da baía de São Francisco [2].

Com o declínio de New Bedford e outros portos da Costa Este, São Francisco tornou-se no principal porto baleeiro, e a sua região um novo polo de fixação dos emigrantes açoreanos. Centenas de homens inscreveram-se nos baleeiros de New Bedford que operavam no Ártico, a partir de bases no Alaska, para em São Francisco abandonarem o navio e se juntarem à corrida para o ouro na Califórnia [2]. Muitos açoreanos aproveitaram esse transporte, que haviam já utilizado para chegar aos EUA. Entre eles estava António Jacinto Bastiana (Antone Joseph) [9,15], e muitos outros oriundos das **Flores**.

A pesca da baleia na Califórnia começou em Monterey em 1851 e acabaria ainda antes do final do século. Um ano antes, António Vitorino fora encarregado da construção em Monterey de uma estação de pesca à baleia [2]. Em 1858 mais de sessenta baleeiros operavam a partir da Califórnia, a maioria dos quais com tripulação quase exclusivamente portuguesa. A última das estações de pesca à baleia na Califórnia fecharia em 1892; havia sido fundada por um português, José Machado, em 1865 [2].

Como o fazia já a maioria, também esses açoreanos passam então a dedicar-se à agricultura e, sobretudo, aos lacticínios, competindo, com holandeses e dinamarqueses. Por volta de 1920 os portugueses ocupavam o terceiro lugar entre as diversas nacionalidades quanto à propriedade de terras na Califórnia; mas, entre 1920 e 1960, já 65% das quintas Californianas dedicadas à produção de lacticínios pertenciam a portugueses [2]. Em 1939, 75% do gado do estado é controlado por portugueses; eles ocupam o primeiro lugar entre os produtores de leite do estado (34%, em 1974, seguidos pelos holandeses com 24%) [2]. Incapazes de comprar grandes ranchos, muitos portugueses guardavam e alimentavam o seu gado em currais, como

tinham feito em Portugal, iniciando ali um novo tipo de exploração que, sendo acessível e rentável, se tornou muito popular [11].

Outros açoreanos passam a dedicar-se a outros tipos de pesca. A America Tunaboat Association, por exemplo, foi criada em 1923 por portugueses, os responsáveis pelo início da pesca ao atum na Califórnia, na região de San Diego [2], onde Point Loma, principal centro piscatório de portugueses, se tornou conhecida como "Tunaville" [11].

Um outro ponto de escolha dos açoreanos foram as ilhas do Hawaii. A história dos portugueses destas ilhas está de algum modo relacionada com a Califórnia, muito próxima. Entre 1911 e 1914, por exemplo, dois mil portugueses trocaram o Hawaii pela Califórnia em virtude das más condições da agricultura [2]. Em 1875 havia mais de 400 portugueses no Hawaii, sobretudo açoreanos que ali haviam desertado das tripulações dos seus navios [2]. No ano seguinte as autoridades locais de imigração decidem pagar os custos das viagens a 200 portugueses da ilha da Madeira [2]. Em 1899 tinham chegado ao Hawaii 12780 portugueses; em 1910, era superior a 21 mil o número de imigrantes portugueses [2]. Hoje, são o terceiro grupo da população ocidental do Hawaii.

**Os portugueses no Canadá**

João Álvares Fagundes navegou em 1520 ao longo da costa sul da Terra Nova, descobrindo diversas ilhas, e fundando, um século antes dos ingleses, um estabelecimento permanente naquele continente. Para isso recrutou colonos do Minho (de onde era natural) e dos Açores, que, atravessando o Atlântico entre 1521 e 1523, se fixaram na Ilha de Cape Breton. Quando os índios se tornaram hostis, Fagundes e os seus colonos deslocaram-se para sul, ao longo da costa da Nova Escócia, tendo-se fixado na baía de Fundy [2]. Poucos anos mais tarde, porém, já nada restava desta colónia primitiva [16].

Nos últimos trinta anos, a comunidade portuguesa no Canadá tem crescido significativamente, sobretudo ao abrigo do Immigration Act de 1952, que permite a imigração de parentes de nacionais; 70% desses portugueses são provenientes dos Açores, com relevo para os originários das ilhas de **São Miguel** e das **Flores** [17]. A maior dessas comunidades de açoreanos localiza-se na cidade de Toronto; outros importantes agrupamentos existem em London, Hamilton, Kitchener, Montreal, Winnipeg, Calgary e Vancouver [18].

## ANTROPOLOGIA CULTURAL DOS "ISOLADOS" PORTUGUESES DOS EUA

### A formação dos "isolados socioculturais"

O desconhecimento da língua, as dificuldades na adaptação a costumes tão diversos dos seus, o trabalho em fábricas ou em quintas muito próximas, e uma certa auto-suficiência dentro da comunidade conduziram à formação de agregados muito fechados, comparáveis, do ponto de vista da genética de populações, às ilhas que anteriormente a maioria habitava. A própria organização da sociedade americana forneceu um terreno fértil para a formação e consolidação desses isolados.

Na sociedade americana há, sem dúvida, um grande potencial para a miscigenação das raças e das populações. Contudo, preconceitos raciais importantes, barreiras religiosas e linguísticas e outras diferenças culturais significativas, para além de níveis educacionais muito diversos entre populações diferentes na origem e antiguidade de emigração, têm contribuído muito para retardar essa mistura.

Os valores americanos são, fundamentalmente, os da maioria protestante anglo-saxónica. Além de um grande puritanismo, assentam num forte nacionalismo e no orgulho racial e étnico, a que outras nacionalidades de origem europeia não escapam. O culto da individualidade e da diversidade são propícios à manutenção (em meio mais ou menos fechado) de outras culturas nacionais europeias. País de história e tradições recentes, os EUA tendem a exaltar como suas as tradições, história e valores culturais dos países europeus que os colonizaram.

Nacionalidade rica nesses valores próprios, os portugueses dos Estados Unidos não cessam de o demonstrar, mesmo que no seu velho país assim não fosse, procurando competir com o orgulho e a exaltação patrióticos de ingleses, alemães, franceses, irlandeses, italianos, russos e polacos, contrapondo-lhes a sua cultura. Num país onde o estatuto social varia muito, dependendo, em larga medida, da origem racial e étnica, ser-se Europeu é, apesar de tudo, um privilégio.

A sociedade americana é, de facto, mais do que o propagandeado "melting pot", uma manta de retalhos (de padrões e qualidades muito diversas). As velhas etnias e nacionalidades refugiam-se, ou são empurradas, para bairros próprios e em torno de valores culturais específicos. Todos estes factores tenderam a acentuar a agregação e o isolamento dos luso-americanos, e fizeram deles uma comunidade

muito peculiar, que pouco tem de comum com as comunidades portuguesas de outros países. A esta diferença não será certamente alheio, também, o facto de serem maioritariamente açoreanas.

Geralmente nacionalizados americanos ao fim de pouco tempo, estes imigrantes e os seus descendentes continuam, mesmo após várias gerações, a afirmar-se portugueses e, muitas vezes, a falar (sem sotaque) o português. A transplantação de famílias inteiras, a língua e a cultura portuguesas, promovidas por organizações associativas próprias e a religião católica e a Igreja, têm sido extremamente eficazes para cimentar a coesão da comunidade e, consequentemente, firmar o seu isolamento dos outros grupos populacionais.

## A imigração familiar

É muito frequente os imigrantes açoreanos chamarem os pais, filhos e outros familiares para junto de si, ou acolher e proteger amigos, vizinhos ou simples conterrâneos seus. É mais fácil começar uma nova vida num país tão diferente quando se tem já lá parentes ou amigos para dar uma mão, ou para fornecer alojamento temporário. Habitualmente, é o homem que emigra primeiro, para arranjar emprego, casa e a mobília estritamente indispensável, e para poder pagar mais tarde a vinda do resto da família. Não tarda que seja a sua vez de atrair e alojar provisoriamente novos imigrantes, seus parentes e amigos.

As leis da imigração de 1966 vieram, aliás, favorecer a emigração dos parentes deixados nos Açores. Também os sismos, que periodicamente abalam os Açores, provocam muitas vezes a emigração de famílias e, por vezes, dos habitantes de aldeias inteiras que, uma vez nos EUA, continuam a viver juntos.

Este tipo de imigração favorece a ligação entre agregados familiares, parentes e amigos, reproduzindo-se, assim, muitas vezes, as estruturas sociais e culturais que os uniam nas ilhas. Quer em localidades da Nova Inglaterra, onde ruas e bairros inteiros são habitados por portugueses, quer na Califórnia, onde se estabelecem em quintas muito próximas, as ligações familiares e a proximidade física foram dos factores mais importantes no estabelecimento e na manutenção dos novos "isolados".

## A língua e a cultura portuguesas

Dada a grande concentração de portugueses, o açoreano recém-imigrado em certas zonas do Massachusetts e Rhode Island não neces-

sita de aprender logo o inglês, e muitas vezes não chega a fazê-lo. O conhecimento do inglês, tal como o nível de educação, não parece ter efeito no nível económico dos imigrantes e, a tê-lo, será no sentido negativo (talvez porque os trabalhos mais leves, procurados pelos mais instruídos, são menos bem pagos) [19].

Os seus vizinhos são portugueses, como portugueses são muitos dos colegas de trabalho e, por vezes, até os patrões. As missas são em português. O padeiro e o merceeiro, o dono do supermercado ou do talho, do café e da tabacaria, enfim, ruas inteiras falam português, como português se fala e ensina aos seus filhos nas escolas. Também na Califórnia, o isolamento rural e a agregação em quintas e empresas da lacticínios, favoreceram, durante muito tempo, a manutenção do português como primeira língua.

Publicam jornais em português, iniciam programas de rádio e televisão em português, organizam-se em uniões, fraternidades e outras associações mutuais e de carácter vincadamente cultural. Divulgam estudos históricos, etnológicos e religiosos, promovem os seus próprios heróis, políticos e cardeais. O 13 de Maio ou o 10 de Junho são tão comemorados nessas comunidades como o 4 de Julho ou o dia de São Patrício (padroeiro dos irlandeses).

O "Jornal de Notícias", que aparece cerca de 1877 na costa este, foi o primeiro jornal português dos EUA [2]. Desde então têm vindo a aparecer numerosíssimas publicações em português, com as mais variadas periodicidades e orientações temáticas: jornais noticiosos diários, semanários informativos sobre as comunidades de luso-americanos, jornais humorísticos e satíricos, revistas culturais, boletins religiosos e das fraternidades, e outros. No Quadro 3.1. são indicados alguns exemplos dessa imprensa portuguesa dos Estados Unidos, indicando-se sempre que possível as datas da sua fundação e desaparecimento. Facilmente se poderá concluir da sua importância numérica.

Muitos tiveram uma vida efémera; uns desapareceram apenas para dar lugar a outros de nome diferente. Vários outros publicam-se ainda hoje, por vezes com tiragens e impacto considerável. O seu propósito tem sido o de manter coesa uma comunidade e lhe lembrar a sua herança cultural, manter e promover o uso da língua, e servir de importante meio de comunicação entre os imigrantes recém-chegados e o seu novo ambiente. Esse propósito tem sido sem dúvida conseguido.

**Quadro 3.1. Imprensa portuguesa dos EUA**

Jornal de Notícias, (este) (c. 1877-?)
A Voz Portuguesa, San Francisco, CA (1880,1884-1885)
O Luso-Americano, New Bedford, MA (c. 1881-?)
A Civilização Luso-Americana, Boston, MA (c. 1883-?)
Progresso Californiense, San Francisco, CA (1885-1886?)
O Luso-Hawaiiano, Honolulu, HI (1885-1891)
União Portuguesa, San Francisco, CA (1887-1940)
O Amigo dos Católicos, San Jose, CA (1888-1896)
Jornal Português, Oakland, CA (1888- )
Aurora Hawaiiana, Honolulu, HI (1889-1891)
O Novo Mundo, New Bedford, MA (1890-?)
A Pátria, Oakland, CA (1891-1897)
A Sentinella, Honolulu, HI (1892- 1896)
A Chronica, San Francisco, CA (1895-?, 14 números)
As Boas Novas, Honolulu, HI (1896-1905)
O Arauto, Oakland, CA (1896-1917)
O Luso, Honolulu, CA (1896-1924)
O Direito, Honolulu, HI (1896-1898)
O Repórter, Califórnia (1897-1916)
Boletim da UPEC / UPEC Life, San Leandro, CA (1898- )
A Voz Pública, Hilo, HI (1899-1904)
Boletim da IDES, San Jose, CA (1899- )
A Liberdade, Honolulu, HI (1900-1910)
A Liberdade, Sacramento, CA (1900-1936)
Boletim da SPRSI, Oakland, CA (1901- )
A Setta, Hilo, HI (1903-1921)
O Imparcial, Sacramento, CA (1903-1932)
Portugal-América, Fresno, CA (1905-1905)
O Facho, Hilo, HI (1906-1927)
Hawaii Herald, Hilo, HI (?)
Advertiser, Honolulu, HI (?)
A Voz da Verdade, Oakland, CA (1908-1909)
As Novidades, Fall River, MA (1908-1940)
O Popular, Honolulu, HI (1911-1913)
O Lavrador Português, San Joaquim Valley, CA (1912-1927+)
A Califórnia Alegre, OakLand, CA (1914-?)
O Portugal, New Bedford, MA (1914-1916?)
A Revista Portuguesa, Hayward, CA (1914-1925)
O Mundo, Califórnia (1915-?)
O Jornal de Notícias, San Francisco, CA (1917-1932)
A Alvorada, New Bedford, MA (1919-1920)
Diário de Notícias, New Bedford, MA (1919-1973)
O Cosmopolitano, Fairhaven, MA (1922-1925)

**Quadro 3.1. Imprensa portuguesa dos EUA (continuação)**

A Abelha, San Francisco, CA (1924-?)
A Colónia Portuguesa, Califórnia (1924-1932)
A Crónica Portuguesa, San Leandro, CA (1926, 2 núm.)
Portugal-América, Cambridge, MA (1926-1929)
Luso-Americano, Newark, NJ (1928- )
O Portugal, Oakland, CA (1930-?)
Portugália, CA (1931-?)
Oakland Tribune, Oakland, CA (?)
As Novidades, Oakland, CA (1933-1933)
O Progresso, Sacramento, CA (1933-1940)
O Heraldo, Oakland, CA (1933-?)
O Clarim, Oakland, CA (1934-1936)
Ecos de Portugal, Oakland, CA (1934- )
A Luta, New York, NY (1935- )
The Portuguese Tribune, CA (1979)
The Lusitanian, ? (1940s-1955)
Voz de Portugal, Hayward, CA (1960- )
O Companheiro da Alegria, Hayward, CA (1961- )
Standard Times, New Bedford, MA (?)
Portuguese Times, Newark, NJ (1972- )
Novidade, 1983
Notícia, 1984

O "Jornal Português" e a "Voz de Portugal" são os dois maiores jornais luso-americanos da Califórnia, chegando a mais de 500 mil pessoas [14]. O "Novidades", de Fall River, e o "Luso-Americano", de Newark, são presentemente os mais importantes da costa este [8]; o segundo mantém uma enorme audiência nos EUA e Canadá, e correspondentes e delegações em diversas cidades americanas e portuguesas [2]. O ensino do português foi introduzido pela primeira vez numa instituição americana de ensino superior por um padre francês, Peter Babad, membro da Society of St. Sulpice of Baltimore, no St. Mary's College de Baltimore, Maryland, em 1816 [2]. O ensino regular da língua existe na Universidade do Hawaii desde 1939 [2]. Em 1974, 113 instituições de ensino superior ofereciam cursos de português [2]. Para além de numerosas escolas onde o português é ensinado, em 1936 iniciou-se o seu ensino em liceus de Fall River, Massachusetts, e Oakland, Califórnia [2].

A língua portuguesa, tal como o italiano ou o francês, entre outras, tem, contudo, vindo a perder terreno nos anos mais recentes; essa terá sido mesmo a razão fundamental da formação da Portuguese Cultural Society of Greater Fall River, em 1968 [8].

Na Universidade da Califórnia em Los Angelos (UCLA) e na de Berkeley, existem dois centros culturais portugueses (Cabrilho Cultural Institute), denominados a partir do português descobridor da Califórnia [2].

A mais antiga banda de marchas da Nova Inglaterra é a Santo Cristo Band, fundada e praticando na Igreja do Santo Cristo em Fall River [8]. Nas praças da conservadora Boston (mais tradicional que os próprios britânicos que a fundaram), em feriados portugueses flutuam bandeiras portuguesas e americanas, cartazes e estandartes das associações de luso-americanos, e, até, grandiosos retratos de Camões, John dos Passos, Jorge de Sena, Vasco da Gama, John Philip de Souza e Cardeal Medeiros.

**As sociedades fraternais**

Fundamentalmente com intuitos caritativos e humanitários, e tal como o fizeram no Brasil, os imigrantes portugueses nos EUA formaram há muito sociedades nos seus principais centros populacionais. Algumas dessas fraternidades, associações e clubes são indicadas no Quadro 3.2.

Em 1874, um grupo de açoreanos que trabalham nas fábricas de Erie, Pensilvânia, fundam a Sociedade Portuguesa da Santíssima Trindade, a mais antiga da costa este; nos seus estatutos de 1951 a sociedade limita a inscrição a católicos que sejam portugueses ou de ascendência portuguesa [2]. Mais tarde abre um ramo em Rochester, Nova Iorque, (a Rochester Portuguese American Association) que viria a tornar-se independente da associação-mãe. A sociedade de Erie fundou o primeiro jornal de língua portuguesa da costa este.

A U.P.E.C. é uma das mais antigas e talvez a mais importante das associações portuguesas nos EUA: em 1928, atingindo o seu record, tinha 12491 membros [2]. Apenas em 1937 seriam emendados os seus estatutos para permitir "quando necessário" o uso do inglês, e só em 1946 o português e o inglês seriam ambos designados como línguas oficiais [2]. Em 1898 é criada a Sociedade Portuguesa da Rainha Santa Isabel, a união de mulheres portuguesas nos EUA mais prestigiada e numerosa (13503 membros em 1974) [2].

**Quadro 3.2. Sociedades de portugueses nos EUA**

1847, New Orleans, LA - Lusitanian-Portuguese Benevolent Association
1868, San Francisco, CA - Portuguese Protective and Benevolent Association of the City and County of San Francisco (Associação Portuguesa Protectora e Beneficente do Estado da Califórnia, ou A.P.P.B.)
1874, Erie, PA - Portuguese Society of the Most Blessed Trinity (Sociedade Portuguesa da Santíssima Trindade)
1876, San Leandro, CA - Portuguese Brotherhood of the State of California (Irmandade Portuguesa do Estado da Califórnia)
1877-1938, Hawaii - Sociedade Portuguesa de Santo António Beneficente do Hawaii (Portuguese Benevolent Society of St. Anthony of Hawaii)
1880, Hawaii - Brotherhood of the Holy Ghost and of the Holy Trinity
1880, San Leandro, CA - União Portuguesa do Estado da Califórnia (U.P.E.C., ou Portuguese Union of the State of California)
1882, New Bedford, MA - Monte Pio Luso-Americano
1887, San Jose, CA - Irmandade do Divino Espírito Santo (I.D.E.S., ou Brotherhood of the Divine Holy Ghost)
1895, Honolulu, HI - Kalihi Holy Ghost Society
1895, Santa Clara, CA - Sociedade do Espírito Santo (S.E.S.)
1898, Oakland, CA - Sociedade Portuguesa Raínha Santa Isabel (S.P.R.S.I.)
? , Hawaii - União Lusitano-Hawaiiana
? , União Portuguesa Continental (U.P.C.)
1901, Hayward, CA - União Portuguesa Protectora do Estado da Califórnia (U.P.P.E.C.)
1905, Honolulu, HI - A Pátria
1913, Oakland, CA - Associação Protectora União Madeirense do Estado da Califórnia (União Madeirense, A.P.U.M.E.C.)
1916, Honolulu, HI - Sociedade da Caridade Portuguesa (Portuguese Charity Society)
1917, Oakland, CA - Federação Fraternal Luso-Americana / United Life Insurance
1924, Fall River, MA - Associação Beneficente Aliança Portuguesa (Portuguese Alliance Benevolent Society, Inc.)
1925, Pawtucket, RI - União Portuguesa Beneficente Portuguese Beneficent Union)
1925, Boston, MA - União Portuguesa Continental dos Estados Unidos da América (Portuguese Continental Union of the USA)
1926, Fall River, MA - Portuguese American Civic League
1930, Oakland, CA - Irmandade de Santa Maria Madalena (Confraternity of St. Mary Magdalene)
1932, San Francisco, CA - Dom Nuno Club / Cabrillo Civic Club

**Quadro 3.2. Sociedades de portugueses nos EUA (continuação)**

1936, San Diego, CA - Portuguese-American League
1937, Oakland, CA - Irmandade de Santo Christo de Socorros Mortuários (I.S.C.S.M.)
?-1938, - Sociedade Lusitânia Beneficente
1939, Newark, NJ - Associação Fraternal Luso-Americana
1930s, Rochester, NY - Rochester Portuguese American Association
1940, San Diego, CA - Portuguese-American Social and Civic Club
1941, Hilo, HI - Chamarrita Club
1944, New Bedford, MA - Portuguese Educational Society
1945, New York, NY - Portuguese-American Progressive Association
1945, New York, NY - Portuguese-American Citizens Club
1959, San Francisco, CA - União Macaense Americana
1968, Fall River, MA - Portuguese Cultural Society of Greater Fall River
1969, New Bedford, MA - Fundação Beneficente Faialense (Beneficent Foundation of Faial)
1971, Honolulu, HI - Crianças de Portugal (Children of Portugal)
1972, Honolulu, HI - Passarinho de Portugal (Little Bird of Portugal)
1973, Los Angeles, CA - Centro Cultural Cabrilho
1974, Fall River, MA - Our Lady of Light Society
1975, San Jose, CA - Portuguese Organization for Social Services and Oportunities / Centro da Comunidade Portuguesa
1976, San Francisco, CA - Portuguese Americans for Political Action
1977, San Diego, CA - Aliança Açoreana
1977, San Diego, CA - Centro Histórico Português
? , Santa Clara, CA - Irmandade de Santo António
? , Fraternidade Portuguesa dos Estados Unidos
? , Real Associação Benemérita Autonómica Micaelense, Inc.
? , San Jose, CA - Portuguese Athletic Club

Em 1868 um grupo de imigrantes em São Francisco funda a Associação Portuguesa Protectora e Beneficente do Estado da Califórnia (A.P.P.B.), a primeira organização do género naquele estado, que mais tarde se transformaria numa organização menos étnica e mais larga e se chamaria Benevolent Society of California; em 1957 seria fundida com a União Portuguesa Continental (U.P.C.) para formar a United National Life Insurance Society [8]. Desta saíriam ainda duas divisões com carácter social, cultural e educativo, a Luso-American Fraternal Federation e a Luso-American Educational Foundation [2].

No estado do Massachusetts a primeira sociedade a ser criada (1882) foi o Monte Pio Luso-Americano, que exigia "bom carácter e capacidade de falar português" como condições de candidatura [8]. Em 1939, o uso do português era ainda obrigatório nas sociedades beneficentes da Califórnia [2].

Todas estas associações, em geral, vieram a ter um profundo impacto na vida das comunidades, na sua união e na sobrevivência dos seus valores culturais e da sua língua, sendo algumas delas, consoante o seu âmbito de acção e finalidades, responsáveis pela criação de vários dos jornais de língua portuguesa dos EUA, pela organização de encontros culturais e de festas populares tradicionais, e também, no caso de certos clubes sociais, de actividades recreativas e desportivas.

Fundadas numa sociedade profundamente competitiva e individualista, em que a segurança social era completamente inexistente, o seu intuito era prioritariamente o pagamento dos funerais, a ajuda às famílias dos membros falecidos e o apoio económico na doença. Hoje, muitas desapareceram, dando lugar por vezes a importantes instituições de seguros ou de crédito; algumas outras, as mais viradas para assuntos culturais ou celebrações de festividades religiosas, sobrevivem e mantêm o seu papel aglutinador e educativo.

## A religião

A Igreja, nos Açores como nos Estados Unidos, é para os açoreanos não apenas o lugar de culto, mas um importante centro de vida comunitária. A religião funciona, assim, simultaneamente como aglutinador cultural e físico. As igrejas são um ponto de encontro, um centro de actividades cívicas e culturais, e o local privilegiado em torno do qual se realizam os festivais étnicos, em regra de natureza religiosa, embora, tal como nos Açores, de âmbito bastante mais largo.

Só os desprevenidos ficarão admirados ao encontrar nos jardins das típicas casas da Nova Inglaterra imagens da Senhora de Fátima e dos pastorinhos. Os cultos do Divino Espírito Santo e do Senhor Santo Cristo, como nos Açores, ou do Santíssimo Sacramento, como na Madeira, são também temas centrais nas celebrações e festas religiosas das comunidades da Califórnia e da Nova Inglaterra.

Pouco depois de 1870 já se celebrava em San Leandro, Califórnia, o festival do Pentecostes, ou festa do Espírito Santo [2]. Em 1874 é inaugurada a primeira paróquia portuguesa em Fall River, Massachusetts; hoje foram já ali implantadas mais sete [2].

A religião católica esteve sempre fortemente arreigada na educação dos açoreanos, sendo fundamental à manutenção da comunidade como tal, no seio de uma sociedade ainda cheia de preconceitos raciais e religiosos. Mas, se o catolicismo constitui importante factor de isolamento, é no entanto, também, a ponte que por vezes une portugueses em casamento a outros grupos (italianos, irlandeses ou polacos). A religião católica é, assim, um dos poucos factores que, mantendo muito coeso o "isolado cultural", fornece um pretexto para o seu rompimento ocasional.

Esse rompimento é, porém, esporádico e selectivo e não muito significativo. O contraponto é-nos aliás fornecido pelo exemplo da comunidade de protestantes portugueses que se fixou em Jacksonville, no Illinois [20,21]. Convertidos por um missionário protestante escocês, que se havia radicado na ilha da Madeira, 350 madeirenses, dois anos mais tarde seguidos por mais 300, acabariam por se fixar no Illinois em 1849, devido a perseguições religiosas de que foram alvo na sua ilha. Apesar do seu número e origem comum, de terem partilhado fortes experiências emocionais e da sua organização fraternal, o protestantismo motivou a sua rápida aceitação pela população de Jacksonville, e a sua completa integração, com perda total de identidade como grupo étnico ao fim de poucas gerações [2]. Quando a religião não é um factor, a assimilação de outros imigrantes europeus na sociedade americana é imensamente acelerada, mesmo quando chegam em grandes grupos.

## A aculturação

É indubitável que o isolamento das principais comunidades portuguesas dos EUA tem vindo a diluir-se gradualmente. A aculturação e diluição dos "isolados" tem sido no entanto mais rápida na Califórnia que na Nova Inglaterra, onde a população portuguesa é maior em número absoluto e relativamente às outras populações de origem diferente, encontrando-se fortemente concentrada nos agregados urbanos. Pelo contrário, na Califórnia, onde o peso das tradições e a importância das culturas étnicas foram sempre consideravelmente menores, a população portuguesa tem vivido sobretudo no meio rural, e portanto mais dispersa e diluída.

"Servindo de modelo para o cidadão médio" (americano), os portugueses "podem tornar-se bons americanos sem perder a sua cultura", como diz Belmira Tavares [8]. Isto acontece, em parte, porque o padrão cultural do americano médio é bastante baixo e, portanto, não muito difícil de atingir. Mas também, porque o norte-americano não tem uma cultura específica, a cidadania americana é compatível com a manutenção do estatuto cultural prévio do imigrante europeu.

Aculturação não significa ali perda da identidade cultural, mas a sua integração numa nova sociedade e num novo modo de vida. Aculturação não significa pois miscigenação, embora enfraqueça significativamente as fronteiras do isolado sociocultural.

A elevação do nível educacional dos luso-americanos tem por certo contribuído gradualmente para a sua maior adaptação e integração na sociedade que o rodeia. Em 1930 havia apenas 25 nomes portugueses nas listas de graduação do ensino secundário de Fall River; em 1940 havia já 103, num total de 845; em 1970, um terço dos nomes dos graduados pelo liceu de Fall River são portugueses, assim como 45 dos 166 graduados pela Southeastern Massachusetts University [8].

A necessidade de melhor defender os interesses da comunidade e a ambição de poder competir com os outros grupos populacionais levaram a que gradualmente os portugueses se começassem a mexer nos terrenos da política americana. Tal implicava, porém, um aumento do eleitorado mais propício: os próprios portugueses. A sua participação política começou em 1920, quando apenas 7% estavam naturalizados; em 1930 os naturalizados eram ainda apenas 12% [8]. Em 1926 é fundada, em Fall River, a Liga Cívica (Portuguese American Civic League), com o propósito de "mostrar à comunidade os benefícios da participação política" e preparar os imigrantes para os exames de naturalização [8]. Durante os anos quarenta, a maioria dos portugueses da cidade naturalizar-se-ia.

A depressão económica dos anos vinte (1924 a 1930) seria, paradoxalmente, um factor importante no aumento dos níveis de educação da comunidade; fechando as portas ao emprego de adolescentes, encorajou muitos deles a prolongarem os seus estudos [8].

Também as guerras em que os Estados Unidos estiveram envolvidos (I e II Guerras Mundiais, Coreia e Vietname) contribuíram de algum modo para a aculturação, pelos sentimentos (independentes das etnias) que desencadearam, pelo sofrimento comum e as experiências que provocaram, pelos benefícios sociais concedidos aos veteranos e a glorificação das vítimas como *heróis nacionais* (por contraposição a *heróis das comunidades*). Soldados de origem portuguesa que se tornaram "heróis de todos os americanos", foram Peter Francisco, herói da guerra da independência [2], Walter Goulart, o primeiro soldado do exército americano a perecer na I Guerra Mundial [2], e Charles Braga Jr., a primeira vítima de Fall River na II Guerra Mundial [2].

Aos "veteranos" são em regra concedidas facilidades de empréstimo para construção de habitação própria, que os motivam a mudar de residência (e de bairro). Os contactos entre si e as experiências

vividas são também muitas vezes determinantes de mudanças mais radicais de modo de vida, em direcção à aculturação [8].

O "isolado cultural" corresponde quase sempre, ali, a limites geográficos e residenciais bem delimitados. As mudanças de residência, por acesso a regalias sociais específicas ou por melhoria das condições económicas, afastam o luso-americano do "isolado" e dos seus centros de convívio, e favorecem os casamentos fora dele.

## OS PORTUGUESES E OS NOMES DE FAMÍLIA NA AMÉRICA DO NORTE

### Os primeiros apelidos portugueses

No primeiro censo americano (1790) [2] encontram-se já vários nomes portugueses, a maioria dos quais obviamente judeus: Benjamin e Gershom Seixias (Seixas), Rachel e Joseph Pinto, Rebecca, Isaac M. e Isaac Gomez (Gomes), Mary Ferrara (Ferreira), Isaac e David Navarro, Joseph Silve e Francis Silver (Silva), e Isaac e John Montanye (Montanha) em Nova Iorque; Peter Facundus (Fagundes) e John Telles em Filadélfia; Elizabeth Rozario em Williamsburg (Virgínia); Aaron Lopus (Lopes), e Samuel e Sarah De Costa em Charleston (Carolina do Sul); e John Gonsolve (Gonçalves) em Providence (Rhode Island). Não são ainda encontrados nomes portugueses em New Bedford e Nantucket (Massachusetts), nem em Newport (Rhode Island).

As genealogias da judearia americana estão, aliás, repletas de apelidos portugueses [2]: Álvares, Azevedo, Cardozo, Carvalho, Castro, Costa, Crasto, Dias, Duarte, Fernandes, Gomes, Henriques, Jorge, Lima, Louzada, Lucena, Marques, Mendes, Mesquita, Miranda, Monsanto, Morais, Motta, Nunes, Pardo, Pacheco, Passos, Paz, Pessoa, Peixotto, Pimenta, Pimentel, Pinheiro, Pinto, Portugal, Pretto, Sarzedas, Seixas, Silva, Silveira, Solis, Souza, Touro e Valverde.

### A adulteração dos apelidos

A adulteração dos nomes de família portugueses nos EUA é certamente sinal de aculturação. Os portugueses protestantes de Jacksonville [20,21], por exemplo, rapidamente aborvidos na corrente anglo-saxónica principal, cedo mudaram os seus nomes com vista à mais fácil inserção no seu novo país [2]: John C. Cherry, Frank Meline, James P. DeMattoes, Art Concellos, John deSouza ou Frank Martin são alguns dos exemplos conhecidos.

Mas existem outras razões para a adopção de formas modificadas dos nomes de família, ou mesmo para apelidos completamente diferentes. Uma dessa razões, talvez das mais importantes no princípio do século (e antes), seria o analfabetismo dos próprios imigrantes, que por vezes não sabiam sequer escrever o seu próprio nome. Analfabetos ou não, as barreiras da língua começavam logo a impor-se na chegada à alfândega. Os funcionários da imigração não conseguindo entender ou soletrar os nomes portugueses, escreviam-nos muitas vezes consoante eles lhes soavam, ou como os nomes anglo-saxónicos que mais se lhes aproximavam.

Muitos são, ainda hoje, os luso-americanos que sabem referir essa razão para a mudança nos apelidos de seus pais e avós. Um desses casos é, por exemplo, o de Francis Millet Rogers, professor de línguas e literatura portuguesa em Harvard, e interveniente em reuniões e publicações sobre os Açores e a doença de Machado-Joseph [22-24]. O nome de seu pai, João da Rosa, seria escrito como John Rogers nos papéis de imigração e assim passou a ser conhecido [2].

Outro exemplo é o de Harold Peary, o conhecido actor californiano. Nascido como Harold José Pereira da Silva em San Leandro, em 1908, decidiu mais tarde mudar o seu nome para Harold Perry; contudo, um jornalista, ao escrever o seu nome como Peary (o nome do descobridor do Pólo Norte), acabou por ser responsável por nova mudança, que o actor adoptaria [2].

## Os padrões de mudança nos apelidos

São muitas vezes os próprios imigrantes ou os seus descendentes que acabam por mudar o nome, ao vê-lo repetidamente mal pronunciado ou mal escrito, para evitar os inconvenientes que daí advêm. Mas nem sempre as alterações são do conhecimento dos seus descendentes actuais, que por vezes ignoram o nome original dos antepassados.

No Quadro 3.3 é apresentada uma lista com algumas das mudanças encontradas, fruto de inquérito sistemático junto de famílias luso-americanas, algumas das quais com a doença de Machado-Joseph, e de inúmeros exemplos contidos na literatura sobre os portugueses dos EUA [1,2,8,9,11,14]. Em primeiro lugar é indicado o nome original, sempre que conhecido, segundo a sua escrita actual (isto é, não são distinguidas as diferentes formas de escrita usadas em épocas diversas). Na segunda coluna indicam-se todas as formas corrompidas desse nome que foi possível encontrar, e um código respeitante ao tipo de mudança ocorrida. A evolução ortográfica de certos nomes (Cardozo, Louzada, Mattos, Motta, Peixotto, Pretto, Vasconcellos) não foi, naturalmente, considerada como mudança de forma.

**Quadro 3.3. Apelidos portugueses modificados nos EUA**

| | |
|---|---|
| Álvares | Alvarez (7) |
| Ávila | Alvia (10) |
| Bastiana | Joseph (José) (2); Grant (Grande) (3) |
| Botelho | Butler (6) |
| Branco | White (4) |
| Bulhões | Bollon (5) |
| Cardoso | Cardoza (10) |
| Carvalho | Oakes (4) |
| Cerejo? | Cherry (4) |
| Curto? | Curt (6) |
| de Amarante | Demarante (8) |
| Freitas | Frates (5) |
| Gonçalves | Gonsalves (9); Gonsolve (10) |
| Graça | Grace (4) |
| Enes | Enos (10) |
| Ferreira | Ferriera (10); Smith (4) |
| Florêncio | Florence (4) |
| Jorge | George (4) |
| Joaquim | King (5) |
| Lima | Lema (5) |
| Lourenço | Lawrence (4) |
| Machado | Clark (1) |
| Marques | Mark (6) |
| Martinho | Morton (6) |
| Martins | Martin (6) |
| Matos | Woods (4); deMattoes (5) |
| Medeiros | Mederios (10) |
| Mendonça | Mendonza (7); Mendoza (10) |
| Moniz | Monise (5) |
| Moreno | Brown (4) |
| Oliveira | Oliver (6) |
| Pedro | Stone (4) |
| Pedrosa | Stone (4) |
| Pereira | Perry, Peary (6); Periera (10) |
| Pimentel | Pimental (5) |
| Pinheiro | Pine (4) |
| Reis | King, Kings (4); Rais (5) |
| Rocha | Rogers (6) |
| Rodrigues | Roderick (6); Rogers (6) |
| Rosa | Rogers (6); Rose (4) |
| Seixas | Seixias (10) |
| Silva | Silve, Silver (5); Sylvia, Silvia (10) |
| Silveira | Sylvia, Silviera, Silverra, Silvera (10) |
| Silvestre | Sylvester (4) |
| Simas | Seamas (5); Symes (10) |
| Soares | Rogers (1) |
| Tomás | Thomas (6) |
| Vasconcelos | Concellos (8) |
| Veloso | Veloza (10) |
| Vieira | Vierra (10) |
| Vitorino | Victoreen (5) |

Quadro 3.4.
**Padrões de corrupção de apelidos portugueses nos EUA**

| | |
|---|---|
| (1). | Substituição por outro apelido |
| (2). | Substituição por nome próprio |
| (3). | Substituição por uma alcunha |
| (4). | Tradução literal, ou aproximada |
| (5). | Transcrição fonética, exacta ou aproximada |
| (6). | Adopção de um nome anglo-saxónico de som semelhante |
| (7). | Mudança para uma forma "espanholada" do nome |
| (8). | Contracção e/ou amputação de parte do nome |
| (9). | Adaptação ortográfica |
| (10). | Outra mudança para forma mais fácil, mas inexistente |

Por vezes nota-se que houve uma preocupação com o significado do nome original, outras com a sua pronúncia. Outras vezes ainda a vontade de evitar erros na escrita do novo nome parece ter conduzido a uma adulteração sem preservação de significado ou de fonética. Pude assim verificar que há vários padrões de mudança possíveis (Quadro 3.4). Para um nome como Rogers, por exemplo, foram encontrados quatro apelidos originais diferentes. Por vezes deu-se a substituição de um nome por outro diferente, por razões que não nos são conhecidas nem aparentes (Machado/Clark); ou então a queda pura e simples do apelido original (Bastiana) levou à adopção de .um nome próprio como apelido (José/Joseph), ou mesmo de uma alcunha (Grande/ /Grant). Em alguns casos, em que o apelido tem um significado representativo, parece ter havido a preocupação de manter esse significado, pela sua tradução, literal ou aproximada, para nomes anglo-saxónicos (Branco/White, Carvalho/Oaks, Rocha/Stone, Ferreira/ /Smith). Quando uma tradução não era possível, recorreu-se por vezes à adopção de um nome anglo-saxónico mais próximo (Marques/ /Mark), ou foneticamente mais parecido (Rodrigues/Roderick). Essa mesma preocupação de preservação da fonética do nome original conduz por vezes à opção de escrevê-lo tal e qual como se pronuncia em inglês (Freitas/Frates).

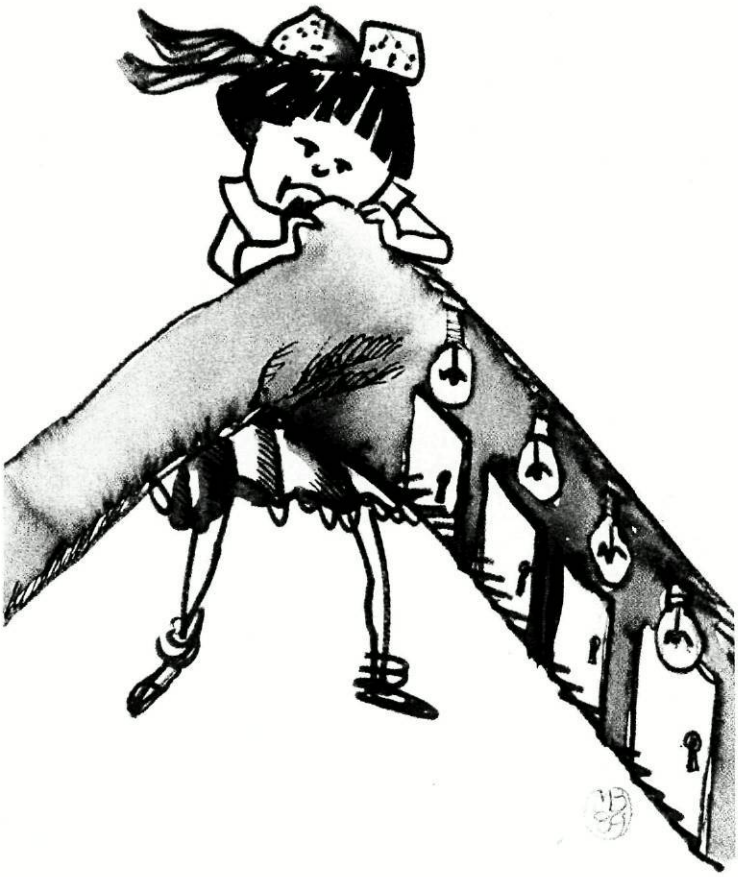
A dificuldade de escrita e, sobretudo, de pronúncia de certos nomes será também causa de evolução para formas inexistentes em português ou inglês, mas mais fáceis para americanos (Gonçalves/Gonsolve); essa é, muitas vezes, a substituição pela forma espanhola (Álvares/Alvarez) ou espanholada (Medeiros/Medieros), a que os americanos estarão mais acostumados, ou a amputação do nome primitivo (Vasconcellos/Concellos). Naturalmente, por vezes, certas mudanças são difíceis de codificar por se poderem situar numa via intermédia, ou simultaneamente em várias das vias de mudança indicadas. Para es-

tudos genealógicos, seja no inquérito familiar (para estudo e aconselhamento genético), seja na procura das origens de uma doença genética como a doença de Machado-Joseph, levantam-se muitas vezes dificuldades que o conhecimento dos padrões habituais de deturpação dos apelidos pode ajudar a vencer.

## BIBLIOGRAFIA


1. Guill JH: A History of the Azores Islands. Menlo Park, California: Author's ed., 1972.
2. Silveira Cardozo M: The Portuguese in America (590 B.C.-1974): A Chronology & Fact Book. Oceana Publ., Inc.. Dobbs Ferry, NY, 1976
3. Pereira da Costa J: As Ilhas e a Expansão Marítima. In: Boletim Vol XLI. Os Açores e o Atlântico (Séculos XIV-XVII). Angra do Heroísmo: Instituto Histórico da Ilha Terceira, 1984; 28-94.
4. Cortesão J: Teoria Geral dos Descobrimentos Portugueses. In: Cadernos da Seara Nova. Lisboa, 1940; 45.
5. Ávila de Azevedo R: A Dimensão Atlântica da Civilização Europeia do Séc. XV. In: Boletim Vol XLI. Os Açores e o Atlântico (Séculos XIV-XVII). Angra do Heroísmo: Instituto Histórico da Ilha Terceira, 1984; 95-107.
6. Silveira Pires JJ: Povoamento do Faial - Ensaio histórico. Separata do Boletim do Núcleo Cultural da Horta 1968; 5: 1-23.
7. Verlinden C: Le Peuplement Flamand aux Açores au XVème Siècle. In: Boletim Vol XLI. Os Açores e o Atlântico (Séculos XV-XVII). Angra do Heroísmo: Instituto Histórico da Ilha Terceira, 1984; 298-308.
8. Tavares BE: Portuguese Pioneers in the United States. Fall River, MA: R. E. Smith Printing Co., Inc., 1973
9. San-Payo U: Os Portugueses na Califórnia. Porto: Secretaria de Estado da Emigração, Centro de Estudos, 1985.
10. Immigration and Naturalization Services: 1977 Annual Report. Washington, D.C., 1977.
11. Williams J: The Whaler: A Slow Boat to America. In: And Yet They Come - Portuguese Immigration From the Azores to the United States. New York: Center for Migration Studies, 1982; 1-9.
12. Centro de Estudos Demográficos: População Residente por Distritos (Grupos Etários) e Concelhos - 1986 (Estimativa). Lisboa: Instituto Nacional de Estatística, 1987; 43-43.
13. U.S. Bureau of the Census: 1980 Census of the Population, Supplementary Report: Ancestry of the Population by State. Washington,D.C.: U.S. Department of Commerce, 1983.
14. Vaz AM: The Portuguese in California. Oakland, CA: I.D.E.S. Supreme Council, 1965.
15. IJDF: Newsletter of the International Joseph Diseases Foundation. Livermore, CA, 1978.

16. Morrison SE: The European Discovery of America: The Northern Voyages A.D.500-1600. New York: Oxford University Press, 1971.
17. Anderson GM, Higgs D: A Future to Inherit: Portuguese Communities in Canada. Toronto: McClelland and Stewart, 1976.
18. MacLeod PM, Hashimoto S, Eisen A, Suchowersky O: Machado-Joseph's disease: A report of 2 Portuguese-Canadian kindreds and a review of the literature (Personal Communication). Kingston, Ontario, 1984.
19. Pereira MGPS: A Posição Socioeconómica dos Imigrantes Portugueses e Seus Descendentes nos Estados de Massachusetts e Rhode Island (U.S.A.). Porto: Secretaria de Estado da Emigração, Centro de Estudos, 1985.
20. deShara W: Group from Madeira islands settled in Jacksonville, Illinois, 102 years ago. Standard-Times (New Bedford, MA), May 20, 1951.
21. Pap L: Portuguese Pioneers and Early Immigrants in North America. In: Actas. Coimbra: V Colóquio Internacional de Estudos Luso-Brasileiros, Vol I, 1965; 5-15.
22. Fowler HL, Magalhães J, Rogers FM: Azorean disease of the nervous system (Letter). N Engl J Med 1977; 297: 729.
23. Rogers FM: Atlantic Islanders of the Azores and Madeiras. North Quincy, Massachusetts: Cristopher Publishing House, 1979; 380-9 e 445-6.
24. Rosenberg RN, Fowler HL: Autosomal dominant motor system disease of the Portuguese: A review. Neurology 1981; 31: 1124-1126.



...

*Alice estava quase a alcançá-lo, mas quando dobrou a esquina não havia traços do Coelho. Deu consigo num átrio baixo e comprido, iluminado por uma fila de lâmpadas suspensas do tecto.*

*À volta do átrio havia uma série de portas, mas estavam todas fechadas à chave. ...*

*To the IJDF*

A tromba humana dirigia-se de Nova Inglaterra para os portos ou preparava-se para atravessar o continente. De todos os pontos do globo embarcavam turbas para a Terra Prometida do oiro. Dum dia para o outro, S. Francisco passou a ser uma das primeiras capitais do mundo.

As Ilhas Desconhecidas,
Raul Brandão (1926)

No small number of these whaling seamen belong to the Azores, where the outward bound Nantucket whalers frequently touch to augment their crews from the hardy peasants of those rocky shores.

Moby Dick,
Herman Melville (1950)

# 4.
# EPIDEMIOLOGIA GENÉTICA DA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH

## INTRODUÇÃO

### Origem e migrações do gene mutante

Não existem dúvidas de que a mutação que hoje afecta a maioria das famílias nos Estados Unidos e Canadá terá sido para lá levada por emigrantes açoreanos. Falta, contudo, descobrir onde se tenha originado essa mutação e quais as ligações que com ela poderão ter algumas das famílias não açoreanas.

Os Açores não eram habitados quando, em 1432, as ilhas começaram a ser descobertas. Dado o número de grandes famílias afectadas que não foram ainda relacionadas, muitas com seis a oito gerações conhecidas, e dada a actual difusão mundial da doença, é de admitir que a mutação existente nos Açores seja anterior à colonização; res-

ta determinar em qual dos países e regiões que forneceram colonos para as ilhas possa ter ocorrido a mutação.

Rogers [1] tentou estabelecer uma ligação entre a doença que afecta as famílias açoreanas e um tipo de atrofia olivopontocerebelosa encontrada numa família americana de origem holandesa, justificando-a com a existência de colonos holandeses nos Açores.

Healton et al. [2] especularam que a mutação que afectava a família negra norte-americana que eles descreveram tivesse a mesma origem das famílias açoreanas e consideravam possível que tivesse sido levada para África pela colonização portuguesa, ou que tivesse sido levada para os Açores por imigrantes africanos.

A minha opinião tem sido, porém, a de que a mutação comum às famílias de origem açoreana (portuguesas ou americanas), e possívelmente a várias outras, se tenha difundido a partir do continente português, e possivelmente do nordeste transmontano, e que aí possa ter tido origem nas comunidades locais de judeus sefarditas [3].

## Incidência e prevalência da doença de Machado-Joseph

A falta de estudos de incidência e prevalência da doença tem apenas conduzido a especulações e estimativas muito erradas. A sua frequência na população portuguesa, e a sua extensão a outras populações e outros países deverão ser bastante maiores do que inicialmente foi previsto. Mas foi já sugerido também que a doença poderia afectar um em cada 300 açoreanos nos EUA, uma frequência sem dúvida exagerada [4]. Dawson [5] apontou para que a frequência da doença em áreas como Fall River tivesse uma prevalência comparável à da esclerose múltipla. Rosenberg [6] considerou-a como a segunda mais frequente entre as ataxias dominantes, imediatamente a seguir às atrofias olivopontocerebelosas, o que não deverá afastar-se muito da realidade.

Tudo o que se tem dito sobre o assunto, assim como sobre as origens do gene (ou genes) mutante(s) é, no entanto, especulativo. O trabalho presente resulta assim da reunião do material recolhido por mim durante dez anos de contacto com a doença, e do material recolhido e cedido por muitos outros autores (devidamente citados sempre que seja o caso). Procurou-se assim obter um conhecimento mais exacto da extensão da doença de Machado-Joseph, nomeadamente da sua incidência e prevalência, e das origens possíveis das mutações presentes nas diversas famílias.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### As famílias norte-americanas

Criada em 1977 por alguns dos descendentes de Antone Joseph [4], a International Joseph Diseases Foundation (IJDF) tem vindo desde então a organizar sessões clínicas semestrais para acompanhamento de doentes e famílias afectadas e identificação de novas famílias. O carácter de raridade que essa afecção apresentava terá certamente contribuído para aumentar a coesão da família e os seus esforços para que fosse determinada a natureza e esclarecidas as causas da doença. Devido sobretudo ao trabalho da própria família, foi elaborada uma extensa árvore genealógica, iniciando-se com os avós de Antone Joseph e compreendendo mais de 600 pessoas, ao longo de nove gerações.

Desde então, para além da prestação de serviços sociais e de outras tarefas próprias de uma organização voluntária de ajuda aos doentes e famílias, a IJDF tem vindo a realizar sessões clínicas semestrais na Califórnia e nos estados da Nova Inglaterra. Mais recentemente, foram também efectuadas sessões de rastreio nos estados de Nova Iorque e Florida.

Ao longo de dois anos (1984 e 1985), participei nas sessões clínicas da Califórnia (Fresno, Concord e Livermore), Massachusetts (New Bedford, Fall River, Brockton e Taunton), Rhode Island (Pawtucket) e Florida (Miami). Este trabalho foi complementado pela revisão exaustiva e organização dos dados acumulados nos escritórios da IJDF (em Livermore, Califórnia), referente às sessões clínicas da Califórnia e Massachusetts entre 1975 e 1985. Obtive deste modo o material respeitante à maioria das famílias americanas que utilizo no presente estudo [7].

Cada sessão clínica da IJDF foi precedida por um grande esforço de divulgação, através de folhetos explicativos sobre a doença e dos meios de informação (sobretudo jornais, rádios e televisões locais de expressão portuguesa), e ainda junto dos médicos, autoridades políticas e religiosas, grupos locais e diversas sociedades das comunidades portuguesas da Nova Inglaterra e Califórnia. A atenção incidia em particular sobre as zonas onde os açoreanos se têm fixado predominantemente ou onde eram já conhecidas famílias afectadas.

Estas, e outras famílias que se presumiam afectadas ou que tivessem um problema neurológico similar, recebiam uma carta ou um telefonema da IJDF encorajando-os a estarem presentes e a informarem os seus familiares e outras pessoas presumivelmente afectadas ou em

risco. Sempre que possível, aqueles que se sabia já estarem em risco para a doença eram pessoalmente contactados e informados dos dias e locais em que as sessões de rastreio se realizariam. Para garantir uma maior participação, essas reunões (cuja frequência era gratuita) eram sempre organizadas ao fim-de-semana, e em três ou quatro localidades diferentes desse estado, geralmente aquelas onde o predomínio de famílias afectadas ou de população de origem açoreana era maior.

Depois de lerem e assinarem formulários de consentimento, e de preencherem questionários de informação pessoal e familiar, a cada doente ou familiar em risco era feito um exame neurológico e o aconselhamento genético. Por vezes, seguiam-se outros questionários, avaliações específicas e colheitas de sangue, para projectos de investigação apoiados pela IJDF. Vários neurologistas, geneticistas, aconselhadores genéticos e assistentes sociais de diversas proveniências estiveram presentes a estas clínicas, trocando experiências e pontos de vista. Os principais neurologistas foram Roger Rosenberg, David Dawson e Hilton Fowler; participaram também, em algumas das reuniões clínicas, Nazhiyath Vijayan, Pieter Kark, Lewis Sudarsky e Paula Coutinho, entre outros; o inquérito familiar e o aconselhamento genético foram feitos, além de mim próprio, por William Nyhan, Patrick MacLeod, Carolyn Bay, Kathi Marymee, e Judith Benkendorf.

Pôs-se sempre um cuidado especial na elaboração e actualização das árvores familiares e na sua comparação com outras, com vista a detectar antepassados, nomes de família e locais de origem comuns. Em cada família, vários membros (geralmente os mais idosos ou mais fiáveis) foram interrogados sobre a ascendência, etnicidade e origem dos antepassados afectados, assim como sobre os seus sintomas, idade de início, idade e causa de morte. Sempre que possível, foram feitos todos os esforços para se contactarem os familiares vivendo no país de origem ("old country"), e para se obterem certificados de nascimento e morte dos antepassados afectados mais remotos. As árvores genealógicas eram sistematicamente comparadas numa tentativa de ligar entre si grandes famílias.

Os restantes doentes e famílias americanas (de origem não portuguesa) foram por mim observados no Departamento de Neurologia e na Divisão de Genética Médica (Departamento de Medicina) do Johns Hopkins Hospital [8-10], entre 1982 e 1985, o que viria a acontecer após uma sensibilização local, através de diversas apresentações teóricas e clínicas sobre a doença.

Como resultado de todo este trabalho consegui reunir 87 árvores familiares (heredogramas ou "pedigrees") americanas, que foram

depois cuidadosamente comparadas com as árvores das famílias portuguesas e canadianas. A **grande família** ("kindred") é aqui definida como o conjunto de todos os sujeitos entre os quais foi possível encontrar qualquer parentesco (relação biológica), ou seja, que tinham entre si pelo menos um antepassado comum conhecido.

## As famílias portuguesas

A primeira viagem aos Açores para estudo desta doença ocorreu em 1976 [11]. Desde então, Paula Coutinho, pelo Instituto de Neurologia do Porto (INP), promoveu múltiplas visitas e trabalhos de campo nos Açores (a última das quais em 1982), sobretudo nas ilhas das Flores e São Miguel, dados que pôs à minha disposição para o estudo genético da doença.

A maior atenção para a doença e o seu melhor conhecimento viriam a permitir a descoberta de uma série de grandes famílias portuguesas, não açoreanas. Estas foram observadas por Paula Coutinho e por mim, no Serviço de Neurologia e na Consulta de Genética Médica (Serviço de Medicina 2), do Hospital Geral de Santo António, e ainda em viagens de campo (promovidas por Paula Coutinho) em que participei [12,13]. Sem o apoio local de uma estrutura como a IJDF, os métodos seguidos para as viagens aos Açores e ao nordeste transmontano, e para a identificação de novos doentes e famílias, foram semelhantes, mas mais modestos, aos utilizados para as sessões de rastreio nos EUA. Ênfase particular foi dado ao contacto com médicos, padres, professores, pessoas idosas e autoridades administrativas locais, já que os meios de informação têm certamente aqui um impacto menor. As famílias foram em regra visitadas nos seus domicílios, ou por vezes no domicílio de um dos seus membros que para o efeito organizava uma pequena reunião familiar.

Foram assim obtidos 34 genealogias, correspondendo a 26 grandes famílias açoreanas e oito continentais.

## As famílias canadianas

Desde 1980, pelo menos, são conhecidas duas grandes famílias canadianas de origem Açorena (Flores e São Miguel) [14,15]. Dados adicionais sobre essas e sobre outras duas famílias foram-me fornecidos para este estudo por Patrick MacLeod [16]. As respectivas árvores familiares foram também estudadas e comparadas com as das famílias americanas e açoreanas. São ainda conhecidos no Canadá numerosos outros doentes, em regra imigrantes mais recentes, pertencentes a muitas das famílias já identificadas nos Açores.

## As famílias indianas

Em Janeiro de 1984, Rosenberg visitou a Índia e, em colaboração com vários médicos locais (Wadia, Maheshwari, Bharucha, Singhal e Jagannathan), examinou e descreveu sete famílias possivelmente afectadas com a doença de Machado-Joseph naquele país (dados não publicados cedidos para este trabalho [17]). Duas das famílias que Rosenberg descreve no seu relatório ao NIH (EUA), além de uma outra, seriam mais tarde publicadas [18,19].

## As famílias japonesas

Em 1983 foi identificada a primeira família japonesa com a doença de Machado-Joseph [20], a que antes fora atribuído o diagnóstico genérico de "ataxia de Marie" [21] e depois de atrofia espinopôntica [22]. Esta família era originária da prefeitura de Oita, no norte da ilha de Kyushu. Dados adicionais (não publicados) foram-me fornecidos por Tetsuo Sakai [23].

Em 1986, Yuasa [24] descreveu uma segunda família japonesa que, juntamente com uma outra, foi observada por Paula Coutinho e por mim, em 1987, no Brain Research Institute da Universidade de Niigata (ilha de Honshu) [25]. Pudémos ainda observar em Tóquio, na Segawa Neurological Clinic for Children, uma outra família japonesa afectada, descrita por Yoshiko Nomura e Masaya Segawa [26], também originária de uma localidade próxima de Niigata. Durante essa viagem tive ainda conhecimento de pai e filho muito possivelmente afectados com a doença de Machado-Joseph, numa família de Kumamoto, ilha de Kyushu, observados por Makoto Uchino [27]; as suas descrições clínicas correspondiam aos tipos 3 e 2, respectivamente.

São ainda conhecidas pelo menos quatro publicações recentes, em japonês, possivelmente relacionando-se com quatro novas famílias naquele país [28-31]. Não foi para já possível recolher elementos mais precisos sobre elas, ignorando pois o número exacto de doentes, bem como os locais de residência e de origem.

## O método dos "FANAs" e a elaboração de árvores de "apelidos de afectados"

Com vista ao manuseamento de uma grande colecção de árvores familiares (de uma doença hereditária como a doença de Machado-Joseph ou a neuropatia amilóide hereditária) e sua informatização, desenvolvi uma classificação por nomes familiares compostos para cada grande família ("**FANAs**") e um sistema de "árvores de apelidos

de afectados". A classificação, substituindo a habitual (apenas um apelido), inclui todos os apelidos dos indivíduos afectados a partir do primeiro antepassado conhecido como doente, permitindo uma identificação mais rápida da linha de descendência da doença em cada família, sobretudo nas maiores e mais complexas. O sistema das "**árvores de apelidos de afectados**" (Figura 4.1) consiste na hierarquização de todos os apelidos de todas as pessoas afectadas numa dada família, desde o "**primeiro portador conhecido**", isto é, o antepassado mais remoto que se sabe ter sido afectado. Os apelidos dos doentes são escritos todos em maiúsculas, para se distinguirem dos apelidos dos familiares (ainda) em risco.

Muitas vezes não há a certeza de que um antepassado tenha sido afectado. Mas, ou porque ele tivesse morrido ainda jovem (possivelmente até com sinais suspeitos da doença), ou porque proviesse de uma região onde a doença era particularmente prevalente, é útil classificar esse antepassado como "**primeiro portador suspeito**" (ao apelido de um "suspeito" é acrescentada uma interrogação). Se num casal de antepassados da primeira geração conhecida nenhum dos dois é mais suspeito que o outro de ser o transmissor da doença, os apelidos de ambos são registados como "suspeitos", para comparação posterior com os apelidos de outras grandes famílias. Se são conhecidos outros apelidos (além do último) do "primeiro portador conhecido" ou "suspeito" (isto é, os apelidos dos seus pais ou avós) estes são também registados (mas não em maiúsculas).

O "**apelido de afectado**" não é necessariamente o último apelido do doente, mas o do seu progenitor afectado (se o doente é mulher será, habitualmente, o apelido de solteira). O nome de casada de uma mulher afectada torna-se, porém, um "apelido de afectado" se ela tem filhos afectados ou ainda em risco para a doença.

Na prática (Figura 4.1), o "tronco" de uma "árvore de apelidos de afectados" é o apelido do "primeiro portador conhecido" (ou "suspeito"); sempre que uma mulher (com o apelido do marido), tenha filhos afectados ou que tenham transmitido a doença, será aberto um novo ramo. Para encontrar ligações possíveis entre as famílias interessa ainda determinar as relações temporais entre os sujeitos, para o que será acrescentado o ano de nascimento de cada novo portador de um "apelido de afectado".

A comparação dos "primeiros portadores conhecidos" ou "suspeitos" (os troncos das "árvores de apelidos de afectados"), pode por si só conduzir à unificação de algumas das grandes famílias. O tratamento informático para pesquisa de cada um dos apelidos, por um lado, ou para o enxerto de uma dada sequência de nomes nas árvores

conhecidas, permitirá porventura concretizar um maior número de ligações dentro de um grande registo de doentes.

A consideração dos apelidos das pessoas "em risco" ("**apelidos de risco**") será útil para a planificação do seguimento de familiares em risco e do aconselhamento genético em famílias muito numerosas e dispersas, e para o estabelecimento de ligações com novas famílias, assistidos por computador.

## As ligações estabelecidas

Este sistema de classificação foi por mim aplicado às grandes famílias americanas e portuguesas, permitindo estabelecer algumas ligações entre elas. Cada grande família foi apenas contada uma vez (como portuguesa), sempre que tinha ramificações provadas nos EUA. Para os estudos de prevalência, cada pessoa de uma família afectada foi contada apenas uma vez, mas na região em que de facto vivia. Assim, através deste trabalho e da coordenação de vários outros esforços, 19 das 87 grandes famílias americanas puderam ser fundidas com outras (americanas, portuguesas ou canadianas). Permanecem ainda 68 grandes famílias americanas separadas.

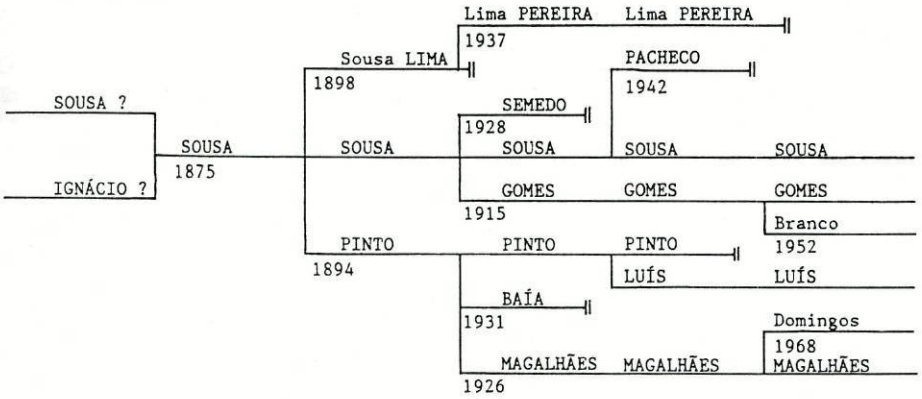



Figura 4.1. Exemplo de uma *árvore de apelidos de afectados*, com seis gerações (nomes fictícios). As datas indicam o ano de nascimento do primeiro portador de um novo *apelido de afectado*. Não era claro, nesta família, se a linha de descendência da doença provinha dos "Sousas" ou dos "Ignácios". Alguns daqueles apelidos esgotaram-se por os seus portadores não terem tido descendentes com esse nome. Os *apelidos de risco* (em minúsculas) indicam sujeitos em risco, com possibilidades portanto de passar o seu nome de família a *apelido de afectado*.

## Número de casos e população utilizados para o cálculo da frequência da doença em Portugal e nos EUA

O número de doentes vivendo em Portugal e nos EUA foi contado a partir dos inquéritos e árvores familiares e utilizado para cálculos de prevalência e incidência. A **prevalência** da doença é a sua frequência numa população bem definida (por exemplo, os habitantes das Flores ou os Luso-Americanos da Califórnia), num momento particular no tempo (a data especificada do estudo); este é o parâmetro que mais nos interessa nas doenças genéticas de início tardio. A **incidência**, por outro lado, refere-se ao número de novos casos numa população e num período especificado (em regra um ano); nas doenças com penetração dependente da idade os seus valores vão depender dos heterozigotos não manifestados e, portanto, do número de sujeitos em risco.

Uma vez que esta é uma doença autossómica dominante, afectando particularmente uma população bem determinada, sendo a prevalência significativa apenas em certas regiões, só faz sentido determinar esses valores nessa população e nessas regiões. Penso que as estimativas da **prevalência** da doença têm relativamente pouco interesse no continente português ou na globalidade da população dos EUA; esses cálculos (com os dados actuais) não têm qualquer interesse na maioria dos estados norte-americanos, assim como nos outros países, dada a raridade da doença (ou o seu incompleto conhecimento) nessas zonas.

Estimativas globais foram pois feitas para os portugueses dos Estados Unidos e dos Açores. A quase totalidade dos portugueses dos EUA distribuem-se pelos estados da Nova Inglaterra e Califórnia. Na Nova Inglaterra, porém, a quase totalidade dos casos conhecidos encontram-se numa região que abrange o sul do Massachusetts e o pequeno estado contíguo de Rhode Island; dada a repartição de várias das grandes famílias pelos dois estados e a mobilidade dessa população, o cálculo separado das taxas de prevalência nesses estados seria artificial, razão pela qual achei por bem considerá-los em conjunto. São, portanto, os cálculos para a Califórnia e Massachusetts/Rhode Island, e para os Açores, e aqui em particular para as ilhas das Flores e São Miguel, que podem ser feitos de forma mais precisa e que adquirem maior importância. Foram ainda calculados os valores para a população portuguesa continental e para a população global dos EUA, apesar do seu reduzido interesse.

Os dados relativos à população de ascendência portuguesa nos EUA, e sua distribuição por estados, foram obtidos do último censo da população americana, realizado em 1980 (US Department of Commerce, Bureau of the Census, 1983) [32]. Este faz a distinção entre

as pessoas que declararam uma única ascendência étnica e ascendência múltipla. Em termos práticos, dado o carácter autossómico dominante da afecção, interessa-nos conhecer a totalidade dos americanos com ascendência portuguesa (1024351, em 1980). Aquele valor foi adicionado ao número de estrangeiros de nacionalidade portuguesa conhecidos oficialmente pela mesma entidade na mesma data (209968) [33], e aos valores obtidos do Instituto Nacional de Estatística para a emigração de portugueses para os EUA entre 1980 e 1985 (18906) [34]. O total de portugueses nos EUA (luso-americanos e imigrantes, nacionalizados ou não), utilizado nos cálculos, foi portanto de 1253225. Para o número de portugueses nos estados da Califórnia e Massachusetts/Rhode Island, foram utilizadas as mesmas fontes [32,33]; na ausência de estatísticas oficiais para a distribuição de emigrantes por estados entre 1980-85, foram estimados os seus valores a partir dos totais (para os EUA) conhecidos para esse período, com base na proporção que cada estado recebeu no quinquénio anterior. Ciente de que a proporção de emigrantes para a Califórnia e Massachusetts/Rhode Island se pode ter modificado substancialmente, preferi apesar disso utilizar os totais assim estimados (468049 portugueses em Massachusetts/Rhode Island e 395832 na Califórnia) a utilizar os valores de 1980, os últimos disponíveis.

Deve ficar bem claro, porém, que qualquer dos números referentes a portugueses nos EUA ficará muito aquém da realidade: o número de americanos com descendência portuguesa baseia-se, naturalmente, nas declarações daqueles que ainda conservam esse conhecimento. O número habitualmente invocado pela comunidade luso-americana é muito mais elevado: desde um milhão e meio até três milhões [35]; o número de emigrantes portugueses para os EUA representa apenas aqueles que pediram passaporte de emigrante com esse destino; não são naturalmente incluídos nestes números os emigrantes ilegais, que são talvez pelo menos outros tantos. Os números conhecidos das autoridades da imigração dos EUA referem-se não só a todos aqueles que chegaram em situação regular, mas também aos que a regularizaram até essa data; sendo mais elevados que os conhecidos do INE são porém ainda muito inferiores à realidade. Não é possível conhecer, com precisão mínima, a população dos EUA com ascendência açoreana já que apenas 12689 habitantes o declararam [32] (sabe-se que cerca de metade dos luso-americanos, pelo menos, têm origem açoreana, mas a maioria não o terá especificado no censo americano de 1980, tendo-se considerado apenas "portugueses").

Os dados utilizados para a população total de Portugal (10 milhões, 230 mil habitantes) [36], foram os das estimativas para 1986, os últimos disponíveis e a data da mais recente informação em famílias continentais; para a Região Autónoma dos Açores (246300 habitantes), São Miguel (133500) e Flores (4400), utilizei os valo-

res de 1982 [37], data do último levantamento local da doença. Uns e outros foram obtidos do Instituto Nacional de Estatística.

### Cálculos efectuados e métodos utilizados

Em termos de epidemiologia genética, as frequências de genes dominantes deletérios correspondem, dada a sua raridade (raros casos de homozigotia), à frequência dos heterozigotos. Contudo, dado o início tardio da doença e a falta de um teste de detecção pré-mórbida, o número de heterozigotos para a doença de Machado-Joseph (e portanto a **frequência do gene**) não pode ser determinado directamente.

Um cálculo simples (Figura 4.2) pode, todavia, ser executado: uma vez que a duração habitual da doença (15 a 20 anos) é cerca de um terço da idade média à morte dos afectados, cada heterozigoto (em média) manifesta a doença apenas durante um terço da sua vida; ou seja, em cada momento particular, cerca de dois terços dos portadores do gene mutante (Jj, que são *a priori* metade da população em risco) não mostrarão sinais da doença.

Assim, conhecida a **prevalência** da doença (número de heterozigotos manifestados numa dada população e num determinado momento), a frequência de todos os heterozigotos (sintomáticos ou assintomáticos) - **frequência do gene** - será igual a três vezes aquele valor (em cada três portadores do gene, num dado momento, dois não manifestam sintomas da doença). Uma estimativa da **incidência** pode ser obtida dividindo a prevalência pela duração da doença.

A **frequência dos indivíduos em risco**, isto é, de todos os filhos de (pelo menos) um progenitor afectado é da maior importância para o aconselhamento genético, a saúde pública e o planeamento de serviços de saúde nas zonas de maior prevalência. Usando o mesmo tipo de dedução (Figura 4.2), esta frequência será cinco vezes a prevalência da doença, já que não é possível distinguir, entre os sujeitos em risco *a posteriori* (5/6), os que são heterozigotos (Jj) e os que são homozigotos de "tipo selvagem" (jj): apenas os heterozigotos manifestados (cerca de 1/6 da população em risco *a priori*, e cerca de 1/3 da população real de heterozigotos) podem ser distinguidos dos outros.

Os valores para a frequência de heterozigotos e de sujeitos em risco para a doença, calculados indirectamente a partir da prevalência, não podem deixar de ser, contudo, estimativas mais ou menos grosseiras.

Tendo em vista o larguíssimo espectro de idades de início da doença (um a 73, em geral, e seis a 73, em Portugal) os cálculos não são substancialmente modificados se se usar uma correcção para a idade (8760,2 dos 10230,0 milhares de habitantes de Portugal têm entre 7 e 74 anos de idade, e 9609,3 têm entre 1 e 74 anos).

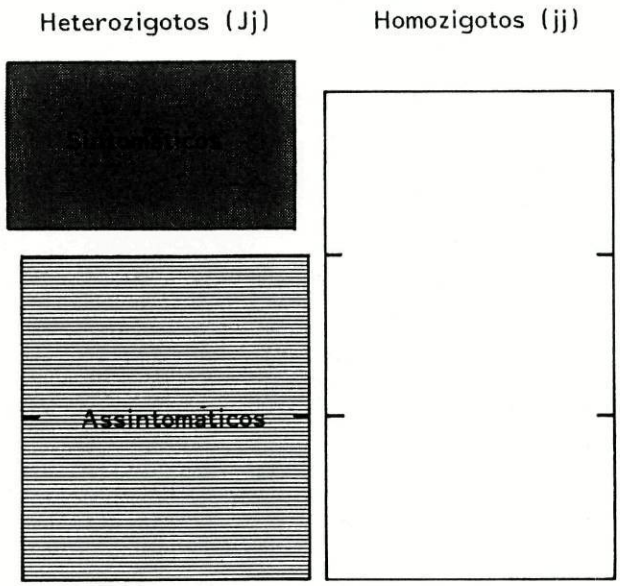



Figura 4.2. **Cálculo das frequências de heterozigotos (frequência do gene) e de sujeitos em risco, a partir das taxas de prevalência:** Metade da população em risco é, *a priori*, constituída por heterozigotos (Jj) e metade por homozigotos de *tipo selvagem* (jj) - dado o risco *a priori* de 50% para cada filho de um doente. Porém, apenas 1/3 dos heterozigotos manifestam, num dado momento, sintomas da doença - 2/3 da sua vida são, em média, passados como portadores assintomáticos. O número total de heterozigotos (sintomáticos e assintomáticos) será portanto igual a cerca de três vezes o número de doentes que encontrarmos nesse momento (prevalência).

Dentro da população em risco não se distinguem os heterozigotos assintomáticos (que a partir da figura sabemos serem 2/6=1/3 da população em risco), dos homozigotos jj (1/2), pelo que o número total dos sujeitos (ainda) em risco num dado momento (1/3+ +1/2=5/6) é igual a cinco vezes o número de doentes (1/6 da população em risco a *priori*).

## RESULTADOS

### DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA E ORIGEM DAS FAMÍLIAS

#### Nos Açores e no continente português

Nas diversas viagens efectuadas aos Açores foram identificadas até agora 26 grandes famílias (Quadro 4.1). Estas incluem 233 pessoas afectadas, das quais 170 já falecidas e 63 vivendo ainda. Dessas grandes famílias 14 foram detectadas na ilha das Flores, 10 em São Miguel, uma na Graciosa e uma na Terceira (Quadro 4.1). Nenhuma família afectada é conhecida presentemente em qualquer das outras cinco ilhas.

Oito grandes famílias foram por nós identificadas desde 1978 na parte continental de Portugal. As residências dos *proposita* (e outros membros) dessas famílias eram em Poiares (Freixo-de-Espada-à-Cinta), Unhais-da-Serra (Covilhã), Bragança, Sesimbra, Trancoso, Rio Tinto, Vila Pouca de Aguiar e Valença do Minho.

Quadro 4.1. **Distribuição das famílias com DMJ em Portugal**

| | | Famílias | Doentes total | vivos |
|---|---|---|---|---|
| **Açores** | Flores | 14 | 121 | (35) |
| | São Miguel | 10 | 101 | (22) |
| | Graciosa | 1 | 6 | (4) |
| | Terceira | 1 | 5 | (2) |
| **Portugal (continente)** | Trás-os-Montes | 3 | 28 | (16) |
| | Beiras | 2 | 10 | (4) |
| | Minho | 1 | 8 | (4) |
| | Estremadura | 1 | 5 | (1) |
| | Douro | 1 | 3 | (1) |
| **Total** | | 34 | 287 | (89) |

(Instituto de Neurologia do Porto, 1988)

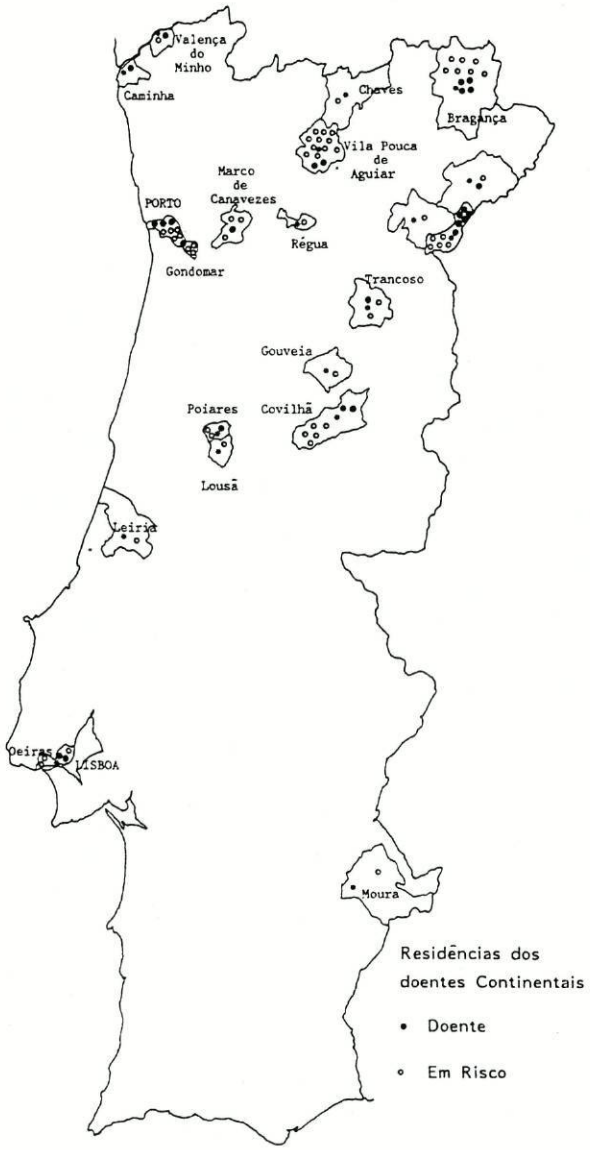



Figura 4.3 (A). **Concelhos de residência** dos doentes e sujeitos em risco por nós identificados.

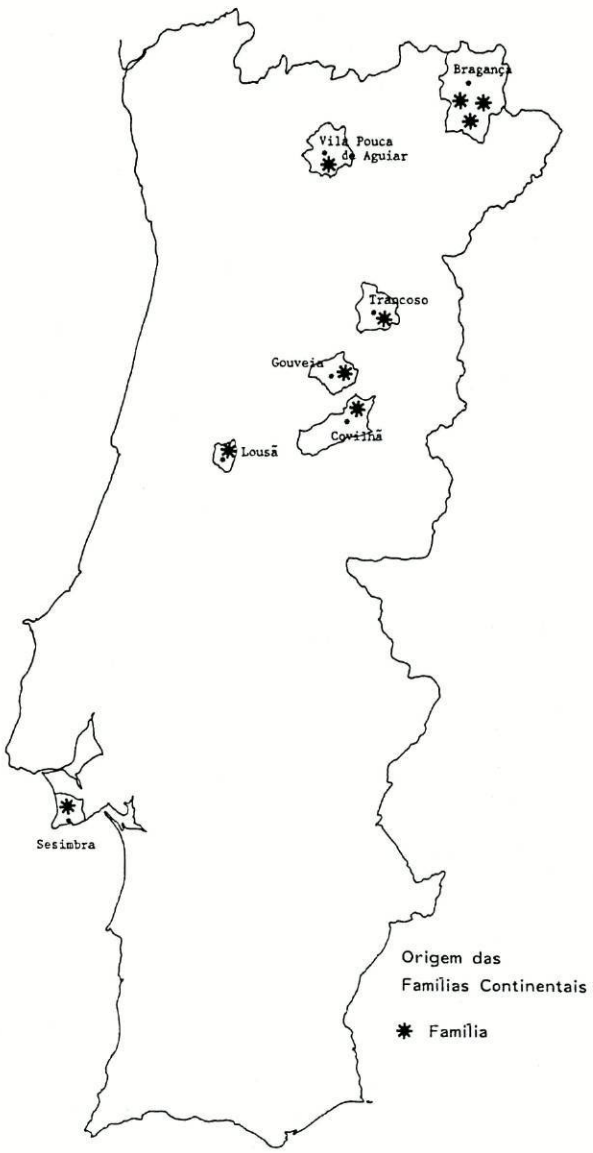



Figura 4.3 (B). **Concelhos de origem** dos doentes e sujeitos em risco por nós identificados.

Quadro 4.2. **Distribuição por regiões e estados de residência dos doentes nos EUA**

| | | |
|---|---|---|
| Nova Inglaterra | Centro nordeste | Montanhas |
| Maine | Ohio | Wyoming |
| New Hampshire | Michigan | Colorado |
| Vermont | Wisconsin | New Mexico |
| Massachusetts | | Arizona |
| Rhode Island | Centro noroeste | Nevada |
| Connecticut | Minnesota | |
| | | Pacífico |
| Atlântico central | Centro sudoeste | Washington |
| New York | Louisiana | Oregon |
| | Texas | California |
| Atlântico sul | | Alaska |
| Maryland | | Hawaii |
| Washington, D.C. | | |
| North Carolina | | |
| South Carolina | | |
| Florida | | (IJDF, 1985) |

87 grandes famílias (68 independentes), 526 doentes.

A maior destas famílias e a primeira a ser descoberta [12] estende-se desde Freixo-de-Espada-à-Cinta até Bragança e, ao longo do Douro, até ao Porto; familiares afectados desta família vivem também em Lisboa, e no Brasil, Angola, França e Alemanha; outras famílias estendem-se também por regiões diversas. Os locais onde são conhecidos doentes no continente são indicados na Figura 4.3; aí se mostram também os locais de origem das famílias continentais portuguesas e de uma do Massachusetts: Bragança (três), Vila Pouca de Aguiar, Trancoso, Unhais-da-Serra, Lousã, Sesimbra e Gouveia (uma cada).

Não foi encontrada, até agora, qualquer ligação das famílias continentais com as famílias açoreanas (ou com quaisquer outras). Não são aqui conhecidos familiares doentes ou em risco pertencentes à família do Massachusetts originária de Gouveia.

**Nos Estados Unidos da América**

Entre 1972 e 1985, um total de 87 grandes famílias com a doença de Machado-Joseph foi encontrado nos EUA, sobretudo através das clí-

Quadro 4.3. **Origem geográfica das 68 famílias americanas**

| **De origem portuguesa:** | | | **Sem origem portuguesa:** | |
|---|---|---|---|---|
| Açores (57): | Flores | - 19 | EUA (3 Fam. negras): | |
| | S. Miguel | - 18 | Carolina Norte | - 2 |
| | Terceira | - 4 | Georgia | - 1 |
| | Pico | - 2 | Itália | - 2 |
| | S. Jorge | - 2 | I. Canárias | - 1 |
| | Faial | - 1 | França | - 1 |
| | ilha desc. | - 11 | Rússia | - 1 |
| Beira Alta | | - 1 | China | - 1 |
| Brasil | | - 1 | | |
| | Total: | 59 | Total: | 9 |

nicas da IJDF. Destas, 19 puderam ser ligadas com outras famílias americanas e açoreanas (em algumas outras existem ligações prováveis mas ainda não comprovadas). Um total de 526 doentes (245 vivos) foi contado nessas famílias.

No Quadro 4.2 são indicadas as regiões geográficas em que se dividem os EUA, e os respectivos Estados de cada uma em que são conhecidos doentes com DMJ.

É sobretudo na parte sul do Massachusetts e em Rhode Island, e no norte da Califórnia que foi encontrado o maior número de doentes. As famílias americanas afectadas distribuem-se, porém, por 27 estados e ainda o Distrito de Columbia (Washington, D.C.).

Em 57 das 68 grandes famílias americanas ainda não ligadas a outras, foi possível determinar a sua origem açoreana (Quadro 4.3). A maioria era originária da ilha das Flores, berço das famílias Joseph [38] e Thomas [39], ou de São Miguel, berço das famílias Machado [40] e Pereira [41]. De 19 famílas originárias da ilha das Flores, 14 fixaram-se na Costa Oeste, enquanto que 16 das 18 que provêm de São Miguel se fixaram na Costa Este.

Em 11 dessas famílias sabia-se apenas que provinham dos Açores, desconhecendo-se porém a ilha de origem. Quatro das famílias afirmaram terem os seus antepassados vindo da ilha Terceira, duas do Pico, duas de São Jorge, e outra ainda do Faial.

Quadro 4.4. **As famílias de origem açoreana**

| Origem | AÇORES | NOVA INGLAT. | CALIFÓRNIA | CANADÁ |
|---|---|---|---|---|
| Flores | 14 | 9 (5) | 18 (14) | 2 (0) |
| São Miguel | 10 | 20 (16) | 6 (2) | 2 (0) |
| Terceira | 1 | - | 4 (4) | - |
| Graciosa | 1 | - | - | - |
| São Jorge | - | - | 2 (2) | - |
| Pico | - | - | 1 (1) | - |
| Faial | - | - | 1 (1) | - |
| ? ilha | - | 6 (5) | 7 (7) | - |
| Total: | 26 | 35 (26) | 39 (31) | 4 (0) |

(O número de grandes famílias que permanecem independentes é mostrado entre parêntesis).

Das 26 grandes famílias da Nova Inglaterra que têm ascendência açoreana (Quadro 4.4), e que não puderam ser fundidas com outras famílias americanas ou portuguesas, 16 declararam-se oriundas de São Miguel e cinco das Flores; as outras cinco famílias desconhecem a sua ilha de origem. Das 31 grandes famílias primariamente californianas e com origem açoreana, pelo menos 14 vieram das Flores; apenas duas são oriundas de São Miguel (uma delas via Hawaii), enquanto que quatro declararam-se originárias da Terceira, duas de São Jorge, uma do Faial, uma do Pico, e sete ignoram por completo a ilha de naturalidade dos seus antepassados.

Uma das grandes famílias americanas que observei era originária de Gouveia (Quadro 4.3). Em nove das restantes famílias não foi possível encontrar qualquer ascendência portuguesa. Uma família, de antepassados oriundos das Canárias, havia emigrado da Costa Rica; numa outra família os antepassados afectados eram originários da Rússia [7]. Duas outras, por mim observadas no Johns Hopkins Hospital, eram de ascendência italiana [8,42], uma das quais emigrada da Sicília. Observei ainda, na Florida, uma família da Louisiana de ascendência francesa. Recentemente, uma família chinesa foi observada na Califórnia.

São três as famílias negras norte-americanas conhecidas presentemente com a doença de Machado-Joseph (Quadro 4.3). Uma família negra de Nova Iorque, originária da Carolina do Norte, foi descrita em 1979 [43], e foi durante muito tempo a única família de ascendên-

cia não-portuguesa a ser conhecida. Uma outra família negra da Carolina do Norte foi primeiro observada no Jonhs Hopkins Hospital em 1958, e mais tarde na Duke University, tendo sido descrita em 1971 como tendo uma atrofia espinopôntica [44]; quatorze anos mais tarde, pude chegar à conclusão de que a sua afecção era uma doença de Machado-Joseph [10]. Observei ainda uma terceira família negra, oriunda da Georgia, numa sessão clínica da IJDF em Miami, Florida. Não existiam ligações conhecidas entre as duas famílias negras que observei nos EUA, ou entre elas e a família de Healton et al. [43] (cuja genealogia original me foi cedida por Brust [45]).

Finalmente, observei em Miami pessoas em risco para a doença de Machado-Joseph, provenientes de uma família brasileira (do Rio de Janeiro), com ascendência portuguesa conhecida (Quadro 4.3).

### No Canadá

No Quadro 4.5 é apresentada a distribuição mundial de grandes famílias e doentes. Quatro famílias afectadas, todas de ascendência açoreana, vivem no Canadá. São conhecidos pelo menos nove doentes nessas famílias. Uma das famílias, reside em Ontário, e é aparentada à família Machado de São Miguel e do Massachusetts. Outra, também do Ontário, é aparentada à família Freitas, que tem também ramos nas Flores, Massachusetts e Califórnia. Uma terceira família do Ontário é natural de São Miguel, e aparentada a uma família local. Uma outra família, da British Columbia, é oriunda das Flores e pôde também ser ligada a uma família local.

Em conclusão, são quatro as famílias conhecidas actualmente no Canadá; em todas pude encontrar a ligação a grandes famílias já conhecidas nos Açores. Conhece-se ainda a existência de numerosos outros doentes de famílias açoreanas que vivem imigrados no Canadá.

### No Japão

No Japão, após as primeiras descrições da doença [20,24], tem-se vindo a assistir nos últimos anos a uma verdadeira explosão na detecção de novas famílias e doentes. O número de grandes famílias conhecidas é talvez já superior a doze, embora em algumas o diagnóstico seja duvidoso. Foi impossível contabilizar os doentes detectados, dada a falta de pormenorização de alguns dos artigos e o facto de a maioria estar publicados em japonês (resumos apenas em inglês). O total é certamente próximo de 50 doentes, podendo ser cerca de 30 os que actualmente aí vivem.

Quadro 4.5. A doença de Machado-Joseph no mundo

| | Famílias | Doentes total | Doentes vivos | Fonte |
|---|---|---|---|---|
| Estados Unidos | 87 | 526 | (245) | (IJDF, 1985) |
| Açores | 26 | 232 | (62) | (INP, 1988) |
| Japão | 11 | ≈60 | (≈30) | ([20,24,26-31]) |
| Portugal (cont.) | 8 | 58 | (27) | (INP, 1988) |
| Índia | 8 | >35 | (>17) | ([17,18,46]) |
| Canadá | 4 | 9 | (9) | ([16]) |
| França | 1 | 5 | (2) | ([47]) |
| Brasil | 1 | 9 | (7) | (IJDF, 1985) |
| Itália | 1 | 2 | (1) | ([42]) |

A manter-se a tendência inicial, essas famílias deverão distribuir-se sobretudo por duas regiões: norte da ilha de Kyushu (pelo menos uma grande família em Oita e uma em Kumamoto) e região de Niigata, na ilha de Honshu, face ao mar da China (pelo menos 5 famílias).

Não foi possível estabelecer quaisquer ligações entre as famílias japonesas que se conhecem em pormenor, e delas com as famílias portuguesas (ou outras).

### Na Índia

A doença é conhecida na Índia desde 1984 [17]. Três famílias foram descritas na literatura [18,46], e várias outras são conhecidas (dados não publicados [17]), embora o diagnóstico possa ser duvidoso em algumas delas. Numa família, não havia conhecimento de antepassados afectados, tendo os pais (de idades não especificadas) exames normais (pelo que foi proposto um modo autossómico recessivo de transmissão!). Duas das famílias indianas foram observadas em Nova Dehli, quatro em Bombaim e uma em Madrasta; nenhuma tinha ascendência portuguesa conhecida, e apenas no caso da última se sabia ser originária de uma região outrora sob influência dos portugueses (Goa). Dadas as múltiplas descrições, por vezes discrepantes, não é possível precisar o número exacto de famílias e doentes conhecidos. Se nos fiarmos nos diagnósticos feitos, oito famílias são afectadas pela doença na Índia, englobando mais de 35 doentes (17 dos quais vivendo).

### Noutros países

Além de Portugal, Estados Unidos, Canadá, Japão e Índia, são hoje conhecidas diversas famílias afectadas em outros países (Quadro 4.5). Uma família foi descrita no sul de França [47]. Membros de uma família italo-americana vivem possivelmente ainda na Sicília [42]. No Brasil vive uma família afectada, de origem portuguesa, com familiares residentes na Florida (Quadro 4.3). Foi recentemente descrita uma família catalã, com um total de 22 doentes [48]; ignora-se se poderá haver qualquer relação com a família originária das Canárias observada nos EUA.

## FAMÍLIAS NÃO PORTUGUESAS

As descrições de novos casos são naturalmente influenciadas pelo conhecimento existente da doença, e portanto pela capacidade de suspeição e reconhecimento que exista em cada local. Nos EUA, onde há doze anos se fazem clínicas de rastreio da doença, são grandes a informação e a capacidade de diagnóstico, particularmente na Califórnia, ou entre os médicos mais ligados à IJDF nos diversos estados. Assim, contrastando com a paucidade relativa de casos e famílias descritos noutros países (com as excepções recentes do Japão e da Índia), são inúmeras já as famílias sem origem portuguesa que têm sido descobertas nos EUA. Estas e todas as outras famílias não portuguesas conhecidas são indicadas no Quadro 4.5, juntamente com as suas origens e residências.

## ESTUDOS DE PREVALÊNCIA DA DOENÇA

Os valores encontrados para a prevalência da doença de Machado-Joseph em Portugal (continente e Açores) em 1987, e nos Açores, nas ilhas de São Miguel e Flores, em 1982, são mostrados no Quadro 4.6. Estes valores resultam de uma aproximação dos resultados calculados com base no número de doentes vivos, na população portuguesa de cada uma das zonas mencionadas e à data da última informação existente sobre os doentes. Indicam-se em seguida, para cada uma das áreas geográficas, as estimativas da frequência de heterozigotos e do número de sujeitos em risco, calculados com base na frequência de doentes (Figura 4.2, p.96).

Quadro 4.6. **Origem das famílias de ascendência não portuguesa**

| País/Estado | Origem | Nacion./Etnia | Referências |
|---|---|---|---|
| Maryland | Carolina N. | negra | ([10,44]) |
| Nova Iorque | Carolina N. | negra | ([2,43]) |
| Japão | Oita | japonesa | ([20]) |
| França | Corn | francesa | ([47]) |
| Califórnia | Canárias | espanhola | (IJDF, 1983) |
| Califórnia | Rússia | russa | (IJDF, 1983) |
| Nova Iorque | Itália | italiana | ([8]) |
| Maryland | Sicília | italiana | ([42]) |
| Florida | Georgia | negra | (IJDF, 1984) |
| Califórnia | China | chinesa | (IJDF, 1984) |
| Florida | Louisiana | francesa | (IJDF, 1985) |
| Florida | Rio Janeiro | brasileira | (IJDF, 1985) |
| Índia (2) | Norte Índia | hindu | ([18]) |
| Índia | Jamnagar | hindu | ([46]) |
| Índia (5) | (várias) | (indiana) | ([17]) |
| Japão (5) | Niigata | japonesa | ([24,49]) |
| Japão (4) | (várias) | japonesa | ([28-31]) |
| Espanha | Catalunha | catalã | ([48] |

Aí se mostram também os valores dos mesmos parâmetros calculados para os portugueses (imigrantes e luso-americanos) nos Estados Unidos, na Califórnia e em Massachusetts/Rhode Island, calculados da mesma forma, com base no número de doentes conhecidos no final de 1985. O número obtido para a população geral dos EUA foi de cerca de 1:900000, ou seja, uma frequência cerca de 7,5 vezes inferior à frequência de casos em Portugal (1:115000). As taxas de prevalência (e restantes estimativas) podem ser consideradas muito semelhantes para os portugueses dos Açores (1:3900), do Massachusetts e Rhode Island (1:4500), e da Califórnia (1:4000). A prevalência dos heterozigotos nos Açores é cerca de 1:1300 e cerca de um em cada 780 açoreanos está em risco para a doença; os valores para os indivíduos de ascendência portuguesa naquelas zonas dos EUA (a grande maioria dos quais açoreanos), são muito próximos daqueles. Apesar de ser a segunda ilha com maior prevalência, o valor desta é em São Miguel inferior ao dos Açores em geral, dada a numerosa população daquela ilha (cerca de 30 vezes a das Flores). A pequena ilha das Flores (4400 habitantes) tem a maior prevalência (um doente em cada 125 habitantes); o número calculado de heterozigotos é de 1:42 e os sujeitos em risco são aí cerca de 1:25 habitantes.

Quadro 4.7.
Taxas de prevalência em portugueses e luso-americanos

| | EUA | MA & RI | CA | |
|---|---|---|---|---|
| Afectados | 1:6000 | 1:4500 | 1:4000 | |
| Heterozigotos | 1:2000 | 1:1500 | 1:1350 | |
| Em risco | 1:1200 | 1:900 | 1:800 | |
| | **PORTUGAL** | **Açores** | **S.Miguel** | **Flores** |
| Afectados | 1:115000 | 1:3900 | 1:6000 | 1:125 |
| Heterozigotos | 1:38000 | 1:1300 | 1:2000 | 1:42 |
| Em risco | 1:23000 | 1:780 | 1:1200 | 1:25 |

## DISCUSSÃO

## A DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH EM PORTUGAL E NO MUNDO

### Unificação de grandes famílias

Após a revisão das árvores familiares das diversas regiões, foi possível reunir 25 grandes famílias com outras da mesma ou de outras regiões. Das 148 grandes famílias conhecidas presentemente, 123 permanecem pois independentes, isto é, não foi possível ainda encontrar antepassados comuns, com a informação disponível.

Estas grandes famílias distribuem-se por um número considerável de países, embora a prevalência continue a ser muito maior entre os portugueses dos Açores e dos Estados Unidos da América do Norte.

### A doença de Machado-Joseph em Portugal

Uma das famílias luso-americanas era oriunda de Gouveia (Quadro 4.3), onde poderão ainda viver alguns seus familiares afectados. Numa família de Rio Tinto (Gondomar) a linha de descendência da

doença parece provir de Bragança, enquanto a família de Valença provinha da Lousã. Assim, de nove famílias originárias do continente português, quatro são provenientes de Trás-os-Montes (três de Bragança e uma de Vila Pouca de Aguiar) e quatro das Beiras (Trancoso, Gouveia, Covilhã e Lousã). Só numa família, natural de Sesimbra, não se conhecem antepassados seus originários de Trás-os-Montes ou das Beiras.

Desconhecem-se ligações entre esses grupos familiares, e não é claro, no caso de essas famílias terem uma mutação comum, qual possa ter sido o seu local de origem. Tudo parece apontar, contudo, para a zona do nordeste transmontano ou Beiras (Serra da Estrela).

Os Açores eram despovoados quando o arquipélago foi (re)descoberto, enquanto que as proporções atingidas pela doença (número de doentes e de grandes famílias) podem apontar para uma origem da mutação anterior à colonização das ilhas. Portugal continua a ser, de facto, o único local que contribuiu para esse povoamento onde a doença é conhecida. É muito possível pois que o número de doentes no continente seja de facto muito maior, tendo em conta, sobretudo, a facilidade com que as famílias nos têm aparecido, sem nunca terem sido procuradas.

## A difusão da mutação nos Açores

É sobretudo nas ilhas dos Açores, e em particular em São Miguel e nas Flores, que se conhece o maior número de pessoas e famílias afectadas. A doença é conhecida em apenas quatro das nove ilhas, mas em duas delas (Graciosa e Terceira) apenas se conhece uma família (Quadro 4.1). É nas ilhas das Flores (14 grandes famílias) e de São Miguel (10 famílias) que a doença é sobretudo encontrada, e é também dessas duas ilhas que provém a grande maioria das famílias dos EUA e Canadá (Quadros 4.3 e 4.4).

Em São Miguel, a maioria das famílias afectadas vive ou é oriunda da região da Bretanha, no extremo noroeste. Nas Flores, a doença é encontrada sobretudo na zona da Ponta Ruiva, no nordeste da ilha. Tudo leva a crer, portanto, que a mutação que afecta as famílias de origem açoreana tenha sido disseminada nos Açores a partir da ilha de São Miguel ou das Flores. Não foi possível, com as árvores familiares existentes (algumas com informação sobre oito gerações!), estabelecerem-se ligações entre as famílias de São Miguel e as das Flores. Não se sabe, pois, se a doença foi primeiro levada para uma daquelas duas ilhas (e nesse caso para qual), ou se terá sido introduzida independentemente em cada uma delas.

São geralmente muito difíceis as ligações entre as diversas ilhas açoreanas, o que poderá justificar aliás a ausência da mutação em outras ilhas. É particularmente interessante o facto de as duas ilhas com as mais altas prevalências da doença (Quadros 4.4 e 4.7) ficarem em extremos opostos do arquipélago, e separadas por cerca de quinhentos quilómetros de um mar quase sempre assustador. Um efeito de fundador genético ou a deriva genética, em cada uma dessas ilhas, explicaria que um gene alcançasse separadamente frequências tão elevadas, em vez de mostrar uma difusão gradual como certamente faria em condições mais apropriadas.

A ilha das Flores, a mais ocidental do arquipélago, foi colonizada depois das outras ilhas e a partir delas, e sofreu inicialmente também o influxo de flamengos. A ilha, pequena e de muito reduzida população, está consideravelmente isolada do resto do arquipélago, e do resto do mundo. Mais próxima da frente polar, é sujeita a tempestades mais fortes e mais frequentes que qualquer outra; fortes ventos de oeste, tempo instável e temporais, fortes correntes oceânicas e mar encapelado, tornam a ilha das Flores quase inacessível à navegação marítima a maior parte do ano (à excepção de Julho, Agosto e parte de Setembro); não tem portos, nem sequer bons ancoradouros [35]. Muito facil e rapidamente, portanto, o efeito de fundador ou a deriva genética poderiam fazer subir a frequência da doença, numa ilha tão pequena e isolada, aos níveis que hoje lá conhecemos.

Em São Miguel, pelo contrário, é maior a proximidade do continente europeu e mais fáceis as ligações com o mundo. É a maior das nove ilhas, foi a segunda a ser descoberta e foi povoada sobretudo a partir do continente português. Os fluxos migratórios fizeram-se sempre, de resto, de leste para oeste, o sentido da descoberta e da colonização do arquipélago. A minha opinião é, portanto, a de que a doença tenha sido transportada do continente (onde presumivelmente já existiriam outros casos da doença) para São Miguel, e depois daí para as Flores.

Ainda no século XVI, o fluxo migratório para São Miguel a partir do continente era maior do que o do conjunto de todas as outras ilhas. Por exemplo, num estudo dos 933 casamentos registados na Matriz da Ribeira Grande, São Miguel, entre 1542 e 1600, concluiu-se que 11,20% dos 232 nubentes nascidos fora dessa freguesia eram continentais, enquanto apenas 3,88% eram de outras ilhas dos Açores (a maioria, 81,47%, era originária de outras freguesias de São Miguel; dos restantes, dois eram naturais das Canárias, e quatro vinham da Madeira, de Sevilha, Jaén e Veneza) [50].

Quadro 4.8.

**Origens dos residentes não naturais de cada uma das ilhas açoreanas**

| Ilha de Residência | Posição por local de naturalidade (número absoluto de sujeitos) 1ª | 2ª | 3ª | 4ª |
|---|---|---|---|---|
| **GRACIOSA** | Terceira (201) | *S.Miguel (55) | S.Jorge (35) | +Contin. (33) |
| S.JORGE | Terceira (226) | *S.Miguel (165) | +Contin. (140) | Pico (99) |
| **TERCEIRA** | *S.Miguel (1920) | +Contin. (1744) | S.Jorge (1268) | Graciosa(598) |
| CORVO | Flores (41) | Faial (25) | Terceira (18) | *S.Miguel (11) |
| FAIAL | Pico (1526) | +Contin. (506) | *S.Miguel (333) | S.Jorge (225) |
| **FLORES** | *S.Miguel (157) | Faial (128) | +Contin. (77) | Terceira (99) |
| PICO | Faial (739) | +Contin. (233) | *S.Miguel (180) | Terceira(149) |
| STªMARIA | *S.Miguel (645) | +Contin. (241) | Terceira (61) | Faial (41) |
| **S.MIGUEL** | +Contin. (2518) | Terceira (677) | StªMaria (557) | Faial (343) |

(Na 1ª coluna sublinham-se as ilhas onde são conhecidos casos da doença).

Esta mesma tendência parece manter-se, aliás, nos nossos dias, conforme se torna evidente do Quadro 4.8, que elaborei a partir dos dados do último recenceamento [37]. A única ilha dos Açores em que a maioria (absoluta e relativa) dos residentes não naturais provêm do continente é a de São Miguel (2518, contra 2339 de todas as outras ilhas). São Miguel ocupa, por outro lado, a posição mais importante no fluxo de nativos seus para outras ilhas. Ou seja, se assumirmos que esta tendência se tem mantido ao longo dos tempos (o que poderá não se afastar muito da verdade), também estes factos parecem favorecer a ida da mutação do continente para São Miguel, e daqui para as Flores e as outras ilhas, e não o sentido inverso.

O aparecimento da doença de Machado-Joseph em duas das ilhas do grupo central, Graciosa e Terceira, deve ser recente. Na Graciosa é conhecida apenas uma família (aí residente pelo menos desde meados do século passado) e não há (noutros locais e países) outras que se reclamem dessa origem (Quadro 4.4); na Terceira é também conhecida apenas uma família afectada, mas já nos EUA há quatro famílias que referem antepassados emigrados da Terceira. Pela maior proximidade e facilidade de comunicações, é possível que a mutação tenha sido introduzida quer na Graciosa, quer na Terceira, também a partir de São Miguel (Figura 4.4, p. 126). A mutação pode ter chegado à Graciosa directamente de São Miguel, ou via Terceira (será interessante verificar como estas teorias se coadunam perfeitamente com os dados apresentados no Quadro 4.8).

Quatro famílias afectadas nos EUA referem ainda as ilhas do Faial, Pico e São Jorge, como origem dos seus antepassados (Quadro 4.4), apesar de não se conhecerem aí focos da doença (Quadro 4.1). É provável que que os casamentos entre luso-americanos originários de ilhas diversas, e a falta de conhecimento (ou de memória) várias gerações mais tarde, tenham contribuído para declarações erradas sobre a origem dos transmissores da doença nessas famílias. Não se pode, no entanto, excluir a possibilidade de a doença ter estado presente nessas ilhas e de a deriva genética ter aí fixado a frequência do gene em valores muito baixos ou nulos.

Os sentidos possíveis da viagem do gene mutante desde o continente de Portugal até à costa do Pacífico dos EUA, passando pelas suas migrações dentro do arquipélago dos Açores, são indicados na Figura 4.4 (p.126). Aí se mostram os sentidos postulados na migração da mutação de este para oeste (a tracejado os sentidos especulados, a cheio os movimentos principais conhecidos, e a traço mais leve os movimentos menos importantes mas bem documentados).

**A difusão da mutação para a costa este dos EUA**

A doença de Machado-Joseph foi introduzida nos Estados Unidos sobretudo a partir dos Açores, embora seja conhecida uma família que trouxe a mutação do continente directamente para o Massachusetts (Quadro 4.3). A doença chegou independentemente, e aproximadamente na mesma época, à Nova Inglaterra e à Califórnia. Os baleeiros que nos Açores recrutavam as suas tripulações, foram o seu grande meio de transporte para as costas, do Atlântico e do Pacífico, dos EUA.

Ao Massachusetts, como a Rhode Island e aos outros estados que formam a Nova Inglaterra, a doença de Machado-Joseph chegou sobretudo de São Miguel (Quadro 4.4). Guilherme (William) Machado foi, em meados do século XIX [40], um dos primeiros portadores da mutação a chegar daquela ilha. A população de São Miguel, a ilha principal e a mais cosmopolita dos Açores, ter-se-á adaptado melhor ao trabalho nas fábricas do algodão e à vida nas cidades do Massachusetts (New Bedford, Fall River, Brockton, Taunton, Norton, Raynham) e da vizinha Rhode Island (Providence, Pawtucket, Newport). Alguns, poucos, conseguiram fixar-se em quintas no Cape Cod (Falmouth, Yarmouth, Provincetown) e em Rhode Island.

Hoje são conhecidas 35 grandes famílias com ascendência açoreana na costa este dos Estados Unidos, nove das quais com ligação conhecida a outras da costa oeste e/ou dos Açores (Quadro 4.4). Em 1985, havia 104 doentes entre os luso-americanos do Massachusetts e

Rhode Island, o que corresponde a uma prevalência (1:4500) muito semelhante à calculada para a Califórnia e Açores (Quadro 4.7).

Os açoreanos emigraram também directamente para outros estados da Nova Inglaterra, onde havia outros portos baleeiros (Portland, Maine, e New Haven, Connecticut, por exemplo). Mais tarde, sobretudo a partir do Massachusetts, onde lhes era praticamente impossível adquirir terrenos de cultivo, dada a antiga ocupação do solo, alguns foram tentar a sua sorte na agricultura noutros estados mais ao norte, onde se podem também encontrar hoje casos da doença: Maine, New Hampshire, Vermont e Connecticut (Quadro 4.2). Dado o número relativamente pequeno de famílias afectadas e de doentes que se conhecem nesses estados, e a falta de consciencialização que aí ainda existe para esta doença, os cálculos que se possam fazer para os portugueses desses estados serão necessariamente subestimações grosseiras.

Recentemente intensificou-se muito a emigração para o estado da Nova Jérsia, sobretudo para a região de Newark, contígua de Nova Iorque. Analogamente ao que se passa em alguns outros estados com grande imigração açoreana, a presença da doença é quase certa na Nova Jérsia, embora não sejam ainda conhecidos quaisquer casos (é possível que para aí emigrem sobretudo açoreanos do grupo central, um facto, porém, que não pude comprovar).

## A difusão da mutação portuguesa para a costa do Pacífico

A doença de Machado-Joseph chegou à Califórnia vinda directamente dos Açores (sobretudo da ilha das Flores), mas também a partir do Massachusetts. Ao contrário dos micaelenses, a maior parte dos outros açoreanos haviam de preferir a emigração para a Califórnia (por vezes após uma passagem, mais ou menos curta, pela costa este), onde era mais fácil a aquisição de terrenos para a agricultura. Antone Joseph poderá ter sido o primeiro portador da mutação a chegar aos EUA (em 1844), introduzindo-a na comunidade portuguesa da Califórnia [4,38]. Não foi esta, porém, a única fonte de transmissão da doença, já que outros imigrantes açoreanos a trouxeram igualmente das Flores, e também possivelmente de outras ilhas (Quadro 4.4). Há ainda numerosos casos de indivíduos residentes no Massachusetts que mais tarde se radicaram na Califórnia.

Em 1985 eram conhecidos 101 doentes entre os portugueses da Califórnia, uma prevalência de cerca de 1:4000, muito próxima da que se pode encontrar na costa este dos EUA ou nos Açores (Quadro 4.7).

No Hawaii conhecem-se vários doentes pertencentes a famílias primariamente californianas. Há ainda pelo menos uma família conhecida, originária de São Miguel, parte dela depois emigrada para a Califórnia. A tradição de emigração dos açoreanos para aquelas ilhas leva-me a crer, porém, que o número de casos da doença possa ser ali considerável.

## A difusão da mutação portuguesa para outros estados

A manutenção dos isolados luso-americanos da Nova Inglaterra e da Califórnia impediu durante muito tempo a propagação da mutação a outras populações. A dissolução progressiva das barreiras socioculturais terá, contudo, vindo a facilitar essa introdução.

É possível que a doença tenha sido levada dos Açores para outros estados, mas quase todos os casos até agora conhecidos (Quadro 4.2) são resultado da migração interna de sujeitos pertencentes a famílias registadas nos estados da Nova Inglaterra ou na Califórnia. A excepção é uma família de ascendência portuguesa primariamente da Louisiana, sem parentes registados noutro estado.

De famílias primariamente da Nova Inglaterra a doença foi levada não apenas para a Califórnia, mas também para os estados de Nova Iorque, Florida, Ohio, Michigan, Washington, Wyoming e Novo México. De famílias primariamente da Califórnia foram registados familiares afectados, além da Nova Inglaterra e Hawaii, nos estados de Washington, Oregon, Arizona, Nevada, Alaska, Wisconsin, Texas e Nova Iorque, e no distrito de Columbia (Washington, D.C.).

A mutação portuguesa pode ter chegado à Florida também do Brasil, já que ali foram identificados vários filhos de uma doente (de ascendência portuguesa) natural do Rio de Janeiro. São ainda conhecidos sujeitos em risco para a doença nos estados da Pensilvânia, Alabama, Mississípi, Oklahoma e Tennessee (não referidos no Quadro 4.2 por não serem ainda aí conhecidos indivíduos sintomáticos).

Mas apesar da presença da doença de Machado-Joseph ser reconhecida em 27 estados americanos e em Washington, D.C., ela é no entanto episódica na maior parte deles, resultando por vezes de famílias sem ascendência portuguesa conhecida. Algumas poderão representar o resultado da introdução da mutação portuguesa noutras populações, embora teoricamente certos casos possam resultar de outras fontes da mesma mutação, de genocópias ou de fenocópias.

## Famílias não portuguesas dos Estados Unidos

A primeira família não portuguesa a ser descrita com a doença de Machado-Joseph foi uma família de raça negra, residente em Nova Iorque, mas natural da Carolina do Norte [2]. Alguns anos mais tarde, no Johns Hopkins Hospital, observei duas famílias americanas de ascendência italiana [8,42]. Uma outra família negra, vivendo em Maryland e na Carolina do Norte, de onde era natural foi também aí observada por mim e diagnosticada com a doença de Machado-Joseph [10].

Durante as sessões de rastreio da IJDF, foram detectadas nos EUA mais uma família negra, originária da Georgia e vivendo na Florida; uma de ascendência espanhola, natural das Canárias, emigrada para a Costa Rica e daí para a Califórnia; e ainda outras de ascendência russa, chinesa e francesa (Quadro 4.6).

## A difusão da mutação no Canadá

Tem sido muito grande a emigração de açoreanos para o Canadá, principalmente na segunda metade deste século. É pois provável que lá se encontrem muitas famílias com a doença de Machado-Joseph, mas pouco se sabe ainda sobre elas. Apenas são conhecidas quatro famílias afectadas [14,15], duas provenientes de São Miguel e duas das Flores. São também numerosos os casos de doentes pertencentes a famílias registadas, quer nos Açores, quer nos EUA, que vivem presentemente no Canadá.

## A doença de Machado-Joseph no Japão

Os portugueses foram os primeiros Europeus a chegar ao Japão (em 1543), aí estabelecendo e mantendo entrepostos comerciais, durante cerca de um século, sobretudo na ilha de Kyushu, onde hoje são conhecidas famílias afectadas [20,27]. Na ilha de Honshu, ao norte de Tóquio, na costa do Mar da China, são agora também conhecidas diversas grandes famílias [24-26,49] que aí constituem um segundo foco da doença.

O número de doentes japoneses conhecidos tem aumentado consideravelmente [26-31,51] com o aumento de atenção local para a doença, podendo vir aí atingir uma situação semelhante à da neuropatia amilóide hereditária, de que o Japão constitui o segundo foco mundial [52]. Curiosamente, a doença de Machado-Joseph está presente precisamente nas mesmas duas regiões em que existem núcleos do tipo

português de amiloidose hereditária: na ilha de Kyushu e no norte de Honshu (onde Niigata se situa próxima de Ogawa).

## A introdução da mutação noutros países

A doença de Machado-Joseph é hoje conhecida em muitos outros países (Quadro 4.6). Pelo menos alguns desses casos resultam da introdução da mutação de origem portuguesa. No Brasil é conhecida uma família de ascendência portuguesa, identificada através de familiares seus nas sessões de rastreio da IJDF na Florida. Na Índia, por exemplo, são também conhecidas diversas famílias com a doença (em Nova Dehli [17,18], Bombaim [17,46] e Madrasta [17]), uma das quais se sabe ser oriunda de Goa. Embora na Califórnia tenha sido observada uma família de origem chinesa (Quadro 4.3), não são ainda conhecidas famílias afectadas em Macau, ou em qualquer outra parte da China.

Dadas as ligações históricas de Portugal com o oriente, o continente africano, e a América do Sul, é possível que se venham a detectar aí muitos outros casos da doença. A emigração de açoreanos para as colónias portuguesas de África e para o Brasil (sobretudo para os estados de Santa Catarina, Rio Grande do Sul e Minas Gerais), por exemplo, foi muito importante desde os finais do século XVII até às primeiras décadas do século XX.

Muito perto do final da escrita deste trabalho, foi-me comunicada [53] a existência de um vasto núcleo de doentes em Cuba, suspeitos de doença de Machado-Joseph, conhecidos há três anos de Guillermo Orozco e Luís Heredero [54]. A confirmar-se esta possibilidade esta poderá ser a maior concentração mundial desta doença. Apenas a quantidade de doentes poderá ser surpreendente, já que diversos factos poderão justificar o aparecimento da doença de Machado-Joseph nas Antilhas. Nessas ilhas são conhecidas numerosas placas funerárias com nomes de sefarditas portugueses, aí chegados com a Companhia Holandesa das Índias Ocidentais [55], e é aí conhecida também a imigração de grande número de açoreanos. Durante a ocupação filipina de Portugal, numerosos soldados portugueses foram enviados (com as suas famílias) para a região, e nomeadamente para Porto Rico onde muitos apelidos portugueses sobrevivem ainda numa forma mais ou menos "espanholada". Em 1605 os portugueses representavam cerca de 10 a 15% da população total das Caraíbas [56].

Desde os anos 50, sobretudo, o fluxo da emigração portuguesa (que, embora menos, atingiu também os açoreanos) dirigiu-se para outros países da Europa. São conhecidos sujeitos afectados, oriundos de famílias continentais, na França e na Alemanha. Contudo,

numa família descrita no sul de França [47], e numa outra de origem francesa na Louisiana (Quadro 4.3), não é conhecida ascendência portuguesa. Também na família catalã descoberta recentemente [48] não se conhece qualquer relação com Portugal.

## AS ORIGENS DAS MUTAÇÕES

### Unicidade ou multiplicidade das mutações?

A descoberta de novos casos e famílias é certamente influenciada pelo grau de conhecimento e de atenção que existir, entre os médicos e entre as populações, para a doença. Este facto é particularmente verdadeiro para a descoberta de famílias sem ascendência portuguesa (Quadro 4.6). Por isso, nos EUA, onde a doença é conhecida há mais tempo, e onde se promovem sessões periódicas para o seu rastreio, é cada vez maior o número de grandes famílias diagnosticadas sem ascendência açoreana ou portuguesa (Quadro 4.3).

Algumas dessas famílias representarão por certo o resultado da introdução da mutação portuguesa noutras populações e noutros países. É o caso de uma família americana de origem brasileira, e poderá ser também o de (pelo menos) algumas famílias do Japão e da Índia. Nos outros casos é mais difícil propor-se uma ligação com a mutação portuguesa, embora essa possibiliade tenha de ser sempre levantada.

Dada a existência de uma família com origem nas Canárias, é possível que a mutação tenha chegado a essas ilhas atlânticas vinda dos Açores. São aliás bem conhecidas as relações históricas entre os dois arquipélagos [35,57-59]. Os portugueses foram o segundo grupo colonizador das Canárias, a seguir aos castelhanos, predominando os madeirenses e os açoreanos, e entre estes os de São Miguel e da Terceira [57,60]. A mutação na família catalã [48] (se a mesma) pode ter uma ligação com as Canárias, ou com os Açores, dadas as relações que os navegadores catalães tiveram com aqueles dois arquipélagos [61,62].

São hoje conhecidas três famílias negras norte-americanas afectadas com a doença de Machado-Joseph, duas delas originárias da Carolina do Norte [10,43]. Houve já quem as tenha querido ligar à importação de escravos de Angola [1], embora haja outras explicações talvez mais prováveis. Por exemplo, sabe-se que após um naufrágio em 1750 ao largo da costa de Georgetown, Carolina do Sul, alguns

marinheiros portugueses se fixaram numa zona próxima, na Carolina do Norte, tendo-se miscigenado com as populações índia e negra local [56]. Uma curiosa população de origem mista, que se reclama ainda hoje descendente desses marinheiros, vive em Robeson County, muito perto das localidades de onde são oriundas duas famílias negras da Carolina do Norte [2,44].

Também na Louisiana, onde é conhecida uma família com ascendência francesa, a presença dos portugueses é antiga. A Louisiana, outrora uma possessão francesa, foi vendida por Napoleão aos Estados Unidos em 1803 [63]. Já antes dessa data são conhecidos portugueses em Nova Orleães; outros ainda terão chegado na tripulação de Jean Lafitte, o pirata francês que lutou ao lado dos americanos [56]. Mas, mais importante é a chegada de centenas de açoreanos, recrutados nas ilhas, cerca de 1840, para trabalhar nas plantações de cana de açúcar [56]. Conhece-se aí, aliás, outra família afectada, esta com origem portuguesa reconhecida.

São conhecidos 4000 macaenses ("filhosmacau") na Califórnia [64]. É possível que a família chinesa aí descrita, tenha essa origem, embora já não a conheça.

A existência de relações comerciais ou fluxos migratórios bem comprovados em dada época, não provam, porém, a transmissão de uma doença hereditária de uma dada população para outra, apenas aumentam a sua plausibilidade. A transmissão de uma doença autossómica dominante para uma nova população pode ser feita a partir de um único indivíduo (heterozigótico), e pode nada ter a ver com movimentos populacionais maciços e todas as razões históricas que possam ser evocadas, e até contrariar o seu efeito provável. Por outro lado, não se pode concluir que *todas* as famílias afectadas tenham uma mutação com a mesma origem (isto é, que derivem de um único acontecimento mutacional, transmitido por um antepassado comum). A exemplo do que acontece com outras doenças hereditárias, poderá haver mais do que uma fonte mutacional para a doença de Machado-Joseph.

Embora os tamanhos das famílias nucleares (de um pai ou mãe doentes) não tenham ainda sido comparados com os da população geral (das mesmas zonas, idades e épocas) para cálculo do seu valor adaptativo ("genetic fitness"), os dados disponíveis levam a crer que este será bastante elevado, o que significa que a taxa de mutações *de novo* deverá ser muito pequena. Isto é o mesmo dizer que quase todas (se não todas) as famílias com ascendência portuguesa conhecida, e pelo menos parte das outras, têm um antepassado comum.

## Diferentes mutações, heterogeneidade genética e fenocópias

A descoberta de um antepassado comum é o único argumento que poderia por fim á questão da unicidade ou multiplicidade das mutações. Dada a antiguidade da mutação portuguesa (que pode remontar até ao século XV, ou antes), e a falta de meios para uma investigação genealógica tão remota, teremos de nos contentar com a especulação ou avançar com o estudo de polimorfismos genéticos.

Uma origem diversa entre os casos portugueses poderia dever-se a acontecimentos mutacionais diferentes, dando origem a um mutante idêntico (mesma mutação pontual em antepassados diferentes); à heterogeneidade genética da doença (genocópias, devidas a mutantes diferentes, mas com efeito fenotípico idêntico); ou, ainda, à mimetização do fenótipo por outras causas não genéticas (fenocópias).

Mutantes diferentes e causas ambienciais que produzam fenótipos semelhantes podem, em princípio, ser responsáveis por pequenas diferenças apenas detectáveis por um exame neurológico ou anatomopatológico rigoroso. Seja como for, sem a ajuda de marcadores genéticos e sem exame directo do ADN, é muito difícil distinguir pequenas diferenças clínicas numa doença com tão grande variabilidade; mutantes idênticos resultantes de acontecimentos mutacionais diferentes seriam virtualmente indistinguíveis. O estudo dos polimorfismos do ADN (RFLPs) poderá vir, porém, a fornecer pistas quanto à unicidade ou diversidade mutacional dos casos de origem portuguesa.

## Origem geográfica da mutação portuguesa

É muito provável, no entanto, que um único acontecimento mutacional tenha sido responsável pela doença (pelo menos) em todas as famílias afectadas de origem açoreana. Mas quando e onde ocorreu essa mutação?

Supondo que a doença de Machado-Joseph foi introduzida no Japão pelos portugueses (como parece provável dadas as zonas do país onde a doença tem aparecido), temos aí o marco mais importante: os portugueses chegaram ao Japão em 1543 e mantiveram lá os seus entrepostos comerciais até que a rivalidade com os holandeses e o fecho do país ao ocidente levaram à sua expulsão, cerca de um século mais tarde. Portanto, é possível que a mutação já existisse na população portuguesa entre a segunda metade do século XV e a primeira do século XVI (intervalo entre a colonização dos Açores e a chegada dos portugueses ao Japão).

Uma vez que os Açores eram antes desabitados, existem assim duas possibilidades: (1) a mutação ocorreu naquelas ilhas pouco após 1444, data do início da colonização de São Miguel; (2) a mutação originou-se, no século XV ou antes, num dos países ou regiões que forneceram colonos para as ilhas (Portugal, Flandres, norte de África, Bretanha, Normandia, Escócia, Irlanda, Itália).

É conhecida uma família afectada em França, mas em Corn [65], departamento do Lot (nº46), sudoeste de França (próximo de Toulouse). Na Louisiana, EUA, existe ainda uma outra família de ascendência francesa. Dada a colonização de São Miguel por franceses, sobretudo da Bretanha (o nome, aliás, da região onde é maior a prevalência da doença nessa ilha), a vinda da mutação de França seria uma outra hipótese possível, embora menos plausível. É interessante, ainda, notar que na Bélgica foram descritas famílias com uma afecção que, segundo alguns, pode ter algumas características em comum com a doença de Machado-Joseph [5]. Por outro lado, embora tenha examinado duas famílias italo-americanas [8,9], a presença da doença em Itália não está ainda inteiramente comprovada [42].

Uma vez que no continente são conhecidas várias famílias afectadas, sobretudo em Trás-os-Montes e nas Beiras, a hipótese de a mutação se ter originado em Portugal parece ser a mais plausível. É pouco provável que o sentido tenha sido o inverso, isto é, que a mutação tenha sido recebida dos Açores para o continente: nesse caso seria talvez de esperar que fosse encontrada no litoral e sobretudo nas zonas das grandes cidades (para onde os açoreanos têm emigrado), e não no interior de Trás-os-Montes e das Beiras (de onde se emigra, mas para onde se não imigra). Por outro lado, a colonização de São Miguel iniciou-se apenas um século antes da chegada dos portugueses ao Japão (e, sobretudo, com colonos vindos de Portugal).

## Os Bastianas de Trás-os-Montes

Em Mogadouro, Trás-os-Montes, encontrei uma família com o apelido de Bastiana [3], que pode representar um ramo não-afectado da família de António Jacinto Bastiana (Antone Joseph), que da ilha das Flores emigrou para a Califórnia [4,38]. Este é um apelido bastante raro que (numa busca superficial) não foi possível encontrar nos Açores ou qualquer outra zona de Portugal.

Para além deste facto, obtiveram-se outros pequenos indícios que nada provam, mas aumentam a suspeição de que estes Bastianas fossem de facto relacionados com a família Joseph da Califórnia. Um desses indícios é a semelhança de traços fisionómicos entre os Bastianas e membros da família Joseph, reconhecida pelos próprios, e

que levou Rose Marie Silva a abraçá-los como se fossem, sem qualquer dúvida, os seus parentes distantes deste lado do oceano.

É ainda sabido que certos nomes próprios ocorrem frequentemente em certas famílias. Curiosa é, a esse respeito, a abundância entre os Bastianas de Trás-os-Montes do nome próprio José, tal como acontecia nos familiares de Antone Joseph (avô, pai, filho, dois irmãos), e ainda a devoção que eles mostram ter por S. José nas imagens que se observam nas suas casas. Poder-se-ia especular que foram estas as razões que levaram António Jacinto Bastiana a escolher Joseph como o sobrenome da família.

O nome Bastiana é a designação medieval de Baza [4], uma cidade espanhola perto de Granada, sendo possível que essa possa ser a origem remota dos próprios Bastianas. Outras possibilidades são que possa resultar de uma deturpação do nome Sebastiana ou do género feminino de bastião (sustentáculo, símbolo).

Recentemente, tive conhecimento da existência de uma família de Macedo de Cavaleiros, observada por Luís Cunha, de apelido Bastiana e que deverá ser afectada com a doença de Machado-Joseph [66]. Este poderá ser um ramo afectado dos Bastianas de Mogadouro e da família Joseph da Califórnia. A confirmar-se este facto, ele poderá vir a fornecer finalmente o elo que faltava e que tenho vindo a procurar insistentemente, para provar a origem da doença no no nordeste de Portugal.

## As comunidades sefarditas de Trás-os-Montes e Beiras

Outro motivo de interesse e de especulação tem sido a hipótese da origem da mutação na população sefardita de Portugal [3]. Do norte de África, onde viviam á sombra do crescente árabe, os judeus sefarditas chegaram sobretudo com as invasões árabes da Península Ibérica. Durante a Reconquista, muitos lutam ao lado dos cristãos contra os mouros e contra outros hebreus [67]. É por isso que os nossos primeiros reis os protegem e usam para povoamento dos novos territórios. É assim que mais tarde os encontramos estabelecendo numerosas e importantes comunidades em toda a península [55,67-71]. O espírito das cruzadas do Islão, com a transposição da intolerância religiosa para o seio das sociedades cristãs, e a rivalidade dos seus burgueses mercantis acabam por criar as condições para as perseguições que se seguirão [67]. Em 1215, o concílio de Latrão ordena que os judeus passem a viver em bairros separados e se distingam pelo trajo ou qualquer outro sinal exterior, disposições que os nosso monarcas ignoram até D. Afonso IV [67].

Com a sua expulsão de Espanha em 1492 [55], após a reconquista de Granada pelos Reis Católicos, muitos refugiam-se em Portugal, de onde seria decretada a sua expulsão apenas cinco anos mais tarde. As perseguições à população judaica em Portugal sofreram, contudo, diversas tonalidades, de acordo com a tolerância e as conveniências dos diversos ocupantes do trono. Talvez por isso se tenham fixado sobretudo ao longo da fronteira que atravessavam num ou noutro sentido consoante a direcção dos ventos das perseguições religiosas.

Por vezes os judeus eram tolerados mediante o pagamento de elevados tributos. Outras vezes, apesar de perseguir a generalidade da raça, o rei mantinha conselheiros e "cirurgiões" pessoais da fé judaica. Os judeus de Bragança foram mesmo obrigados por D. Dinis a comprar terras, dentro da sua política de incrementar a agricultura nessa zona de Trás-os-Montes [67]. Esta foi uma situação invulgar, não só porque aos judeus raramente era permitida a aquisição de bens de raíz, mas também porque eles ficavam proíbidos de as vender ou alienar. Tal facto explicava-se pela necessidade de radicar pessoas em zonas inóspitas e pouco habitadas (e possívelmente também para defesa das fronteiras, constituindo uma zona tampão, o que poderá estar na origem do termo Alfândega da Fé).

Uma vez formadas essas comunidades, por vezes já cansados de uma vida errante e de perseguições, muitos judeus optaram, pelo menos exteriormente, pela condição de cristãos-novos aquando da expulsão (ou conversão forçada) em 1497. Muitos continuaram, porém, a praticar a lei de Moisés às ocultas nas caves de suas casas, pelo que vieram a ser conhecidos como marranos, judeus secretos ou criptojudeus. Pelas facilidades que lhes foram concedidas em certas zonas, e talvez por a vizinhança da fronteira lhes garantir uma maior segurança em caso de perseguição, as comunidades judaicas mais importantes e numerosas, e que deixaram maiores vestígios no nosso país, foram as de Trás-os-Montes e Beira Alta.

Hoje, essas comunidades já não existem, no sentido e com a prática religiosa que tiveram no passado. A prática oculta poderá ter acarretado ao longo dos séculos uma descaracterização da religião e dos costumes, que, junto com a miscigenação com as populações locais, fazem com que não sejam hoje já muito evidentes os seus vestígios. São ainda visíveis, porém, alguns indícios desse passado, nas casas que habitaram, em práticas religiosas ou outras tradições invulgares que podem ainda hoje ser encontradas nalgumas dessas regiões [70], ou ainda em profissões (como os peliqueiros) que trouxeram consigo e até então desconhecidas ou pouco praticadas em Portugal.

Tem-se discutido muito também o seu biótipo distinto [70]. O Abade de Baçal chegou mesmo a traçar algumas das suas características: dolicocefalia (que justificaria o modo particular como usam o chapéu), sobrancelhas hirsutas, perfil do nariz típico, ligeira cifose dorsal, tendência a ganhar "barriga" com a idade, voz nasalada, e outras [68].

É evidente que nenhuma descrição mais ou menos completa e nenhuma tabela de valores antropométricos podem definir um indivíduo como descendente de cristãos-novos ou marranos, até porque aqueles tinham origens e biótipos muito diferentes. Há no entanto uma aparência exterior global, ou características particulares, que permitem aos habitantes de Trás-os-Montes e das Beiras apontarem alguns deles a dedo. Também o observador mais atento e avisado consegue ali surpreender algumas dessas características e biótipos.

**O mutante português é de origem sefardita?**

Entre esses suspeitos, quer pelo biótipo típico de alguns deles, quer pelas profissões que outros exercem ou exerceram, estariam certamente os Bastianas de Trás-os-Montes, parentes possíveis de António Jacinto Bastiana (o antepassado, das Flores, da família Joseph da Califórnia) [3]. Uma origem da família em Granada (Baza ou Bastiana) [4], e a sua vinda para Portugal após a conquista daquele reino árabe por Fernando e Isabel (e as perseguições religiosas então iniciadas), não deixam de ser especulações tentadoras. Muitos judeus acabavam por adoptar os nomes por que eram conhecidos e frequentemente denunciavam a sua origem (Toledano, Medina, Navarro, Vitória, Barcelonim, Castelão, Francês, etc.) [69]. Não me foi possível, porém, encontrar o nome Bastiana (Baza, ou qualquer outro semelhante) no levantamento populacional dos judeus em Portugal no século XV ou, sobretudo, entre os nomes cristãos dos conversos do mesmo período [69].

Além da fé e da prática de certas profissões mais ou menos características, outro marcador tradicional da população judaica são os sobrenomes que tiveram de adoptar aquando da sua conversão forçada, muitos deles ligados à terra e à flora, como é do conhecimento geral. Muitos dos "nomes sefarditas" foram, porém, tomados pelos cristãos-novos de velhas famílias cristãs; além disso, muitos daqueles nomes judaicos encontram-se hoje em dia difundidos por várias famílias que já pouco ou nada terão dessa origem (os nomes de família perdem-se rapidamente de uma geração para as seguintes). É pois praticamente impossível tirarem-se conclusões sobre as origens de famílias actuais, a partir dos seus apelidos. Mesmo assim, não é possível ficar indiferente ao grande número de famílias com a doença

de Machado-Joseph que, nos Açores como nos EUA, têm ainda apelidos de "cristãos-novos".

Menos especulativa, e de muito maior importância, será a comparação de "marcas" genéticas nas difentes populações. A esse respeito, penso que é muito significativo o achado de uma deficiência parcial da hexosaminidase A numa doente negra norte-americana com a doença de Machado-Joseph [2], provando que ela era heterozigótica para o gene da doença de Tay-Sachs. A frequência desses heterozigotos é superior a um em cada 30 judeus ashkenazi; embora com uma frequência menor do gene, seguem-se-lhes os judeus sefarditas e, a grande distância, os franco-canadianos. Seja como for, o gene da doença de Tay-Sachs é extremamente raro nas populações não-judaicas, e muito particularmente em negros.

Se nenhum dos factos citados é comprovativo das hipóteses formuladas, eles parecem-me no seu conjunto suficientes para considerar a possibilidade de o gene da doença de Machado-Joseph se possa ter originado, ou pelo menos propagado, a partir daquela população de Trás-os-Montes e Beiras. Assim, penso ser muito possível que os primeiros portadores da mutação tenham sido judeus sefarditas que se converteram a cristãos-novos (para poderem permanecer no nordeste onde se haviam já fixado). Isso explicaria ainda a ausência de casos conhecidos da doença nas comunidades fundadas pelos sefarditas portugueses na Holanda (Amsterdão) e nos EUA (Newport e New York), ou propagados a partir delas. Existem provas de que o judaísmo foi tolerado nos Açores (a Terceira tem mesmo um cemitério judaico) [35], o que poderá ter levado à fixação de muitos deles naquelas ilhas. Tal como aconteceu nas Índias Ocidentais, muitos podem também ter ali interrompido a sua viagem para o continente americano. Seja como for, é bem possível que judeus, portadores da mutação, se tenham ali fixado, tendo assim introduzido a doença nas ilhas.

Seria certamente importante determinar a frequência do gene da doença de Tay-Sachs e de várias outras "marcas genéticas" sefarditas, nas famílias portuguesas com a doença de Machado-Joseph, para reforçar a hipótese da origem sefardita da mutação portuguesa.

## EPIDEMIOLOGIA GENÉTICA DA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH

### Estimativas de prevalência, incidência e população em risco

As taxas de prevalência da doença no arquipélago dos Açores, no Massachusetts e Rhode Island, e na Califórnia, referidas à data da última informação disponível sobre cada uma dessas populações, são muito próximas (Quadro 4.7). Os números encontrados mostram que, para uma doença genética de tão grande gravidade, a doença de Machado-Joseph não é tão rara como se poderia supor, sendo mesmo mais frequente, em determinadas populações, que muitas outras doenças étnicas (nas populações respectivas).

É muito curioso que as frequências do gene da doença no Massachusetts e Rhode Island, e na Califórnia, que recebem imigrantes vindos de todas as ilhas açoreanas, tenham valores semelhantes ao encontrado no arquipélago dos Açores. Tal pode ser o resultado da manutenção das condições de "ilha" (já não geográfica, mas cultural), nessas duas áreas dos EUA para onde os açoreanos têm vindo a emigrar preferencialmente.

De particular interesse parecem-me os valores encontrados para os sujeitos em risco, que atestam bem o verdadeiro problema de saúde pública que a doença representa em certas áreas.

### Valor adaptativo e taxa de mutação

Sem dúvida que muitos, senão todos, os casos de origem portuguesa derivam de uma única mutação e que pelo menos algumas famílias não portuguesas podem ter herdado aquela mesma mutação. Uma doença autossómica dominante pode facilmente ser transposta de uma população para outra. Se apesar de deletéria - baixo **valor adaptativo clínico** ("clinical fitness") - tiver, como esta, um **valor adaptativo genético** ("genetic fitness") elevado, poderá mesmo atingir nessa nova população uma frequência apreciável; a proporção encontrada de casos devidos a novas mutações será desse modo baixa.

Uma mutação que induza uma deficiência suficientemente grave para não ser compatível com a vida até à idade reprodutiva, ou que ocasione esterilidade, só poderá continuar a manifestar-se através de novos acontecimentos mutacionais. Assim, quanto menor fôr o valor adaptativo genético de uma mutação (aptidão para se manter por via hereditária), maior será a proporção de heterozigotos resultantes de mutações *de novo* (a acondroplasia, a neurofibromatose, a esclerose tuberosa, são exemplo de doenças autossómicas dominantes

onde o número de casos devidos a novas mutações é muito elevado). Do mesmo modo, quanto maior fôr o valor adaptativo de determinada mutação, mais baixa será a proporção de mutações *de novo* encontradas (é o caso da maioria das doenças degenerativas com início na vida adulta que pouco ou nada diminuem a capacidade reprodutiva, como a neuropatia amilóide hereditária, a doença de Huntington ou a doença de Alzheimer).

A mutação da doença de Machado-Joseph, dado o seu início tardio, pouco ou nada reduz o tamanho médio das famílias dos doentes, já que se inicia geralmente em plena fase reprodutiva da vida, e as mais das vezes após uma família completa estar já formada. Essa mutação poderá pois ter ocorrido independentemente em diversas populações, mas é de qualquer modo muito rara. Dado o baixo número de famílias afectadas sem ascendência portuguesa, ou que não sejam originárias de regiões onde se sabe ser a doença mais frequente, a sua **taxa de mutação** deverá ser muitíssimo baixa.

Sem ser resolvida a questão da heterogeneidade genética (pelo menos algumas das famílias sem ligação com a mutação portuguesa poderão resultar de genocópias) não será possível calcular, com precisão mínima, a taxa de mutação. Os estudos de ligação genética terão enorme importância para ajudar a resolver a questão da origem geográfica e da multiplicidade dos acontecimentos mutacionais, o que ajudará de igual modo o cálculo das frequências génicas e da taxa de mutação.

## Nascimento, viagens e vicissitudes de um gene mutante

Em conclusão, o acontecimento mutacional* primitivo, que se supõe comum às famílias de origem portuguesa, deverá ter ocorrido no território do continente, possivelmente no nordeste transmontano ou nas Beiras (perto da Serra-da-Estrela), antes ou durante o século XV. Entre outras, existe a possibiliade de ter ocorrido (ou se ter disseminado particularmente) entre a população judaica local.

Essa mutação poderá depois ter sido levada por (um ou mais) colonos primitivos para a ilha de São Miguel, de onde emigraria para as Flores, e ainda para a Terceira e Graciosa (Figura 4.4). Devido às condições que aí encontrou, o gene da doença de Machado-Joseph atingiu frequências elevadas nas ilhas açoreanas (maior nas Flores-

---

* Deve ter-se presente que o termo mutação pode designar tanto o gene mutante, como o acontecimento mutacional que lhe deu origem, ou ainda, num sentido já bem mais lasso, a característica fenotípica resultante.

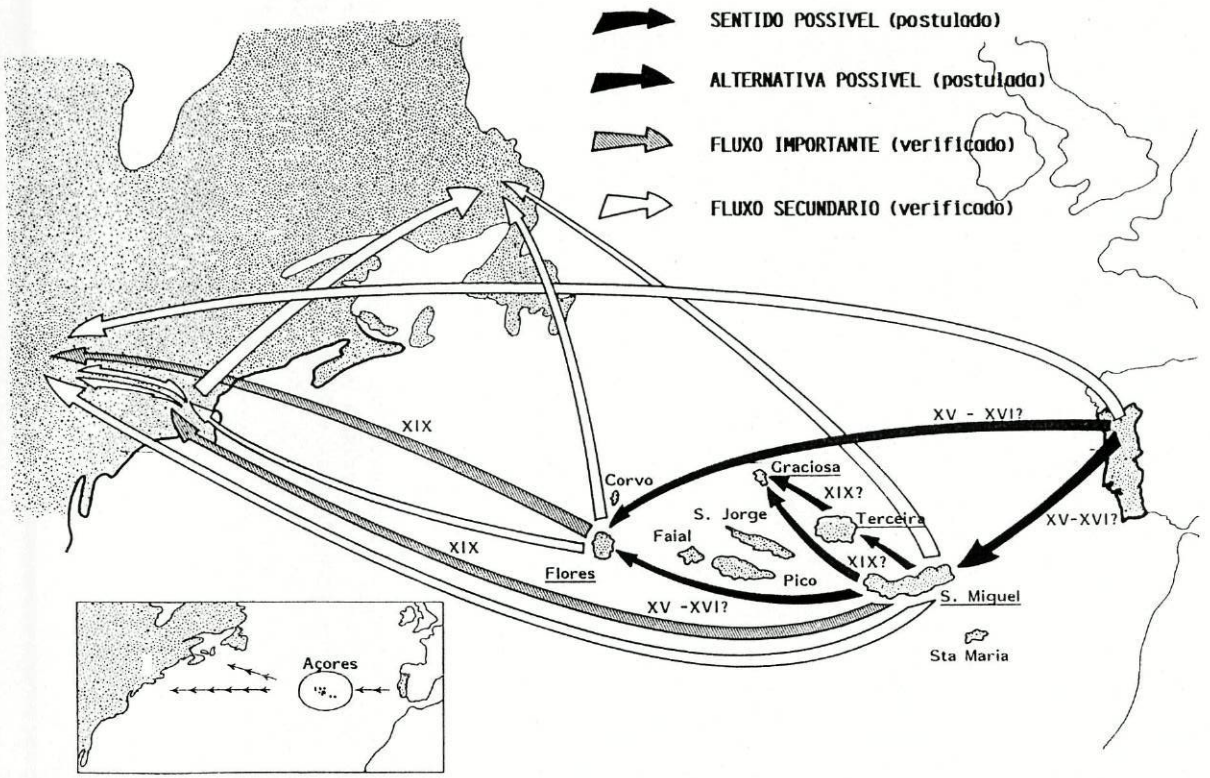



Figura 4.4. As viagens conhecidas e postuladas do gene mutante.

mais pequena e isolada, menor em São Miguel - mais populosa e mais próxima do continente europeu). O isolamento geográfico e o pequeno número de povoadores podem ter criado as condições para que a frequência do gene mutante atingisse altas frequências (efeito de fundador). Também a deriva genética, isto é, as flutuações habituais das frequências génicas devidas ao acaso, pode ter um grande impacto, se o número de genes que entram (por mutação) e saiem (por migração) de uma mesma população fôr pequeno.

De São Miguel e das Flores, e a partir de meados do século XIX, a mutação migrou para a América do Norte, tendo no sul do Massachusetts e em Rhode Island, e na Califórnia, encontrado um meio muito fechado, pelo que aí veio a atingir frequências semelhantes às do arquipélago donde proveio. O isolamento cultural ou étnico, tal como uma ilha, pode favorecer a amplificação de um efeito de fundador ou dos efeitos aleatórios da deriva genética. Nos estados de Massachusetts e Rhode Island, o mutante atingiu, entre os luso-americanos, uma frequência só comparável à dos Açores (Quadro 4.7), por aí se terem reproduzido as mesmas condições, mas agora por razões socio-culturais.

A mutação chegou à Califórnia vinda dos Açores e da Nova Inglaterra. Apesar de uma maior abertura, houve também aqui um isolamento acentuado; porém, foi maior a dispersão rural, mais rápida a aculturação e maior a mistura com outras populações, constituindo-se mais rapidamente uma situação de transição. Essa poderá ser uma das razões de na Califórnia se encontrar a maioria das famílias sem ascendência portuguesa conhecida.

A partir das duas principais comunidades luso-americanas, sobretudo, a doença estendeu-se gradualmente a outros estados americanos: na costa do Atlântico (desde o Maine até à Florida), em toda a região do Pacífico (incluindo o Alaska e o Hawaii), e em muitos dos estados interiores. Hoje a doença é conhecida em 27 dos 50 estados americanos e em Washington, Distrito de Columbia. Ao fim de várias gerações, uma vez acelerado o rompimento do isolado cultural, a mutação mostraria portanto um comportamento muito diferente do que manteve no isolamento das ilhas açoreanas ou das comunidades luso-americanas.

Entretanto, em Portugal a mutação difundiu-se muito mais gradualmente do que, por exemplo, a da neuropatia amiloide hereditária, tipo I (português, Andrade), que poderá ter sido sua contemporânea. O facto de esta outra mutação ter incidido num isolado socio-cultural (os pescadores poveiros) explicará a elevadíssima concentração que, entre eles, aquela doença atingiu. As características de isolamento da população poveira mantiveram-se até muito recentemente

(inícios a meados do século XX), dando tempo a que a mutação atingisse a concentração que hoje lhe conhecemos nos núcleos piscatórios do litoral norte de Portugal, só muito recentemente, portanto, se tendo difundido noutras populações.

Por outro lado, se é de facto verdade que a mutação original da doença de Machado-Joseph ocorreu entre os sefarditas do nordeste transmontano, as perseguições religiosas aos judeus, que atingiram a sua maior expressão a partir dos anos finais do século XV (o que poderá ter sido pouco tempo depois de originada a mutação), facilmente explicariam a situação actual no continente: o repetido rompimento desses isolados, quer por migração (fuga às perseguições ou expulsão), quer por aculturação (conversão forçada e casamento com cristãos-velhos), explicaria a relativa dispersão da doença (apesar da sua ainda maior frequência no nordeste). Temos ainda que considerar que a deriva genética pode ter resultado aqui numa baixa frequência do gene mutante.

A exportação da doença de Machado-Joseph para o continente Asiático (Japão e Índia) poderá ter sido feita a partir dos Açores, importante plataforma para a expansão colonial, ou directamente do continente. De qualquer modo, o tipo de difusão da doença para outros países, sobretudo no Japão, tem muitas semelhanças com a da neuropatia amilóide hereditária [52], um dos argumentos a favor duma antiguidade semelhante das mutações respectivas. É, portanto, de prever que, a exemplo daquela, a doença de Machado-Joseph possa ter também presença significativa na América do Sul (uma família é actualmente conhecida no Brasil [7]). De realçar também que, até agora, não foram identificados casos de qualquer das duas doenças nas antigas colónias portuguesas do continente africano.

Esta é, em conclusão, uma história possível da origem e das migrações do gene mutante da doença de Machado-Joseph, e das razões porque, em condições geográficas ou socioculturais apropriadas, atingiu tão elevadas proporções.

## BIBLIOGRAFIA

1. Rosenberg RN, Fowler HL: Autosomal dominant motor system disease of the Portuguese: A review. Neurology 1981; 31: 1124-1126.

2. Healton EB, Brust JCM, Kerr DL, Resor S, Penn A: Presumably Azorean disease in a presumably non-Portuguese family. Neurology 1980; 30: 1084-1089.

3. Sequeiros J, Coutinho P: Genetic aspects of Machado-Joseph disease. Broteria Genética 1981; 77: 137-147.

4. IJDF: Newsletter of the International Joseph Disease Newsletter, 1978.
5. Dawson DM: Ataxia in families from the Azores (Editorial). N Engl J Med 1977; 296: 1529-1530.
6. Rosenberg RN: Dominant Ataxias. In: Kety SS, Rowland LP, Sidman RL, Matthysse SW, eds. Genetics of Neurological and Psychiatric Disorders. New York: Raven Press, 1983; 195-213.
7. Sequeiros J, Silva RM, Rosenberg RN: Epidemiology of Machado-Joseph disease (Abstract). Clin Res 1984; 32: 693A.
8. Livingstone IR, Sequeiros J: Machado-Joseph disease in an American-Italian family. J Neurogenet 1984; 1: 185-188.
9. Suite NDA, Sequeiros J, McKhann GM: Presumable Machado-Joseph-disease in a family of Sicilian extraction (Abstract). Am J Med Genet 1985; 37: A78.
10. Sequeiros J, Suite NDA: Spinopontine atrophy disputed as a separate entity (Letter). Neurology 1986; 36: 1408.
11. Coutinho P, Calheiros JM, Andrade C: Sobre uma nova doença degenerativa do sistema nervoso central transmitida de modo autossómico dominante e afectando familiares originários dos Açores. O Médico 1977; 82: 446.
12. Lima L, Sequeiros J, Coutinho P: Estudo clínico de uma família de Freixo--de-Espada-à-Cinta com uma heredoataxia semelhante à dos Açores (Com). I Reunião Regional da Sociedade Portuguesa de Neurologia e Psiquiatria, Porto. 1978.
13. Sequeiros J, Coutinho P: Machado-Joseph disease as an example of the wide range of variation in dominant neurological disorders - Analysis of 29 Portuguese families (Abstract). 6th International Congress of Human Genetics, Jerusalém. Abstracts 1981; 257.
14. MacLeod PM, Hashimoto S, Eisen A, Suchowersky O: Machado-Joseph's disease: A report of 2 Portuguese-Canadian kindreds and a review of the literature (Personal Communication). Kingston, Ontario, 1984.
15. Barbeau A, Roy M, Cunha L, et al: The natural history of Machado-Joseph disease: An analysis of 138 personally examined cases. Can J Neurol Sci 1984; 11: 510-525.
16. MacLeod PM: MJD Canadian pedigrees (Personal Communication). Kingston, Ontario, 1985.
17. Rosenberg RN: Joseph disease research project in India (Personal Communication) 1984.
18. Jain S, Maheshwari MC: Machado-Joseph disease in India - Report of two families. J Neurogenet 1986; 3: 61-73.
19. Menzel P: Beitrag zur Kenntnis der hereditären Ataxie und kleinhirnatrophie. Arch Psychiat Nervenkr 1891; 22: 160-190.
20. Sakai T, Ohta M, Ishino H: Joseph disease in a non-Portuguese family. Neurology 1983; 33: 74-80.
21. Ishino H, Sata M, Mii T, et al: An autopsy case of Marie's hereditary ataxia. Psychiat Neurol Jpn 1971; 73: 747-757.
22. Boller F, Segarra JM: Spino-pontine degeneration. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 21. Amsterdam: North Holland Publish., 1975; 389-402.
23. Sakai T: Age-of-onset data of family F (Personal Communication). Chikugo, 1984.

24. Yuasa T, Ohama E, Harayama H, Yamada M, Miyatake T: Joseph's disease: clinical and pathological studies in a Japanese family. Ann Neurol 1986; 19: 152-157.
25. Yuasa T: Personal Communication, Niigata, 1987.
26. Nomura Y, Segawa M: Age-of-onset data of family H (Personal Communication) Tokyo, 1987.
27. Uchino M: Personal Communication, Kumamoto, 1987.
28. Takiyama Y, Tanaka Y, Mizuno Y, Yoshida M: Clinical studies on a large family of probable Machado-Joseph disease in Japan (em japonês, resumo em inglês). Rinsho Shinkeigaku 1987; 27: 569-578.
29. Ikeda T: Peculiar forms of familial olivo-ponto-cerebellar atrophy (Menzel type) and Joseph disease: clinico-neuropathological study of two families with nosological considerations (em japonês, resumo em inglês). Seishin Shinkeigaku Zasshi 1987; 89: 245-281.
30. Kitamura J, Tsuruta K, Yamamura Y, Kurihara T, Matsukura S: Five cases of a Joseph disease family with non-REM sleep apnea and MRI study (em japonês, resumo em inglês). Rinsho Shinkeigaku 1987; 27: 1180-1184.
31. Riku S, Sugimura K, Mutoh T, Matsuoka Y, Takahashi A: A clinico-pathological study of Machado-Jospeh disease (em japonês, resumo em inglês). Rinsho Shinkeigaku 1987; 27: 1203-1210.
32. US Bureau of the Census: 1980 Census of the Population, Supplementary Report: Ancestry of the Population by State. Washington,D.C.: U.S. Department of Commerce, 1983.
33. US Bureau of the Census: United States Summary, DC80-1-D1-A. In: 1980 Census of the Population, Detailed Characteristics. Washington, D.C.: Government Printing Office, 1984.
34. Instituto Nacional de Estatística (Serviços Centrais): Portugal - Anuário Estatístico - 1980. Lisboa: INE, 1980.
35. Guill JH: A History of the Azores Islands. Menlo Park, California: Author's ed., 1972.
36. Centro de Estudos Demográficos: População Residente por Distritos (Grupos Etários) e Concelhos - 1986 (Estimativa). Lisboa: Instituto Nacional de Estatística, 1987; 43.
37. Instituto Nacional de Estatística (Serviços Centrais): XII Recenseamento Geral da População e II da Habitação - Resultados Definitivos. Lisboa: Imprensa Nacional - Casa da Moeda, 1984; 211-344.
38. Rosenberg RN, Nyhan WL, Bay C: Autosomal dominant striatonigral degeneration: A clinical, pathological, and biochemical study of a new genetic disorder. Transactions of The American Neurological Association 1976; 101: 1-3.
39. Woods BT, Schaumburg HH: Nigro-spino-dentatal degeneration with nuclear ophthalmoplegia: A unique and partially treatable clinico-pathological entity. J Neurol Sci 1972; 17: 149-166.
40. Nakano KK, Dawson DM, Spence A: Machado disease: A hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. Neurology 1972; 22: 49-55.
41. Romanul FCA, Fowler HL, Radvany J, Feldman RG, Feingold M: Azorean disease of the nervous system. N Engl J Med 1977; 296: 1505-1508.

42. Suite NDA, Sequeiros J, McKhann GM: Machado-Joseph disease in a Sicilian--American family. J Neurogenet 1986; 3: 177-182.
43. Healton EB, Brust JCM, Kerr DL, Resor S, Penn A: Familial cerebellar ataxia, dystonia, and abnormal eye movements in a non-Portuguese family. Neurology 1979; 29: 559-560.
44. Tanigushi R, Konigsmark BW: Dominant spino-pontine atrophy: report of a family through three generations. Brain 1971; 94: 349-358.
45. Brust JCM: Personal Communication, New York, NY, 1985.
46. Bharucha NE, Bharucha EP, Bhabha SK: Machado-Joseph disease in India. Arch Neurol 1986; 43: 142-144.
47. Chazot G, Kopp N, Barbeau A, Trillet M, Schott B: La maladie de Joseph (2 cas dans une famille française) (Abstract). Actes de la Société Française de Neurologie. Rev Neurol (Paris) 1983; 139: 228.
48. Pou-Serradell A, Russi A, Ferrer I, Galofre E, Escudero D: Maladie de Machado-Joseph dans une famille d'origine espagnole. Rev Neurol (Paris) 1987; 143: 520-525.
49. Yuasa T: Comunicação pessoal, Porto, 1989.
50. Tavares M: Os Casamentos na Ribeira Grande durante o Séc. XVI (1542-1600). In: Boletim Vol. XLI. Os Açores e o Atlântico (Séculos XV-XVII). Angra do Heroísmo: Instituto Histórico da Ilha Terceira, 1984; 487-494.
51. Ikeda T: Peculiar forms of familial olivo-ponto-cerebellar atrophy (Menzel type) and Joseph disease: Clinico-neuropathological study of two families with nosological considerations. Psychiat Neurol Jap 1987; 89: 245-285.
52. Sequeiros J: Genetics of hereditary amyloid neuropathy. In: Sales Luís ML, Bigotte de Almeida L, Costa PP, eds. Symposium on Peripheral Neuropathies. Lisbon, 1986; 251-259.
53. Penchaszadeh VB: Personal Communication. New York, NY, 1989.
54. Orozco G, Heredero L: (Machado-Joseph disease in Cuba). Neurology 1989 (em publicação).
55. Gilbert M: Atlas de la Historia Judía. Jerusalém: La Semana Publicaciones Ltda., 1978.
56. Silveira Cardozo M: The Portuguese in America (590 B.C.-1974): A Chronology & Fact Book. Oceana Publications, Inc., 1976.
57. Cabrera ML, Santana MET: Aproximación a las relaciones entre Canarias y Azores en los siglos XVI y XVII. In: Boletim Vol. XLI. Os Açores e o Atlântico (Séculos XIV-XVII). Angra do Heroísmo: Instituto Histórico da Ilha Terceira, 1984; 352-377.
58. Matos AT: As relações dos Açores com a América Espanhola e as Canárias nos séculos XVI-XVII. In: Actas. Las Palmas: V Coloquio de História Canario-Americana, 1982.
59. Gil OR: Os Açores e a Rede de Negócios no Atlântico Seiscentista. In: Os Açores e o Atlântico (séculos XIV-XVII). Actas do Colóquio Internacional realizado em Angra do Heroísmo de 8 a 13 de Agosto de 1983. Angra do Heroísmo: Instituto Histórico da Ilha Terceira, 1984; 555-575.
60. Perez-Vidal J: Aportación Portuguesa a la Población da Canarias - Datos para su estudio. In: Anuario de Estudios Atlánticos. Madrid-Las Palmas, 1968; 102.

61. Ávila de Azevedo R: A Dimensão Atlântica da Civilização Europeia do Séc. XV. In: Boletim Vol. XLI. Os Açores e o Atlântico (Séculos XIV-XVII). Angra do Heroísmo: Instituto Histórico da Ilha Terceira, 1984; 95-107.

62. Corte-Real JA: Pertinente Eletismo Açoriano. In: Os Açores e o Atlântico (séculos XIV-XVII). Actas do Colóquio Internacional realizado em Angra do Heroísmo de 8 a 13 de Agosto de 1983. Angra do Heroísmo: Instituto Histórico da Ilha Terceira, 1984; 413-434.

63. Schoell FL: História dos Estados Unidos. Lisboa: Editorial Aster, 1977.

64. San-Payo U: Os Portugueses na Califórnia. Porto: Secretaria de Estado da Emigração, Centro de Estudos, 1985.

65. Barbeau A, Sadibelouiz M, Sadibelouiz A, Roy M: A clinical classification of hereditary ataxias. Can J Neurol Sci 1984; 11: 501-505.

66. Freire Gonçalves A: Comunicação pessoal, Coimbra, 1989.

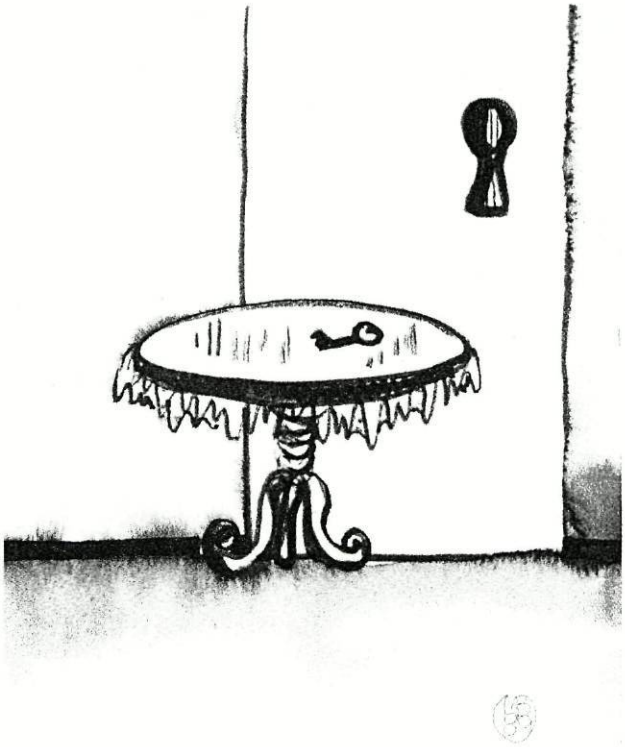
67. Ferro MJP: Os Judeus em Portugal no Século XIV. Lisboa: Guimarães & Co. Editores, 1979.

68. Alves FM (Abade de Baçal): Os Judeus. In: Memórias Arqueológico-Históricas do Distrito de Bragança, Vol. V. Braganca: Museu do Abade de Baçal, 1925.

69. Ferro-Tavares MJP: Os Judeus em Portugal no Século XV, Vol.II. Lisboa: Instituto Nacional de Investigação Científica, 1984.

70. Comay J: The Diaspora Story - The Epic of the Jewish People among the Nations. Jerusalem: Steimatzky's Agency Ltd., 1981.

71. Paulo A: Os Judeus Secretos em Portugal. Porto: Editorial Labirinto, 1985.



...

*De repente, deparou com uma pequena mesa de três pés, toda de vidro sólido; não tinha nada em cima, excepto uma minúscula chave dourada, e o primeiro pensamento de Alice foi que ela poderia pertencer a uma das portas. Mas -que pena! - ou as fechaduras eram demasiado grandes ou a chave era demasiado pequena, mas de qualquer modo não servia para abrir nenhuma delas.*

*À Alda*

Onde começa, onde acaba
a cabeça, a cauda
da serpente do mar?

Não sei se cauda se cabeça -
as certezas são difíceis -
serpente do mar!

Enigma (Cem Haiku)
Kyorai (1651-1704)

C'est exact, monsieur le professeur,
Je suis «où» je ne suis pas
Et, dans le fond, hein, à la refléxion,
Être «où» ne pas être
C'est peur-être aussi la question.

Paroles
(L'accent grave),
Jacques Prévert

# 5.
# VARIAÇÃO FENOTÍPICA NA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH: MODIFICADORES GENÉTICOS E AMBIENCIAIS

## INTRODUÇÃO

### A variabilidade e individualidade do ser humano

A variabilidade do património genético que cada um recebe dos seus progenitores está na base da individualidade de cada ser. Combinações genotípicas únicas, salvo no caso de gémeos monozigóticos, resultam do emparelhamento ao acaso de cromossomas maternos e paternos e da recombinação dos genes de cada par cromossómico após múltiplos entrecruzamentos ("crossing-overs"). As diferenças no genoma de cada um são aumentadas pelo polialelismo; a sua expressão é ainda amplificada pela variabilidade dos contactos com o meio ambiente que cada indivíduo sofre. A mutação, a migração e a deriva

genética, ao modificarem a reserva de genes de uma determinada população, introduzem novas fontes de variação.

A complexidade e precocidade das interacções entre genoma e ambiente fazem com que, na realidade, os respectivos efeitos na formação e individualização de cada um dificilmente possam ser separados. A importância relativa atribuída a cada uma das fontes de variação (hereditariedade e ambiente) tem tido implicações filosóficas e políticas importantes. Variabilidade e individualidade têm sido questões implicadas em teorias e movimentos sociais (e políticos), como a eugenia, o racismo e a xenofobia, mas também nas suas contradições.

## A expressividade variável das doenças genéticas

A individualidade do ser humano reflecte-se não apenas nas suas capacidades intelectuais, atléticas, musicais ou artísticas, mas também na sua capacidade e modo de resposta às agressões do ambiente e à situação de doença. É na variabilidade dessa resposta que assenta o princípio de que não existem doenças, mas sim doentes, uma verdade que se afirma com mais razão ainda no caso das doenças genéticas.

A heterogeneidade genética de certas afecções, isto é a possibilidade de diferentes genótipos produzirem fenótipos idênticos ou indistintos (genocópias), e a existência de mimetizações ambienciais (fenocópias), são questões adicionais deste mesmo problema.

A variabilidade fenotípica de portadores comprovados de um mesmo gene mutante, apesar de muito frequente, é uma característica das doenças genéticas que tem sido mal estudada. Penetração incompleta e expressividade variável (tal como multifactorialidade) são termos vagos e mal definidos mas frequentemente utilizados, que traduzem apenas a nossa ignorância quanto às causas da variação produzida na expressão de um determinado gene.

A importância da variação é maior nas doenças hereditárias com início na vida adulta, a maior parte das quais herdadas de modo autossómico dominante e com uma penetração dependente da idade.

## Fontes de variação

Um gene sofre, antes de mais, a influência do seu alelo, companheiro de *locus* (no cromossoma homólogo), e co-responsável pela elaboração do produto génico final (ou pela sua falta). Das rela-

ções entre genes do mesmo *locus* dependem os conceitos clássicos de dominância e recessividade; mas outras relações são possíveis, como a coexistência e expressão composta de dois alelos mutantes (e diferentes), condicionando um fenótipo intermédio (composto genético com codominância) entre os dos homozigotos respectivos (caso, por exemplo, do composto Hurler/Scheie, entre as mucopolissacaridoses).

Mas, nas doenças autossómicas dominantes, o efeito final de um gene mutante pode também depender de variantes normais do seu alelo. A existência de mais que uma forma normal (polimorfismo) de determinado gene pode explicar que, consoante o (iso)alelo recebido do progenitor não afectado, assim se condicionem diferentes expressões fenotípicas em familiares portadores de um mesmo gene mutante.

Por sua vez, o par de genes de um determinado *locus* sofre a interferência do restante genoma e do meio ambiente. Genes de outros *loci* podem modificar a expressão do *locus* da doença (modificadores). Embora não se conheçam bons exemplos em patologia genética humana, sabe-se que é possível que um segundo *locus*, dito epistático, suprima o efeito dos genes de um *locus* principal ou hipostático (no exemplo clássico, a interferência do genótipo hh, no *locus* H, que anula a produção dos antigénios A e B, qualquer que seja o genótipo no *locus* ABO).

O efeito do ambiente (intra ou extra-uterino) sobre a expressão do genoma é particularmente importante nas chamadas características multifactoriais, como a maioria das malformações congénitas ou as doenças comuns da vida adulta (hipertensão, diabetes, hiperlipidemias, a maior parte dos cancros), adicionando-se muitas vezes ao efeito de *loci* múltiplos; ou ainda, para as situações conhecidas da farmacogenética, como a inactivação da isoniazida ou da succinilcolina, ou o favismo. No entanto, mesmo para as doenças metabólicas do recém-nascido (em regra autossómicas recessivas), exemplos clássicos de mendelismo "puro", a influência do ambiente pode ser tal que a sua alteração seja determinante na prevenção das manifestações da doença (exemplos clássicos da fenilcetonúria e da galactosemia).

## Variação nas doenças autossómicas dominantes

Facilmente se compreende que nas doenças dominantes, cuja manifestação depende da presença de um único mutante, haja mais lugar para variação, e que elas mostrem portanto uma variabilidade fenotípica maior que as doenças recessivas (cujo fenótipo é determinado pela presença simultânea de duas cópias do mesmo mutante). Isso mesmo é demonstrado pela penetração frequentemente dependente da idade, isto é, mostrando uma distribuição probabilística da idade

de início. Exemplos clássicos são algumas afecções degenerativas do sistema nervoso central (doença de Huntington, doença de Alzheimer, distrofia miotónica) e periférico (neuropatia amilóide hereditária, doença de Charcot-Marie-Tooth).

A segregação dos alelos, a recombinação de não alelos, e as diferenças ambienciais entre épocas diferentes são factores de variação intrafamiliar numa doença herdada de modo autosómico dominante. Além destas causas potenciais a variação interfamiliar pode ser ainda devida à heterogeneidade genética, à possível existência de fenocópias, e a diferentes frequências genotípicas quanto aos restantes *loci*. A comparação da variação (para uma dada doença genética) existente dentro e entre as famílias pode, pois, dar-nos uma medida da implicação de diferentes factores modificadores.

## A variabilidade fenotípica da doença de Machado-Joseph

A doença de Machado-Joseph afecta o sistema nervoso central de forma muito inconstante. Desde a forma grave de doença encontrada em dois supostos homozigotos (com início aos 7 e 8 anos) até aos raros casos de portadores obrigatórios que nunca chegaram a manifestar sintomas (em idades que podem atingir os 90 anos [1]), o fenótipo é altamente variável [2-4]. Esta variação manifesta-se num espectro de idades de início muito amplo, e em diferentes modos de apresentação clínica, que foram organizados nos três tipos [5]. A coexistência de dois genes mutantes poderá provocar a expressão máxima da doença [1,6], reduzindo muito a margem habitual de variação.

Esta grande variabilidade levou a que a doença de Machado-Joseph não fosse reconhecida como uma entidade clínica única senão muito recentemente [7,8]. As primeiras descrições conhecidas desta doença interpretaram diferentes modos de apresentação como entidades clínicas (e genéticas) diversas [9-12].

## Variação dentro e entre as famílias

Um dos aspectos determinantes, embora ainda não reconhecidos, da multiplicidade das descrições originais foi sem dúvida uma certa tendência familiar para determinada expressão fenotípica; isto é, parece ser menor a variação dentro de cada família (pelo menos em certas famílias) do que entre famílias diferentes.

Foi aliás o estudo de múltiplas famílias com a mesma origem [7,13], e de grandes famílias englobando múltiplas formas de apre-

sentação clínica [5,8] que viria a permitir afirmar a unicidade da doença. Enquanto em certas famílias predomina um determinado subfenótipo (casos do tipo 3 na família Machado [10], do tipo 2 na família Thomas [14], e do tipo 1 na família Joseph [15]), noutras (como na grande família de Poiares, Freixo-de-Espada-à-Cinta [16]) podem ser encontrados os três subfenótipos descritos [5].

Assim, em 1980 sugeri (pela primeira vez) a existência de um gene mutante único, comum a todos os doentes, e responsável pelo pleomorfismo sintomático encontrado, e que as diferentes apresentações fenotípicas seriam o resultado de interferências com outros factores genéticos ou ambienciais [1,3,17].

Apesar dos diferentes subfenótipos predominarem (ou serem mesmo exclusivos) em certas famílias [1], e de terem diferentes distribuições da idade de início [1], verifica-se que o tipo 2 pode, com a evolução da doença, transitar para um dos subfenótipos extremos (1 ou 3) [2,18,19] e que certos doentes dificilmente são classificados com um dos três tipos, dada a sobreposição existente entre eles [2]. Embora rara, é ainda conhecida a existência de tipos 1 e 3 entre irmãos ou em linha directa de descendência [17,20].

O reconhecimento da existência de um contínuo na expressão fenotípica da doença e a recusa da heterogeneidade genética em favor da operação de um único gene mutante com expressividade variável, que eu propus, embora inicialmente contestados, foram sendo sugeridos por diversos outros autores [18,19,21] e são hoje geralmente aceites [4,22].

## A doença de Machado-Joseph como modelo para o estudo de causas de variação fenotípica

A grande variabilidade fenotípica da doença de Machado-Joseph, manifestada no seu pleomorfismo sintomático, na distinção possível de três subfenótipos e na existência de um largo espectro de idades de início, e de alguns casos conhecidos de não penetração do gene, torna esta doença invulgar entre as doenças dominantes, e mesmo entre as outras degenerescências espinocerebelosas, fazendo dela um excelente modelo para o estudo das causas de variação. Procurei assim utilizar a variação na idade de início, e a variação nos subfenótipos, para detectar diferenças na manifestação da doença em famílias, populações e regiões geográficas diferentes; a comparação da variância intra- e interfamiliar e o estudo de correlações em familiares, foram alguns dos métodos utilizados para testar diferentes modelos genéticos para aquela variação.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Métodos para detecção de sujeitos

A International Joseph Diseases Foundation (IJDF) tem vindo a organizar sessões clínicas de rastreio, exame médico, e aconselhamento genético dos sujeitos e famílias com a doença, nos estados americanos onde a incidência da doença é maior. Na costa oeste tem sido coberta sobretudo a zona da baía de São Francisco e dos vales ao norte daquela cidade, onde se instalou um grande número de famílias portuguesas, mas também zonas mais ao sul como Los Angeles. Na costa este as sessões clínicas têm abrangido uma larga área do Massachusetts, ao sul de Boston, e de Rhode Island, onde é maior a aglomeração de portugueses; mais recentemente foram organizadas sessões em Nova Iorque, e em Miami, Florida. Os dados sobre as famílias americanas, para este estudo, foram colhidos através da minha participação nessas sessões clínicas entre 1983 e 1985, e ainda da revisão dos processos individuais e familiares anteriores concentrados na sede da IJDF (em Livermore, Califórnia). Outras grandes famílias foram por mim observadas, entre 1982 e 1985, na Divisão de Genética Médica (Departamento de Medicina) e no Departamento de Neurologia do Johns Hopkins Hospital.

Desde a viagem de Corino Andrade e Paula Coutinho aos Açores, em 1976, outras viagens para despiste de novos doentes e famílias, e seguimento dos anteriormente diagnosticados, foram empreendidas por Paula Coutinho. Os dados sobre os doentes e as famílias açoreanos foram obtidos da revisão destes processos, e ainda da observação de alguns doentes internados no Serviço de Neurologia, do Hospital Geral de Santo António (HGSA). A informação sobre os doentes e as famílias continentais foi obtida pela minha colaboração com Paula Coutinho no estudo das famílias de Freixo-de-Espada-à-Cinta, Bragança e Unhais-da-Serra, e ainda da observação de outras famílias continentais nas consultas de Neurologia e de Genética Médica do HGSA.

De Tetsuo Sakai, que descreveu a primeira família japonesa com esta afecção, recebi elementos adicionais [23] aos da sua publicação [24]. A informação sobre as famílias japonesas de Makoto Uchino, Yoshiko Nomura, e Tatsuhiko Yuasa, foi obtida durante a minha viagem ao Japão em Novembro de 1987, e através dos contactos pessoais então estabelecidos [25-27]. Em 1984 Roger Rosenberg deslocou-se à Índia, onde observou nove famílias afectadas [28], tendo-me cedido a informação que aqui utilizei; apenas três dessas famílias indianas foram até agora publicadas [9,29]. Finalmente, Patrick MacLeod enviar-me-ia a meu pedido as árvores familiares e a informação sobre idade de início relativa aos doentes e famílias do Canadá [30].

## Sujeitos

Consegui assim reunir uma vasta colecção de informação individual e familiar, sob a forma de 141 árvores familiares anotadas e de inquéritos individuais. Na maioria das grandes famílias era conhecido um probando (sujeito através do qual a família chegou à nossa atenção e por intermédio do qual se provou a existência da doença na família); algumas outras foram detectadas através de múltiplos probandos. Se a família era detectada por intermédio de um sujeito em risco, o familiar afectado que motivou que aquele procurasse a atenção médica, era considerado como probando.

Foi depois constituída uma base de dados (com 894 registos individuais de doentes), cuja estrutura (vinte e um campos) continha, além da identificação da grande família, um código de identificação de cada sujeito no respectivo heredograma e um código para as fratrias. A informação sobre cada sujeito incluía ainda o local de residência, a "região" (estado, ilha ou província) e a "zona" de residência (Nordeste, Oeste ou Sul dos EUA, Açores ou Continente, Índia, Japão e Canadá), o sexo, a raça e o grupo étnico, a idade de início e o tipo, se tinha sido ou não observado, um código para o neurologista ou outro examinador, idade de morte ou da última informação, duração da doença e, ainda, o sexo, tipo e idade de início do progenitor afectado, sendo ainda possível distinguir os doentes que tinham ambos e nenhum progenitor afectado.

Ou seja, sendo um ficheiro individual, estavam também devidamente identificados, para os estudos familiares, a grande família, a fratria e os progenitores; um elaborado método de identificação pessoal foi especificamente desenvolvido para permitir, mediante uma rápida observação, identificar cada sujeito dentro da grande família a que pertencia, e estabelecer relações familiares sem ser necessário recorrer ao heredograma.

No Quadro 5.1 faz-se a descrição desta amostra global. Indica-se o número de grandes famílias independentes, já que muitas outras (27) foram reagrupadas após comparação aturada e persistente (o número inicial de grandes famílias é mostrado entre parêntesis). Nos EUA 19 grandes famílias foram reagrupadas com outras americanas ou portuguesas; as quatro famílias canadianas foram todas agrupadas com famílias dos Açores; as famílias indicadas no Brasil e Itália referem-se apenas a grandes famílias americanas nas quais foi possível obter informação clínica sobre parentes vivendo nesses países); indica-se depois o total de sujeitos da amostra registados em cada país. O número médio de doentes por grande família era de 7.64.

## Doença de Machado-Joseph

Quadro 5.1.

**Descrição geral da amostra**

| PAÍSES | EUA | Portugal | índia | Japão | Canadá | Brasil | Itália | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Grandes | (87)* | (34) | (9) | (5) | (4) | (1) | (1) | (141) |
| famílias | 68 | 32 | 9 | 5 | - | - | - | 114 |
| Doentes | 526 | 287 | 32 | 29 | 9 | 9 | 2 | 894 |

| DOENTES | Observ. | Não obs. | Mulheres | Homens | Sexo desc. | Idade início | Tipo |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 894 | 291 | 603 | 409 | 475 | 10 | 377 | 214 |

Quadro 5.2.

**Sujeitos com idade de início conhecida**

| PAÍSES | EUA | Portugal | índia | Japão | Canadá | Brasil | Itália | País desc. | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Grandes famílias | 65 | 26 | 6 | 4 | (4)* | (1) | (1) | - | 101 |
| Doentes | 204 | 96 | 19 | 16 | 8 | 5 | 2 | 27 | 377 |

| IDADE DE INÍCIO | Observados | Não observ. | Mulheres | Homens | Sexo desc. | Tipo |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 377 | 269 | 108 | 172 | 199 | 6 | 201 |

Quadro 5.3.

**Sujeitos com subfenótipo conhecido**

| PAÍSES | EUA | Portugal | índia | Japão | Canadá | Brasil | Itália | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Grandes famílias | 50 | 20 | 6 | 2 | (2)* | - | - | 78 |
| Doentes | 134 | 65 | 9 | 2 | 4 | - | - | 214 |

| SUBTIPO | Observados | Não observ. | Mulheres | Homens | Sexo desc. | Idade de início |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 214 | 214 | - | 88 | 125 | 1 | 201 |

(* - Entre parêntesis indicam-se os números antes da ligação com outras famílias.)

## Análise da variação fenotípica

De um total de 894 doentes por mim recenseados (dos quais 358 vivendo à data do início deste estudo), 291 foram observados e/ou entrevistados por mim ou um neurologista, enquanto em 603 os dados foram obtidos por colheita de história familiar; 409 eram mulheres e 475 homens (na informação que me foi transmitida sobre nove doentes japoneses e um indiano não era indicado o sexo!). Um teste de proporções mostrou não existirem diferenças significativas na distribuição dos sexos na amostra global. A idade de início era conhecida para 377 doentes; em 214 era conhecida a classificação num dos subfenótipos (1, 2 ou 3) de Coutinho e Andrade [13], ou no tipo 4 (apenas três doentes) de Rosenberg [20] (13 doentes tinham subfenótipo conhecido mas não idade de início). Nos Quadros 5.2 e 5.3 são indicados, respectivamente, os sujeitos com idade de início conhecida (101 grandes famílias contendo pelo menos um sujeito com idade de início) e com subfenótipo conhecido (78 grandes famílias). Para estudos da variação intrafamiliar foram usadas 64 grandes famílias (341 doentes) com pelo menos dois sujeitos com idade de início conhecida.

### Os primeiros sintomas

Através de questionário próprio, feito pessoalmente a 70 doentes, procurei definir os sintomas iniciais da doença, com vista à definição da idade de início. Aqueles foram quase sempre (em 67 dos 70 doentes) perturbações da marcha (desequilíbrio, espasticidade, dificuldade em subir escadas, tropeções frequentes e quedas). Apenas três doentes referiram diplopia antes da dificuldade na marcha; um destes queixou-se de disfagia antes da diplopia; um outro referiu sentir pequenos abalos dos músculos faciais ao mesmo tempo que começou a ter diplopia. Dificuldades na articulação das palavras, e arrastamento da voz, foram referidas por muitos doentes como um dos primeiros sintomas; quatro doentes notaram-nas ao mesmo tempo que as dificuldades da marcha. Outros sintomas que acompanharam o início dos problemas da marcha foram a diplopia, em quatro casos, e abalos musculares na face, num outro. Um único doente referiu aumento marcado da sudação (sintoma que não foi ainda relacionado com a doença), ao mesmo tempo que começou a ter dificuldades da marcha.

Cãibras nos músculos das pernas foram uma queixa muito frequente, por vezes precedendo os problemas da marcha; olhos proeminentes foram também notados muito cedo, particularmente por familiares e amigos próximos, por vezes muito antes de outros sintomas. Em vista da sua inespecificidade e subjectividade, contudo, decidi não considerar estes dois sintomas na determinação da idade de início da afecção.

Se o informador era um membro da família próxima, em vez do próprio doente (distinção que foi feita com vista a uma apreciação posterior), os problemas da marcha foram referidos como sintomas iniciais em todos os casos. Em dois casos foi referido o início simultâneo de disartria. Não foram descritos quaisquer outros como primeiros sintomas.

Nos casos referidos na literatura, isolados ou conjuntamente com outros sintomas, as dificuldades da marcha foram sempre o sintoma inicial referido. Em dois casos apenas ([11]-caso 12 e [15]-caso 13) o diagnóstico foi feito antes do início dos primeiros sintomas.

**Definição da idade de início**

Raramente, porém, o diagnóstico é feito antes de iniciarem os sintomas da doença. Hiper-reflexia, *clonus* do pé ou da rótula, ou mesmo sinal de Babinski (sinais de um síndrome piramidal incipiente), foram por vezes encontrados em sujeitos em risco que pouco mais tarde iniciaram um quadro clínico típico da doença. Trata-se, porém, de achados muitas vezes de significado impreciso, que fazem suspeitar o diagnóstico num sujeito em risco, mas são no entanto insuficientes para o estabelecer. O início dos sintomas, naqueles que de facto vieram a desenvolver a doença, não se faz de qualquer modo esperar mais do que um ou, no máximo, dois anos. Por todas estas razões e para se resguardar uma uniformidade de critérios, preferiu-se definir o início da doença pelo aparecimento dos primeiros sintomas.

A idade de início foi assim definida como a idade ao aniversário mais próximo da data de **aparecimento de perturbações da marcha ou de diplopia.** Estes são sintomas que não escapam com facilidade à atenção do próprio doente (ou dos seus familiares directos), pelo que a definição da idade de início em cada doente não colocou problemas sérios para a análise, como acontece com outras doenças genéticas de início dependente da idade (a doença de Huntington, por exemplo). Outros sintomas mais inespecíficos, ou de avaliação mais subjectiva, que raros doentes referiram, foram ignorados.

A informação sobre a idade de início nos doentes americanos foi obtida sobretudo através de um questionário pessoal específico, preenchido durante as sessões clínicas da IJDF. Os doentes (e os familiares em risco examinados) eram ainda inquiridos àcerca da idade de início (e sintomas) nos seus irmãos e progenitores afectados, no sentido de se alargar a dimensão da amostra. Informação complementar foi depois obtida de processos individuais e familiares, sempre que merecedora de confiança, isto é, desde que a infor-

mação fosse prestada pelo próprio ou por um seu familiar directo com bom conhecimento da doença. Alguns doentes portugueses observados pessoalmente foram interrogados do mesmo modo, mas a maioria dos dados foram obtidos através de informações pessoais e familiares, contidas nos respectivos processos. A informação sobre a idade de início nos doentes canadianos, japoneses e indianos foi-me fornecida pelos clínicos (neurologistas e geneticistas) que os observaram.

**Estudo das distribuições da idade de início e do subfenótipo, e detecção de factores que os influenciem**

Para estudar a variação fenotípica na doença de Machado-Joseph e os diversos factores que a poderiam afectar, escolhi, como variáveis dependentes, a **idade de início** (contínua) e o **subfenótipo** (discreta). A idade de início era conhecida em 377 dos 894 doentes registados, enquanto o subfenótipo era conhecido apenas em 214 (destes, em 13 conhecia-se apenas o tipo mas não a idade de início). Nos Quadros 5.2 e 5.3 faz-se a descrição desses sujeitos estudados. Em 27 indivíduos (todos pertencentes a gerações antigas de grandes famílias luso-americanas) não dispunha de informação exacta quanto ao país de residência (Açores ou EUA).

Ao contrário da classificação em tipo (para o que os doentes tiveram de ser observados por mim ou por um neurologista experimentado com a doença), a idade de início foi obtida de forma diferente para duas subpopulações, consoante os doentes foram ou não **observados** ou inquiridos: em 269 doentes (observados), a idade de início foi determinada directamente com o próprio; em 108 doentes (não observados) a idade de início foi colhida apenas junto de um parente próximo. Embora tenha colocado sempre o maior cuidado na selecção destes informadores, procurando apenas os parentes em primeiro grau (em regra filhos ou cônjuge) e bons conhecedores dos pormenores da sua doença, achei-me obrigado a estudar préviamente as distribuições da idade de início nos dois grupos (observados e não observados) em separado. Só depois, uma vez comprovada a não existência de diferenças significativas, seriam estudadas as distribuições das duas variáveis dentro da amostra **global**. Estudei em seguida a **idade de início em função do subfenótipo**, para verificar a separação das distribuições dos três tipos na amostra global. Foram então estudados outros factores que poderiam influenciar quer a idade de início, quer o subfenótipo. O primeiro destes factores cujo estudo naturalmente se impunha era o **sexo**. Para além das distribuições da idade de início e do tipo (nas mulheres e nos homens), foram estudadas as distribuições da idade de início para cada tipo e sexo, e para os observados e não observados também por sexos.

A região geográfica em que o doente vivia foi escolhida como uma medida possível da variação ambiencial. Numa análise preliminar foram estudadas as distribuições da idade de início em 59 doentes portugueses, 40 da costa este e 26 da costa oeste dos EUA, e 6 do Japão, não tendo sido então encontradas diferenças significativas. Mais recentemente, a amostra total foi consideravelmente aumentada, alargou-se a análise ao Canadá e à Índia, e estudaram-se outras divisões geográficas (para um total de 343 doentes). Em primeiro lugar foi estudado o **país** de residência dos doentes (EUA, Portugal, Índia, Japão e Canadá). Em seguida, os doentes americanos e portugueses foram classificados de acordo com uma **zona** do país onde residiam: nos EUA foram utilizadas as grandes regiões geográficas (tal como definidas pelo Bureau of the Census, U.S. Department of Commerce), enquanto em Portugal foram distinguidos os doentes açoreanos dos continentais. O número de doentes nos outros países (Índia, Japão e Canadá) era demasiado pequeno, pelo que continuei a utilizar o país (sem outras divisões) nas sucessivas comparações.

A grande maioria dos doentes americanos vivia nos estados da Nova Inglaterra (região "nordeste"), particularmente no Massachusetts e em Rhode Island, ou na Califórnia (região "oeste"); na região "sul" (Estados de Maryland, Carolina do Norte, Florida e Louisiana, e na cidade de Washington, Distrito de Columbia) vivia ainda um número significativo de doentes; nenhum doente com idade de início conhecida vivia na outra região dos EUA, o "norte central". Nos Açores, também a quase totalidade dos doentes vivia em duas ilhas, São Miguel e Flores. Assim, considerei em seguida os doentes americanos e açoreanos divididos pelo **estado/ilha** em que viviam, estabelecendo assim limites geográficos cada vez mais estreitos. Dada a incompleta separação geográfica, cultural e familiar, entre a comunidade portuguesa do Massachusetts e a de Rhode Island, e o número relativamente pequeno de doentes em Rhode Island, os dois estados foram considerados em bloco. O número de doentes com idade de início conhecida em cada um dos outros estados americanos (incluindo a região Sul) ou nas outras ilhas dos Açores, era demasiado pequeno para se considerar a sua separação em grupos adicionais; o mesmo acontecia com qualquer das regiões de Portugal continental (as antigas províncias).

A **raça/etnia** a que pertencia o doente (portuguesa, negra, indiana, japonesa, italiana, francesa, russa, espanhola e chinesa) foi outro factor analisado, no sentido de detectar eventuais diferenças na expressão fenotípica da doença devidas ao "terreno genético" de cada um. Foram assim constituídos nove grupos, embora o número de doentes fosse significativo apenas para os cinco primeiros.

## Análise da variação fenotípica

Dado que a raça e a etnia não são independentes da localização geográfica em que vive o doente, estudei em seguida a **distribuição das raças/etnias pelas zonas**, para com este cruzamento tentar explicar algumas das diferenças encontradas nas análises anteriores. Foram ainda feitas comparações entre as diversas **origens geográficas** dos doentes com ascendência portuguesa (origem açoreana *versus* continental e de São Miguel *versus* das Flores). Pela mesma razão foram feitas **outras comparações particulares**: (1) residentes no oeste *versus* nordeste (EUA), e em São Miguel *versus* Flores (Açores); (2) residentes no oeste ou nordeste dos EUA, mas apenas para os de ascendência portuguesa; (3) portugueses dessas duas zonas americanas, mas agora consoante a ilha açoreana (São Miguel ou Flores) de origem, e (4) residentes *versus* originários (não residentes) de São Miguel e Flores.

Foi ainda estudado o efeito do **sexo do progenitor afectado** sobre a idade de início, tendo-se constituído quatro classes: filhas de mães afectadas, filhos de mães afectadas, filhas de pais afectados e filhos de pais afectados. O início aos 21 anos ou antes (que correspondia a 14% da distribuição empírica da idade de início) foi definido como **juvenil**, para o estudo particular da transmissão paterna ou materna das formas juvenis. Por fim foram estudados os efeitos do **número de progenitores afectados** (um, ambos, ou nenhum), e do **subfenótipo do progenitor afectado**, sobre a idade de início e o subfenótipo dos seus filhos afectados.

## Variação e correlações intrafamiliares

Procurei depois estudar a forma como a idade de início e o subfenótipo se distribuiam dentro das famílias, e estabelecer correlações intrafamiliares. Para isso, as 114 grandes famílias foram inicialmente repartidas em famílias nucleares (consideradas então independentes da grande família de que provinham). No estudo preliminar foram apenas seleccionadas as famílias nucleares onde: (1) pelo menos um sujeito tinha sido clinicamente examinado; (2) a informação era disponível e completa sobre (a) o estado de saúde de todos os filhos de um casal, (b) a idade de início em todos os sujeitos afectados e (c) a idade, à data do último exame ou inquérito, de todos os sujeitos não afectados dessa fratria; (3) o filho não afectado mais novo tinha pelo menos 50 anos àquela data.

Os resultados da análise preliminar (17 fratrias, 45 sujeitos) foram depois comparados com os das 84 fratrias (213 sujeitos) em que eram conhecidos pelo menos dois irmãos com idade de início (e apenas o primeiro dos critérios selectivos anteriores), e das 63 fratrias (162 sujeitos) em que a idade de início era conhecida para todos os

afectados (com o primeiro e o segundo critérios apenas). O mesmo tipo de procedimento foi repetido após exclusão das famílias indianas e japonesas. Foi depois utilizado um modelo hierárquico de análise de variância, contemplando as interligações existentes entre as famílias nucleares, consideradas filiadas na grande família a que pertenciam, enquanto a própria grande família era tratada como um grupo independente das outras. Mantive agrupadas as grandes famílias com ligações conhecidas entre si (restando 114 grandes famílias independentes), utilizando todas as idades de início disponíveis, independentemente do país em que vivia o sujeito (note-se que em muitas grandes famílias americanas e portuguesas existiam vários sujeitos, ou mesmo grandes ramos familiares, vivendo em países diferentes).

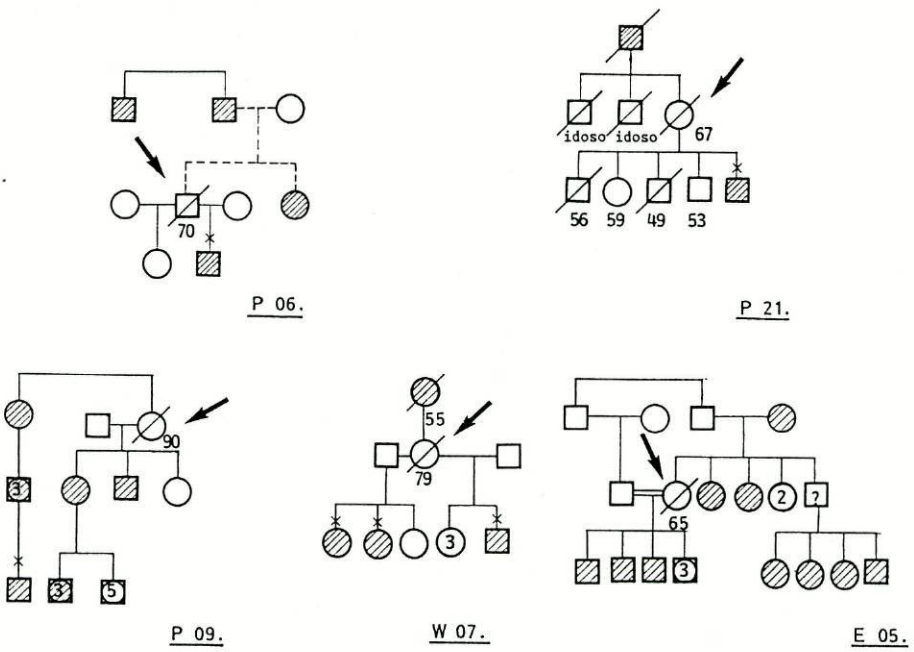
Para o estabelecimento de correlações intrafamiliares, foram estudadas na análise preliminar 17 famílias nucleares com duas ou mais crianças, obedecendo aos três critérios já expostos. Para o estudo de pares pai-filho, foram também incluídas famílias nucleares com apenas uma criança, mas apenas em 15 era conhecida também a idade de início do progenitor afectado. Os dados referentes aos irmãos em excesso de dois, para os pares de irmãos, e em excesso de um, para a correlação em pares pai-filho, foram escolhidos ao acaso (através do lançamento de um dado) após terem sido numerados pela sua ordem de nascimento. Na análise final, foram estudadas 84 fratrias; as idades de início de 79 progenitores afectados foram comparadas com as idades médias de início de todos os seus filhos.

## Penetração

A penetração foi definida como a proporção dos casos sintomáticos no conjunto dos portadores obrigatórios do gene mutante, isto é, de todos os que eram simultaneamente descendentes e progenitores de sujeitos afectados (266 casos): a informação era insuficiente, ou não merecia confiança, em 10 casos (idade de morte desconhecida, diagnóstico duvidoso ou suspeita de não paternidade) e 12 morreram antes dos 50 anos de idade; os cinco casos restantes tinham 65 anos ou mais (percentil 99 da distribuição empírica da idade de início), sendo contabilizados para o cálculo da penetração. A parte relevante das respectivas árvores familiares, onde se indica a idade actual ou a idade de morte na geração não manifestante, é mostrada na Figura 5.1.

## Rotinas e métodos estatísticos

Para confirmação e aprofundamento dos resultados obtidos, mas ainda na análise preliminar, foram utilizados os programa de SAS (sob a licença 82.4, na Universidade do Missouri). Foram analisadas 184 obervações (doentes americanos e portugueses), para sete variáveis (sexo, idade de início, tipo, sexo do progenitor e localização, e duas variáveis para o tratamento). Foi feita uma análise de variância a um factor para o estudo do efeito do sexo do próprio e do progenitor, e uma análise de variância multifactorial (3x2x2): localização (este e oeste dos EUA, e Portugal), sexo do próprio e do progenitor, e as diversas interacções. Foram feitas comparações múltiplas (contrastes) entre descendentes de mães afectadas e descendentes de pais afectados, e entre filhos e filhas. As taxas de segregação na transmissão paterna ou materna das formas juvenis (48 casos) foram estudadas com um teste de proporções (quatro foram excluídos por terem ambos os progenitores afectados, e três por não terem nenhum).




P 06. P 21. P 09. W 07. E 05.

Figura 5.1. Parte relevante (simplificada) das árvores familiares dos cinco casos de *não penetração* com mais de 65 anos (as setas indicam os heterozigotos obrigatórios assintomáticos à data de morte; os números indicam a idade).

Na análise posterior, os métodos foram semelhantes, mas o sexo do progenitor afectado era já conhecido para 317 doentes (141 mulheres e 176 homens). Foram excluídos deste estudo os 28 casos em que se desconhecia qual o progenitor afectado (por informação incompleta, a maior parte das vezes referente às gerações mais antigas), os 26 doentes em que nenhum dos dois progenitores era afectado (muitas vezes devido a morte precoce de um ou dos dois) e ainda seis doentes (de três fratrias) em que ambos os progenitores eram afectados.

O estudo (fase final) da idade de início nos observados e não observados, na amostra global, dentro dos subtipos, e para efeitos do sexo e de cada um dos outros factores atrás expostos, consistiu em: (1) estudo das distribuições respectivas e seu ajuste à Normal (ou a outras distribuições conhecidas), com os respectivos testes de Kolmogorov-Smirnov; (2) testes *t* de Gosset (Student) ou análise de variância a um factor, para comparação de médias em dois ou mais grupos, respectivamente; (3) análise de variância multifactorial para detecção do efeito de alguns factores ou sua interacção; (4) testes de comparações múltiplas (método de Scheffé); (5) comparação de proporções (testes de aproximação à Normal ou qui-quadrado). Para muitas destas análises (ou apenas para sua confirmação) foram utilizados os programas de "Statgraphics" (Statistical Graphics System, versão 2.0, 1986).

Além da distribuição da idade de início por tipo, e por tipo e sexo, o estudo dos subfenótipos consistiu em estabelecer o modo como eles se distribuíam na amostra global e para cada um dos factores estudados, incluindo o sexo. Essas distribuições são mostradas em quadros; no entanto, o pequeno número de sujeitos com essa classificação para a maior parte dos factores tornava sem sentido a utilização de testes de significância.

A variação intrafamiliar na idade de início foi estudada com uma análise de variância dentro das fratrias (consideradas independentes entre si). Para o estudo da variação dentro de fratrias (consideradas filiadas na grande família de que haviam sido retiradas) e dentro das grandes famílias (consideradas como um todo), foi utilizado um modelo hierárquico de análise de variância de efeitos casuais, com recurso ao programa LSML76 ("Mixed Model Least-Squares and Maximum-Likelihood Computer Program PC-1") de Walter R. Harvey (1987).

Para o estabelecimento de correlações da idade de início em pares de familiares, foram utilizados um coeficiente de correlação de Pearson para os pares pai-filho (modelo linear de regressão) e um coeficiente de correlação intraclasse para as fratrias, após terem sido sorteados dois irmãos. A transformação *z* de Fisher [31,32] foi

utilizada para comparar esses dois coeficientes entre si. Calculou-se ainda o coeficiente de correlação intraclasse para as fratrias, mas agora com a totalidade dos irmãos. Este coeficiente é um indicador da proporção da variância total que é devida à variância entre as fratrias; com um factor de correcção $n_0$ (ver fórmula no Quadro 5.32, p.192), em que $k$ é o número de classes (fratrias), $n_i$ o número de sujeitos em cada uma delas, e $N$ o número total de sujeitos considerados no conjunto das classes, é possível utilizá-lo para fratrias de tamanho variável [33].

As distribuições dos tipos por fratrias e por grandes famílias são mostradas em quadros, assinalando-se a sua homogeneidade ou, pelo contrário, a coexistência dos tipos extremos (1 e 3) dentro desse grupos.

## RESULTADOS

### Estudo da distribuição da idade de início

As distribuições da idade de início para os doentes observados e não observados ajustavam-se à Normal (P=0.9997 e P=0.2183, respectivamente, para o teste de Kolmogorov-Smirnov de ajuste, Figura 5.2). No Quadro 5.4 mostram-se as principais estatísticas das duas distribuições; o teste F de Fisher não mostrou diferenças significativas (P>0.05) entre as variâncias. O teste $t$ de Gosset, unilateral, já que a hipótese alternativa era a de que a média dos observados fosse inferior à dos não observados, não mostrou diferenças significativas (P=0.0760) entre as duas médias (na Figura 5.3 mostram-se as respectivas distribuições cumulativas justapostas). Penso ficar assim justificada, para os restantes estudos, a utilização da informação sobre a idade de início em todos os doentes, observados ou não, cuja idade de início era conhecida.

Tal como as distribuições parcelares anteriores, também a distribuição global da idade de início nos 377 doentes se aproximava significativamente de uma curva Normal (Figura 5.4): P=0.1749 para o teste de Kolmogorov-Smirnov de ajuste. O início dos primeiros sintomas ocorria entre um e 73 anos de idade (Figura 5.3). A média global da idade de início é de 37.44 e o desvio padrão de 14.10 anos; outras estatísticas descritivas da distribuição empírica global, assim como os intervalos de confiança para a média, são indicadas no Quadro 5.5.

Quadro 5.4.

**Idade de início (anos) em casos observados e não observados**

**1. Comparação das distribuições**

| | Observ. | Não obs. | Global |
|---|---|---|---|
| Número: | 269 | 108 | 377 |
| Média: | 36.78 | 39.08 | 37.44 |
| Erro padrão: | ±0.86 | ±1.36 | ±0.73 |
| Variância: | 197.78 | 199.59 | 198.85 |
| Desvio padrão: | 14.06 | 14.13 | 14.10 |
| Mediana: | 37 | 40 | 38 |
| Moda: | 40 | 50 | 40 |
| Amplitude: | 1-73 | 1-71 | 1-73 |

**2. Comparação das médias**

| | Intervalos de confiança (95%) |
|---|---|
| Observados: | 35.09 a 38.47 (268 g.l.) |
| Não observados: | 36.39 a 41.78 (107 g.l.) |

Intervalos de confiança (95%

**3. Razão entre as variâncias** ($\sigma_1^2/\sigma_2^2$):
0.7129 a 1.3474 (268, 107 g.l.)

**4. Diferença entre as médias** ($\mu_1-\mu_2$):
-5.4576 a 0.8522 (375 g.l.)

**5. Teste *t* (Gosset) unilateral**

$H_0$: $\mu_1$(obs.)=$\mu_2$(não obs.)

$H_1$: $\mu_1$(obs.)<$\mu_2$(não obs.)

$t_{375}$=-1.4355 (P=0.0760)

**Estudo da idade de início por subfenótipos clínicos**

A classificação em subfenótipos era conhecida para 214 dos 894 doentes registados (mas apenas 269 observados); só 201 tinham idade de início conhecida e, desses, três eram do "tipo 4". Cada uma das três distribuições, para cada subfenótipo, ajustava-se à distribuição Normal (P=0.9999, P=1.0000 e P=0.9999, respectivamente para os

Quadro 5.5. **Distribuição empírica global da idade de início**

| | | | |
|---|---|---|---|
| Número: | 377 | Percentis: % | idade |
| Média: | 37.44 | 5: | 14 |
| Mediana: | 38 | 10: | 19 |
| Moda: | 40 | 25: | 28 |
| Variância: | 198.85 | 75: | 49 |
| Desvio padrão: | 14.10 | 90: | 55 |
| Erro padrão: | 0.73 | 95: | 58 |
| Amplitude: | 1-73 | 99: | 66 |

Interv. confiança para média (95%): 36.01-38.87 (376 g.l.)

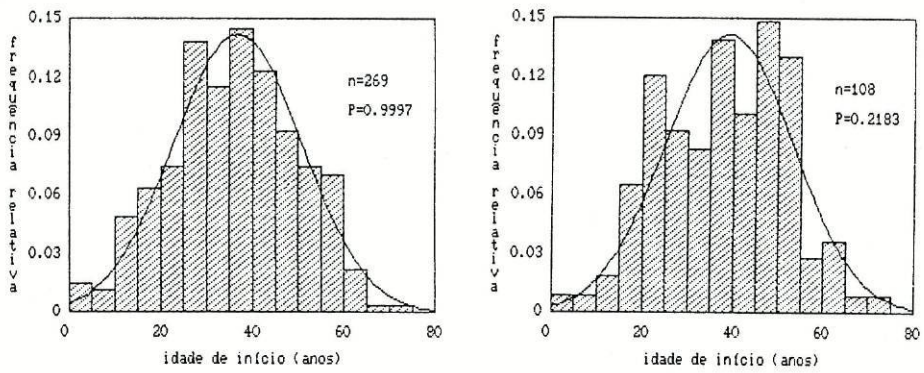



Figura 5.2. Histograma de frequências com ajuste à Normal para a idade de início em 269 doentes observados (A.) e 108 doentes não observados (B.), mostrando-se para cada um o valor do teste de Kolmogorov-Smirnov de ajuste (P).

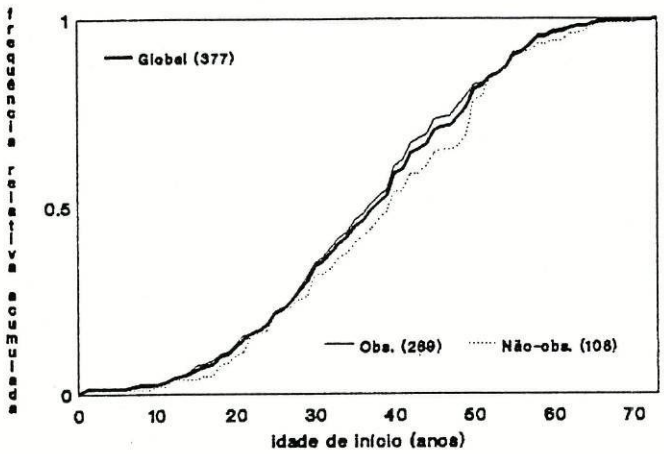



Figura 5.3. Distribuições empíricas cumulativas em 269 doentes observados e 108 não observados, justapostas à distribuição cumulativa global (377 doentes).

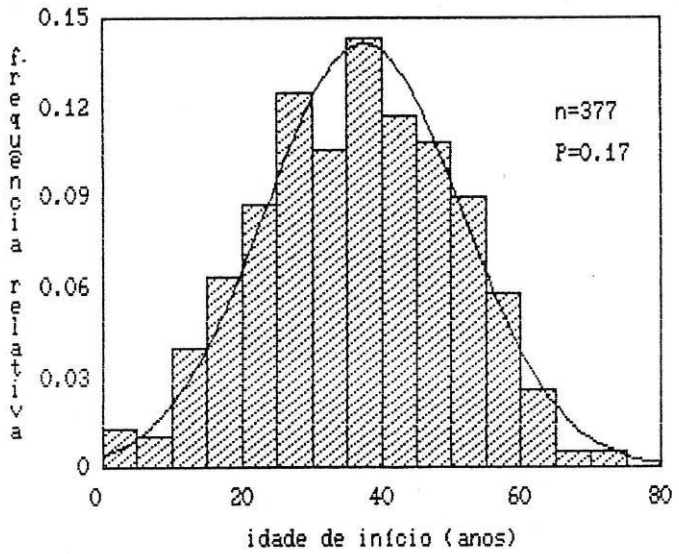



Figura 5.4. Histograma de frequências da idade de início global (377 doentes), mostrando-se o valor do teste de Kolmogorov-Smirnov de ajuste à distribuição Normal.

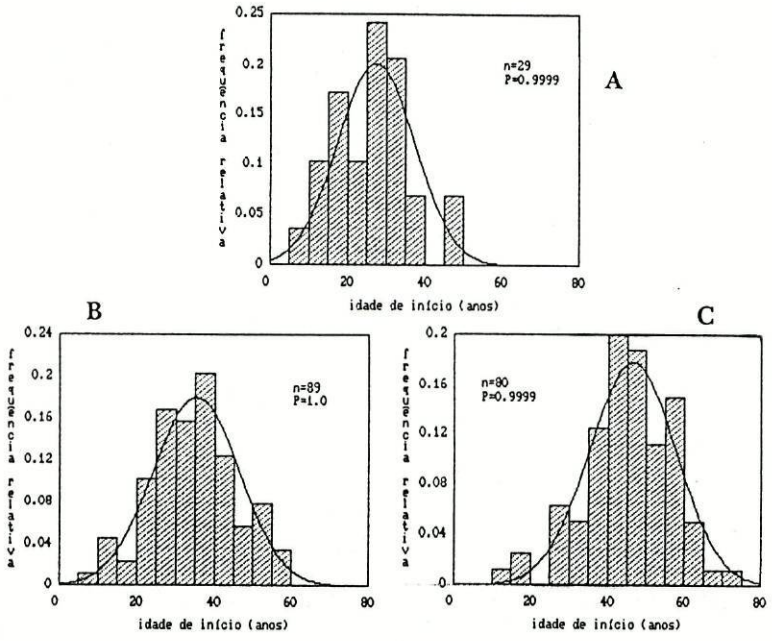



Figura 5.5. Histogramas de frequências, com ajuste à distribuição Normal, para a idade de início no tipo 1 (A.), tipo 2 (B.) e tipo 3 (C.), mostrando-se os respectivos tamanhos da amostra e os valores de P para o teste de Kolmogorov-Smirnov.

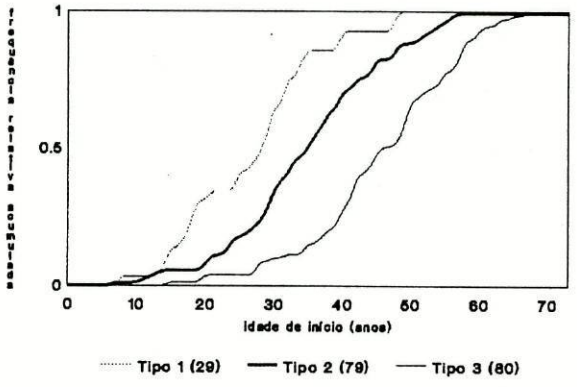



Figura 5.6. Distribuições cumulativas empíricas da idade início por tipos (1, 2 e 3), observando-se a sua nítida separação.

Quadro 5.6.
**Distribuição da idade de início por subfenótipo**

| | Número | Média | Mediana | Moda | Amplitude |
|---|---|---|---|---|---|
| Tipo 1 | 29 | 27.31 | 29 | 32 | 8-48 (40) |
| Tipo 2 | 89 | 35.30 | 35 | 30 | 7-57 (50) |
| Tipo 3 | 80 | 46.46 | 47 | 50 | 15-73 (58) |

| | Variância | Desvio padrão | Erro padrão |
|---|---|---|---|
| Tipo 1 | 97.94 | 9.90 | 1.84 |
| Tipo 2 | 122.90 | 11.09 | 1.18 |
| Tipo 3 | 125.70 | 11.21 | 1.25 |

Quadro 5.7.
**Análise de variância (idade de início) para os subfenótipos**

| Fonte de variação | Soma dos quadrados | Graus liberd. | Média dos quadrados | F | P |
|---|---|---|---|---|---|
| Entre os grupos | 9608.637 | 2 | 4804.3185 | 39.888 | ≈0 |
| Dentro dos grupos | 23486.903 | 195 | 120.4457 | | |
| Total (corrigido) | 33095.540 | 197 | | | |

Quadro 5.8.
**Estudo das médias da idade de início por subfenótipo**

| Tipo | n | Média | Erro padr. (conjunto) | Interv. Scheffé para médias (95%) | Homogeneidade |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 29 | 27.31 | 2.04 | 23.76 - 30.87 | * |
| 2 | 89 | 35.30 | 1.16 | 33.27 - 37.33 | * |
| 3 | 80 | 46.46 | 1.23 | 44.32 - 48.60 | * |
| Total | 198 | 38.64 | 0.78 | 37.28 - 40.01 | |

(* - asteriscos em colunas diferentes implicam não homogeneidade)

tipos 1, 2 e 3, para o teste de Kolmogorov-Smirnov de ajuste, Figura 5.5). Os parâmetros principais da distribuição por subfenótipos são indicados no Quadro 5.6. A cada um dos três tipos principais corresponde uma distribuição própria e bem distinta, como se poderá verificar particularmente com as distribuições cumulativas da idade de início respectivas (Figura 5.6).

Os tipos 1, 2 e 3 são homogéneos em relação às suas variâncias (P=0.7244, para o teste de Bartlett). A análise de variância para a idade de início dentro de cada tipo (Quadro 5.7) mostrou do mesmo modo a distinção entre os tipos 1, 2 e 3 (variação significativamente maior entre os três grupos que dentro de cada um deles).

Os intervalos de confiança (método de Scheffé) a 95% para cada uma das três médias são mostrados na Figura 5.7. Uma análise de comparações múltiplas usando o método dos intervalos de Scheffé mostrou que os três grupos são significativamente diferentes no que respeita às suas médias (Quadro 5.8).

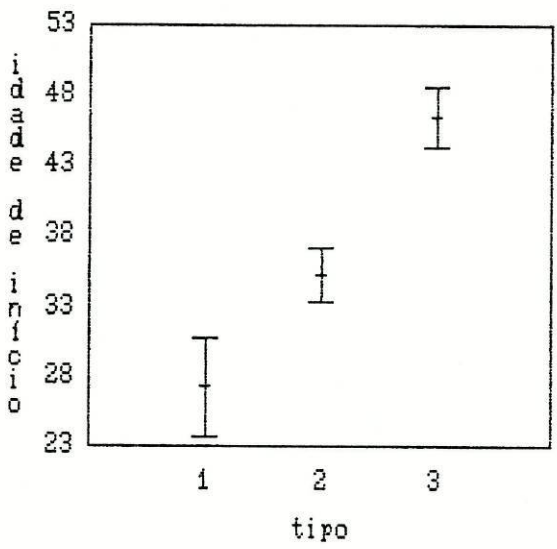



Figura 5.7. Intervalos de confiança a 95% (método de Scheffé) para as médias da idade de início de cada subfenótipo, evidenciando-se a perfeita separação dos três grupos.

## Estudo das distribuições da idade de início e dos subfenótipos por sexos

Não existem diferenças significativas entre os sexos no que respeita às médias da idade de início da doença. No Quadro 5.9 descrevem-se as principais estatísticas das respectivas distribuições. Ambas se ajustavam à Normal (P=0.5013 para as mulheres, e P=0.9989 para os homens, para os respectivos testes de Kolmogorov-Smirnov de ajuste). As médias das idades de início não diferiam significativamente em mulheres e homens; as variâncias são semelhantes para os dois grupos (Quadro 5.10). As distribuições empíricas cumulativas são comparadas na Figura 5.8. Um teste para comparar a proporção de doentes em cada sexo não mostrou também diferenças significativas (Z=1.4023, P=0.0804).

Quando se procedeu à separação nos tipos 1, 2 e 3, continuavam a não ser encontradas diferenças entre os sexos nas respectivas análises de variância (P=0.1994, P=0.0636 e P=0.9789, respectivamente), mantendo-se a homogeneidade das médias da idade de início para mulheres e homens, dentro de cada tipo (Figura 5.9). Por outro lado, continuavam a ser detectadas as diferenças entre os tipos, dentro de cada sexo (P=0.0001, para as mulheres, e P≈0, para os homens); com o teste de Bartlett as variâncias eram homogéneas para os três tipos

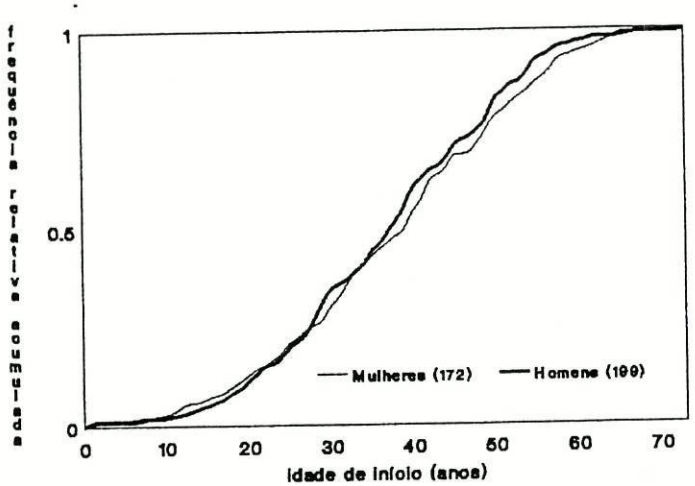



Figura 5.8. Distribuições empíricas cumulativas da idade de início segundo o sexo dos doentes (169 mulheres e 199 homens), verificando-se a sua grande proximidade.

Quadro 5.9.
**Comparação das distribuição da idade de início por sexo**

| | Número | Média | Mediana | Moda | Amplitude |
|---|---|---|---|---|---|
| Mulheres | 172 | 38.10 | 40 | 42 | 1-71 (70) |
| Homens | 199 | 37.21 | 38 | 50 | 1-73 (72) |

| | Variância | Desvio padrão | Erro padrão |
|---|---|---|---|
| Mulheres | 215.14 | 14.67 | 1.12 |
| Homens | 181.27 | 13.46 | 0.95 |

| | Intervalos de confiança (a 95%) para a média |
|---|---|
| Mulheres | 35.90 - 40.31 (171 g.l.) |
| Homens | 35.33 - 39.10 (198 g.l.) |

| Percentis | 5 | 10 | 25 | 50 | 75 | 90 | 95 | 99 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Mulheres | 12 | 19 | 28 | 40 | 49.5 | 57 | 61 | 65 |
| Homens | 15 | 20 | 28 | 38 | 48 | 55 | 58 | 67 |

Quadro 5.10.
**Comparação entre as médias e variâncias para cada sexo**

Intervalos de confiança (95%)

1. **Razão entre as variâncias:**
   0.8892 a 1.5890 (171, 198 g.l.)
2. **Diferença entre as médias:**
   -1.9853 a 3.7624 (369 g.l.)
3. **Teste de hipóteses** (*t* de Gosset)
   $H_0$: $\mu_1(\ ) = \mu_2(\ )$
   $H_1$: $\mu_1(\ ) \neq \mu_2(\ )$
   $t_{369} = 0.6081$ (P=0.5435)

Quadro 5.11.

**Estudo da média da idade de início - combinações sexo-tipo**

| Sexo | Tipo | n | Média | Erro padr. (conjunto) | Intervalos de Scheffé (95%) | Homogeneidade |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Mulheres | 1 | 10 | 30.60 | 3.40 | 24.59 - 36.61 | * |
| Mulheres | 2 | 36 | 37.94 | 1.79 | 34.78 - 41.11 | * |
| Mulheres | 3 | 36 | 46.50 | 1.79 | 43.34 - 49.66 | * |
| Mulheres, total | | 82 | 40.80 | 1.19 | 38.71 - 42.90 | |
| Homens | 1 | 19 | 25.58 | 2.53 | 21.14 - 30.02 | * |
| Homens | 2 | 53 | 33.51 | 1.52 | 30.85 - 36.17 | * |
| Homens | 3 | 44 | 46.43 | 1.66 | 43.52 - 49.35 | * |
| Homens, total | | 116 | 37.11 | 1.02 | 35.32 - 38.91 | |

(* - asteriscos em diferentes colunas indicam grupos não homogéneos)

Quadro 5.12.

**Análise de variância a dois factores (sexo e tipo)**

| Fonte | Soma quadr. | g.l. | Méd.quadr. | F | P |
|---|---|---|---|---|---|
| Sexo (S) | 349.9693 | 1 | 349.9693 | 2.934 | 0.0883 |
| Tipo (T) | 9303.4871 | 2 | 4651.7435 | 39.002 | ≈0 |
| Interacção SxT | 236.9729 | 2 | 118.4864 | 0.993 | 0.3722 |
| Resíduo | 22899.9610 | 192 | 119.2706 | | |
| Total | 33095.5400 | 197 | | | |

Quadro 5.13.

**Distribuição do subfenótipo por sexos**

| | Tipo 1 n (%) | Tipo 2 n (%) | Tipo 3 n (%) | Tipo 4 n (%) | Total |
|---|---|---|---|---|---|
| Mulheres | 10 (11.4) | 39 (44.3) | 38 (43.2) | 1 (1.1) | 88 |
| Homens | 21 (16.8) | 55 (44.0) | 47 (37.6) | 2 (1.6) | 125 |

(P=0.3883 nas mulheres e P=0.9266 nos homens); a separação nítida entre os três tipos mantinha-se quer nas mulheres, quer nos homens (Figura 5.9, Quadro 5.11). Com uma análise de variância multifactorial comprovou-se também a inexistência de interacção entre tipo e sexo, quanto à idade de início (Quadro 5.12).

Não havia ainda diferenças significativas quando eram comparadas as proporções dos subfenótipos nas mulheres e nos homens (Quadro 5.13), quer quando se comparavam os três tipos ($X^2_2$=1.4508, P=0.4841), quer apenas os tipos 1 e 3 ($X^2_1$=1.4233, P=0.2329).

## Diferenças regionais na idade de início

A idade de início foi estudada em 343 doentes nos cinco principais países, e em oito zonas resultantes da sua subdivisão parcial (Quadro 5.14); (foram excluídos 27 doentes cujo país de residência não era conhecido ao certo, cinco doentes do Brasil e dois em Itália). As suas distribuições são comparadas nos Quadros 5.15 e 5.16, respectivamente.

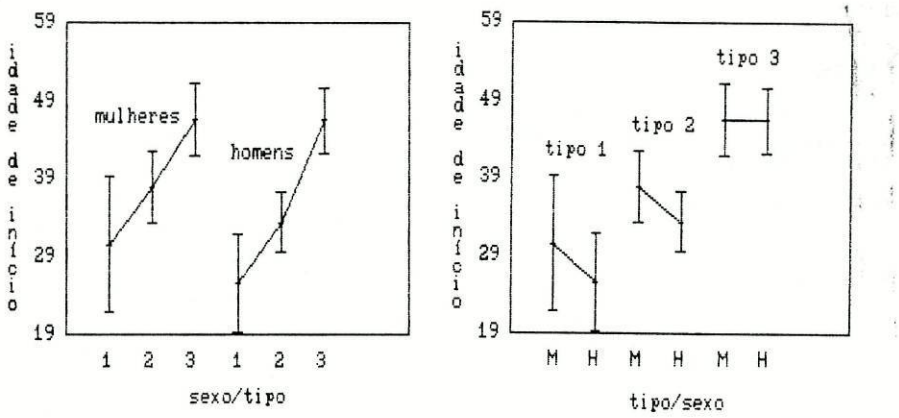



Figura 5.9. Intervalos de confiança a 95% (método de Scheffé) para: (A.) as médias da idade de início em cada tipo por sexo, e (B.) as médias em cada sexo por tipo; mostrando a separação entre os tipos dentro de cada sexo (A.), e a homogeneidade entre mulheres e homens dentro de cada subfenótipo (B.).

Quadro 5.14.
**Distribuição geográfica dos doentes estudados**

| País | n | % | Zona geográfica | n | % |
|---|---|---|---|---|---|
| EUA | 204 | 59.5 | Oeste dos EUA | 101 | 29.5 |
| | | | Nordeste dos EUA | 83 | 24.2 |
| | | | Sul dos EUA | 20 | 5.8 |
| Portugal | 96 | 28.0 | Açores | 68 | 19.8 |
| | | | Portugal (Cont.) | 28 | 8.2 |
| Índia | 19 | 5.5 | Índia | 19 | 5.5 |
| Japão | 16 | 4.7 | Japão | 16 | 4.7 |
| Canadá | 8 | 2.3 | Canadá | 8 | 2.3 |
| Total | 343 | 100.0 | Total | 343 | 100.0 |

Quadro 5.15.
**Comparação das distribuições da idade de início por país**

| | Número | Média | Mediana | Moda | Amplitude |
|---|---|---|---|---|---|
| EUA | 204 | 38.52 | 39.0 | 42 | 12-73 |
| Portugal | 96 | 37.32 | 39.5 | 40 | 7-67 |
| Índia | 19 | 24.26 | 29.0 | 1 | 1-50 |
| Japão | 16 | 26.50 | 25.0 | 15 | 1-55 |
| Canadá | 8 | 39.13 | 40.0 | 46 | 25-50 |

| | Variância | Desvio padrão | Erro padrão |
|---|---|---|---|
| EUA | 181.75 | 13.48 | 0.94 |
| Portugal | 182.56 | 13.51 | 1.38 |
| Índia | 222.65 | 14.92 | 3.42 |
| Japão | 229.20 | 15.14 | 3.78 |
| Canadá | 76.98 | 8.77 | 3.10 |

Quadro 5.16.
**Comparação das distribuições da idade de início por zona**

| | Número | Média | Mediana | Moda | Amplitude |
|---|---|---|---|---|---|
| Oeste dos EUA | 101 | 38.07 | 37.0 | 45 | 12-73 |
| Nordeste dos EUA | 83 | 39.16 | 40.0 | 30 | 12-64 |
| Sul dos EUA | 20 | 38.20 | 39.5 | 52 | 19-58 |
| Açores | 68 | 38.40 | 40.0 | 40 | 7-67 |
| Portugal Cont. | 28 | 34.71 | 35.5 | 40 | 11-55 |
| Índia | 19 | 24.26 | 29.0 | 1 | 1-50 |
| Japão | 16 | 26.50 | 25.0 | 15 | 1-55 |
| Canadá | 8 | 39.13 | 40.0 | 46 | 25-50 |

| | Variância | Desvio padrão | Erro padrão |
|---|---|---|---|
| Oeste dos EUA | 180.27 | 13.43 | 1.34 |
| Nordeste dos EUA | 179.50 | 13.40 | 1.47 |
| Sul dos EUA | 215.43 | 14.68 | 3.28 |
| Açores | 198.54 | 14.09 | 1.71 |
| Portugal Cont. | 139.69 | 11.82 | 2.23 |
| Índia | 222.65 | 14.92 | 3.42 |
| Japão | 229.20 | 15.14 | 3.78 |
| Canadá | 76.98 | 8.77 | 3.10 |

O estudo das médias da idade de início, por análise de variância a um factor, mostrou que as médias por país e por zonas não são todas iguais (resultados não mostrados). Os testes de homogeneidade mostraram que as variâncias são homogéneas entre si (P=0.6053 e P=0.7660 para o teste de Bartlett para comparação das variâncias por país e por zonas, respectivamente).

A análise de comparações múltiplas, usando o método dos intervalos de Scheffé (Quadro 5.17), mostrou que as médias da idade de início na Índia e no Japão, que não são significativamente diferentes entre si, são no entanto significativamente diferentes das de qualquer outro país ou zona (sendo esta a razão da falta de semelhança encontrada na análise de variância); não existem, por outro lado, diferenças significativas entre as outras zonas e países, conclusão esta que me parece a mais importante. Na Figura 5.10 são mostradas as distribuições empíricas cumulativas da idade de início para cinco zonas geográficas. Na Figura 5.11 mostram-se os intervalos de confiança de Scheffé para as médias dos países e zonas.

**Doença de Machado-Joseph**

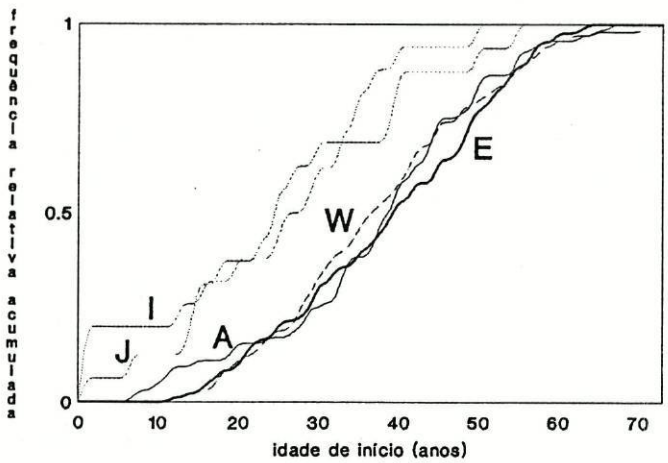



Figura 5.10. Distribuições empíricas cumulativas para cinco das oito zonas geográficas estudadas: Nordeste (E) e Oeste (W) dos EUA, Açores (A), índia (I) e Japão (J). As três primeiras, e ainda as distribuições para o Sul dos EUA, Canadá e Portugal-continente (não-mostradas), são praticamente sobreponíveis, enquanto que a índia e o Japão formam um grupo separado.

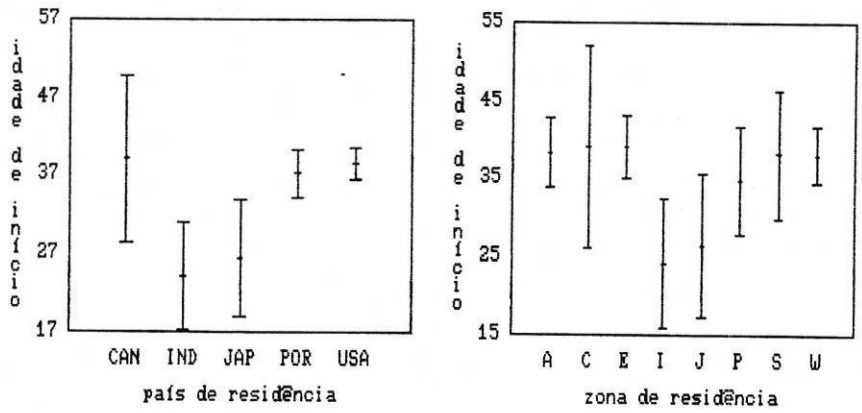



Figura 5.11. Intervalos de confiança a 95% (Scheffé) para as médias da idade de início: (A.) em cinco países - E.U.A. (USA), Portugal (POR), Canadá (CAN), índia (IND) e Japão (JAP) e (B.) nas oito zonas geográficas em que aqueles foram subdivididos- Oeste (W), Nordeste (E) e Sul dos EUA (S), Canadá (C), Açores (A), Portugal-continente (P), índia (I) e Japão (J). Em qualquer dos casos a índia e o Japão, homogéneos entre si, formam um grupo distinto dos outros países (A.) e zonas (B.); os restantes países, tal como as restantes zonas, formavam um segundo grupo de homogeneidade.

Quadro 5.17.
**Estudo das médias da idade de início por zona**

| País/ /Zona | n | Média | Erro padr. (conjunto) | Interv. Sheffe médias (95%) | Homogeneidade | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Oeste EUA | 101 | 38.07 | 1.3525 | 34.4579 - 41.6807 | * | |
| Nordeste EUA | 83 | 39.16 | 1.4920 | 35.1728 - 43.1405 | * | |
| Sul EUA | 20 | 38.20 | 3.0395 | 30.0843 - 46.3157 | * | |
| Açores | 68 | 38.40 | 1.6483 | 33.9957 - 42.7984 | * | |
| Portugal cont. | 28 | 34.71 | 2.5688 | 27.8553 - 41.5733 | * | |
| Índia | 19 | 24.26 | 3.1184 | 15.9367 - 32.5897 | | * |
| Japão | 16 | 26.50 | 3.3982 | 17.4264 - 35.5736 | | * |
| Canadá | 8 | 39.13 | 4.8058 | 26.2930 - 51.9570 | * | |
| Total | 343 | 36.85 | 0.7339 | 34.8916 - 38.8110 | | |

(* - asteriscos na mesma coluna indicam grupos homogéneos.)

**Comparação da idade de início nas diversas ilhas açoreanas e estados americanos**

A idade de início era conhecida, nos EUA, em 62 doentes no Massachusetts, oito de Rhode Island e 94 da Califórnia (nos outros estados a idade de início não era conhecida em mais de seis doentes em cada um). Nos Açores, a idade de início era disponível em 25 doentes de São Miguel e 35 das Flores (além de cinco da Graciosa, dois da Terceira e um do Faial). As variâncias eram homogéneas para as sete regiões agora consideradas (P=0.8310 para o teste de Bartlett). Por análise de variância continuavam a ser encontradas diferenças (P≈0), que deixavam, porém, de ser detectadas se fossem excluídos da análise a Índia e o Japão (P=0.0613).

Com o método dos intervalos de Scheffé para as médias das idades de início, foi possível, contudo, detectar outras diferenças (Quadro 5.18, Figura 5.12): a Índia e o Japão constituíam (como anteriormente) um grupo separado; não existiam diferenças significativas entre as médias da idade de início em Portugal (continente), nas Flores e na Califórnia, mas estas eram significativamente diferentes das médias no Massachusetts/Rhode Island e em São Miguel, que formavam um grupo distinto - de notar, porém, que as médias da Califórnia e de Massachusetts/Rhode Island não diferiam entre si. Ou seja, com a separação por estados (nos EUA) e ilhas (nos Açores) foi possível detectar a existência de quatro grupos homogéneos.

Quadro 5.18.
**Comparações múltiplas das médias da idade de início em ilhas açoreanas, estados americanos e outros países.**

| Região | n | Média | Int.conf. 95% | Homogeneidade | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Índia | 19 | 24.26 | 18.08 - 30.45 | * | | |
| Japão | 16 | 26.50 | 19.76 - 33.24 | * | | |
| Port. (Contin.) | 28 | 34.71 | 29.62 - 39.81 | | * | |
| Flores | 34 | 35.26 | 30.64 - 39.89 | | * | |
| Califórnia | 94 | 38.04 | 35.26 - 40.82 | | * | * |
| Mass./Rhode I. | 70 | 40.71 | 37.49 - 43.94 | | | * * |
| São Miguel | 25 | 43.16 | 37.77 - 48.55 | | | * |

(* - asteriscos na mesma coluna indicam grupos homogéneos.)

Quadro 5.19. **Comparação das médias da idade de início nas ilhas das Flores e de São Miguel.**

| | S.Miguel | Flores | Conjunto |
|---|---|---|---|
| Número | 25 | 34 | 59 |
| Média | 43.16 | 35.26 | 38.61 |
| Variância | 182.55 | 230.20 | 210.14 |
| Desvio padrão | 13.51 | 15.17 | 14.50 |
| Mediana | 44 | 38 | 40 |

| | Intervalos de confiança (95%) |
|---|---|
| **Razão entre as variâncias:** | 0.3797 - 1.7339 (24,33 g.l.) |
| **Diferença entre as médias:** | 0.2458 - 15.5448 (57 g.l.) |

**Teste da hipótese $H_0$: $\mu_1-\mu_2=0$** ($H_1$: $\mu_1-\mu_2\neq 0$) $t_{57}=2.0673$, P=0.0432

Da comparação, em separado, da média da idade de início nas Flores e em São Miguel concluiu-se que existia uma diferença significativa (Quadro 5.19); as variâncias não diferiam significativamente. A mesma comparação entre o Massachusetts/Rhode Island e a Califórnia não mostrou diferenças significativas, quer pelo estudo do intervalo de confiança para a diferença entre as médias (-1.5058 a 6.8493), quer pelo teste $t$ de Gosset ($t_{162}=1.2632$, P=0.2083).

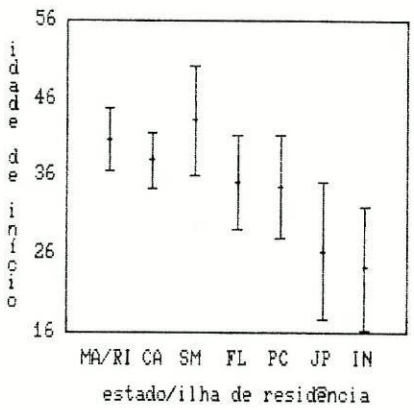



Figura 5.12. Intervalos de confiança a 95% (Scheffé) para as médias da idade de início em estados americanos, ilhas açoreanas, índia e Japão. Com a subdivisão parcial das zonas de residência em estados e ilhas, evidenciaram-se novos grupos de homogeneidade: (1.) São Miguel (SM) e Massachusetts/Rhode Island (MA/RI); (2.) Massachusetts/Rhode Island (MA) e Califórnia (CA); (3.) Portugal-continente (PC), Flores (FL) e Califórnia (CA) e, tal como anteriormente, (4) India (IN) e Japão (JP).

## Diferenças regionais de subfenótipo

A classificação clínica em subfenótipos era conhecida em 211 doentes, após ter excluído três doentes da zona oeste dos EUA classificados como tipo 4 (subfenótipo definido por Rosenberg [20], e que por ele apenas foi aplicado).

No Quadro 5.20 são resumidos os dados relativos aos doentes com uma classificação em subfenótipos, em cada um dos cinco países e nas cinco principais regiões. As proporções dos tipos 1, 2 e 3, não apresentam aí diferenças significativas: os escassos números disponíveis para algumas das regiões retiravam todo o sentido a qualquer teste de significância efectuado, pelo que apenas comparei aquelas proporções (1) nos EUA e em Portugal (Quadro 5.21); (2) nas zonas oeste e nordeste dos EUA, e nos Açores (Quadro 5.22); e (3) nos estados do Massachusetts e Califórnia, e ilhas de São Miguel e Flores (Quadro 5.23).

Quadro 5.20.
**Distribuição geográfica dos diferentes subfenótipos**

| País | tipo 1 (%) | tipo 2 (%) | tipo 3 (%) | tipo 4 (%) | n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| EUA | 19 (14.2) | 57 (42.5) | 55 (41.0) | 3 (2.2) | 134 | (62.6) |
| Portugal | 10 (15.4) | 30 (46.2) | 25 (38.5) | 0 (0.0) | 65 | (30.4) |
| India | 2 (-) | 7 (-) | 0 (-) | 0 (-) | 9 | (4.2) |
| Japão | 0 (-) | 1 (-) | 1 (-) | 0 (-) | 2 | (0.9) |
| Canadá | 0 (-) | 0 (-) | 4 (-) | 0 (-) | 4 | (1.9) |
| Total | 31 (14.5) | 95 (44.4) | 85 (39.7) | 3 (1.4) | 214 | (100.0) |

| Zona geográfica | tipo 1 (%) | tipo 2 (%) | tipo 3 (%) | n | (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Oeste EUA | 13 (19.7) | 32 (48.5) | 21 (31.8) | 66 | (33.6) |
| Nordeste EUA | 4 (7.1) | 21 (37.5) | 31 (55.4) | 56 | (28.6) |
| Sul EUA | 2 (22.2) | 4 (44.5) | 3 (33.3) | 9 | (4.6) |
| Açores | 7 (12.7) | 25 (45.5) | 23 (41.8) | 55 | (28.1) |
| Portugal (cont.) | 3 (30.0) | 5 (50.0) | 2 (20.0) | 10 | (5.1) |
| Total | 29 (14.8) | 87 (44.4) | 80 (40.8) | 196 | (100.0) |

Não havia diferenças significativas entre as proporções dos três tipos, quaisquer que fossem as regiões consideradas. Dado que os valores de P se aproximavam, porém, da significância para as zonas e os estados/ilhas, decidi repetir o teste mas agora apenas para os tipos extremos (1 e 3). Pude, assim, detectar a existência de uma diferença significativa na distribuição dos tipos 1 e 3 entre as zonas, que aumentava ao comparar apenas as zonas oeste e nordeste dos EUA; nas comparações por estados/ilhas, aparecia uma diferença tangencialmente significativa, que se devia ao excesso do tipo 1 (e defeito do tipo 3) na Califórnia e ao excesso do tipo 3 (e defeito do tipo 1) no Massachusetts.

Quadro 5.21.

**Comparação das proporções de cada tipo nos EUA e Portugal**

| País | tipo 1 obs. | tipo 1 esp. | tipo 2 obs. | tipo 2 esp. | tipo 3 obs. | tipo 3 esp. | n |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| EUA | 19 | (19.4) | 57 | (58.1) | 55 | (53.5) | 131 |
| Portugal | 10 | (9.6) | 30 | (28.9) | 25 | (26.5) | 65 |
| Total | 29 | | 87 | | 80 | | 196 |

$X^2_2$=0.2231, P=0.8944 (tipos 1, 2 e 3)
$X^2_1$=0.1057, P=0.7451 (tipos 1 e 3, apenas)

Quadro 5.22.

**Comparação das proporções de cada tipo por zona**

| Zona | tipo 1 obs. | tipo 1 esp. | tipo 2 obs. | tipo 2 esp. | tipo 3 obs. | tipo 3 esp. | n |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Oeste EUA | 13 | (8.9) | 32 | (29.1) | 21 | (28.0) | 66 |
| Nordeste EUA | 4 | (7.6) | 21 | (24.7) | 31 | (23.7) | 56 |
| Açores | 7 | (7.5) | 25 | (24.2) | 23 | (23.3) | 55 |
| Total | 24 | | 78 | | 75 | | 177 |

$X^2_4$=8.4198, P=0.0774 (tipos 1, 2 e 3)
$X^2_2$=6.7776, P=0.0337 (tipos 1 e 3)
$X^2_1$=6.6071, P=0.0102 (tipos 1 e 3, oeste e nordeste)

Quadro 5.23.

**Comparação das proporções de cada tipo por estado/ilha**

| Estado/Ilha | tipo 1 obs. | tipo 1 esp. | tipo 2 obs. | tipo 2 esp. | tipo 3 obs. | tipo 3 esp. | n |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Califórnia | 12 | (8.2) | 32 | (29.7) | 19 | (25.1) | 63 |
| Massachusetts | 2 | (6.1) | 20 | (22.2) | 25 | (18.7) | 47 |
| Flores | 5 | (3.7) | 10 | (13.2) | 13 | (11.1) | 28 |
| São Miguel | 2 | (3.0) | 14 | (10.9) | 7 | (9.1) | 23 |
| Total | 21 | | 76 | | 64 | | 161 |

$X^2_6$=11.8570, P=0.0752 (tipos 1, 2 e 3)
$X^2_3$=7.7277, P=0.0518 (tipos 1 e 3, apenas)

## Diferenças rácicas e étnicas na idade de início e tipo

Dos 894 doentes registados, a maioria é constituída por açoreanos ou luso-americanos. Só 132 não tinham ascendência portuguesa conhecida: 43 eram negros norte-americanos, 13 tinham ascendência italiana, nove ascendência russa, quatro ascendência francesa, um ascendência maiorquina e um ascendência chinesa, enquanto que 32 eram indianos e 29 japoneses. Dos 377 doentes com idade de início conhecida, nos diversos países, 306 eram de ascendência portuguesa, distribuindo-se os restantes 71 pelas outras raças ou etnias.

A análise de variância mostrou existirem diferenças significativas entre as idades de início nos nove grupos estudados ($F_{8,368}$ = =7.261; P≈0). As variâncias eram homogéneas (P=0.2457 para o teste de Bartlett). Nas comparações múltiplas das médias das respectivas idades de início (Quadro 5.24), evidenciaram-se dois grupos homogéneos principais: indianos, japoneses e negros (e ainda três russos), por um lado, e portugueses e italianos (além de um espanhol), por outro; um outro grupo era ainda formado por três franceses e um chinês, embora o escasso número de observações não permita retirar qualquer conclusão.

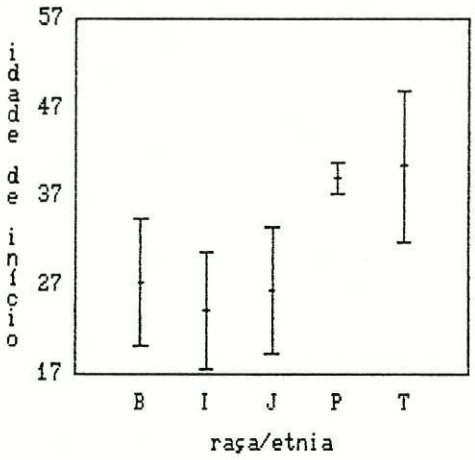



Figura 5.13. Intervalos de confiança a 95% (Scheffé) para as médias da idade de início nos cinco principais grupos rácicos/étnicos, evidenciando-se dois grupos homogéneos: portugueses (P) e italianos (T), por um lado, e indianos (I), japoneses (J) e negros norte-americanos (B), por outro.

Quadro 5.24. **Comparações múltiplas entre as médias das idades de início em doentes de raças/etnias diferentes.**

| Raça/ /Etnia | n | Média | Erro padrão | Intervalos de confiança (95%) | Homo-genia |
|---|---|---|---|---|---|
| Russos | 3 | 22.67 | 7.64 | 7.62 - 37.71 | (*) |
| Indianos | 19 | 24.26 | 3.04 | 18.29 - 30.24 | * |
| Japoneses | 16 | 26.50 | 3.31 | 19.99 - 33.01 | * |
| Negros N.Am. | 16 | 27.38 | 3.31 | 20.86 - 33.89 | * |
| Portugueses | 306 | 39.08 | 0.76 | 37.59 - 40.57 | * |
| Italianos | 12 | 40.50 | 3.82 | 32.98 - 48.02 | * |
| Franceses | 3 | 54.00 | 7.65 | 38.96 - 69.04 | (*) |
| Espanhóis | 1 | 56.00 | 13.25 | 29.95 - 82.05 | (* *) |
| Chineses | 1 | 64.00 | 13.25 | 35.95 - 88.05 | (*) |
| Totais | 377 | 37.44 | 0.68 | 36.10 - 38.78 | |

(* - asteriscos na mesma coluna indicam grupos homogéneos.)

Estudando apenas os cinco grupos de dimensões significativas, os resultados continuavam consistentes: $F_{4,364}=10.954$ ($P\approx 0$) para a análise de variância; P=0.5384 para a homogeneidade das variâncias (teste de Bartlett). Os intervalos de confiança para esses cinco grupos são representados na Figura 5.13. Foi ainda executado um teste *t* de Gosset para comparar as médias das idades de início em todos os casos de ascendência portuguesa (39.08) e não portuguesa (30.38); apesar da diferença entre a dimensão das duas amostras e da heterogeneidade do segundo grupo, o teste mostrou a existência de uma diferença significativa ($t_{93}=4.8189$, $P\approx 0$). As variâncias eram desiguais (o intervalo de confiança a 95% para a razão entre elas era entre 0.45 e 0.95, com 305 e 70 g.l.); o intervalo de confiança (a 95%) para a diferença entre as duas médias era, para variâncias desiguais, entre 4.64 e 12.76 (93 g.l.).

No Quadro 5.25 são indicados o número de sujeitos com subfenótipo conhecido para cada uma das raças/etnias e a sua distribuição. Embora os números sejam, na maior parte, demasiado pequenos para se tirarem conclusões, parece mesmo assim evidente a existência de diferenças entre os doentes de ascendência portuguesa e italiana (predomínio do tipo 3), e os negros e indianos (com uma maior tendência para o tipo 1); (poucos doentes japoneses, tinham uma classificação em tipo). No Quadro 5.26 comparam-se os tipos 1, 2 e 3 em sujeitos de ascendência portuguesa (três dos quais foram classificados como tipo 4) e não portuguesa; as diferenças encontradas não eram significativas, mesmo quando se consideravam apenas os tipos 1 e 3.

Quadro 5.25. **Subfenótipos por raça/etnia.**

| Raça/Etnia | tipo 1 | tipo 2 | tipo 3 | (tipo 4) | total |
|---|---|---|---|---|---|
| Portuguesa | 27 | 80 | 80 | 3 | 190 |
| Negra | 2 | - | - | - | 2 |
| Indiana | 2 | 7 | - | - | 9 |
| Japonesa | - | 1 | 1 | - | 2 |
| Italiana | - | 4 | 3 | - | 7 |
| Francesa | - | 1 | - | - | 1 |
| Russa | - | 2 | - | - | 2 |
| Espanhola | - | 1 | - | - | 1 |
| Chinesa | - | - | - | - | - |
| Totais | 31 | 95 | 85 | 3 | 214 |

Quadro 5.26. **Comparação de proporções de subfenótipos em portugueses e não portugueses**

| Raça/Etnia | tipo 1 obs esp | tipo 2 obs esp | tipo 3 obs esp | total |
|---|---|---|---|---|
| Portugueses | 27 (27.5) | 80 (84.2) | 80 (75.3) | 187 |
| Não portugueses | 4 (3.5) | 15 (10.8) | 5 (9.7) | 24 |
| Total | 31 | 95 | 85 | 211 |

$X^2_2$=4.4940, P=0.1057 (tipos 1, 2 e 3)
$X^2_1$=1.5751, P=0.2095 (tipos 1 e 3, apenas)

**Associação entre raça/etnia e regiões de residência**

A distribuição dos doentes por raça/etnia e por regiões geográficas de residência, é mostrada no Quadro 5.27 (de notar que a Itália e o Brasil não foram considerados nas análises por regiões, dados os escassos números disponíveis). Verifica-se assim que os doentes em zonas como os Açores, o continente de Portugal e o Canadá, são na sua totalidade portugueses; também o Japão e a India, são perfeitamente homogéneas em relação às raças que as compõem; os portugueses (luso-americanos) constituem ainda a grande maioria dos doentes do nordeste (92%) e do oeste (95%) dos EUA, justificando-se assim os resultados encontrados na análise por zonas.

Quadro 5.27. **Distribuição por raça/etnia e regiões geográficas de residência dos doentes com idade de início conhecida.**

| ZONA / ETNIA | Ilhas Açores | Portug. (cont.) | Nord. EUA | Oeste EUA | Sul EUA | Canadá | India | Japão | Brasil | Itália | Zona desc. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Portugueses | 68 | 28 | 76 | 96 | - | 8 | - | - | 5 | - | 25 |
| Indianos | - | - | - | - | - | - | 19 | - | - | - | - |
| Japoneses | - | - | - | - | - | - | - | 16 | - | - | - |
| Negros | - | - | 4 | - | 11 | - | - | - | - | - | 1 |
| Italianos | - | - | 3 | - | 6 | - | - | - | - | 2 | 1 |
| Franceses | - | - | - | - | 3 | - | - | - | - | - | - |
| Russos | - | - | - | 3 | - | - | - | - | - | - | - |
| Espanhóis | - | - | - | 1 | - | - | - | - | - | - | - |
| Chineses | - | - | - | 1 | - | - | - | - | - | - | - |
| Totais | 68 | 28 | 83 | 101 | 20 | 8 | 19 | 16 | 5 | 2 | 27 |

Ou seja, as diferenças encontradas entre as diversas regiões são perfeitamente explicadas pelo efeito da raça/etnia. Curiosamente, no sul dos EUA (onde todos os doentes são "não portugueses") a falta de diferenças com as outras zonas dos EUA (ou com os Açores e Portugal, continente) ficaria a dever-se a uma mistura (em partes quase iguais) de populações com distribuições da idade de início muito diferentes (11 negros, por um lado, e seis italianos e três franceses, por outro).

## Sexo do progenitor afectado e idade de início

Não foi detectado qualquer efeito do sexo do progenitor afectado sobre a idade de início dos seus descendentes. Na fase preliminar, uma análise de variância multifactorial não mostrou diferenças significativas quanto à região, ou quanto ao sexo dos doentes e seus progenitores; não foram encontradas diferenças significativas entre as duas médias extremas (filhas de mães e filhas de pais afectados), ou nos contrastes de médias estudados (mães vs. pais e filhas vs. filhos); todos estes resultados (não mostrados) seriam confirmados com a amostra actual.

De entre os doentes para quem era conhecida a idade de início e o sexo do progenitor afectado, 141 herdaram a doença da mãe, 176 herdaram-na do pai e seis tinham ambos os progenitores afectados;

Quadro 5.28. **Efeito do sexo do progenitor afectado nas formas juvenis (21 anos ou menos, no início da doença)**

| | |
|---|---|
| n=48 | |
| 21 herdadas da mãe | Teste de proporções: |
| 20 herdadas do pai | B*=0.1537 |
| ( 4 com ambos os progenitores afectados) | 0.80<P<0.90 |
| ( 3 em que nenhum progenitor era afectado) | |

quanto ao sexo dos próprios doentes, 144 eram mulheres e 173 eram homens. Ambas as distribuições se ajustam à Normal com o teste de Kolmogorov-Smirnov (P=0.4074 quando o progenitor afectado é a mãe, e P=0.9999 quando é o pai). Não existe influência do sexo do progenitor nas formas juvenis (Quadro 5.28).

As distribuições da idade de início não diferem significativamente quando o progenitor afectado é a mãe (média: 37.21; desvio padrão: 13.83) ou o pai (37.24; 13.73); as variâncias são homogéneas (intervalo de confiança a 95% para a razão: 0.8 a 1.4, 136 e 177 g.l.) e as médias não diferem significativamente (intervalo de confiança a 95% para a diferença: -3.2 a 3.0, 313 g.l.); o teste *t* de Gosset ($t_{313}$=0.0063, P=0.9496) não rejeita a hipótese nula (a diferença entre a média das mães e a dos pais é igual a zero).

Nas comparações múltiplas efectuadas entre as quatro classes, considerando o sexo do progenitor e o sexo do próprio (Quadro 5.29), não foram também encontradas quaisquer diferenças significativas. Finalmente, uma análise de variância multifactorial mostrou que não havia efeito do sexo do próprio (P=0.9842), do sexo do progenitor (P=0.9824), ou da interacção entre os dois (P=0.7641).

**Influência sobre a idade de início e o subfenótipo do número e subfenótipo dos progenitores afectados**

A média da idade de início foi calculada para os doentes cujos progenitores eram ambos afectados (*a priori* 1/3 são homozigotos!), quando nenhum dos progenitores era afectado (muitas vezes por o portador ter falecido ainda jovem, mas algumas por falta de expressão do gene mutante em idades avançadas!), e quando apenas um progenitor era afectado, tendo neste caso sido separados por tipo do progenitor (Quadro 5.30). Nota-se uma clara tendência para os filhos de progenitores do tipo 1 (com início em regra mais precoce)

Quadro 5.29. **Estudo das médias da idade de início de acordo com o sexo do doente e o do seu progenitor afectado.**

| Sexo do doente e progen. afectado | n | Média id.in. | Erro padr. | Intervalos de Scheffé (95%) | Homo-genia |
|---|---|---|---|---|---|
| Mães (total) | 141 | 37.21 | 1.16 | 34.92 - 39.50 | * |
| Pais (total) | 176 | 37.24 | 1.03 | 35.20 - 39.29 | * |
| Filhas (total) | 144 | 37.22 | 1.20 | 34.95 - 39.48 | * |
| Filhos (total) | 173 | 37.24 | 1.00 | 35.18 - 39.31 | * |
| Filhas - Mães | 55 | 37.53 | 1.86 | 33.86 - 41.19 | * |
| Filhos - Mães | 86 | 37.01 | 1.49 | 34.08 - 39.94 | * |
| Filhas - Pais | 89 | 37.02 | 1.46 | 34.14 - 39.90 | * |
| Filhos - Pais | 87 | 37.47 | 1.48 | 34.56 - 40.39 | * |
| Total | 317 | 37.23 | 0.78 | 35.70 - 38.76 | |

Quadro 5.30. **Média da idade de início de acordo com o subfenótipo e o número de progenitores afectados.**

| Progenitor afectado | ambos | apenas um | | | nenhum |
|---|---|---|---|---|---|
| | | tipo 1 | tipo 2 | tipo 3 | |
| Número | 6 | 2 | 9 | 14 | 26 |
| **Idade início** | 20.33 | 18.50 | 25.22 | 36.64 | 42.38 |

terem também um início mais precoce, enquanto que os filhos de pais do tipo 3 (início geralmente mais tardio) têm uma média da idade de início também mais elevada. Entre os sujeitos em que nenhum progenitor era afectado (muitos teriam um início mais tardio se tivessem vivido mais tempo) a idade de início era ainda mais elevada. Por outro lado, alguns daqueles cujos progenitores eram ambos afectados (qualquer que fosse o tipo dos pais), tinham um início extremamente precoce: 7, 8, 10, 12 (os dois restantes tinham idades de início de 37 e 48, justificando a média de cerca de 20 anos encontrada).

Quadro 5.31. **Distribuição dos subfenótipos de acordo com o subfenótipo e o número de progenitores afectados**

| Tipo do descend. | Progenitor afectado | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | ambos | tipo 1 | tipo 2 | tipo 3 | (tipo 4) | nenhum |
| tipo 1 | 1 | - | 2 | 2 | - | 3 |
| tipo 2 | 2 | 3 | 3 | 5 | - | 4 |
| tipo 3 | - | - | 2 | 5 | - | 9 |
| (tipo 4) | - | - | - | - | 1 | - |
| total | 3 | 3 | 7 | 12 | 1 | 16 |

No Quadro 5.31 mostram-se os subfenótipos (quando conhecidos) dos casos (3) em que ambos os progenitores eram afectados, e naqueles em que nenhum deles o era (16); em 23 outros casos (um progenitor afectado), o tipo era conhecido no progenitor e no descendente: os progenitores eram três do tipo 1, sete do tipo 2, doze do tipo 3 e um do tipo 4; dos descendentes, quatro eram do tipo 1, onze do tipo 2, sete do tipo 3 e um do tipo 4. Se, na análise deste quadro, se tiver em consideração o carácter muitas vezes transitório do tipo 2, e o facto de os filhos tenderem a ser mais jovens quando observados (e terem portanto maior tendência para o tipo 2), do que os respectivos progenitores, aquelas proporções deverão ser consideradas muito semelhantes.

Verifica-se assim que, apesar das diferenças devidas à idade, existia uma clara tendência para que os filhos fossem do mesmo tipo que os pais (9 casos em 23) enquanto que apenas em dois casos se verifica uma mudança de um tipo extremo para outro (do tipo 3 para o 1). De realçar ainda (e apesar do número relativamente escasso de doentes), que ao longo de todo o quadro, e da esquerda para a direita, aumenta a proporção de casos do tipo 3 (com consequente diminuição de casos do tipo 1).

## Variação intra e interfamiliar

A variação na idade de início era muito maior entre as fratrias que dentro delas, quaisquer que fossem os critérios de selecção das mesmas, quando eram consideradas independentes da grande família de que provinham. Os resultados da análise de variância (Quadro 5.32)

Quadro 5.32. **Idade de início em fratrias**

**Análise de variância**

| Fonte de variação | Soma dos quadrados | g.l. | Média dos quadrados | F | P |
|---|---|---|---|---|---|
| Entre fratrias (e) | 34692.53 | 83 | 417.9823 | 8.785 | 0.0001 |
| Dentro de fratrias (d) | 6137.90 | 129 | 47.5806 | | |
| Total | 40830.43 | 212 | | | |

k (número de fratrias) = 84
N (número total de doentes) = 213

**Coeficiente de correlação intraclasse (t)**

$$n_0 = \frac{1}{k-1}\left(N - \frac{\Sigma n_i^2}{N}\right) = 2.5318 \qquad var_e = \frac{MQ_e - MQ_d}{n_0} = 146.2987$$

$$var_d = MQ_d = 47.5806$$

$$t = \frac{var_e}{var_e + var_d} = 0.7546$$

são mostrados para as 84 fratrias existentes com dois ou mais irmãos com idade de início conhecida ($FT_1$). Com a restrição da análise às 63 fratrias (162 doentes) em que a idade de início era conhecida para todos os irmãos ($FT_2$), continuavam a ser encontradas diferenças significativas ($F_{62,99}=7.219$, $P\approx0$); o mesmo acontecia ($P\approx0$) quando eram retiradas (por mostrarem idades de início extremas, e por pertencerem a populações com distribuições diferentes) as cinco fratrias da India (13 doentes) e as três do Japão (oito doentes), para qualquer das duas condições anteriores ($FT_3$ e $FT_4$, respectivamente).

O valor do coeficiente de correlação intraclasse $t_1$, índice da proporção da variância total atribuível à variância dentro das fratrias $FT_1$, foi de 0.7546 (Quadro 5.32); tal como para a análise de variância, os coeficientes de correlação intraclasse mantinham-se

sensívelmente dentro dos mesmos valores quando eram mudados os critérios e o número das fratrias ($t_2$=0.7079, para as $FT_2$, $t_3$= =0.7099, para as $FT_3$, e $t_4$=0.6440 para as $FT_4$).

Se as fratrias eram consideradas como filiadas nas respectivas grandes famílias, o modelo hierárquico de análise de variância utilizado mostrou que a variação era mais pequena dentro das grandes famílias do que entre elas; a variação era menor para fratrias pertencendo a uma mesma grande família do que em relação a fratrias que provinham de grandes famílias diferentes: os coeficientes de correlação intra-classe eram 0.25 para sujeitos da mesma grande família e 0.76 dentro das fratrias.

## Coeficientes de correlação em irmãos e entre pais e filhos

Na análise preliminar, o coeficiente de correlação de Pearson realizado para os 15 pares pai-filho foi $r_{PF}$=0.6490, enquanto o coeficiente de correlação intraclasse para as 17 fratrias (de tamanho dois) foi $t_{II}$=0.6686. Verificou-se que, após a transformação *z* de Fisher, não existia uma diferença significativa (P>0.05) entre os valores da correlação entre irmãos ($z_{II}$=0.8082) e nos pares pais-filhos ($z_{PF}$=0.7736).

Na análise posterior o coeficiente de correlação de Pearson entre pais e filhos (79 progenitores), foi calculado utilizando agora a média de todos os seus filhos (em lugar dos pares sorteados), obtendo-se um resultado muito semelhante ao anterior ($r_{PF}$=0.6338).

## Penetração

Foram revistos todos os casos de não manifestação da doença (27) entre os 266 sujeitos com um progenitor (ou irmãos) e descendentes afectados: 12 eram sujeitos que morreram a uma idade jovem (entre os 22 e os 50 anos, abaixo do percentil 82 da distribuição empírica da idade de início da doença), e em 10 a informação era demasiado vaga ou incompleta; cinco deles (≈2% em 249), porém, tinham (à data da morte ou do último inquérito) 65 anos ou mais, uma idade à qual 99% dos heterozigotos sobreviventes manifestara já os primeiros sintomas (Figura 5.1, p.149). A penetração calculada deste modo, que não contabiliza os casos de não penetração em que o sujeito não teve filhos, ou teve apenas filhos normais, foi pois de 98%.

## Distribuição familiar dos subfenótipos

Nos Quadros 5.33 e 5.34 é mostrada a distribuição dos subfenótipos em fratrias e em grandes famílias. Das 39 grandes famílias em que se conhecia o tipo em pelo menos dois sujeitos, existia uma concordância absoluta (o mesmo tipo em todos os familiares) em 20 (Quadro 5.34); em 14 outras o tipo 1 ou 3 associava-se ao subfenótipo intermédio (tipo 2); apenas em 5 grandes famílias pude encontrar simultaneamente os subfenótipos extremos (tipos 1 e 3). (Os três casos de tipo 4, dois deles na mesma família, foram para este efeito equiparados ao tipo 3).

De realçar, para além da grande concordância das grandes famílias para um dado fenótipo, o facto de nas maiores das grandes famílias (incluindo algumas das principais, como as Machado, Joseph, Freitas e a família de Freixo-de-Espada-à-Cinta) se poderem encontrar associados os tipos extremos 1 e 3.

Os tipos 1 e 3 encontram-se simultaneamente em duas das fratrias estudadas; a maioria destas (26), porém, caracteriza-se pela concordância de subfenótipo em irmãos. No Quadro 5.33 mostra-se a distribuição dos tipos nas 42 fratrias em que aquela classificação era conhecida em pelo menos dois irmãos (k designa aqui o número de irmãos afectados e com tipo conhecido nessa fratria).

Quadro 5.33. **Distribuição de subfenótipos por fratrias.**

| Nº. por fratria | apenas tipo 1 | apenas tipo 2 | apenas tipo 3 | tipos 1 e 2 | tipos 2 e 3 | tipos 1 e 3 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| k=2 | 3 | 8 | 8 | 2 | 7 | 1 |
| k=3 | - | 3 | 3 | 1 | 2 | 1 |
| k=4 | - | - | 1 | - | 1 | - |
| k=5 | - | - | - | - | 1 | - |
| Total | 3 | 11 | 12 | 3 | 11 | 2 |

(K= irmãos afectados, e de tipo conhecido, por fratria.)

Quadro 5.34. **Distribuição de tipos por grandes famílias.**

| Grande família | Tipo 1 | Tipo 2 | Tipo 3 | Homogeneid. 1, 2 ou 3 | Extremos 1 e 3 |
|---|---|---|---|---|---|
| P01 | 5 | 7 | 2 | | * |
| P02 | - | 2 | 1 | | |
| P04 | - | 2 | 3 | | |
| P07 | 1 | 1 | - | | |
| P08 | - | - | 2 | * | |
| P10 | - | - | 5 | * | |
| P14 | - | 5 | - | * | |
| P15 | 1 | 6 | 8 | | * |
| P17 | - | 1 | 3 | | |
| P23 | - | 1 | 1 | | |
| P25 | - | 1 | 1 | | |
| P26 | 2 | 4 | 2 | | * |
| E02 | - | 1 | 3 | | |
| E03 | - | - | 2 | * | |
| E06 | - | - | 2 | * | |
| E08 | - | 1 | 1 | | |
| E09 | - | 4 | - | * | |
| E12 | - | 2 | - | * | |
| E22 | - | 2 | - | * | |
| E24 | - | - | 3 | * | |
| E25 | - | 1 | 5 | | |
| E29 | - | - | 2 | * | |
| E30 | - | - | 3 | * | |
| E33 | - | 5 | 2 | | |
| E38 | 2 | - | - | * | |
| E39 | - | 4 | 2 | | |
| W02 | 7 | 6 | 6 | | * |
| W04 | - | - | 2 | * | |
| W07 | - | - | 3 | * | |
| W09 | 1 | 1 | 2 | | * |
| W11 | - | 2 | - | * | |
| W12 | - | 2 | 3 | | |
| W14 | 1 | 5 | - | | |
| W15 | - | 3 | - | * | |
| W20 | - | 1 | 1 | | |
| W21 | - | 2 | - | * | |
| W22 | - | - | 2 | * | |
| I07 | 2 | - | - | * | |
| I08 | - | 3 | - | * | |

## Origem geográfica das famílias

De entre os doentes com ascendência portuguesa, e com idade de início conhecida, 32 eram oriundos (eles próprios ou os seus antepassados) do continente e 269 provinham das ilhas dos Açores. Não existia uma diferença significativa ($t_{299}$=1.4245, P=0.1553) entre as médias da idade de início respectivas (35.75 anos para os que viviam ou eram originários do continente, e 39.24 para os oriundos dos Açores). Por outro lado, e contrastando com este resultado, existia uma diferença marcada entre as médias dos originários das Flores (35.34 anos) e de São Miguel (43.17); as variâncias não diferiam significativamente; o intervalo de confiança a 95% para a diferença entre as médias situava-se entre -11.0953 e -4.5737 (232 g.l.) e o teste *t* de Gosset mostrou uma diferença muito significativa entre as duas médias ($t_{232}$=-4.7348, P≈0). Pelo método dos intervalos de confiança de Scheffé foram depois comparadas as médias das idades de início nos sujeitos de ascendência portuguesa segundo a sua origem (após a exclusão de cinco brasileiros que desconheciam se a sua família provinha dos Açores ou do continente): verificou-se que as Flores e o continente formavam um grupo homogéneo entre si, diferindo significativamente dos oriundos de São Miguel e daqueles que eram oriundos de outra ilha ou desconheciam a ilha açoreana de origem (Quadro 5.35, Figura 5.14).

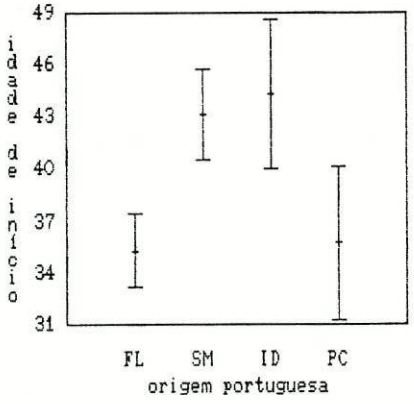



Figura 5.14. Intervalos de confiança a 95% (Scheffé) para as médias da idade de início nos luso-americanos e nos portugueses consoante o local de origem das suas famílias (Flores, São Miguel, outra ilha ou ilha desconhecida, e continente). Verifica-se que a idade de início não apresenta diferenças significativas no continente e nas Flores, mas que é aí significativamente mais precoce do que em São Miguel; por outro lado, os que desconhecem a ilha açoreana de origem (todos do oeste dos EUA), apresentam homogeneidade com São Miguel (o que poderá indicar que têm essa origem?).

Quadro 5.35. **Comparação das médias da idade de início em todos os doentes oriundos de Portugal (qualquer residência)**

| ORIGEM | n | Média | Erro padr. | Intervalos de Scheffé (95%) | Homogenia |
|---|---|---|---|---|---|
| Flores | 140 | 35.34 | 1.05 | 33.23 - 37.44 | * |
| São Miguel | 94 | 43.17 | 1.27 | 40.60 - 45.74 | * |
| Outra ilha? | 35 | 44.29 | 2.29 | 40.07 - 48.50 | * |
| Continente | 32 | 35.75 | 2.20 | 31.34 - 40.16 | * |
| Total | 301 | 38.87 | 0.72 | 37.43 - 40.31 | |

Não foram encontradas diferenças significativas nas proporções dos subfenótipos consoante a origem (portuguesa ou não portuguesa, açoreana ou continental) dos doentes (resultados não mostrados); o mesmo acontecia na comparação dos originários de São Miguel e das Flores, embora o valor da prova (P=0.0595) se aproximasse aqui do nível de significância quando eram comparados apenas os tipos 1 e 3.

Dado que a quase totalidade dos originários não residentes dos Açores residiam nos EUA, comparei em seguida as médias da idade de início segundo a ilha açoreana de origem (Flores, São Miguel, e ilha desconhecida ou outra) e a residência (Flores, São Miguel, e oeste e nordeste dos EUA). Fora já verificado (Quadro 5.18, p.166) que a média da idade de início nos residentes da Califórnia (zona oeste) era homogénea com a das Flores, enquanto que a média do Massachusetts/Rhode Island (zona nordeste) era homogénea com a de São Miguel (embora nas duas zonas americanas as médias fossem homogéneas entre si). De facto, no oeste americano 68 doentes são oriundos das Flores (início mais precoce) e apenas 4 de São Miguel (início mais tardio); por outro lado, no nordeste dos EUA, 47 provêem de São Miguel, enquanto que 23 são oriundos das Flores. Esta mistura de doentes provenientes de cada uma daquelas duas ilhas fazia provavelmente com que a diferença não chegasse a ser significativa entre as duas principais zonas dos EUA: o intervalo de confiança a 95% para a diferença entre as médias continha o zero e o teste $t$ de Gosset era de $t_{183}$=-0.5495 (P=0.5833). Essa falta de diferenças não era devida aos doentes não portugueses: quando eram considerados apenas os doentes de ascendência portuguesa naquelas duas zonas dos EUA (96 no oeste e 77 no nordeste), continuavam a não ser detectadas quaisquer diferenças significativas ($t_{171}$=-1.1745, P=0.2418).

As diferenças entre os residentes nas duas principais zonas dos EUA apareciam apenas quando estes eram agrupados pela sua ilha açoreana de origem, conforme se pode verificar pela comparação das médias respectivas e pelos grupos de homogeneidade formados (Quadro 5.36, Figura 5.15): (1) num grupo encontram-se todos os oriundos das Flores (quer residentes na sua ilha de origem, quer no oeste ou no nordeste dos EUA); (2) no outro incluem-se os oriundos de São Miguel, qualquer que fosse a sua residência (os originários de São Miguel residentes no oeste dos EUA, sendo apenas quatro, têm um intervalo de confiança muito largo e simultaneamente homogeneidade com os dois grupos).

Curiosamente, a média da idade de início dos luso-americanos (açoreanos) que desconhecem a ilha de origem da sua família (a grande maioria dos quais vive na zona oeste) é muito elevada e bastante próxima da dos oriundos de São Miguel. A eles se deverá

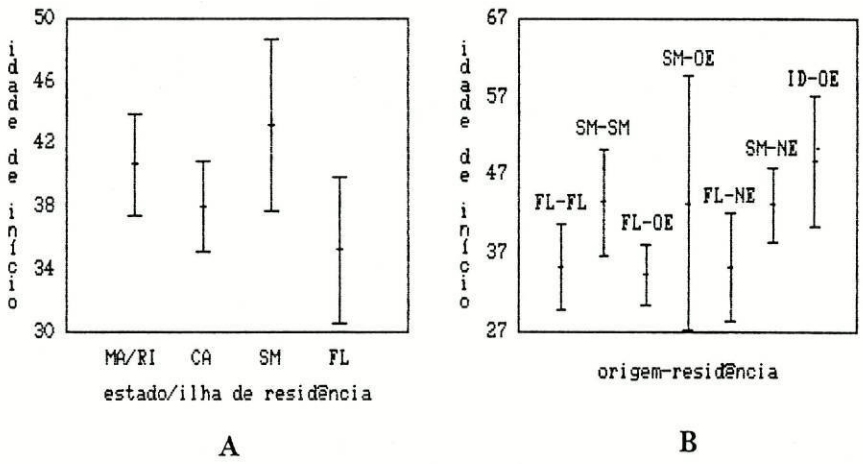



**Figura 5.15. Intervalos de confiança a 95% (Scheffé) para as médias da idade de início nos luso-americanos e açoreanos (A.) nos seus principais locais de residência (estado americano ou ilha dos Açores), e (B.) conforme a sua residência (EUA e Açores) e a ilha açoreana de origem. (A.) É aparente a homogeneidade entre os residentes em Massachusetts/Rhode Island (MA) - zona nordeste - e São Miguel (SM), por um lado, e na Califórnia (CA) - zona oeste - e Flores (FL), por outro (a Califórnia formava também um grupo homogéneo com Massachusstts/Rhode Island). (B.) O factor determinante na idade de início dos doentes luso-americanos é o local de origem da sua família, e não a sua área de residência.**

Quadro 5.36. **Comparação das médias da idade de início nos originários dos Açores com residência nos Açores ou nos EUA**

| Origem/ /Residência | n | Média | Erro padr. | Intervalos Schefe (95%) | Homo-genia |
|---|---|---|---|---|---|
| Flores/Flores | 35 | 35.31 | 2.17 | 29.82 - 40.81 | * |
| Flores/Oeste EUA | 68 | 34.38 | 1.56 | 30.44 - 38.33 | * |
| Flores/Nordeste EUA | 23 | 35.39 | 2.68 | 28.61 - 42.17 | * |
| S.Miguel/S.Miguel | 24 | 43.54 | 2.62 | 36.90 - 50.18 | * |
| S.Miguel/Oeste EUA | 4 | 43.50 | 6.42 | 27.24 - 59.76 | (* *) |
| S.Miguel/Nordeste EUA | 47 | 43.34 | 1.87 | 38.60 - 48.09 | * |
| Outra ilha?/Oeste EUA | 15 | 48.87 | 3.31 | 40.47 - 57.27 | * |
| Outra ilha?/Nord. EUA | - | - | - | - | |
| Total | 216 | 38.78 | 0.87 | 36.57 - 41.00 | |

Quadro 5.37.
**Análise de variância a dois factores (residência e origem)**

| Fonte | Soma quadr. | g.l. | Méd.quadr. | F | P |
|---|---|---|---|---|---|
| Residência (R) | 13.4452 | 1 | 13.4452 | 0.1000 | 0.7562 |
| Origem (O) | 1285.7192 | 1 | 1285.7192 | 9.5180 | 0.0025 |
| Interacção RxO | 4.1445 | 1 | 4.1445 | 0.0310 | 0.8631 |
| Resíduo | 18641.0900 | 138 | 135.0804 | | |
| Total | 21141.3310 | 141 | | | |

também a falta de diferenças entre as duas zonas americanas principais (já que os oriundos de São Miguel conhecidos no oeste são apenas quatro); a maioria, pelo menos, poderá pois pertencer a famílias emigradas de facto de São Miguel, mas que perderam já (várias gerações passadas) a memória da ilha de origem, o que é realmente mais frequente entre os luso-americanos do oeste que do nordeste dos EUA.

Quadro 5.38. **Comparação das médias da idade de início nos originários das Flores e São Miguel consoante a residência**

| RESIDENCIA | ORIGEM Flores | | | S.Miguel | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | Média | Intervalo conf.(95%) | n | Média | Intervalo conf.(95%) |
| Flores | 35 | **35.31** | 30.18-40.45 | - | - | - |
| S.Miguel | - | - | - | 24 | **43.54** | 37.77-49.31 |
| Oeste EUA | 68 | **34.38** | 31.71-37.05 | 4 | **43.50** | 19.35-67.65 |
| Nordeste EUA | 23 | **35.39** | 30.09-40.69 | 47 | **43.34** | 39.85-46.83 |
| Total EUA | 91 | **34.64** | 32.28-36.99 | 51 | **43.35** | 39.98-46.72 |
| Total resid. | 140 | **35.34** | 33.25-37.42 | 94 | **43.17** | 40.64-45.70 |

Uma análise de variância multifactorial, por residência e ilha de origem, nos 142 doentes luso-americanos cujas famílias provinham das Flores ou de São Miguel, mostrou que a contribuição da origem (mas não a da residência) era determinante para as diferenças existentes, e que não existia interacção entre as duas (Quadro 5.37). Assim, no Quadro 5.38 comparam-se as médias de todos os oriundos das Flores (140) e de São Miguel (94), qualquer que seja a sua residência, e ainda dos que residem nos Açores e nos EUA (oeste ou nordeste). Aí fica também bem demonstrado que é a ilha de origem da família, e não a área de residência dos doentes, que determina a idade a que estes iniciam a doença.

## DISCUSSÃO

### Unificação de uma doença altamente pleomórfica

O pleomorfismo sintomático da doença de Machado-Joseph, resultado de uma agressão multi-sistémica, manifesta-se pela presença inconstante, e de intensidade variável, de certos síndromes (piramidal, cerebeloso, extrapiramidal, periférico motor) e de outros sintomas (oftalmoplegia, olhos salientes, fasciculações da face e lín-

gua, posturas distónicas) [5,13,18,19]. O resultado é uma diversidade fenotípica enorme, englobando diversos modos de apresentação clínica e um larguíssimo espectro (um a 73 anos) de idade de início.

Algumas famílias tendem a apresentar uma certa uniformidade fenotípica ou, pelo menos, uma variação mais estreita da idade de início e da sintomatologia [1,2], o que motivou múltiplas descrições de "novas doenças" em diferentes grandes famílias [10-12,34] e uma longa e controversa unificação [7,8,35]. Por outro lado, os diferentes subfenótipos (em que a variabilidade fenotípica foi entretanto categorizada [5]) mostram, separadamente, uma variação consideravelmente menor que a total, e distribuições próprias (embora com uma certa sobreposição) das idades de início respectivas [1], como pude agora confirmar (Figuras 5.6 a 5.8, Quadros 5.6 a 5.8). Ambos os factos foram invocados a favor da operação de genes mutantes diferentes [36], já que era de facto extraordinário que uma doença genética manifestasse uma variabilidade de apresentações clínicas e de idades de início tão grande.

Os estudos de um grande número de famílias com a mesma origem [13,18-20], e de grandes famílias isoladas mas com grande variabilidade fenotípica [8,16,24,35], abrangendo assim uma grande parte da sintomatologia e do espectro de idades de início das restantes famílias, vieram fornecer os argumentos finais a favor de uma doença única com manifestações muito variáveis.

**A utilidade da idade de início no estudo dessa variação**

A idade de início dos primeiros sintomas é uma variável com grande interesse para o estudo da variação nas doenças dominantes com penetração dependente da idade. Colocam-se muitas vezes, porém, problemas na sua correcta definição, como acontece com muitas afecções (como as doenças de Huntington e Alzheimer, e neuropatia amilóide hereditária) onde o início é insidioso e os primeiros sintomas são demasiado subjectivos e inespecíficos (alterações do comportamento e da memória, obstipação e diarreias).

Estes problemas não têm grande magnitude no caso da doença de Machado-Joseph. A idade de início pode ser aqui confortavelmente estabelecida, constituindo assim um bom instrumento de medida da variação fenotípica na doença de Machado-Joseph, tornando-a um modelo óptimo para o estudo de outras doenças genéticas com penetração dependente da idade.

Os sintomas de início foram definidos previamente, após avaliação por um inquérito preenchido com os próprios doentes ou, mais

raramente, os seus familiares directos (Quadros 5.1 a 5.3). Como nos casos revistos na literatura, o início da doença faz-se quase invariavelmente por problemas da marcha, que levam o doente a perder o equilíbrio, tropeçar ou cair. Episódios de visão dupla (sobretudo no olhar fixo à distância) foram o único outro modo de início referido pelos próprios doentes. Uns e outros sintomas não podem passar despercebidos ao próprio doente, ou (no caso das perturbações da marcha) aos seus familiares e amigos próximos, sendo facilmente registados num inquérito retrospectivo.

Os primeiros sintomas são frequentemente interpretados (por quem não tem conhecimento da sintomatologia da doença) como episódios de intoxicação alcoólica (marcha titubeante, desequilíbrio fácil e fala entaramelada, olhos congestionados e olhar parado!). Mas os sintomas iniciais, em grande parte devidos à afecção das vias cerebelosas, são também de facto exacerbados pela ingestão de álcool, que muitas vezes desempenha o papel de precipitante dos primeiros sintomas: muitos doentes são pela primeira vez detectados durante festas sociais ou familiares (casamentos, baptizados, aniversários).

**Utilidade (e limitações) do estudo do subfenótipo**

Por outro lado, a classificação em subfenótipos tem uma utilidade desde logo limitada pela subjectividade do observador: vários neurologistas estiveram implicados nos exames clínicos destes doentes, muitas vezes com critérios de classificação bastante díspares (comparem-se por exemplo as classificações de Coutinho e Andrade [13], Rosenberg [20], Fowler [18] e Barbeau [19]). O diagnóstico de tipo pode depender ainda da data do exame, já que certos doentes mudam de classificação com a evolução da doença [2,18,19]. A própria classificação enferma de um certo grau de subjectividade que lhe é inerente (dificuldade de definição de tipo em certos casos), sendo pois independente do observador e da data de observação. Parecem evidentes também as vantagens da utilização de uma variável contínua, em lugar de uma classificação categórica. A idade de início, menos sujeita a erros importantes na sua determinação, é, de resto, uma variável dependente da categorização em subfenótipos (cada um tem uma distribuição própria da idade de início).

Por todas estas razões, a variação na idade de início foi escolhida como o indicador principal da variação na expressividade da doença. O estudo da distribuição dos subfenótipos não deixou, porém, de ser feito para muitos dos factores e situações analisados, já que ela poderia confirmar certos resultados e seria mesmo vantajoso recorrer-se por vezes a uma classificação por categorias. Foi,

então, dado um realce particular às distribuições dos subfenótipos extremos (tipos 1 e 3), devido ao carácter muitas vezes transitório do tipo 2, reduzindo-se assim também a distorção introduzida pelo observador; o número limitado de observações constituiria, no entanto, o maior obstáculo para este tipo de análise.

**Um gene mutante principal sujeito a outras interferências**

O estudo da distribuição da idade de início em 377 doentes, agora efectuado, veio confirmar a hipótese que já anteriormente coloquei [1-3,17]: as manifestações tão variáveis desta doença devem-se à interacção de factores adicionais com um gene principal único. Se o espectro de variabilidade desta doença, nomeadamente a existência de três subfenótipos bem distintos e a enorme amplitude de idades de início (1 aos 73 anos) são de facto invulgares (mesmo entre as doenças dominantes de início tardio), a distribuição da idade de início, no entanto, era bem regular, ajustando-se perfeitamente à distribuição Normal (Figuras 5.2 e 5.4), com P muito próximo de um para os doentes observados. Também na distribuição cumulativa (Figuras 5.3 e 5.5), onde seriam melhor notadas as eventuais irregularidades, a distribuição se afigurava muito regular. Este "bom comportamento", evidenciado em qualquer das distribuições particulares estudadas, pode ser tomado como mais um argumento a favor da operação de um único gene mutante interactuando com múltiplos factores adicionais.

A distinção dos três subfenótipos principais ficou também bem demonstrada pelo estudo separado da idade de início por tipo (Quadro 5.8, Figuras 5.5 e 5.7): os três grupos afiguravam-se bem distintos e com uma variação da idade de início muito mais estreita (Figura 5.6), com distribuições que mostravam também elas uma elevada probabilidade de ajustamento à Normal (Figura 5.5). Os subfenótipos parecem, assim, ser de facto a classificação possível (mas arbitrária) em categorias que mais não são do que a manifestação (discreta) do contínuo perfeito da variação total da doença (Figuras 5.3 e 5.4, Quadro 5.5). Este último aspecto foi, aliás, bem realçado pelos autores da classificação [5], e posteriormente reafirmado [1,2,19], embora nunca com uma amostra tão importante e de forma tão significativa. Estes resultados parecem também confirmar a hipótese da interferência de outros factores com o gene principal. O efeito (exclusivo) de dois ou três genes principais provocaria certamente uma variação fenotípica mais irregular (e talvez menos ampla).

Os diferentes subfenótipos, e em particular os tipos 1 e 3 (os dois extremos), podem ser encontrados na mesma família [1] e em irmãos [20]. Numa família em que ambos os progenitores eram afecta-

dos, tendo o pai um tipo 3 e a mãe um tipo 2, dois filhos foram classificados como tipos 1 e 2 [1]. Outro argumento considerado importante era a continuidade da variação clínica, desde o tipo 1 mais precoce e grave, até ao heterozigoto idoso e não manifestante [1,19]. Alguns casos, clinicamente na transição de um tipo para outro, dificilmente são classificados [2]; vários sujeitos com um determinado diagnóstico inicial, podem ser mais tarde classificados num tipo diferente [2,18,19]. Pude agora confirmar que os tipos 1 e 3 coexistem em cinco grandes famílias (Quadro 5.34) e em duas fratrias (Quadro 5.33); além disso, dois progenitores do tipo 3 tiveram filhos do tipo 1 (Quadro 5.31).

Com base em todos estes factos sustentei a hipótese da existência de um gene mutante único, provavelmente comum (pelo menos) a todas as famílias de origem açoreana, com elevado pleiotropismo e expressividade variável; esse gene seria o responsável (principal) por um determinado produto mutante (desconhecido), na base do seu efeito pleiotrópico; a variação encontrada dever-se-ia a factores adicionais, fossem eles o meio ambiente, ou outros genes modificadores ou epistáticos [1,3,17].

Comprovada a unicidade da doença, e confirmada a operação de um gene principal único, impunha-se a definição do espectro das manifestações da doença, e o estudo dos factores adicionais que, interferindo com o gene mutante, fossem os eventuais responsáveis pela grande variação encontrada. Esse estudo foi agora executado, percorrendo diversos caminhos que se vieram a demonstrar convergentes.

**Penetração incompleta**

Foi possível descobrir cinco heterozigotos obrigatórios (isto é, com progenitor e filhos afectados), com idades compreendidas entre os 65 anos (percentil 99 da distribuição empírica da idade de início) e os 90, à data de morte ou da última observação, mas ainda assintomáticos (Figura 5.1, p.149). O valor calculado para a penetração (98%) corresponde a esses cinco casos nas 114 grandes famílias estudadas; é um valor muito próximo do encontrado anteriormente (95%), pelo mesmo método, para as famílias portuguesas [1]. Trata-se de um número muito próximo também dos oito casos, em 196 grandes famílias, descritos na doença de Huntington [37]. Este método não conta, porém, aqueles casos que não tiveram filhos afectados (não sobreviveram até à idade reprodutiva, não tiveram filhos, ou só tiveram filhos normais), pelo que a penetração real será certamente um pouco inferior ao valor calculado.

Mais importante que o valor achado é, contudo, o conhecimento do facto da penetração (embora elevada) ser incompleta à idade de 73 anos (extremo da distribuição empírica da idade de início nos heterozigotos sintomáticos). Este facto (que mais não é do que um caso extremo da penetração dependente da idade) reforça também a possibilidade da existência de outros factores que, interferindo com o gene mutante, demorem (ou mesmo impeçam) a manifestação dos primeiros sintomas: o verdadeiro espectro das manifestações do gene mutante estende-se assim desde a criança que não chega a caminhar (início durante o primeiro ano de vida) até ao portador assintomático com 90 anos de idade.

## Factores familiares

Parece, no entanto, que, apesar de haver um gene mutante comum, a variação é consideravelmente menor dentro das famílias do que entre elas. O estudo da idade de início (Quadro 5.32), mostrou que a variação é significativamente menor dentro do que entre as famílias, quaisquer que fossem os métodos utilizados; os coeficientes de correlação intraclasse mostraram também que a variância entre as famílias nucleares é muito elevada relativamente à variância total (isto é, existe uma alta correlação na idade de início dentro das famílias). Eram também elevadas as correlações entre pais e filhos, e entre irmãos, para a idade de início da doença. Também a distribuição dos subfenótipos mostrava uma grande homogeneidade dentro de cada fratria (Quadro 5.33), ou mesmo dentro de cada grande família (Quadro 5.34).

Pode pois concluir-se que existem factores familiares que fazem variar a expressão do gene mutante. As famílias, no entanto, partilham genes e ambientes, pelo que a natureza desses factores pode estar tanto nuns como nos outros. Assim, estudei os efeitos da raça, ou etnia, e do local de origem das famílias na idade de início de doentes com a mesma residência, como medidas de uma componente genética da variação; o efeito da região de residência, em populações do mesmo grupo étnico e com o mesmo local de origem, dariam uma indicação do componente ambiencial.

## Diferenças inter-regionais e inter-rácicas

As distribuições da idade de início por grandes regiões geográficas (Quadros 5.15 e 5.16), mostraram diferenças importantes entre a India e o Japão, por um lado, e todos os restantes países e zonas, por outro. As médias das idades de início mostram que aqueles dois países formam um grupo homogéneo e bem distinto (Quadros 5.17 e

5.18, Figuras 5.11 e 5.12), embora a dimensão da amostra seja relativamente pequena para cada um deles. Também nas distribuições dos subfenótipos (Quadros 5.20 a 5.23) não foram encontradas diferenças importantes entre as principais zonas, à excepção das zonas oeste e nordeste dos EUA e apenas para os tipos 1 e 3 (os números disponíveis para a India e Japão impediam qualquer análise).

Mas as diferenças regionais englobam, naturalmente, diferenças rácicas: note-se que quando são comparadas as médias das idades de início entre as diversas raças e etnias (Quadro 5.24), se mantêm as diferenças entre os doentes indianos e japoneses e os de ascendência portuguesa (em Portugal e nos EUA). Com efeito, indianos e japoneses, com médias muito mais baixas, formam um grupo homogéneo com os negros norte-americanos, enquanto os portugueses, com médias mais elevadas, formam um outro grupo de homogeneidade com os italianos (Figura 5.13).

O cruzamento dos dois factores (Quadro 5.27) evidenciou a maior importância dos aspectos rácicos sobre os regionais na explicação das variações geográficas encontradas. Na India e no Japão, como em Portugal (continente e Açores) e no Canadá, é total a homogeneidade (racial e étnica) dos doentes aí estudados; também no nordeste e no oeste dos EUA, a preponderância de doentes com ascendência portuguesa justifica as semelhanças entre essas regiões e os Açores, Portugal (continente) e Canadá. Curiosamente, todos os doentes da zona Sul dos EUA, têm ascendência não portuguesa; porém, a mistura que se verifica nessa região, de negros (média de idade de início muito baixa), com italianos e franceses (médias mais elevadas), explica que não sejam detectadas diferenças entre esta e as restantes regiões americanas e portuguesas.

Em resumo, as diferenças encontradas entre as médias da idade de início em algumas das regiões geográficas são explicadas pelas diferenças (raciais e étnicas) existentes entre as diversas populações que as habitam. Adquire assim maior importância a ausência de diferenças significativas entre a idade de início nos EUA e em Portugal (e no Canadá), ou entre todas as grandes regiões em que aqueles países foram subdivididos, já que a grande maioria dos doentes aí residentes têm a mesma ascendência. Assim, se exceptuarmos a India e o Japão, nem o país (EUA, Portugal e Canadá), nem a zona de residência (Oeste, Este e Sul dos EUA, Açores e Portugal-continente), são factores importantes da variação fenotípica da doença (Quadros 5.17, 5.21 e 5.22, Figuras 5.10 e 5.11). Isto significa que as diferenças entre os ambientes dessas regiões, os critérios dos seus neurologistas, ou ainda outros factores regionais (que não a raça ou etnia), não afectam significativamente a idade de início.

## Origem e residência

Quando subdividi as zonas em estados (nos EUA) e ilhas (nos Açores) de residência, encontrei diferenças (até aqui insuspeitadas) na idade de início (Quadro 5.18), contrastando com a sua ausência entre os principais países e regiões de residência. Curiosamente, a diferença entre os residentes nos principais estados americanos não era significativa, ao contrário da diferença entre as ilhas dos Açores (Quadro 5.19); a média na Califórnia era, porém, homogénea com a das Flores, enquanto que a do Massachusetts/Rhode Island era homogénea com a de São Miguel (Quadro 5.18, Figuras 5.12 e 5.15). Este facto não podia deixar de ser ligado ao padrão predominante da emigração dos Açores para os EUA: de São Miguel para a costa este (Massachusetts/Rhode Island) e das Flores para a Califórnia [38], como pode ser confirmado pelo número de doentes oriundos de uma e outra ilha vivendo naqueles estados (Quadro 5.36). Estes factos, aliados a uma maior variação entre as famílias do que dentro delas (Quadro 5.32), impunham uma análise da idade de início nos luso-americanos e açoreanos consoante a ilha de origem das suas famílias.

Não se verificou qualquer diferença significativa entre a origem nos Açores (todas as ilhas) e no continente, para os residentes em Portugal e nos EUA. Havia, por outro lado, uma diferença de cerca de oito anos (a maior amplitude em todas as comparações efectuadas) entre os oriundos das Flores e os de São Miguel (Quadro 5.36, Figura 5.14), paralela à diferença entre os residentes daquelas duas ilhas (Quadro 5.38, Figura 5.15). Os doentes com origem nas Flores e aqueles que eram oriundos de São Miguel formavam assim, qualquer que fosse a sua residência, dois grupos bem homogéneos e muito distintos entre si (Quadro 5.36 e Figura 5.15). Estas diferenças deviam-se a um início muito mais tardio em São Miguel, e doentes com essa origem, do que nos residentes e oriundos das Flores, cuja idade de início era sobreponível à dos continentais (Quadro 5.35). Também no estudo dos subfenótipos a maior diferença (e a única próxima de ser significativa) era entre as duas ilhas açoreanas de origem.

Assim, tal como a raça/etnia, também o local de origem mostrou afectar significativamente a expressão da doença dentro de cada região de residência. A origem geográfica (e não a residência) era o factor determinante, não existindo interacção significativa entre as duas (Quadro 5.37).

## Factores ambienciais

As regiões de residência, dentro dos EUA e de Portugal, foram escolhidas por implicarem factores ambienciais muito diversificados, mas relativamente homogéneos para cada uma delas: àquelas cinco regiões correspondem de facto diferentes modos de habitação (campo ou cidade, litoral ou interior, ilha ou montanha), diferentes climas, culturas e hábitos alimentares, e também profissões muito diversas.

Apesar de todas essas divergências, não foram aí detectados quaisquer efeitos regionais sobre a idade de início da doença, contrastando com as diferenças interfamiliares existentes em cada região. Ou seja, não existem diferenças significativas entre a idade de início nos portugueses da Nova Inglaterra (muitos dos quais operários têxteis, urbanos), da Califórnia (na maioria rurais, produtores de lacticínios), dos Açores (ilhéus e camponeses-pescadores) ou do continente (fundamentalmente agricultores nas montanhas de Trás-os-Montes e Beiras).

Esta ausência de efeitos ambienciais detectáveis não significa de modo algum que o ambiente não interactue com o gene mutante, mas apenas que essa acção não é a mais importante para a variação total e não explica outras diferenças encontradas (como as interfamiliares). Os factores ambienciais poderiam pois ser responsáveis, por exemplo, por diferenças entre gerações da mesma família, devidas a mudanças no ambiente em épocas distintas; nesse caso esperar-se-ia uma correlação na idade de início entre irmãos significativamente maior do que entre pais e filhos, o que de facto também não sucede.

Ou seja, se o ambiente interfere de facto com o gene mutante, essa interferência é de pequena amplitude e o seu impacto total não difere de uma região para outra, nem ao longo das gerações estudadas. Factores ambienciais ubíquos, por exemplo, poderiam permitir a ausência de diferenças geográficas e intrafamiliares; mas uma interferência importante de factores desse tipo implicaria uma variação total mais pequena do que a observada (poucas pessoas, ou nenhumas, escapariam ao seu contacto).

## Factores genéticos

As diferenças quanto à raça ou etnia, e quanto ao local de onde era originária a família, por um lado, e a falta de variações regionais em populações com a mesma ascendência e origem, por outro, juntamente com as altas correlações intrafamiliares e a maior homogeneidade das fratrias dentro de cada grande família, apontam para

um efeito importante de factores genéticos adicionais. Genes próprios de cada família (diferentes "terrenos genéticos"), com diferentes frequências em diferentes populações, parecem interferir com o gene mutante e ser responsáveis pelas diferenças nas distribuições dos subfenótipos e das idades de início nas diversas raças, e em diferentes famílias.

Entre os factores genéticos investigados estiveram, além da raça, o sexo do doente e o efeito do sexo do progenitor afectado. Os genes próprios de cada sexo podem influenciar a expressão de um gene autossómico (não ligado ao sexo), sendo responsáveis por diferentes quadros clínicos, incluindo diferentes idades de início, num ou noutro sexo. Tal não é, porém, o caso da doença de Machado-Joseph: a diferença na proporção de doentes de cada sexo não era significativa, ao contrário dos resultados que anteriormente obtive em 280 doentes portugueses [1]; não existem quaiquer diferenças significativas consoante o sexo do doente, quer com a idade de início (Quadros 5.9 a 5.11, Figura 5.8), quer com os subfenótipos (Quadros 5.11 a 5.13, Figura 5.9), confirmando resultados anteriores [19].

Em certas doenças genéticas degenerativas tem sido detectada uma influência do sexo do progenitor afectado sobre a gravidade e precocidade dos sintomas, que podem ser devidas a factores maternos (como os genes mitocondriais), ou a diferenças na metilação dos genes nos dois sexos [39,40]. As formas juvenis (início antes dos 20 anos) da doença de Huntington são mais frequentes quando é o pai o transmissor [41,42]; os filhos de mães doentes (formas juvenis, intermédias ou tardias) tendem a desenvolver a doença mais tarde que os filhos de pais doentes [41,42]. Por outro lado, na distrofia miotónica [43,44] e na neurofibromatose [45,46], ocorre uma situação inversa. Não foi, porém, possível detectar-se qualquer efeito do sexo do progenitor afectado nesta doença, quer para as formas juvenis (Quadro 5.28), quer para a idade de início global (Quadro 5.29), confirmando-se assim estudos anteriores [19].

## Modelos genéticos da variação fenotípica

Uma variação dentro das grandes famílias mais pequena do que entre elas (conforme demonstrado pela análise de variância e as altas correlações intrafamiliares), na idade de início como no subfenótipo, sugere um sistema genético de modificação do efeito do gene principal. Os modelos que foram considerados para esse sistema, foram a interferência (1) dos próprios (iso)alelos do gene mutante (variação no *locus* principal), (2) de um gene epistático (segundo *locus*), e (3) de outro(s) *locus* (*loci*) diferentes do prin-

cipal, modelos que não são mutuamente exclusivos e poderão até coexistir.

(1) Uma alta correlação na idade de início entre progenitores e seus descendentes pode ser tomada como um argumento contra um papel importante dos isoalelos (no *locus* principal da doença) na variação da expressividade do gene mutante: como este é sempre transmitido pelo progenitor afectado, os filhos afectados apenas poderão diferir no isoalelo herdado (de entre as duas formas possíveis) do progenitor não afectado (se os dois isoalelos do progenitor não afectado fossem idênticos não haveria lugar a variação significativa entre irmãos); por outro lado, as possibilidades de variação do isoalelo do progenitor afectado seriam muito maiores, dependendo apenas do número, e frequência relativa, dos isoalelos existentes na reserva genética dessa população. Seria pois de esperar que a correlação em irmãos fosse significativamente maior que aquela entre progenitores e descendentes (a maior semelhança entre ambientes numa mesma geração da mesma família teria um efeito semelhante!), o que de facto não acontece.

(2) Os casos de não penetração conhecidos e a aparente distorção na segregação da doença num pequeno número de famílias consoante o genótipo ACP1 [47] podem sugerir a existência de um gene epistático, que chegou mesmo a ser "localizado" ao cromossoma 2, "ligado" ao *locus* da ACP1, sem que tenha sido, porém, efectuada uma análise formal de ligação genética [48]. Para tentar provar a existência desse presumível *locus* epistático, desenvolvi um novo método de análise de ligação genética [49], o qual foi aplicado numa grande família de três gerações. Os resultados obtidos não permitiram, contudo, demonstrar a existência do gene epistático (que, a existir de todo, deverá ter uma baixa frequência, o que dificulta muito a análise). Se a existência de um gene epistático se viesse a confirmar, para o que urgem estudos em famílias adicionais, seria de grande importância para a compreensão da variabiliade nesta e noutras doenças genéticas com expressividade clínica variável.

(3) Porém, na alternativa a este efeito de tudo-ou-nada (devido à epistasia), os casos de heterozigotia não manifestada poderão ser apenas o resultado extremo de uma variação contínua, devida a factores múltiplos e aditivos, ambienciais, genéticos (sistema de modificadores), ou ambos - hipótese que me parece de resto mais provável. Os outros resultados parecem de resto favorecer um sistema de modificadores genéticos (um ou mais genes e *loci*) que, interferindo com a expressão do gene mutante, e exibindo diferentes formas (com diferentes frequências) em famílias diferentes, fosse responsável por uma variação fenotípica mais gradativa na idade de manifestação e no subfenótipo.

Os genes próprios de cada sexo não parecem poder contar-se entre esses modificadores. Ao contrário de outras doenças, não parece também que o sexo do progenitor funcione como modificador da idade de início. O efeito de genes modificadores mitocondriais (hereditariedade citoplasmática) provocaria uma correlação maior entre mães e filhos(as) afectados, que entre pais e os seus descendentes; diferenças na metilação dos genes consoante o sexo poderiam também produzir um efeito do sexo do progenitor afectado. Os resultados obtidos são, no entanto, contrários à existência de modificadores ligados ao sexo (cromossomas X ou Y - cromossomas 23 e 24), dada a variação idêntica em doentes de ambos os sexos, ou ao cromossoma circular mitocondrial (o "25º cromossoma"), dada a falta de maior correlação entre as mães e os seus filhos afectados.

Os genes modificadores, com formas e frequências variando dentro de cada família, podem atingir frequências relativas muito diversas em isolados populacionais, neles produzindo distribuições diferentes da idade de início. O estudo dos doentes com ascendência portuguesa em isolados populacionais, consoante o local de origem da família - o factor determinante (Quadro 5.37) - e o seu local de residência, veio fornecer mais um importante argumento a favor da acção de modificadores genéticos (Quadro 5.36).

## Os isolados genéticos e a variação fenotípica da doença

Merece particular discussão a diferença na idade de início que separa os oriundos de São Miguel e os das Flores, independentemente da sua região de residência (Quadro 5.38). Quer residindo na ilha de origem, quer no oeste ou no nordeste dos EUA, as famílias provenientes de São Miguel tendem a ter um início mais tardio do que as originárias das Flores; os naturais do continente, por seu lado, têm uma idade de início muito próxima dos oriundos das Flores. Esta diferença, de cerca de oito anos nas médias dos dois grupos, é tanto mais importante quanto é a maior encontrada em qualquer das muitas comparações efectuadas, tendo, no entanto, permanecido até agora insuspeita.

Não será, porém, de estranhar que a população de duas ilhas razoavelmente isoladas e situadas em extremos opostos do arquipélago, colonizadas por populações e em períodos relativamente diversos, possa diferir dessa forma na manifestação de uma mesma característica genética: um efeito de fundador ou a deriva genética poderão ter determinado frequências diversas dos genes modificadores nos dois isolados geográficos. Nos EUA, múltiplos factores (específicos deste país e do tipo de emigração açoreana) contribuíram para a constituição de isolados culturais onde se reproduziram, em costas

opostas (pacífica e atlântica), muitas das características da vida insular. Entre os factores mais relevantes, estarão o tipo de emigração familiar e o predomínio de imigrantes das Flores na Califórnia e de São Miguel na costa este; a manutenção de certas condições de isolamento tende a manter as diferenças entre as comunidades luso-americanas do este e do oeste e, sobretudo, as suas semelhanças com os residentes de São Miguel e das Flores, respectivamente (Quadro 5.18). A aculturação progressiva e a mistura com algumas famílias (e os seus genes) de outra ilha, justificarão o esbatimento das diferenças entre os luso-americanos: embora mantendo semelhanças com a ilha açoreana de onde a maioria emigrou, os residentes de uma e outra costa deixaram de ser significativamente diferentes entre si (Quadros 5.18 e 5.23).

Uma das consequências da aculturação, apesar de tudo maior na zona oeste, é a perda de identificação com a sua origem. No nordeste, os luso-americanos conservam mais presente a memória da ilha dos Açores de onde eram originários os seus antepassados com a doença. Na costa oeste, pelo contrário, muitos já não conhecem essa ilha de origem, referindo apenas ser nos Açores - admito que (pelo menos) alguns dos que referiram outras ilhas de origem, que não as Flores ou São Miguel, o tenham feito erradamente (por contarem entre os seus antepassados com sujeitos naturais de diversas ilhas açoreanas, particularmente do grupo central), razão porque agrupei os que referiam outras ilhas com os que não discriminavam qual a ilha de origem. Na Califórnia, para onde se emigrou sobretudo das Flores e do grupo central, o conhecimento de São Miguel (ilha do grupo oriental) é bastante pequeno, o que poderá ter originado confusão com outra origem; dada a homogeneidade do grupo "outra ilha?" com São Miguel, penso que os antepassados de grande parte deles poderão ter emigrado desta ilha (directamente ou após passagem pelo Massachusetts).

**Modificadores formando haplótipos com o gene principal?**

O resultado mais importante é, porém, a grande homogeneidade das médias da idade de início da doença nos originários de São Miguel, por um lado, e das Flores, por outro, qualquer que seja a sua residência (Quadro 5.38). Nalguns casos (nos EUA) passaram-se já diversas gerações e múltiplos casamentos com sujeitos de outra origem, após a emigração de um portador do gene da ilha de origem. Que a média da idade de início de cada grupo (origem Flores ou São Miguel) se mantenha tão próxima da dos residentes actuais dessa mesma ilha, qualquer que seja o local de residência (oeste, nordeste, total dos EUA ou grande total, que inclui ainda outras residências)

não deixa de ser um facto deveras extraordinário, numa doença com uma tão grande variação.

Um *locus* modificador (genes reguladores) situado muito próximo do *locus* principal (gene Machado-Joseph), cujos genes só raramente se separariam dele (baixa taxa de recombinação), conduziria à formação de haplótipos que se transmitiriam intactos à maioria dos descendentes, e poderia explicar aquela situação. Após a sua introdução em São Miguel, onde encontrou uma reserva genética diferente, o gene Machado-Joseph (proveniente do continente), ter-se-ia "ligado" a um modificador ("retardador" da doença) formando um haplótipo mais favorável cuja frequência (devido ao maior valor adaptativo genético que conferia) aumentou nessa ilha, antes de migrar para diversas regiões, mas sobretudo para a costa este dos EUA. Esta é a hipótese que melhor se ajusta aos resultados obtidos; mas só o estudo bioquímico (quando possível) poderá vir a determinar se se trata de ficção ou realidade. Uma hipótese alternativa, mas quanto a mim menos provável, seria, naturalmente, a de um ou mais modificadores situados num *locus* (ou *loci*) não ligado(s), mas variando muito de frequência em diferentes famílias e populações.

Num ou noutro caso, após a sua introdução a diferentes populações (ilhas açoreanas, outros países e outras raças) o gene principal (Machado-Joseph), encontrando modificadores diferentes, constituiria combinações genotípicas diferentes com diferentes expressões; a variação total encontrada numa dada região (ou população) seria o resultado do número, tipo e frequência dos diferentes modificadores nessa população. A sua migração para isolados populacionais (geográficos ou culturais) poderia contribuir para a fixação dessas frequências; nos isolados étnicos dos EUA, a aculturação favoreceria a exposição a novos modificadores, ou a frequências muito distintas dos mesmos, aumentando a variabilidade fenotípica e dificultando a detecção das diferenças originais.

Em resumo, ambas as hipóteses explicariam (1) as médias da idade de início tão diversas nas Flores e em São Miguel, (2) serem essas médias ainda tão diversas nos oriundos das Flores e São Miguel nos EUA (devido à formação de novos isolados populacionais que reproduziriam os anteriores), (3) as diferenças entre as diversas raças e etnias, (4) as formas extremamente precoces (infantis) apenas encontradas na India e no Japão, (5) os casos de não penetração do gene (todos em famílias de origem açoreana), (6) uma variação fenotípica muito menor em grandes famílias (e em fratrias) do que entre elas e as elevadas correlações na idade de início (e semelhança de tipo) em familiares, (7) a falta de diferenças entre os sexos e com o sexo do progenitor, e a não detecção de efeitos ambienciais, (8) a menor variabilidade da idade de início conforme os tipos, (9)

o aparecimento ocasional de tipos extremos na mesma grande família e, até, em famílias nucleares (por rompimento do haplótipo e formação de novas combinações genotípicas), e (10) uma expressão fenotípica tão diversa em certas famílias (particularmente se oriundas de ilhas ou raças diferentes) que as fez ser consideradas durante muito tempo como doenças distintas, devidas a genes mutantes diferentes.

## BIBLIOGRAFIA


1. Sequeiros J, Coutinho P: Genetic aspects of Machado-Joseph disease. Broteria Genética 1981; 77: 137-147.
2. Coutinho P, Sequeiros J: Aspects cliniques, génétiques et pathologiques de la maladie de Machado-Joseph. J Genét Hum 1981; 29: 203-209.
3. Sequeiros J, Coutinho P: Machado-Joseph disease as an example of the wide range of variation in dominant neurological disorders - Analysis of 29 Portuguese families (Abstract). 6th International Congress of Human Genetics, Jerusalém. Abstracts 1981; 257.
4. Sequeiros J, Coutinho P: Machado-Joseph disease. In: Buyse ML, ed. Birth Defects Encyclopedia. Dover, MA: Center for Birth Defects Information Services (em publicação).
5. Lima L, Coutinho P: Clinical criteria for diagnosis of Machado-Joseph disease: Report of a non-Azorean Portuguese family. Neurology 1980; 30: 319-322.
6. Coutinho P, Guimarães A, Scaravilli F: The pathology of Machado-Jospeh disease. Acta Neuropathol (Berl) 1982; 58: 48-54.
7. Coutinho P, Calheiros JM, Andrade C: Sobre uma nova doença degenerativa do sistema nervoso central transmitida de modo autossómico dominante e afectando familiares originários dos Açores. O Médico 1977; 82: 446.
8. Romanul FCA, Fowler HL, Radvany J, Feldman RG, Feingold M: Azorean disease of the nervous system. N Engl J Med 1977; 296: 1505-1508.
9. Bharucha NE, Bharucha EP, Bhabha SK: Machado-Joseph disease in India. Arch Neurol 1986; 43: 142-144.
10. Nakano KK, Dawson DM, Spence A: Machado disease: A hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. Neurology 1972; 22: 49-55.
11. Woods BT, Schaumburg HH: Nigro-spino-dentatal degeneration with nuclear ophthalmoplegia: A unique and partially treatable clinico-pathological entity. J Neurol Sci 1972; 17: 149-166.
12. Rosenberg RN, Nyhan WL, Bay C: Autosomal dominant stiatonigral degeneration: A clinical, pathological, and biochemical study of a new genetic disorder. Transactions of The American Neurological Association 1976; 101: 1-3.

13. Coutinho P, Andrade C: Autosomal dominant system degeneration in Portuguese families of the Azores Islands: A new genetic disorder involving cerebellar, pyramidal, extrapyramidal and spinal cord motor functions. Neurology 1978; 28: 703-709.

14. Woods BT, Schaumburg HH: Nigrospinodentatal degeneration with nuclear ophthalmoplegia. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: North Holland Publishing Co., 1975; 157-176.

15. Rosenberg RN, Nyhan WL, Bay C, Shore P: Autosomal dominant striatonigral degeneration: A clinical, pathologic, and biochemical study of a new genetic disorder. Neurology 1976; 26: 703-714.

16. Lima L, Sequeiros J, Coutinho P: Estudo clínico de uma família de Freixo--de-Espada-à-Cinta com uma heredoataxia semelhante à dos Açores (Comunicação). I Reunião Regional da Sociedade Portuguesa de Neurologia e Psiquiatria. Porto, 1978.

17. Coutinho P, Almeida R, Sequeiros J: Clinical and genetic aspects of the Portuguese families affected with Machado-Joseph disease. International Symposium on Autosomal Dominant Motor System Disorders in Persons of Portuguese Ancestry, Fundação Calouste Gulbenkian. Lisboa, 1980.

18. Fowler HL: Machado-Joseph-Azorean disease: A ten-year study. Arch Neurol 1984; 41: 921-925.

19. Barbeau A, Roy M, Cunha L, et al: The natural history of Machado-Joseph disease: An analysis of 138 personally examined cases. Can J Neurol Sci 1984; 11: 510-525.

20. Rosenberg RN: Dominant Ataxias. In: Kety SS, Rowland LP, Sidman RL, Matthysse SW, eds. Genetics of Neurological and Psychiatric Disorders. New York: Raven Press, 1983; 195-213.

21. Sachdev HS, Forno LS, Kane CA: Joseph disease: A multisystem degenerative disorder of the nervous system. Neurology 1982; 32: 192-195.

22. McKusick VA: Mendelian Inheritance in Man, 8th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1988.

23. Sakai T: Age-of-onset data of family F (Personal Communication). Chikugo, 1984.

24. Sakai T, Ohta M, Ishino H: Joseph disease in a non-Portuguese family. Neurology 1983; 33: 74-80.

25. Nomura Y, Segawa M: Age-of-onset data of family H (Personal Communication). Tokyo, 1987.

26. Yuasa T: Personal communication. Niigata, 1987.

27. Uchino M: Personal communication. Kumamoto, 1987.

28. Rosenberg RN: Joseph disease research project in India (Personal Communication). Dallas, TX, 1984.

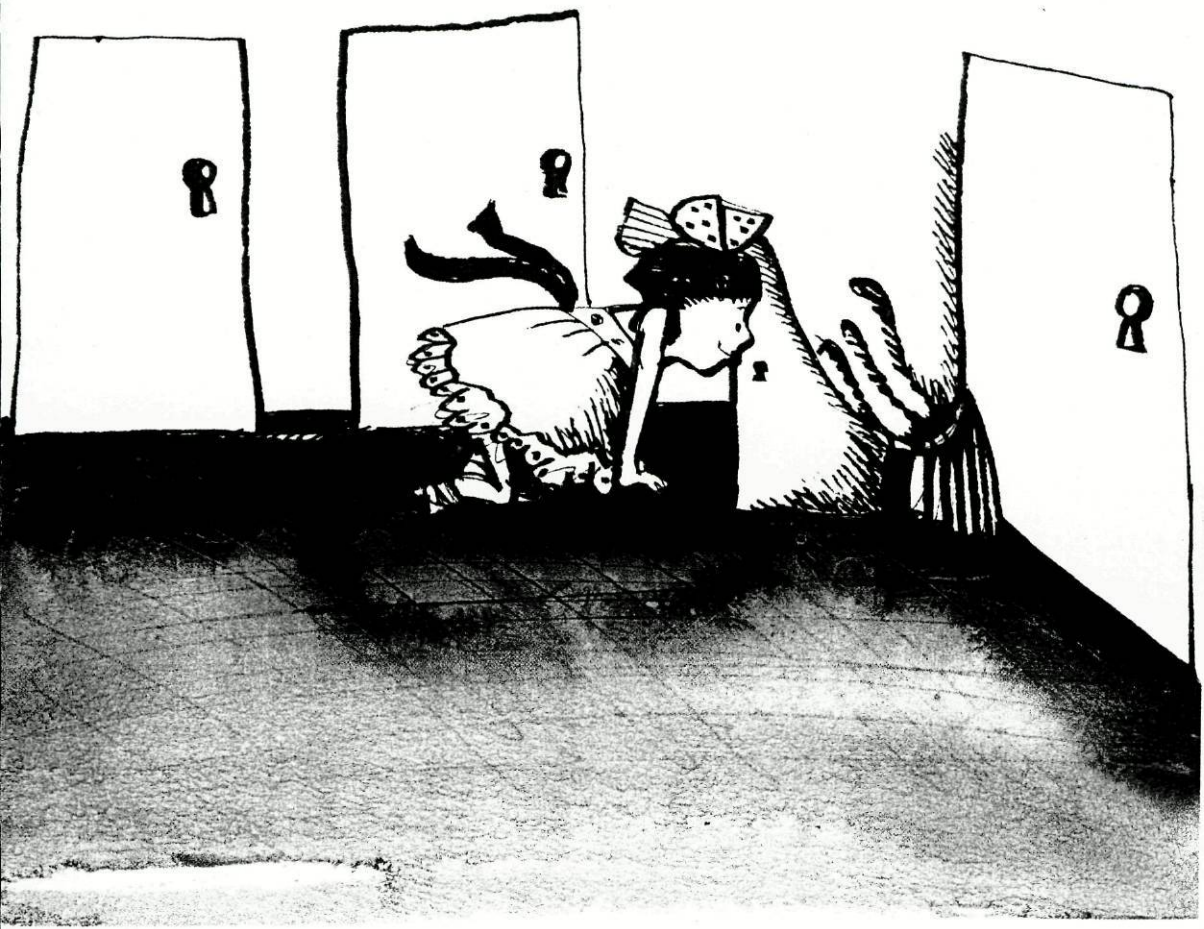
29. Jain S, Maheshwari MC: Machado-Joseph disease in India - Report of two families. J Neurogenet 1986; 3: 61-73.

30. MacLeod PM: MJD Canadian pedigrees (Personal Communication). Kingston. Ontario, 1985.

31. Fisher RA, Yates F: Statistical Tables for Biological, Agricultural, and Medical Research. London: Oliver and Boyd, 1953.

32. Kendall MG, Stuart A: The Advanced Theoty of Statistics, vol. 2 (Inference and Relationship). New York: Hafner Publ. Co., 1961; 302-304.
33. Snedecor GH, Cochram WG: Statistical Methods. Ames, Iowa: Iowa State Univ. Press, 1967; 290.
34. Tanigushi R, Konigsmark BW: Dominant spino-pontine atrophy: report of a family through three generations. Brain 1971; 94: 349-358.
35. Sequeiros J, Suite NDA: Spinopontine atrophy disputed as a separate entity (Letter). Neurology 1986; 36: 1408.
36. Rosenberg RN, Fowler HL: Autosomal dominant motor system disease of the Portuguese: A review. Neurology 1981; 31: 1124-1126.
37. Reed TE, Neel JV: Huntington's chorea in Michigan. II. Selection and mutation. Am J Hum Genet 1959; 11: 107-136.
38. Williams J: The Whaler: A Slow Boat to America. In: And Yet They Come - Portuguese Immigration From the Azores to the United States. New York: Center for Migration Studies, 1982; 1-9.
39. Marx JL: A parent's sex may affect gene expression. Science 1988; 239: 352-353.
40. Erickson RP: Chromosomal imprinting and the parent transmission specific variation in expressivity of Huntington disease (Letter). Am J Hum Genet 1985; 37: 827-829.
41. Barbeau A: Parental ascent in the juvenile form of Huntington's chorea (Letter). Lancet 1970; II: 937-937.
42. Myers RH, Madden JJ, Teague JL, Falek A: Factors related to onset age of Huntington disease. Am J Hum Genet 1982; 34: 481-488.
43. Harper PS, Dyken PR: Early-onset dystrophia myotonica: evidence supporting a maternal environmental factor. Lancet 1972; II: 53-55.
44. Tanaka K, Takeshita K, Takita M: Deoxycholic acid, a candidate for the maternal intrauterine factor in early-onset myotonic dystrophy (Letter). Lancet 1981; I: 1046-1047.
45. Sayed AK, Bernhardt B, Perez-Atayde AR, Bannerman RM: Malignant schwannoma in siblings with neurofibromatosis. Cancer 1987; 59: 829-835.
46. Miller RM, Hall JG: Possible maternal effect of severity of neurofibromatosis. Lancet 1978; II: 1071-1073.
47. Sequeiros J, Grossman A, Rosenberg RN: Modifier and epistatic genes in Machado-Joseph disease (Abstract). Clin Res 1985; 33: 331A.
48. Grossman AI, Warmoth LA, MacLeod PM, Rosenberg RN: Primary and modifier gene assignments in Joseph disease. J Neurosci 1985; 445.
49. Sequeiros J: Um novo método envolvendo três loci para análise de ligação. Brotéria Genética 1987; 8: 71-92.





*No entanto, numa segunda volta, reparou numa cortina baixa que não vira antes, por detrás da qual havia uma pequena porta com cerca de trinta centímetros de altura. Alice tentou enfiar a pequena chave dourada na fechadura e ficou deliciada ao ver que ela servia ali!*

*To E.A.M.*

I si de sobte algú tanca la porta
i tot és trist i hostil, què podem fer
sinó esperar en silenci que la vida
reprengui el curs de sempre, poderosa,
i ens alliberi d'aquell fosc domini?
És en la mort on aprenem de viure,
bevent-ne el licor fort a glops lentíssims,
sentint que ens incendia les entranyes
mentre ens revela tota la bellesa
d'aquell restar contra tots els designis.

Llibre d'Absencies
(A Plenitud)
Miquel Martí i Pol

... imagine a family 'yoked' together invisibly by their common genetic background. What happens to one affects unpredictably and uncontrollably one or more of the others. The shock may or may not come, and for some, the experiment isn't fully over until life itself is finished.

Huntington's Disease and Other
Late Onset Genetic Disorders
Nancy S. Wexler (1984)

# 6.
# ACONSELHAMENTO GENÉTICO DA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH

## INTRODUÇÃO

### O papel do aconselhamento genético

O aconselhamento genético é um processo de comunicação entre um **consultor** e os **consulentes** (os quais podem ser afectados por uma determinada situação genética, ou estar em risco para ela) [1]. Este processo trata da avaliação dos riscos de recorrência dessa situação para os próprios consulentes ou para a sua descendência e a discussão individualizada desses riscos e das alternativas disponíveis, no caso de aqueles serem considerados excessivos pelos consulentes [2].

O objectivo principal do aconselhamento genético orientado para cada consulente, **não directivo** [3], é ajudar cada indivíduo ou casal a tomar ele próprio a decisão que melhor se adapte às suas necessidades [4].

O processo de aconselhamento genético pode ser dividido em três aspectos diferentes e complementares. Primeiro, o aspecto científico, que se prende com o estudo dos mecanismos genéticos subjacentes ao modo de hereditariedade. Segundo, o aspecto médico, relacionado com o diagnóstico preciso da afecção em causa. Terceiro, o aspecto psicológico, que compreende a prevenção, reconhecimento e avaliação dos efeitos patológicos da carga afectiva imposta ao sujeito e sua família [2].

## Mecanismos genéticos e riscos de recorrência

A doença de Machado-Joseph, como qualquer outra doença autossómica dominante, comporta um risco *a priori* de 50% de recorrência da afecção em cada um dos filhos de um sujeito afectado. Esse risco não é, porém, independente da idade actual do consulente assintomático, antes baixa progressivamente com a sua idade. Este aspecto, que é algo tranquilizador para os consulentes mais velhos, na ausência de detecção pré-sintomática, tem vindo a ser quantificado mediante o uso da distribuição empírica da idade de início da doença [5].

## Diagnóstico, fenocópias e heterogeneidade genética

Em cada família o diagnóstico num probando (*propositus*) é o primeiro passo e o verdadeiro suporte de todo o processo de aconselhamento genético. A exactidão na determinação dos riscos depende da correcção do diagnóstico. Causas ambienciais podem por vezes mimetizar determinado fenótipo; já que o risco de recorrência estará neste caso dependente apenas de uma nova (ou continuada) exposição a noxas externas, aquela possibilidade deve ficar sempre excluída. A existência de diversas entidades genéticas, por vezes com diferentes modos de hereditariedade, determinando o mesmo fenótipo (ou fenótipos muito semelhantes), é mais a regra do que a excepção com as doenças genéticas e pode criar dificuldades sérias no aconselhamento genético. Esta questão é particularmente importante nas degenerescências espinocerebelosas, de classificação ainda muito confusa e individualização bioquímica ou anátomo-patológica muito difícil. Os critérios diagnósticos da doença de Machado-Joseph incluem o seu modo autossómico dominante de hereditariedade e os sinais clínicos principais e mais frequentes, além de outros

menores mas mais específicos [6]. Este diagnóstico não coloca em regra problemas se a afecção é já conhecida na família, ou se esta pertence a uma população em que a doença é particularmente prevalente. Noutras situações - sobretudo se o quadro clínico da doença, tão variável, não se apresenta suficientemente expresso no sujeito ou na sua família - o diagnóstico pode apresentar dificuldades mesmo para o especialista mais experiente. Nestes casos, o aconselhamento deve ser sempre cauteloso e realçar de forma clara as premissas de que parte.

**O impacto psicológico da doença**

Estar em risco para doença genética grave de início tardio é comparável a uma situação de "stress" crónico [7], devido à ameaça, sempre presente e incontrolável, que pende sobre o consulente e que se pode manifestar a todo o momento ou nunca. Nas famílias com a doença de Machado-Joseph são frequentes as reacções patológicas a esta situação, com recurso à medicação e à ajuda psiquiátrica, e os suicídios e os divórcios são mais comuns nestas do que em outras famílias. É muito importante conhecer as respostas humanas habituais ao stress e saber reconhecer (mesmo prever) os diversos estádios do processo normal de adaptação à situação e os desvios desse processo [8,9]. Isto pode exigir uma personalidade adequada, mas a experiência e a aprendizagem formal são fundamentais [10].

Esta é uma doença altamente incapacitante e sem cura. O início dos primeiros sintomas em regra na idade adulta e frequentemente depois de o doente ter já constituído família, em plena fase produtiva da vida, e a morte mais ou menos precoce após sofrimento prolongado, têm consequências emocionais devastadoras para os sujeitos afectados e para todos aqueles em risco. Em jovens, crescem na expectativa de vir (ou não) a partilhar a sorte de pais, tios e irmãos, em quem viram a doença manifestar-se e desenvolver-se. Uma vez adultos e afectados, culpam-se por terem (ou poderem ter) passado o gene da doença aos seus filhos.

Como muitas outras afecções genéticas, a doença de Machado-Joseph estigmatiza as famílias em que incide, provocando sentimentos de vergonha e de culpa, segregando-as muitas vezes do resto da população [11].

As condições económicas, com frequência já muito deficientes são ainda agravadas pela doença e pela perda de membros produtivos da família. O geneticista, o consultor genético e o médico sensível e informado que lida com esta doença deverão preocupar-se, pois, não apenas com o diagnóstico e a avaliação dos riscos de recorrência,

mas também com a carga psicológica que ela acarreta para os sujeitos e as famílias afectadas. Devem procurar aperceber-se dos valores e expectativas próprios de cada uma, das percepções de cada membro e da dinâmica das relações intrafamiliares, para uma intervenção mais eficaz na melhoria do ajustamento dessa família à situação de doença genética [12].

O aconselhamento deve processar-se sempre ao longo de várias sessões. Durante a primeira consulta, particularmente se é comunicado pela primeira vez o diagnóstico (da doença ou do estado de risco), os consulentes não estarão receptivos e não conseguem captar ou reter a totalidade da informação que lhes é transmitida. Na consulta seguinte é aconselhável pedir aos consulentes que exponham por suas próprias palavras a informação que retiveram da sessão anterior, para poder corrigir a má informação e os conceitos errados [13,14].

A informação transmitida e a sua discussão devem ser adaptadas às necessidades individuais dos consulentes, à sua educação e nível de cultura, grau de conhecimento da doença e experiência que com ela tiveram na família, saúde anterior e presente, experiências pessoais, reverberações e traumas, e razões de ordem prática ou estética que eles quiserem seguir para tomar uma determinada decisão.

## A informação necessária para a tomada de decisões

O consultor genético pode ser procurado por indivíduos assintomáticos, que pretendem conhecer a natureza e a grandeza do risco em que ainda se encontram, ou por aqueles que começaram já a manifestar os primeiros sintomas e pretendem conhecer a história natural da sua afecção e as possíveis medidas a tomar. Uns e outros quererão em regra conhecer os riscos de recorrência da doença na sua descendência. Seja qual fôr a situação, o consultor genético necessita de apresentar aos consulentes um quadro o mais realista possível, por muito deprimente que se afigure; a questão é que os consulentes necessitam de ser capazes de tomar uma decisão informada, sensata e responsável, quanto à sua reprodução [15].

O casal que procura uma decisão reprodutiva deve ser informado da ausência actual de teste de diagnóstico pré-natal e de detecção pré-sintomática. A discussão deve ainda incluir informação sobre a idade de início habitual e sua variabilidade, os sintomas a esperar e a progressão natural da doença, as complicações eventuais e o modo de as evitar (se possível), a ausência de cura e o escasso tratamento sintomático disponível. As opções sexuais e reprodutoras dependem de cada casal, das suas convicções morais e religiosas e da vontade de ter filhos. As alternativas possíveis devem ser discutidas e

oferecidas ao casal: inseminação artificial com esperma de dador (se é o homem o afectado ou em risco), ou contracepção, esterilização, formas alternativas de prazer ou abstinência sexual, e adopção.

**Prevenção de perturbações emocionais destrutivas**

Os consulentes devem ser encorajados a exprimir os seus sentimentos, o que exige disponibilidade e atenção, podendo assim ser evitada uma angústia prolongada e emoções destrutivas [15]. O papel do consultor consiste em apoiar as tentativas dos consulentes para encontrar e experimentar comportamentos alternativos, e em reforçar as acções apropriadas que eles tomem, num processo educativo contínuo que conduza à capacidade de tomar decisões de forma eficaz e independente [16].

Algumas das reacções encontradas são naturais e devem ser esperadas. O comportamento que se afaste do processo habitual de adaptação, no entanto, deve ser reconhecido e entregue, se fôr o caso, ao cuidado do assistente social, psicólogo clínico ou psiquiatra. A maioria dos problemas encontrados, porém, poderá e deverá ser resolvida pelo clínico assistente ou médico de família.

O contacto com a International Joseph Diseases Foundation tem sido também extremamente útil para os doentes que a ela têm recorrido. A solidariedade e o suporte emocional recebido desta organização, além da ajuda material disponível, e o contacto com outras pessoas na mesma situação, mas com experiências e reacções diversas, têm provado ser ajudas valiosas. O acompanhamento permanente por médicos ou centros bem informados sobre a doença é fundamental: um exame neurológico anual diminui a hipervigilância quanto aos primeiros sintomas e fornece uma oportunidade de contacto e apoio.

**Impacto social do aconselhamento genético**

O geneticista, ou quem quer que faça aconselhamento genético, deve preocupar-se não apenas com os consulentes que o procuram directamente, mas também com os seus familiares e, indirectamente, com a sociedade. Reconhecer familiares em risco e fazer todos os esforços para que eles sejam informados e aconselhados, eis uma das tarefas importantes do consultor. O objectivo prioritário do aconselhamento genético não directivo é ajudar cada casal a alcançar a sua própria decisão. Dado o carácter autossómico dominante da doença, o resultado final, porém, será inevitavelmente uma redução (maior ou menor) da frequência do gene mutante nessa população, e um contributo para a prevenção (e potencial erradicação) da doença.

## MÉTODOS BAYESIANOS DE ACONSELHAMENTO GENÉTICO NA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH

### Limitações e dificuldades do aconselhamento genético

As principais dificuldades do aconselhamento genético da doença de Machado-Joseph são o seu início tardio, numa idade em que muitas vezes os doentes têm já filhos a quem poderão ter passado o gene deletério, e a ausência de um teste de detecção pré-sintomática e de diagnóstico pré-natal. Além disso, a grande variabilidade da idade de início não permite sequer determinar uma idade segura para lá da qual possa considerar-se desprezável a probabilidade de uma pessoa em risco ser portadora do gene mutante.

Mas a probabilidade de doença não é constante, antes baixa progressivamente com a idade do sujeito em risco (penetração dependente da idade). Por isso, o método bayesiano foi introduzido no cálculo do risco.

O teorema de Bayes [17] consiste na incorporação de uma probabilidade condicional (resultante de uma observação empírica) na probabilidade *a priori*, para cálculo de uma probabilidade *a posteriori* (com inversão da probabilidade condicional). A sua aplicação ao aconselhamento genético das doenças ligadas ao cromossoma X [18,19] veio permitir a modificação dos riscos anteriores, pelos resultados de testes bioquímicos (por si só inconcludentes).

Este mesmo método pode ser aplicado às afecções de início tardio [1], usando do mesmo modo o conhecimento empírico para cálculo de uma probabilidade *a posteriori*. A evidência do declínio do risco com a idade, facilmente apreendida pelo consulente, pode ser assim quantificada, desde seja conhecida a distribuição empírica da idade de início da afecção na população a que ele pertence.

### Estudo da distribuição da idade de início na doença de Machado-Joseph

A distribuição da idade de início foi estudada, numa fase preliminar, em 215 pessoas com a doença de Machado-Joseph, com vista à correcção dos riscos citados no aconselhamento genético [5]. Estudei, em separado, a idade de início conforme a origem dos doentes: Portugal, costas este e oeste dos EUA, e Japão. A média mais baixa era nos doentes da Califórnia, conforme se pode esperar da maior atenção aí existente para a doença, mas as diferenças entre as médias extremas não foram significativas ($t_{64}=1.63$).

Quadro 6.1.
**Tabela bayesiana para cálculo de risco *a posteriori***

| Consulente | Heterozigoto | *Tipo selvagem* |
|---|---|---|
| Probabilidade *a priori* | 0.5 | 0.5 |
| Probabilidade condicional | 1-F(x) | 1 |
| Probabilidade conjunta | 0.5 [1-F(x)] | 0.5 |
| Probabilidade *a posteriori* | $\frac{[1-F(x)]}{[1-F(x)] + 1}$ | $\frac{1}{[1-F(x)] + 1}$ |

Concluí, assim, que as diferenças devidas à diversidade de ambientes e de neurologistas não tinham impacto considerável, pelo que considerei legítimo estudar a distribuição global das idades de início. O aumento no número de dados poderia permitir uma maior aproximação da curva empírica à curva probabilística, aumentando o número de pontos conhecidos e facilitando o cálculo das probabilidades condicionais para o aconselhamento genético.

## Cálculo dos riscos

A probabilidade condicional de ser ainda assintomático, à idade *x*, se portador do gene mutante, 1-F(x), é dada pela área (densidade de probabilidade) acima da curva F(x); a probabilidade conjunta de ser portador *e* assintomático (Quadro 6.1), é o produto da probabilidade *a priori* de ser portador (0.5) pela de ser assintomático a essa idade, 1-F(x) (Quadro 6.2). A probabilidade condicional alternativa (não portador e assintomático) é 1, pelo que a probabilidade conjunta (assintomático e não portador) é igual à probabilidade *a priori* de não ser portador (0.5). As duas probabilidades *a posteriori* (ser portador e ser não portador) são calculadas pela divisão de cada uma das probabilidades conjuntas pela soma das duas (Quadro 6.1).

O teorema de Bayes aplicado ao aconselhamento genético consiste, pois, na inversão da probabilidade condicional de ser assintomático (a uma certa idade) desde que portador, obtida da distribuição empírica da idade de início da doença, na probabilidade condicional de ser portador desde que assintomático (a essa idade) - a que verdadeiramente nos interessa em termos de previsão de risco [1].

Quadro 6.2. **Alguns valores da distribuição empírica da idade de início da doença - F(x)**

| Idade | F(x) | 1-F(x) |
|---|---|---|
| 5 | .00 | 1.00 |
| 10 | .02 | .98 |
| 15 | .06 | .94 |
| 20 | .11 | .89 |
| 25 | .19 | .81 |
| 30 | .30 | .70 |
| 35 | .43 | .57 |
| 40 | .59 | .41 |
| 45 | .72 | .28 |
| 50 | .83 | .17 |
| 55 | .90 | .10 |
| 60 | .98 | .02 |
| 65 | .99 | .01 |
| 75 | 1.00 | .00 |

Pode assim verificar-se que, aos 27 anos, quando apenas 20% dos casos se haviam manifestado (80% não manifestados), o risco foi pouco alterado e era ainda de 44% (0.8/(1+0.8)=0.44). Aos 45 anos, porém, o risco *a posteriori* era já metade daquele (0.28/(1+0.28)= =0.22). Ou seja, a partir de certa idade o risco diminui rapidamente, atingindo o valor do risco de recidiva em irmãos para uma doença recessiva (25%) aos 43 anos, e o de uma doença multifactorial (≈5% na maioria das situações) depois dos 57 anos. No Quadro 6.3 encontram-se, outros valores do risco *a posteriori* calculado para as idades indicadas, e que têm vindo a ser citados no aconselhamento dos familiares em risco [20], já corrigidos para a amostra actual de 377 doentes com idade de início conhecida.

## Conclusões

Os riscos calculados pelos métodos bayesianos são mais adequados, mais baixos e mais tranquilizadores, permitindo um aconselhamento mais correcto e mais bem aceite, e como tal mais eficaz. Não se pode porém pedir aos sujeitos em risco que considerem adiar a sua reprodução até que o risco atinja valores aceitáveis, dado que o início muito tardio da doença não permite obter riscos suficientemente baixos durante a fase reprodutiva.

Quadro 6.3. **Risco empírico de heterozigotia segundo a idade**

| Idade | Risco | Idade | Risco |
|---|---|---|---|
| ≤9 | ≈50 | 42 | 26 |
| 10-14 | 49 | 43-44 | 25 |
| 15-19 | 48 | 45-46 | 22 |
| 20-22 | 47 | 47 | 21 |
| 23-24 | 46 | 48 | 19 |
| 25-27 | 45 | 49 | 17 |
| 28 | 44 | 50-51 | 14 |
| 29 | 43 | 52-53 | 13 |
| 30-31 | 41 | 54 | 12 |
| 32 | 39 | 55 | 9 |
| 33-34 | 38 | 56 | 8 |
| 35-36 | 36 | 57 | 6 |
| 37 | 34 | 58 | 4 |
| 38 | 33 | 59 | 3 |
| 39 | 32 | 60-62 | 2 |
| 40 | 29 | 63-66 | 1 |
| 41 | 28 | ≥67 | ≈0 |

Enquanto os mais velhos podem ser relativamente tranquilizados, continua, no entanto, a ser muito necessária a descoberta de um marcador genético, em particular para os jovens, no sentido de se prevenir o aparecimento de novos casos.

## A BUSCA DE UM MARCADOR GENÉTICO

### Os marcadores clínicos

As alterações oculares (aspecto de olhos salientes), a hiperreflexia inicial e o *clonus* do pé, presentes em indivíduos em risco que mais tarde desenvolvem o quadro clínico completo [21], ou as alterações electro-oculográficas [22-24] não são suficientemente precoces para terem utilidade no aconselhamento genético, e a descoberta de um marcador genético vem sendo de há muito aguardada [25].

## Doença de Machado-Joseph

Embora vários membros afectados da família Machado apresentassem hiperglicemia, e mesmo diabetes franca [26], não é provável que se trate de um efeito pleiotrópico do gene mutante. Será útil estudar as curvas glicémicas em outras famílias e fazer uma análise formal de ligação entre os dois fenótipos, incluindo o estudo dos marcadores já conhecidos para genes hiperglicemiantes.

## Marcadores genéticos tradicionais e polimorfismos do ADN

A busca de um marcador genético tem incluído dois tipos de abordagem: os polimorfismos celulares e séricos tradicionais, e os polimorfismos do ADN ("*r*estriction *f*ragment *l*ength *p*olymorphisms", ou *RFLPs*). Os dois métodos têm sido utilizados nos EUA (Rosenberg e cols.) e no Canadá (MacLeod e cols.), sem que até agora se tenham conseguido resultados definitivos.

A análise de ligação genética dos marcadores testados com o *locus* da doença de Machado-Joseph, tem vindo a ser assistida por computador, com recurso ao programa *LIPED* [27] nos dois centros. Este programa, além de permitir o manuseamento de grande quantidade de dados para a análise de ligação ("*li*nkage"), permite derivar informação adicional sobre cada conjunto de famílias nucleares pertencentes à mesma grande família ("*ped*igree").

## O método de análise de ligação genética

A análise da ligação genética é feita mediante o método dos *MLEs* ("*m*aximum *l*ikelihood *e*stimates"), ou cálculo da máxima verosimilhança, achando-se depois o *l*ogaritmo da razão ("*od*d") entre o valor encontrado e a probabilidade de não ligação ($\theta$=0.5). A vantagem da utilização destes índices de ligação ("lod scores" ou "lods", Z) é que, como logaritmos de probabilidades, eles são facilmente adicionáveis (em vez de multiplicáveis) a resultados de outras famílias; a análise faz-se de modo sequencial (para cada *locus*), até ser atingido o valor considerado necessário para exclusão (Z=-1.0) ou afirmação (Z=+3.0) de ligação genética, a determinado valor de $\theta$ [28,29].

O valor da taxa de recombinação ($\theta$) é uma indicação da maior ou menor proximidade dos *loci* testados ($\theta$=0.0 indica que o *locus* marcador e o da doença são o mesmo; $\theta$=0.5 indica que os *loci* não são ligados e se recombinam livremente; valores intermédios de $\theta$ indicam uma maior ou menor proximidade).

Dado tratar-se de uma doença de manifestação tardia, os dois centros têm utilizado uma versão do LIPED corrigida para o início tardio [30] mediante os valores da distribuição da idade de início (Quadro 6.2) que eu elaborei e lhes transmiti.

### Resultados preliminares

Algumas exclusões de ligação importantes foram já efectuadas [31,32]. A ligação próxima entre a doença de Machado-Joseph e os grupos sanguíneos ABO (9q34) e a fosfatase ácida-1 (ACP1, 2p25 ou 23) foi excluída. A ligação ($\theta$=0.20) com a fosfoglicomutase-1 (PGM1, 1p22.1) e o Rh (1p36.2->p34) chegou a ser sugerida [31], mas foi mais tarde afastada, tal como algumas outras [32].

## EPISTASIA E ANÁLISE DE LIGAÇÃO PARA UM GENE EPISTÁTICO

### Penetração, epistasia e modificadores genéticos

Durante as fenotipagens de vários marcadores genéticos para a análise de ligação do gene da doença de Machado-Joseph, levantou-se a hipótese da existência de um gene epistático [33].

O conhecimento da existência de um *locus* epistático em relação ao da doença seria de importância fundamental para o aconselhamento genético, já que aquele anularia os efeitos deletérios do gene mutante. Assim e por hipótese, os filhos de um doente que herdassem o gene Machado-Joseph e também o gene epistático (necessariamente do outro progenitor), ficariam livres de sintomas; por outro lado, apesar de não doentes, eles possuiriam o gene da doença e como tal poderiam passá-lo aos seus próprios filhos, que seriam afectados se não fossem protegidos pelo gene epistático.

**Epistasia** é aqui definida como a supressão completa do efeito de um gene, num determinado *locus*, resultante da acção de um outro gene situado num *locus* diferente [34], chamado **epistático**; o *locus* que sofre esse efeito é dito **hipostático** [1]. Se o resultado da interacção entre genes de *loci* diferentes é a alteração (atraso, aceleração, aumento ou diminuição) do efeito de um deles, os genes responsáveis por essa alteração, e que explicam as diferenças interfamiliares, são chamados **modificadores**. A designação de **penetração incompleta** de um gene, deve ser reservada para os casos de modificação pelo ambiente do efeito desse gene [1].

## Doença de Machado-Joseph

Um exemplo clássico de epistasia é o do grupo sanguíneo ABO que sofre o efeito epistático de um *locus H* [35], produzindo o fenótipo $O_h$ (tipo Bombaim) com ausência dos antigénios A e B quando o genótipo é hh, qualquer que seja o genótipo ABO. Outros exemplos conhecidos são o da forma da crista dos galináceos [36] e o do sistema da permease da galactosidase [37].

Embora muitas vezes invocados, não são conhecidos bons exemplos de genes epistáticos ou modificadores em patologia genética humana. Uma das razões poderia ser a dificuldade em fazer análises formais que provassem a sua existência, por falta de métodos apropriados.

### Existe um *locus* epistático para a doença de Machado-Joseph?

A hipótese então levantada [33] assentava na distorção da taxa de segregação da doença aparente em certas famílias e na possível associação entre a presença ou ausência de doença e o fenótipo da fosfatase ácida-1 (ACP1). No *locus* da ACP1, situado no cromossoma 2, conhecem-se três alelos: A, B e C (este muito raro). Verificava-se que um determinado genótipo no *locus* ACP1 parecia fazer evitar os sintomas da doença, em algumas das famílias testadas; contudo, o genótipo "protector", constante dentro de cada família, variava entre famílias. Em três gerações de uma família (Figura 6.1), por exemplo, de oito sujeitos de genótipo BB, metade eram portadores da doença e metade não o era, enquanto em nove indivíduos de genótipo AB nenhum apresentava sinais da doença.

A hipótese então sugerida [33,38] vinha de encontro aos resultados de estudos anteriores que tinham provado a existência de "saltos de gerações" e haviam sugerido penetração incompleta ou interferência de genes epistáticos e/ou modificadores [25,39,40].

Em resumo, aquela hipótese supunha que:

1. poderia existir um fenómeno de hipostasia no *locus major* da doença, já que a manifestação desta poderia depender de um segundo *locus*;

2. o presumível *locus* epistático era distinto do *locus* ACP1, pois o genótipo "protector" variava de família para família;

3. o *locus* ACP1 podia estar situado muito próximo do *locus* epistático e ser um excelente "marcador" para o presumível gene epistático, porque não se tinham detectado recombinações (o genótipo "protector" era constante dentro de cada família);

4. o gene epistático, a existir, deveria ter uma frequência relativamente pequena na população em geral, uma vez que o fenómeno de hipostasia pressuposto se limitava a um pequeno número de famílias.

## Um novo método de análise de ligação envolvendo três *loci*

Impunha-se, pois, uma análise formal de ligação genética para testar a existência de hipostasia no *locus* Machado-Joseph. As dificuldades, porém, eram enormes, dado não existirem métodos de análise de ligação genética para fenótipos dependentes de mais de um *locus*. A penetração dependente da idade, isto é, o aparecimento tardio dos primeiros sintomas, e a provável baixa frequência do eventual gene epistático eram dificuldades adicionais. A importância do problema e o desafio intelectual que constituía a sua resolução eram contudo suficientes para que se desenvolvesse um novo método para comprovação desta hipótese e que poderia ser aplicado a outras situações.

Tomando a doença de Machado-Joseph como modelo, desenvolveu-se assim um método de análise de ligação genética, envolvendo três *loci* [38]: um *locus major* (responsável pela doença), um *locus* epistático

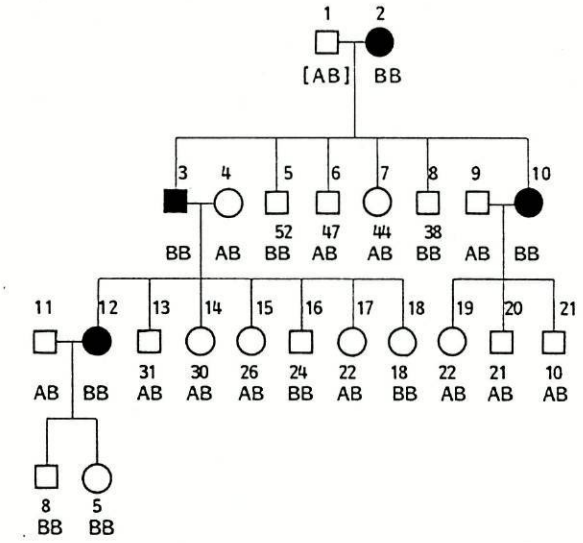



Figura 6.1. Família C afectada com a doença de Machado-Joseph: por baixo de cada símbolo indica-se o fenótipo ACP1 (fosfatase ácida 1) de cada membro e a idade dos sujeitos em risco.

Quadro 6.4. **Genótipos possíveis nos progenitores**

| | | Genótipo | Probabilidade |
|---|---|---|---|
| Progenitor afectado | | Be J<br>═ =<br>Be j | 1 |
| Progenitor não-afectado | a. | AE j<br>═ =<br>Be j | $\delta.p_E.(1-p_E)$ |
| | b. | Ae j<br>═ =<br>BE j | $(1-\delta).p_E.(1-p_E)$ |
| | c. | Ae j<br>═ =<br>Be j | $(1-p_E)^2$ |
| | d. | AE j<br>═ =<br>BE j | $p_E^2$ (sem filhos doentes)<br>ou<br>0 (com filhos doentes) |

(supostamente situado num cromossoma diferente) e um *locus* "marcador" para o gene epistático. O modelo admitia ainda que a função deverosimilhança (*L*, "*l*ikelihood") dependia dos genótipos possíveis em cada um dos três *loci*, e da fase (*cis*, emparelhamento, ou *trans*, repulsão) entre os genes dos *loci* epistático e do seu "marcador".

Considerou-se o gene epistático como dominante em relação aos seus alelos possíveis, para maior simplicidade: assim, ele só podia ser transmitido pelo progenitor não afectado. Como o gene da doença é raro, os doentes foram todos considerados heterozigotos.

A incerteza passava deste modo a residir apenas no genótipo (e a fase) do *locus* epistático do progenitor saudável (Quadro 6.4): se todos os seus descendentes são saudáveis, quatro genótipos são possíveis; se, contudo, ele tiver filhos afectados, o número de possibilidades fica reduzido a três. Existem, pois, oito classes genotípicas possíveis nos descendentes, cada uma com sua probabilidade (Quadro 6.5); a partir da soma das probabilidades dessas classes é calculada a probabilidade de cada fenótipo resultante (Quadro 6.6).

Quadro 6.5. **Genótipos possíveis nos descendentes**

| **PROGENITOR** | afectado | não-afectado | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | **a.** | **b.** | **c.** | **d.** |
| Genótipos | Be J<br>Be j | AE j<br>Be j | Ae j<br>BE j | Ae j<br>Be j | AE j<br>BE j |
| **FILHOS** | | | | | |
| BB afectado | Be J<br>Be j | $\frac{1-\theta}{4}$ | $\frac{\theta}{4}$ | $\frac{1}{4}$ | 0 |
| | Be j<br>Be j | $\frac{1-\theta}{4}$ | $\frac{\theta}{4}$ | $\frac{1}{4}$ | 0 |
| BB não-afectado | BE j<br>Be j | $\frac{\theta}{4}$ | $\frac{1-\theta}{4}$ | 0 | $\frac{1-\theta}{4}$ |
| | BE J<br>Be j | $\frac{\theta}{4}$ | $\frac{1-\theta}{4}$ | 0 | $\frac{1-\theta}{4}$ |
| AB afectado | Ae J<br>Be j | $\frac{\theta}{4}$ | $\frac{1-\theta}{4}$ | $\frac{1}{4}$ | 0 |
| | Ae j<br>Be j | $\frac{\theta}{4}$ | $\frac{1-\theta}{4}$ | $\frac{1}{4}$ | 0 |
| AB não-afectado | AE j<br>Be j | $\frac{1-\theta}{4}$ | $\frac{\theta}{4}$ | 0 | $\frac{1-\theta}{4}$ |
| | AE J<br>Be j | $\frac{1-\theta}{4}$ | $\frac{\theta}{4}$ | 0 | $\frac{1-\theta}{4}$ |

O desequilíbrio de ligação entre dois *loci* "ligados", isto é, a associação entre os seus genes resultando em frequências diferentes dos haplótipos possíveis, é um factor muitas vezes ignorado em análise de ligação, quando a fase é desconhecida. O parâmetro corrector introduzido ($\delta$) mais não é que a probabilidade *a priori* de cada fase (*cis* ou *trans*), $\delta$ para uma e $1-\delta$ para a outra; se não houvesse desequilíbrio genético, as duas fases seriam equifrequentes ($\delta=0.5$).

A função de verosimilhança (L) podia, pois, ser utilizada para estimar três parâmetros pelo método da máxima verosimilhança (MLEs):

Quadro 6.6. **Probabilidade de cada fenótipo resultante**

| PROGENITOR | afectado | não-afectado | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | a. | b. | c. | d. |
| | Be J<br>Be j | AE j<br>Be j | Ae j<br>BE j | Ae j<br>Be j | AE j<br>BE j |
| FILHOS | BB não afectado | $\frac{1+\theta}{4}$ | $\frac{2-\theta}{4}$ | $\frac{1}{4}$ | $\frac{1-\theta}{2}$ |
| | BB afectado | $\frac{1-\theta}{4}$ | $\frac{\theta}{4}$ | $\frac{1}{4}$ | 0 |
| | AB não afectado | $\frac{2-\theta}{4}$ | $\frac{1+\theta}{4}$ | $\frac{1}{4}$ | $\frac{1-\theta}{2}$ |
| | AB afectado | $\frac{\theta}{4}$ | $\frac{1-\theta}{4}$ | $\frac{1}{4}$ | 0 |

a frequência do gene epistático ($p_E$), o desequilíbrio de ligação ($\delta$) e a fracção de recombinação ($\theta$). Para aplicação a doenças de início tardio, foi introduzida uma correcção para penetração dependente da idade, utilizando a distribuição probabilística da idade de início. Ao algoritmo resultante, foi adicionado um programa de gráficos a três dimensões, por forma a obter as superfícies de plausibilidade, cujos máximos foram determinados.

A função foi ensaiada numa grande família de três gerações com a doença de Machado-Joseph (figura 6.1). O MLE($p_E$) foi igual a 0, para todos os valores de $\theta$ e $\delta$. O MLE($\theta$) foi igual a 0.5 para valores de $p_E \leq 0.190$ com $\delta \leq 0.3$ e igual a 0 para $p_E \geq 0.195$ com $\delta \geq 0.3$ (Quadro 6.7). A função atingiu sempre o mesmo valor máximo se $p_E=0$, independentemente dos valores de $\theta$ ou $\delta$; se $\theta=0.5$ (isto é, se não houvesse ligação), o resultado era igual para todos os valores de $\delta$, variando apenas com o valor atribuído a $p_E$ (Quadro 6.7). Estas duas verificações, pela lógica dos resultados obtidos, serviram para demonstrar a correcção da elaboração do método e da construção da função.

Pode por vezes ocorrer descontinuidade de $\theta$ nas curvas ou superfícies de plausibilidade [41], como a verificada e que foi interpretada como resultado do facto de todos os indivíduos terem a

Quadro 6.7. **Parâmetros estimados na família C**

Para $p_E=0$: L igual para todos os valores de $\theta$ e $\delta$.

Para $\theta=0.5$: L depende apenas de $p_E$,
sendo igual para todos os valores de $\delta$.

$MLE(p_E)=0$ para qualquer valor de $\theta$ e $\delta$.

$MLE(\delta)=1$ para qualquer valor de $\theta$ e $\delta$.

$MLE(\theta)=0.5$ para $0 \leq p_E \leq 0.190$ e $0 \leq \delta \leq 0.3$.
$MLE(\theta)=0$ para $p_E \geq 0.195$ e $0.3 \leq \delta \leq 1$.

mesma fase (desconhecida), sendo considerados, à vez, todos "recombinantes" ou todos "não-recombinantes" [38].

A impossibilidade de nesta família se demonstrar a existência do gene epistático pode dever-se apenas a uma frequência muito próxima de 0, pelo que estão em curso estudos adicionais em outras famílias. O $MLE(p_E)$ foi igual a 0, mas o $MLE(\delta)$ foi 1: isto significa apenas que não foi possível destrinçar o gene E do seu marcador ACP1, o que poderia ser apontado como sugestão de que o *locus* ACP1 era o próprio *locus* E, não fora a evidência preliminar de outras famílias em sentido oposto (recorde-se que o genótipo "protector" ACP1 varia de família para família). Assim, pode ser um forte argumento a favor da íntima ligação entre os dois *loci*.

Este novo método, permitindo considerar três *loci*, veio possibilitar análises de ligação em características genéticas dependentes de mais de um gene para cálculo de "lod scores" (Z), e para estimativas das taxas de recombinação ($\theta$) e outros parâmetros, como o desequilíbrio genético ($\delta$) e a frequência (p) de genes situados num segundo *locus*.

Pode ainda vir a ser utilizado para análises de ligação em muitas outras situaçoes genéticas complexas, além de abrir perspectivas novas à resolução de outros problemas de análise genética formal. Ele constitui pois, só por si, uma inovação importante que transcende a comprovação ou não da hipótese que serviu de pretexto à sua criação.

OUTRAS CORRECÇÕES POSSÍVEIS NO ACONSELHAMENTO GENÉTICO

**A inclusão na distribuição da idade de início dos heterozigotos assintomáticos**

Os métodos quantitativos de aconselhamento genético, tal como foram descritos, representam um avanço significativo em relação ao aconselhamento genético clássico. Outras correcções e aperfeiçoamentos parecem, no entanto, possíveis e desejáveis.

Primeiro, a curva das idades de início utilizada, baseando-se na experiência acumulada, não pode ter em consideração os portadores do gene mutante que nunca chegaram a manifestar a doença (ou porque sejam ainda assintomáticos, mesmo em idades avançadas, ou porque tenham falecido por causas competitivas). A curva da distribuição empírica da idade de início em portadores sintomáticos deverá enfermar de um desvio (para a direita) em relação à realidade.

Se parece evidente ser necessário redefinir aquela distribuição, de modo a incluir todos os portadores (quer venham a manifestar-se ou não), já é discutível a forma de o fazer, na ausência de um teste de detecção pré-sintomática. Deverá, por isso, proceder-se ao estudo de diversos modelos matemáticos, no sentido de se encontrar o mais apropriado à distribuição real, para ser usado no aconselhamento, em vez da distribuição cumulativa dos heterozigotos manifestados.

**Incorporação das correlações intrafamiliares no aconselhamento genético**

O aconselhamento genético da doença de Machado-Joseph não tem tido em conta as variações familiares existentes. Desde há muito era notório que em certas famílias o início da doença tendia a ser mais precoce que noutras. Detectadas e quantificadas que foram as correlações intra-familiares na idade de início, torna-se necessário desenvolver técnicas de aconselhamento que incorporem essa informação, por forma a definir uma idade de risco para cada consulente em particular, de acordo com as idades de início nos seus familiares.

**Factores ambienciais e socio-culturais**

A identificação de factores ambienciais que possam influenciar a idade de manifestação da doença, embora de execução muito difícil,

é um passo importante que deverá ser objecto de investigações futuras.

Também os factores socio-económicos e culturais determinantes da procura e aceitação do aconselhamento nas populações em que a doença incide, deverão ser identificados e considerados, por forma a possibilitar um processo de comunicação mais fácil e completo e, portanto, mais eficaz na redução da incidência da doença.

## Perspectivas para estudos posteriores sobre o aconselhamento genético

Abrem-se assim, desde já, diversas perspectivas para o aperfeiçoamento das técnicas desenvolvidas, e o colmatar das falhas detectadas.

1. A continuação dos estudos de análise de ligação para o *locus major* (polimorfismos proteicos e do ADN), para se encontrar um "marcador" genético para a doença, continua a ser o objectivo principal com vista ao aconselhamento genético e à prevenção da doença.

2. Torna-se igualmente necessário aplicar o novo método desenvolvido para análise de ligação, envolvendo três *loci*, aos dados (já disponíveis) da fenotipagem da ACP1 em famílias adicionais, com vista à confirmação ou exclusão da existência de um presumível gene epistático.

3. O estudo de modelos matemáticos para a distribuição da idade de início da doença, por forma a incluir informação sobre a idade dos heterozigotos assintomáticos, é fundamental para análises genéticas mais profundas e para um aconselhamento mais correcto.

4. Torna-se necessário ainda desenvolver técnicas de aconselhamento que utilizem as correlações intrafamiliares na idade de início.

5. Finalmente, há que delinear uma estratégia de prevenção da doença que tenha em conta as variáveis sociais, económicas e culturais, que determinam a procura do aconselhamento e a sua aceitação por parte dos consulentes, com vista à prevenção da doença e, em última instância, à sua erradicação.

## BIBLIOGRAFIA

1. Murphy EA, Chase GA: Principles of Genetic Counseling. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1975.

2. Emery AEH: Introduction - the Principles of Genetic Counselling. In: Emery AEH, Pullen I, eds. Psychological Aspects of Genetic Counselling. London: Academic Press, 1984; 1-9.

3. Kessler S: The Psychological Foundations of Genetic Counseling. In: Kessler S, ed. Genetic Counseling - Psychological Dimensions. New York: Academic Press, 1979; 17-33.

4. Anon: Directive counselling. Lancet 1982; ii: 368-369.

5. Sequeiros J, Murphy EA: Age of onset and genetic counseling in Machado--Joseph disease (Abstract). Am J Med Genet 1984; 36: 126S.

6. Lima L, Coutinho P: Clinical criteria for diagnosis of Machado-Joseph disease: Report of a non-Azorean Portuguese family. Neurology 1980; 30: 319-322.

7. Wexler N: Genetic "Russian Roulette": The Experience of Being "at Risk" for Huntington's Disease. In: Kessler S, ed. Genetic Counseling: Psychological Dimensions. New York: Academic Press, 1979; 199-220.

8. Falek A: Using of the Coping Process to Achieve Psychological Homeostasis in Genetic Conditions. In: Lubbs HA, de la Cruz F, eds. Genetic Counseling. New York: Raven Press, 1977; 179-181.

9. Kessler S: Psychologic Responses to Stresses in Genetic Disease. In: Weiss JO, Bernhardt BA, Paul NW, eds. Genetic Disorders & Birth Defects in Families and Society: Toward Interdisciplinary Understanding. Birth Defects: Original Article Series, Vol. 20, Number 4. White Plains: March of Dimes Birth Defects Foundation, 1984; 114-117.

10. Emery AEH: Postgraduate Training in Medical Genetics. In: Bonné-Tamir B, ed. Human Genetics - The Unfolding Genome. Proceedings of the 6th International Congress of Human Genetics. New York: Alan Liss, 1982; 491-497.

11. Boutté MI: The stumbling disease: A case study of stigma among Azorean--Portuguese. Soc Sci Med 1987; 24: 209-217.

12. Fairfield B, Quinton B: Concerns of Unaffected Relatives. In: Weiss JO, Bernhardt BA, Paul NW, eds. Genetic Disorders & Birth Defects in Families and Society: Toward Interdisciplinary Understanding. White Plains: March of Dimes Birth Defects Foundation, 1984; 150-157.

13. Wexler N: Huntington's Disease and Other Late Onset Genetic Disorders. In: Emery AEH, Pullen I, eds. Psychological Aspects of Genetic Counselling. London: Academic Press, 1984; 125-146.

14. Krush AJ, Evans KA: Family Studies in Genetic Disorders. Springfield: Charles C. Thomas, 1984.

15. Parry R: Basic Counselling Techniques. In: Emery AEH, Pullen I, eds. Psychological Aspects of Genetic Counselling. London: Academic Press, 1984; 11-21.

16. Falek A: Sequential Aspects of Coping and Other Issues in Decision Making in Genetic Counselling. In: Emery AEH, Pullen I, eds. Psychological Aspects of Genetic Counselling. London: Academic Press, 1984; 23-36.

17. Bayes T: An essay towards solving a problem in the doctrine of chances. Philos Trans R Soc Lond 1763; 53: 376-418.
18. Murphy EA, Mutalik GS: The application of Bayesian methods in genetic counseling. Hum Hered 1969; 19: 126-151.
19. Stevenson AC, Davison BCC, Oakes MW: Genetic Counselling. Philadelphia: Lippincott, 1970.
20. Sequeiros J, Coutinho P: Machado-Joseph disease. In: Buyse ML, ed. Birth Defects Encyclopedia. Dover, MA: Center for Birth Defects Information Services (em publicação).
21. Coutinho P, Sequeiros J: Aspects cliniques, génétiques et pathologiques de la maladie de Machado-Joseph. J Genet Hum 1981; 29: 203-209.
22. Dawson DM, Feudo P, Zubick HH, Rosenberg RN, Fowler HL: Electro-oculographic findings in Machado-Joseph disease. Neurology 1982; 32: 1272-1276.
23. Hotson JR, Langston EB, Louis AA, Rosenberg RN: The search for a physiologic marker of Machado-Joseph disease. Neurology 1987; 37: 112-116.
24. Mallinson AI, Longridge NS, MacLeod PM: Machado-Joseph disease: the vestibular presentation. J Otolaryngol 1988; 15: 184-188.
25. Sequeiros J, Coutinho P: Genetic aspects of Machado-Joseph disease. Brotéria Genética 1981; 77: 137-147.
26. Nakano KK, Dawson DM, Spence A: Machado disease: A hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. Neurology 1972; 22: 49-55.
27. Ott J: Estimation of the recombination fraction in human pedigrees: Efficient computation of the likelihood for human linkage studies. Am J Hum Genet 1974; 26: 588-597.
28. Morton NE: Sequential tests for the detection of linkage. Am J Hum Genet 1955; 7: 277-318.
29. Morton NE: Outline of Genetic Epidemiology. Basel: S.Karger, 1982.
30. Hodge SE, Morton A, Tideman S, Kidd KK, Spence MA: Age-of-onset correction available for linkage analysis (LIPED). Am J Hum Genet 1979; 31: 761-762.
31. Foster-Gibson CJ, Myers SM, Simpson NE, Rosenberg RN, Sequeiros J, MacLeod PM: Investigation of linkage in twelve kindreds with Machado-Joseph's disease (Abstract). Am J Med Genet 1984; 36: 9S.
32. Myers SM, MacLeod PM, Forse RA, Foster-Gibson CJ, Simpson NE: Machado-Joseph disease: Linkage analysis between the loci for the disease and 18 protein markers. Cytogenet Cell Genet 1986; 43: 226-228.
33. Sequeiros J, Grossman A, Rosenberg RN: Modifier and epistatic genes in Machado-Joseph disease (Abstract). Clin Res 1985; 33: 331A.
34. Murphy EA: Incomplete penetrance and the ascertainement of recessive characters in man - I: Introduction and distribution theory. J Chron Dis 1970; 23: 9-27.
35. Levine P, Robinson E, Celano M, Briggs O, Falkinburg L: Gene interaction resulting in suppression of blood group substance B. Blood 1955; 10: 1100-1108.
36. Herskowitz IH: Genetics. Boston: Little Brown & Co., 1962.
37. Jacob F, Monod J: Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. J Molec Biol 1961; 3: 318-356.
38. Sequeiros J: Um novo método envolvendo três loci para análise de ligação. Brotéria Genética 1987; 8: 71-92.

39. Coutinho P, Almeida R, Sequeiros J: Clinical and genetic aspects of the Portuguese families affected with Machado-Joseph disease. International Symposium on Autosomal Dominant Motor System Disorders in Persons of Portuguese Ancestry, Fundação Calouste Gulbenkian. Lisboa, 1980.

40. Sequeiros J, Coutinho P: Machado-Joseph disease as an example of the wide range of variation in dominant neurological disorders - Analysis of 29 Portuguese families (Abstract). 6th International Congress of Human Genetics, Jerusalém. Abstracts 1981; 257.

41. Bolling DR, Murphy EA: Finite sample properties of maximum likelihood estimates of the recombination fraction in double backcross matings in man. Am J Med Genet 1979; 3: 81-95.



*Abriu a porta e descobriu que esta dava acesso a um pequeno corredor, não muito maior do que a toca de um rato. Ajoelhou-se e, ao espreitar pelo corredor, viu do outro lado o mais encantador dos jardins.*

*To V.A.M.*

Desse dia pouco mais há a dizer - o crepúsculo foi-se aproximando dos degraus da casa, já não se distingue o arado da sua sombra, e ao fundo do horizonte o garoto, cúmplice do vento, afasta-se ao abrigo de injúrias.

Memória de Outro Rio
(Ao abrigo de injúrias)
Eugénio de Andrade

Em ciência dificilmente se alcança um fim sem que outro nos apareça no horizonte ...

Confidências de um
Investigador Científico,
Egas Moniz (1949)

Belief is a matter of content, dogma of form, and skepsis of method.

Skepsis, Dogma, and Belief -
- Uses and Abuses in Medicine
E. A. Murphy (1981)

# 7.
# GENÉTICA DA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH: CONCLUSÕES GERAIS

## Variação clínica e anátomo-patológica

1. A variação fenotípica da doença de Machado-Joseph (DMJ) é um contínuo perfeito, desde o caso extremo (e muito raro) da criança que não chega a andar até ao (igualmente raro) heterozigoto assintomático com 90 anos de idade.

2. Os três subfenótipos são heterogéneos e têm distribuições muito diferentes da idade de início (e muito próximas da distribuição Normal); são suficientemente distintos e precisos para, apesar das diferenças de critérios entre os examinadores, não se encontrarem diferenças regionais significativas.

3. Os tipos clínicos de Coutinho e Andrade constituem, pois, uma forma de sistematização da variabilidade da DMJ de grande precisão e utilidade (diagnóstica e prognóstica), embora o reduzido número de casos tenha limitado o seu valor nalgumas das hipóteses testadas.

4. A idade de início (alterações da marcha ou diplopia) é de fácil determinação e pouco sujeita à subjectividade do observador: mostrou ser a variável ideal para o estudo da variabilidade fenotípica, de que é uma das expressões.

5. A anatomia patológica, ao contrário do que é habitual afirmar-se, não é fundamental para o diagnóstico, sendo muitas vezes insuficiente e outras desnecessária. Pelo contrário, o quadro clínico, se completo, não oferece dificuldades, particularmente se o doente provém de uma família ou população de risco aumentado.

## Nosologia

1. Não restam já quaisquer dúvidas de que a doença de Machado, a degenerescência nigro-espino-dentada e a doença de Joseph são afinal expressões diferentes da mesma entidade genética (a DMJ).

2. Duas grandes famílias, diagnosticadas agora como DMJ, foram previamente classificadas como tendo uma "atrofia espino-pôntica dominante", entidade que se provou também não ser uma doença genética separada.

3. O tipo Iiyama da neuropatia amilóide hereditária não deverá ser senão a ocorrência concomitante, na mesma família, de uma ataxia hereditária que poderá ser a DMJ (como acontece numa família portuguesa).

## Metodologia

1. Numa pesquisa sistemática foi possível identificar certos padrões de adulteração dos apelidos portugueses nos EUA, que ajudam ao reconhecimento de certos nomes de família e têm utilidade no inquérito genealógico e no aconselhamento genético.

2. Os métodos dos "FANAs" e das "árvores de apelidos de afectados", desenvolvidos para este estudo, são úteis para o manuseamento e informatização de grandes colecções de genealogias, a identificação de antepassados comuns e a planificação da vigilância médica e do aconselhamento genético.

3. Foi possível identificar em todo o mundo 141 genealogias (114 ainda independentes) e 894 doentes, tendo sido construído um registo internacional (individual e familiar) desta doença.

4. Foi desenvolvido um novo método de análise de ligação genética, generalizável a características dependentes de dois loci, um principal e um secundário (epistático ou não), e a um marcador para o segundo.

## Origem e difusão da mutação portuguesa

1. São cada vez mais numerosos e fortes os argumentos a favor da origem da mutação portuguesa no nordeste transmontano ou Beira Alta, de onde se terá verificado a migração para os Açores (São Miguel e Flores, sobretudo).

2. Existem indícios que justificam a hipótese de a mutação se ter originado (ou difundido particularmente) entre as comunidades de judeus sefarditas aí existentes.

3. Dada a escassa baixa da aptidão biológica do gene da DMJ, justificável (pelo menos em parte) pelo seu início tardio, é de esperar que todas as famílias de origem portuguesa (e possívelmente muitas outras) partilhem a mesma mutação, isto é, tenham um antepassado comum.

4. Por conseguinte, a taxa de mutação para a DMJ deverá ser baixa. O número cada vez maior de doentes sem ascendência portuguesa (conhecida ou suspeita) pressupõe, no entanto, multiplicidade das mutações, heterogeneidade genética ou existência de fenocópias.

5. Do continente, a DMJ terá sido levada para São Miguel e daqui para as Flores (embora outras rotas sejam possíveis); das duas ilhas o mutante viajou para a América do Norte, muitas vezes a bordo dos baleeiros. A prevalência da DMJ é muito semelhante (≈1:4000) nos Açores e em cada uma das comunidades Luso-Americanas. Ao Japão e Índia poderá ter chegado no século XVI.

## Expressão variável e penetração incompleta de um único gene mutante num locus principal (modelo genético para a DMJ)

1. A variação fenotípica (idade de início e tipo) é muito menor dentro do que entre as grandes famílias, o que explica as descrições como doenças separadas e as dificuldades da sua unificação.

2. Porém, mesmo os subfenótipos extremos (tipos 1 e 3) podem coexistir na mesma família e até em irmãos.

3. É pois a expressão variável de um gene mutante único (locus DMJ), e não a heterogeneidade genética, que explica a variabilidade fenotípica da doença.

4. Quando os pais são ambos afectados, o início pode ser invulgarmente precoce na DMJ, que poderá, assim, ter um efeito de dose em homozigotia para o gene mutante no locus DMJ.

5. Outros factores familiares (genéticos ou ambienciais), interactuando com o gene Machado-Joseph, estarão na origem da sua expressividade variável e penetração incompleta.

## Modelos genéticos para a variação fenotípica na DMJ

1. O grupo étnico e a origem geográfica dos antepassados são factores determinantes da variabilidade, o que favorece a implicação de modificadores genéticos. Pelo contrário, a falta de efeito da residência (em sujeitos com a mesma ilha de origem) pode indicar o pequeno impacto das influências ambienciais.

2. O sexo de cada doente e o do progenitor transmissor não são factores que influenciem a variação global e, em particular, as formas juvenis da doença.

3. A análise formal de ligação genética não permitiu provar a existência de um gene epistático; a alta correlação entre pais e filhos é contra um efeito importante de isoalelos no locus DMJ.

4. Os resultados favorecem a hipótese de um sistema de modificadores genéticos (um ou mais loci), o que explicaria as altas correlações intra-familiares e o contínuo da variação total. As diferenças no património genético de cada população justificariam as diferenças regionais na expressão do gene.

5. A emigração açoreana, transplantando os "isolados" de São Miguel e das Flores para cada uma das comunidades luso-americanas, reproduziu aí essas diferenças (costas este e oeste, respectivamente), que a aculturação tem vindo a diluir.

## Perspectivas para o aconselhamento genético

1. A detecção pré-sintomática é possível em alguns casos, quer pelo exame neurológico, quer pela electro-oculografia; nenhum dos métodos, porém, é suficientemente precoce e seguro para ter utilidade no conselho genético dos sujeitos em risco.

2. Na ausência de detecção pré-sintomática de portadores, clínica ou bioquímica (defeito bioquímico ou marcador genético), torna-se importante o recurso a outros métodos que possam melhorar o conselho genético.

3. A aplicação da penetração dependente da idade ao cálculo bayeseano, permite baixar consideràvelmente o risco de heterozigotia, tranquilizando os consulentes mais velhos quanto ao seu próprio prognóstico. Esse risco não baixa, porém, o suficiente para tranquilizá-los durante a fase reprodutiva, quanto ao risco de recidiva na sua descendência.

4. O conselho genético poderá, contudo, continuar a ser aperfeiçoado (ainda com recurso ao argumento bayeseano), com a informação sobre a idade dos heterozigotos assintomáticos na distribuição empírica da idade de início e com a incorporação das correlações intra-familiares no cálculo do risco de heterozigotia.

5. Os principais esforços deverão continuar a ser, evidentemente, para o desenvolvimento de um marcador genético ou bioquímico, que permita o diagnóstico pré-sintomático do estado de heterozigotia.

# Agradecimentos

Na ciência actual, e particularmente em genética, a vastidão dos conhecimentos, a crescente subespecialização e a multidisciplinaridade da maioria das matérias, tornam praticamente inviável o trabalho de um investigador isolado. Esta dissertação, fruto sobretudo de trabalho pessoal, não teria sido assim possível sem os muitos apoios e colaborações recebidas.

O tamanho da amostra para a maioria das análises efectuadas teria ficado muitíssimo reduzido sem os dados que me foram confiados pelos Drs. Paula Coutinho (doentes açoreanos e muitos dos continentais), Roger Rosenberg (indianos), Patrick MacLeod (canadianos) e Tetsuo Sakai, Yoshiko Nomura e Tatsuhiko Yuasa (japoneses). Os dados por mim colhidos das famílias e doentes americanos, foram-no em virtude do apoio da International Joseph Diseases Foundation, Inc. (IJDF), Livermore, Califórnia; nas suas sessões de rastreio participaram muitos neurologistas (Drs. Roger Rosenberg, David Dawson, Hilton Fowler, Pieter Kark e Nazhiyath Vijayan, entre outros), geneticistas (Drs. William Nyhan e Patrick MacLeod), conselheiros genéticos (Mss. Carolyn Bay, Kathi Marymee e Judith Benkendorf) e uma antropóloga (Prof. Marie Boutté). O Dr. Abraham Grossman foi o responsável pelas fenotipagens da enzima ACP1 na família C, utilizadas para a análise de ligação do presumível gene epistático.

À Drª Manijeh Heidari, da Universidade do Missouri, em Columbia, devo a análise efectuada com os programas de *SAS* para obtenção de alguns resultados e confirmação de outros, durante a fase preliminar dos trabalhos. À Drª Alda Sousa fico a dever um grande incentivo e muitas ajudas, críticas oportunas, o muito tempo sacrificado e a sua (quase) infindável paciência para satisfazer os meus intermináveis caprichos com as análises estatísticas posteriores e o meu perfeccionismo com os gráficos, que elaborámos com os programas de *Statgraphics* e de *Harvard Graphics; tudo isto anseio poder* retribuir (muito proximamente) aquando da sua própria tese de doutoramento.

À Mrs. Rose Marie Silva devo, além de incansáveis diligências e apoios, os dados históricos sobre Antone Joseph, as fotografias daquele seu antepassado e sua quinta, e o acesso ao material acumulado na sede da IJDF desde 1975. A Kay e Norman Butler, Fana e Fred Lopes e Edgar Self devo também muitas atenções e ajudas, além de interessantes discussões sobre os apelidos dos luso-americanos.

Ao Prof. Dr. Amândio S. Tavares, com quem pude sempre contar e a quem devo a orientação desta tese, agradeço o ter estado disponível sempre que o procurei e a finura das suas críticas; à sua pessoa e ao seu exemplo devo a minha dedicação à genética médica e a orientação da minha vida profissional para a investigação e a docência.

Os Drs. Edmond A. Murphy (ao tempo Director da Divisão de Genética Médica do Departamento de Medicina da Universidade e Hospital de Johns Hopkins) e Victor A. McKusick (então Director do referido Departamento e Médico-Chefe do Hospital), excederam em muito as funções de directores e tutores científicos e clínicos, a que devem muito do seu grande prestígio, e souberam sempre encontrar as muitas formas de apoio com que viabilizaram o meu estágio nessa Universidade e a conclusão dos meus trabalhos.

Aos Drs. Antunes de Azevedo (Director) e Celso Fontes (Chefe de Clínica) tenho de agradecer o apoio que me concederam para a minha saída para os Estados Unidos, primeiro, e às minhas pretensões de regresso ao HGSA e ao Serviço de Medicina 2, depois, e a compreensão que sempre demonstraram e o apoio que deram às minhas actividades clínicas e de investigação no campo da genética médica.

A Comissão Permanente INVOTAN (NATO Science Fellowship Programme) da JNICT e o Programa Fulbright (através da Comissão Cultural Luso-Americana) concederam-me uma bolsa parcial e subsídios de viagem que tornaram possível a minha *fellowship* na Johns Hopkins University, durante a qual desenvolvi grande parte do trabalho presente. Algumas das viagens em Portugal e nos EUA foram subsidiadas em parte pela IJDF e pelo Departamento de Medicina da Johns Hopkins University; a viagem ao Japão foi subsidiada em parte pela JNICT.

Aos Profs. Drs. Sieuve Monteiro e Corália Vicente e às Dras. Paula Coutinho e Alda Sousa agradeço ainda a leitura crítica, pormenorizada e extremamente cuidada que fizeram desta dissertação, a chamada de atenção para certos erros e omissões, e a as muitas e esclarecedoras discussões que tivémos. Fico ainda muito grato aos Profs. Drs. José Manuel Calheiros, Corino Andrade e Nuno Grande pela leitura prévia deste trabalho e pelos comentários que então fizeram.

Ao Sr. Anselmo Carraça, e ao Gabinete de Desenho do ICBAS, agradeço os desenhos elaborados, a paciência demonstrada e a cedência das suas instalações e material para a impressão do original final da tese. Ao Dr. Abel Roldão, autor da fotografia e da composição utilizada como figura 2.1 (cedida para o efeito pela Drª Paula Coutinho), agradeço ainda o apoio do Serviço de Iconografia para as reproduções dos meus diapositivos a cores (utilizadas nas figuras 1.1C, 2.2 e 2.3) e de outros cedidos por Mrs. Rose Marie Silva (figuras 1.1A e B) e Drª Paula Coutinho (figura 1.2).

À Manuela Bacelar que excedeu em muito o meu pedido de um arranjo gráfico para a capa, ilustrando (no seu *quarto de brinquedos reinventado*) o texto com que a *Alice* percorre (e unifica) a tese, seguindo o *coelho branco*, a minha enorme gratidão. Ao Sr. Gualter e restante pessoal da Reprografia, onde esta tese foi impressa, agradeço o cuidado e diligência postos na sua execução.

Estás de pé na orla dos meus versos
ainda quente dos beijos que te dei;
tão jovem, e mais que jovem, sem mágo a
- como no tempo em que tinha medo
que tropeçasses numa gota de água.

As Palavras Interditas
(Post Scriptum)
Eugénio de Andrade

*... e o rosto iluminou-se-lhe ao pensar que estava do tamanho adequado para transpor a pequena porta e encaminhar-se para aquele jardim encantador.*



...

*- Que distância terei já percorrido? - perguntou Alice, desta vez em voz alta.*

# í N D I C E


Abade de Baçal 120
Acido homovanílico 32
Acondroplasia 40
Aconselhamento genético
  correcções ao 212, 222, 223
  dificuldades 17
  e cálculo do número de sujeitos em risco 95
  e correlações intra-familiares 222
  e diagnóstico pré-sintomático 32
  e electro-oculografia 32, 213
  e método dos FANAs 91
  e sessões clínicas da IJDF 88
  e tipos clínicos 37
  e variabilidade clínica 40
  e variabilidade da idade de início 210
  impacto psicológico do 207
  impacto social do 209
  métodos bayesianos de 40, 210
  não directivo 205, 209
  processo de comunicação 207
Açoreanos
  e colonização das Canárias 116
  emigração para a Louisiana 116
  emigração para África 114
  emigração para o Brasil 114
  emigração para o Canadá 113
  emigração para o continente 118
  emigração para o Hawaii 112
  emigração para os EUA 85, 111, 112, 122
  emigração para países europeus 115
  população dos EUA 94
  prevalência da doença nos 106
Açores
  apelidos nos 57
  colonização dos 55, 85
  descoberta 54
  doença dos 17
  e "cristãos-novos" 55, 121
Açores (cont.)
  e a "grande emigração" 57
  e as Sete Cidades 54
  e colonos africanos 86
  e colonos holandeses 86
  e designação da doença 18
  e difusão da mutação 108, 111, 112, 114, 115, 118, 126
  e doença de Machado 18
  e expansão colonial 54
  e famílias canadianas 103
  e Flamengos 13
  e Guerra Junqueiro 16
  e muçulmanos 55
  e nomes de família 56
  e religião 74
  emigração dos 57, 59
  emigração para o Canadá 65
  emigração para os 111
  emigração para os EUA 59, 60, 63, 67
  famílias afectadas dos 97, 101, 104
  idade de início nos 164, 166
  idade de início nos oriundos dos 184
  judaísmo nos 58, 122
  mitos e lendas 54
  origem das famílias americanas 101
  pesca da baleia 59, 60
  população 13, 57, 60, 94
  posição geográfica 54
  prevalência da doença nos 93, 105-107, 122
  primeiras viagens 9, 10, 14, 89, 140
  rastreio da doença nos 89
  superpovoamento dos 57
  tipos nos 168, 169
  (ver tb. "São Miguel" e "Flores")
Aculturação 75, 125, 126, 197, 198
Adiadococinésia 28

África 86, 114, 118, 119, 126
Africanos 86
Alabama 113
Alaska 100, 113
Alemanha 100, 115
Alzheimer, doença de 20, 123, 137, 186
Amiotrofias 7, 9, 12, 14, 28, 30, 38, 45
Análise de ligação genética 33, 195, 214, 215, 217, 221, 223
Análise de variância
  a um factor 148, 150
  modelo hierárquico de 147, 150, 178
  multifactorial 148, 150
  para as fratrias 150, 177
  para os tipos 157, 158
  para países e zonas 164
  para raças e etnias 170
  para região, sexo e sexo do progenitor 173
  para regiões 166
  para residência e origem 184, 185
  para sexo do doente e do progenitor 174
  para sexo e tipo 161
Análise genética 16
Análise preliminar 147, 148, 178
Anátomo-patologia 34, 41, 42, 44
  e AOPC 18
  e atrofia espinopôntica 18
  e designação da doença 13 17
  e família Joseph 5, 14, 15
  e família Machado 7
  e família Pereira 13
  e família Thomas 8, 9
  e Japão 19
  quadro "típico" 42
Andrade, C. 9, 10, 12, 14, 16, 140
Angola 17, 100, 116
Antecipação 8, 13
Apelidos
  adulteração dos 77, 79
  de afectados, árvores de 90
  de afectados, método dos 90
  e aconselhamento genético 81
  e aculturação 77
Apelidos (cont.)
  judaicos 58, 77, 121
  nos Açores 56
  padrões de mudança dos 78, 80
  portugueses nos EUA 58, 77
  razões para mudança de 78
Arizona 100, 113
Arreflexia 30, 45
Árvores de "apelidos de afectados" 90
Associação genética 219
Ataxia 7-9, 12, 13, 15, 27, 28, 35, 36, 38, 40, 143, 144
Atrofia cortical cerebelosa de Holmes 35
Atrofia espinopôntica 9, 18-20, 37, 90, 102
Atrofia olivopontocerebelosa (AOPC) 16, 18, 35, 42
Babinski, sinal de 8, 12, 14, 28, 38, 39, 44, 144
Baleeiros
  da Califórnia 5
  da Nova Inglaterra 5, 59
  e António Jacinto Bastiana 5
  e emigração para os EUA 59, 60, 111
Baltimore 19
Barbeau, A. 10, 15, 187
Bastiana
  António Jacinto 5, 7, 10
  e Antone Joseph, Sr. 7
  e Baza, Espanha 119
  e comunidades judaicas de Trás-os-Montes 121
  e família Joseph 118, 119
  e Trás-os-Montes 118
Bay, C. 88
Bayes, teorema de 210-212
Baza 119, 121
Beira Alta 102, 120
Beira Baixa 36
Benkendorf, J. 88
Bombaim 104, 114
Bradicinésia 30, 44
Bragança 97, 100, 107, 120, 140
Brain Research Institute 90
Brasil 100, 104, 105, 113, 114, 126, 141, 142, 172, 173
Brasileiros 103, 106, 115

Bretanha
(ver "São Miguel, Bretanha")
British Columbia 103
Brockton 87, 111
Brust, J.C.M. 102
Calheiros, J.M. 9, 10
Califórnia 4, 5, 7, 15
difusão da mutação na 111, 112, 125
e Bastiana 7
e designação da doença 18
e doença de Joseph 18
e emigração dos Açores 112
e famílias não portuguesas 102
e IJDF 18
e Joseph 7, 14
famílias afectadas da 101
idade de início na 167
imigrantes portugueses na 94
isolados luso-americanos da 112, 125
população portuguesa da 93, 94
portugueses na 59, 60
prevalência da doença na 93
prevalência da doença nos portugueses da 106, 112
rastreio da doença na 87, 105, 140
sessões clínicas da 87
tipos na 169
Canadá 4, 16, 85, 89, 101, 103-105, 108, 113, 114, 140, 142, 163, 172, 173, 214
emigração para o 57
idade de início no 163, 164, 166
portugueses no 65
tipos no 168
Canadianos 88, 89, 92, 141, 145
Canárias 102, 105, 106, 109, 113, 115, 116
Carolina do Norte 16, 17, 19, 102, 106, 113, 116
Catalães 105, 106, 115, 116
Catalunha 104, 106
Cerebelo 5, 8, 14, 33, 42
Charcot-Marie-Tooth, doença de 137
China 106, 114
Chineses 102, 106, 113, 114, 171-173
Cifo-escoliose 28
*Clonus* 9, 28, 32, 38, 39, 144, 213
Colunas de Clarke 13, 34, 42-44
Composto genético 136
Composto Hurler/Scheie 137
Concord 87
Connecticut 100, 111
Consulente 205
Continente
e colonização dos Açores 108, 109
e difusão da mutação 111, 115, 118, 126
e origem da mutação 86, 109, 110, 118, 124
famílias afectadas do 89, 97, 104
locais de residência dos doentes 100
origem das famílias no 100, 107
população do 94
prevalência da doença no 93, 105, 108
Contrastes 148
Corpo estriado
(ver "Estriado")
Correlação
de Pearson, coeficiente de 150, 178
entre familiares 147, 150, 178, 193, 194
entre irmãos 178, 190, 193
entre pais e filhos 190, 195
intraclasse, coeficiente de 150, 151, 177, 178, 190
Corrida ao ouro 5, 59, 62
Costa Rica 102, 113
Coutinho, P. 9, 10, 12-16, 18, 88-90, 140, 143, 187
Covilhã 97, 107
Dawson, D.M. 7, 13, 15, 16, 86, 88
Degenerescência autossómica dominante do sistema motor (ADMSD) 17
Degenerescência da retina 35
Degenerescência de sistema 10, 44
Degenerescência dentato-rúbrica 9
Degenerescência dentato-rubro-pálido-luisiana 35, 44

Degenerescência estriato-nígrica 5, 14, 15, 32, 34, 43
Degenerescência nigro-espino-dentada 5, 8, 42
Demência 35
Dentado 34, 42-44
(ver "Núcleo dentado")
Deriva genética 108, 109, 125, 126, 135, 196
Desequilíbrio de ligação 219-221
Diagnóstico anátomo-patológico 42
Diagnóstico diferencial 33, 44
com AOPC 16, 34
com atrofia dentato-rubro--pálido-luisiana 35
com outras ataxias hereditárias 34
e atrofia espino-pôntica 19
e neuropatia amilóide hereditária (tipo Iiyama) 35
Diagnóstico pré-sintomático 32
Diagnóstico, critérios de 27
Diplopia 14, 28, 44, 143, 144
Disartria 5, 8, 14, 28, 30, 144
Discondrosteose 40
Disfagia 14, 30, 39, 143
Dismetria 28, 32, 44
Distonia 14, 28, 30, 34, 37, 41, 44
Distrofia miotónica 20, 137, 194
Diversidade das mutações 115, 117, 123
Doença de Parkinson 12
Doenças comuns da vida adulta 137
Doenças metabólicas do recém-nascido 137
Dopamina 32
Duke University 102
Duração da doença 5, 9, 41
e tipos 12, 37, 38, 41
Efeito de dose 39, 40
Efeito de fundador 108, 109, 125, 196
Efeito pleiotrópico 7, 189, 213
Electro-oculografia 32, 213
Electromiografia 7
Entrecruzamento ("crossing-over") 135
Epistasia 137, 189, 194, 195, 215-217, 223
Espanha 106, 119
Espanhóis 106, 113, 171-173
Espasticidade 5, 8, 14, 15, 28, 30, 38-41, 45, 143
Estados Unidos 4, 214
distribuição de doentes por regiões e estados 100
e famílias afectadas 100, 104, 111
e famílias não portuguesas 102, 105, 113
e imigrantes açoreanos 85
e Joseph 7
e ocupações dos açoreanos 60
e população portuguesa 59
e prevalência da doença 86, 93, 106
emigração de Açoreanos para os 111
emigração para os 5, 57, 59
idade de início nos 163, 164, 166, 210
imigrantes portugueses nos 94
imprensa portuguesa nos 68
isolados luso-americanos dos 122
judeus portugueses nos 122
ocupações dos açoreanos nos 111
população portuguesa nos 93, 94
prevalência na população geral 106
prevalência nos portugueses dos 106, 107
tipos nos 168, 169
Estriado 5, 15, 43
Exostoses múltiplas 40
Expressividade variável 136, 139, 189, 195
(ver "Gene mutante)
Extrapiramidais 8, 12, 14
Extrapiramidal
degenerescência do sistema 9
rigidez 8, 41, 44
síndrome 9, 28, 30, 44
Factores ambienciais 193
Factores genéticos 193
Faial 10, 101, 102, 110

Fall River 7, 12, 13, 61, 63, 70, 74, 76, 86, 87, 111
FANAS, método dos 90
Farmacogenética 137
Fasciculações 12, 13, 28, 30, 34, 35, 40, 41, 45, 143
Fascículo *gracilis* 13
Fenocópias 113, 117, 136, 206
Ferguson-Critchley, ataxia espástica de 35
Finkler-Winkler, ataxia de 35
Flamengos 13, 17, 56
Flores
  colonização das 56, 109
  descoberta das 55
  e Bastiana 5
  e difusão da mutação 108-110, 112, 124, 125
  e efeito de fundador 124
  e famílias canadianas 89
  e famílias da costa este 102
  e famílias da costa oeste 101, 102
  e Freitas 14, 39
  e imigrantes na Califórnia 61, 64
  e imigrantes no Canadá 65
  e Joseph 5, 64, 112
  e Thomas 8
  e tipo 1 41
  e tipos 1 e 2 14
  famílias afectadas das 97, 101, 108
  geografia 55
  idade de início nas 167
  idade de início nos oriundos das 185
  isolamento geográfico das 109
  origem de famílias americanas 101
  Ponta Ruiva 10, 108
  população das 94, 106, 110
  prevalência da doença nas 93, 105, 107
  primeiras viagens 10, 12, 14, 89
  tipos nas 169
Florida 100
  difusão da mutação para a 113, 125
Florida (cont.)
  rastreio da doença na 87, 106, 140
  sessões clínicas da 102, 105, 114
Formas infantis 198
Formas juvenis 147, 149, 174, 194
Fowler, H.L. 10, 12-14, 16, 88, 187
França 100, 101, 104-106, 115, 118
Franceses 102, 106, 113, 115, 116, 118, 171-173
Freitas
  família 10, 14, 103
  família, descrição da 10
Freixo-de-Espada-à-Cinta
  e Guerra Junqueiro 16
Freixo-de-Espada-à-Cinta (Poiares)
  família de 13, 16, 27, 97, 100, 140, 179
Frequência de heterozigotos 94, 95, 105
Frequência de sujeitos em risco 95, 105
Frequência do gene
  cálculo da 94, 95
  e deriva genética 125, 126
  e efeito de fundador 125
  e valor adaptativo ("genetic fitness") 123
Fresno 87
Friedreich, ataxia de 35
Gene mutante
  efeito pleiotrópico 213
  expressividade variável 12-14, 20, 37, 139, 189, 195
  (ver tb. "Mutação")
Genes mitocondriais 196
"Genetic fitness"
  (ver "Valor adaptativo")
Genocópias 113, 117, 123, 136, 206
Georgia 102, 106, 113
Goa 104, 114
Gonçalo Velho Cabral 55, 56
Gouveia 100
Graciosa 97, 102, 108, 110, 124
Grant, Lysbeth 17
Guerra dos Cem Anos 56
Haplótipos 197, 198, 219

Harvey, W.R. 150
Hawaii 100, 102, 112, 113, 125
Hereditariedade citoplasmática 196
Heterogeneidade genética 14, 20, 37-39, 117, 123, 136, 138, 139, 206
Hindu 106
Hiper-reflexia 8, 9, 13, 14, 28, 30, 32, 38, 39, 144, 213
Hiperglicemia 7, 213
Hipo-reflexia 28, 35, 36
Hipoplasia dérmica focal 40
Hipostasia 137, 215-217
Holanda 122
Holandesa 16
Holandeses 86, 117
Holmes, atrofia cortical cerebelosa de 35
Homozigotia 14, 39, 40, 43, 174
Hospital Geral de Santo António 89, 140
Huntington, doença de 20, 34, 35, 123, 137, 144, 186, 189, 194
Idade de início
  amplitude da 138, 139, 152
  análise preliminar 145
  como variável estudada 139, 143, 145, 186
  consoante a região de residência 146
  consoante o sexo 145, 194
  correlação intra-familiar na 147, 190, 222, 223
  definição da 143, 144
  diferenças rácicas e étnicas na 170, 190
  diferenças regionais na 162, 166, 190
  distribuição da 145, 152, 210
  distribuição empírica da 40, 148, 210-212, 222, 223
  distribuição global da 152, 154
  distribuição por sexos 159
  distribuição por tipos 153
  e aconselhamento genético 40, 210
  e análise de ligação genética 214, 220
Idade de início (cont.)
  e cálculo da frequência do gene 94
  e diagnóstico pré-sintomático 144
  e expressão clínica 40
  e factores ambienciais 222
  e factores sócio-culturais 222
  e família Joseph 5
  e família Machado 7
  e família Thomas 8
  e formas juvenis 147, 174, 194
  e heterozigotos assintomáticos 222
  e homozigotia 138, 174
  e ilha de origem 182, 192, 196, 197
  e isolados genéticos 196
  e métodos bayesianos de aconselhamento 211, 213
  e modelos genéticos da variação 188, 194
  e origem da família 181, 192
  e penetração dependente da idade 210, 217
  e prevalência da doença 93
  e primeiros sintomas 143, 144
  e prognóstico 40
  e quadro clínico 41
  e região de residência 163, 164, 166, 167, 192
  e risco de heterozigotia 206
  e sexo do progenitor afectado 147, 173
  e tamanho das famílias 123
  e tipo do progenitor afectado 147, 174, 175
  e tipos 12, 37, 38, 139, 145, 157
  e valor adaptativo ("genetic fitness") 123
  em fratrias 177
  em observados e não observados 145, 152, 153
  espectro da 95
  factores familiares que influenciam a 190

Idade de início (cont.)
factores genéticos que influenciam a 190
factores que afectam a 145
inquérito da 88, 141, 144
material utilizado 143
média global da 152
na índia 140, 145
no Canadá 140
no Japão 145
no Massachusetts 40
nos Açores 9
por regiões geográficas 164, 166, 167
variabilidade da 40, 208, 210
variação intra- e interfamiliar 176, 190
IJDF
(ver "International Joseph Diseases Foundation")
Impacto psicológico 207
Incidência 86, 122
definição de 93
Incontinência pigmentar 40
índia 4, 90, 104-106, 114, 115, 126, 140, 142, 163
idade de início na 163, 164, 166, 167
tipos na 168
Indianos 90, 104, 140, 171-173
índias Ocidentais 122
índices de ligação 214
Instituto de Neurologia do Porto 89, 97
International Joseph Diseases Foundation 87
criação da 7, 87
e designação da doença 18
e I Simpósio Internacional 16
e investigação 4
e rastreio da doença 113, 140
e suporte emocional 209
história da 17
projectos de investigação apoiados pela 88
sessões clínicas da 15, 87, 101, 102, 144
Isoalelos, papel dos 136-138, 194, 195
Isolados 67, 112
Isolados (cont.)
diluição dos 75
formação dos 66, 67
rompimento dos 125, 126
Isolados geográficos 53, 125
Isolados sócio-culturais 53, 125
Itália 104, 106, 118, 141, 142, 172, 173
Italianos 102, 105, 106, 113, 118, 170-173, 191
Japão 4, 35, 103-106, 114, 115, 117, 126, 140, 163, 172, 173, 210
idade de início no 163, 164, 166, 167
tipos no 168
Japoneses 90, 104, 106, 114, 170-173, 190
Johns Hopkins Hospital 19, 88, 102, 113, 140
Joseph
anátomo-patologia 5, 14
Antone, Jr. 7
Antone, Sr. 5, 7
doença de 5, 15, 18
e António Jacinto Bastiana 7, 119
e Bastianas de Trás-os-Montes 118, 119
e descendentes 7, 17, 87
e designação da doença 18
e tipo 1 12, 37
e tipo 3 15
família 5, 15, 16
família, descrição da 4
fenótipo 37
tipos 1 e 2 14
Judeus
apelidos judaicos 121
ashkenazi 121
biótipos 120, 121
comunidades judaicas 16
de Bragança 120
e a Maçonaria nos EUA 58
e comunidades judaicas em Portugal 120
e conversão forçada 120
e origem da mutação 122, 124, 126

Judeus (cont.)
e perseguições religiosas 119, 120
e profissões tradicionais 121
levantamento em Portugal no séc. XV 121
nomes portugueses nos EUA 58, 77
nos Açores 55, 56, 122
portugueses em Barbados 58
portugueses no Brasil 58
portugueses nos EUA 58
secretos, cripto-judeus ou marranos 120
sefarditas e comunidades em Portugal 86, 119
Kark, P. 88
Kolmogorov-Smirnov 150
Kumamoto 90, 104
Kyushu 90, 104, 114
Lima, J.M.L. 13, 18, 187
LIPED 214
Lisboa 100
Livermore 7, 87
*Locus* epistático 195, 215-218
*Locus* hipostático 215-217
*Locus* marcador 195, 214
*Locus* marcador do locus epistático 218
*Locus* modificador 197
*Locus niger*
(ver "Substância negra")
*Locus* principal 188, 194, 195, 197, 214, 216, 217, 223
"Lod scores" ou "lods" 214
Los Angeles 140
Louisiana 100, 102, 106, 113, 115, 116, 118
Lousã 100, 107
LSML76 150
Luso-americanos 10, 53, 62, 71
e aculturação 77
e adulteração dos apelidos 78-80
e censo de 1900 63
e cultura portuguesa 71
e educação 76
e isolados culturais 66, 112
e população nos EUA 94
Luso-americanos (cont.)
e prevalência da doença 93, 94, 106, 111, 125
imprensa dos 68, 69
sociedades de 72
Macau 114
Machado
anátomo-patologia 7
doença de 5, 7, 15, 18
e designação da doença 18
e tipo 1 14
e tipo 2 12
e tipo 3 12, 38
família 8, 10, 13, 15, 16, 103
família, descrição 7
fenótipo 38
Guilherme 8, 10, 111
William 8, 111
Machado da Cruz, Prof. 9
MacLeod, P.M. 15, 16, 88, 89, 140
Madrasta 104, 114
Maine 100, 111, 125
Malformações congénitas 137
Marcador bioquímico 30, 33
Marcador do gene epistático 216, 218
Marcador genético 17, 30, 33, 213, 214, 223
Marcadores clínicos 213
Marcadores genéticos 117
Marie, ataxia hereditária de 18, 34
Marranos 120
Maryland 106
Marymee, K. 88
Massachusetts
difusão da mutação no 111, 125
e designação da doença 18
e doença de Machado 18
e Fowler 16
e Gail Thomas 17
e Guilherme Machado 8
e imigração de São Miguel 62, 111
e Machado 7, 10
e Pereira 12
e Thomas 8
Fall River 7, 12

Massachusetts (cont.)
portugueses no 60, 62
prevalência da doença no 93
rastreio da doença no 140
sessões clínicas do 87
tipos no 169
Massachusetts/Rhode Island
idade de início em 167
imigrantes portugueses em 94
população portuguesa de 94
prevalência da doença em 93, 106, 111
Medula
anátomo-patologia 42
cordões posteriores 30
cornos anteriores 13, 34, 42, 43, 45
Menzel, AOPC tipo 35
Miami 87, 102, 103, 140
Michigan 100, 113
Migração 135, 198
Miguel Corte Real 57
Mississipi 113
Modelos genéticos 188, 189, 194-196
Modificadores genéticos 137, 189, 195-198, 215, 216
Mogadouro 118
Monte Diablo 7
Mucopolissacaridoses 137
Multifactorialidade 136, 137
Mutação
taxa de 117, 123
Mutação portuguesa
mutação original 16
origem da 16
origem da mutação original 115, 117, 126
origem sefárdica da mutação 119
Não açoreana 13, 16, 17, 20
Não penetração 39
Não portuguesa 16, 19, 20, 88, 113
Negros 16, 17, 19, 35, 86, 102, 113, 116, 121, 171-173
Nervos craneanos, núcleos dos 13, 42, 43
Nervos periféricos 43
Neurofibromatose 194
Neuropatia amilóide hereditária 36, 40, 137, 186
Neuropatia amilóide hereditária (cont.)
e "apelidos de afectados" 90
e antiguidade da mutação 126
e difusão da mutação 126
e mutações "de novo" 123
e valor adaptativo da mutação 123
no Japão 114
Neuropatia periférica 38
e Machado 7
Neuropatologia
(ver "Anátomo-patologia")
Neurotransmissores 33
Nevada 100, 113
New Bedford 60, 61, 64, 87, 111
New Hampshire 100, 111
New Jersey 112
New Mexico 100, 113
Newport 58, 59
Nielsen, S.L. 14, 15
Niigata 90, 104, 114
Nistagmo 8, 12, 14, 28, 44
Nomes de família
(ver "Apelidos")
Nomura, Y. 90, 140
Nova Dehli 104, 114
Nova Inglaterra 5, 87, 93, 100, 111, 112
portugueses na 59, 60
Nova Iorque 16, 100
difusão da mutação para 113
família italiana de 106
família negra de 102, 106, 113
rastreio da doença em 140
rastreio da doença no estado de 87
Núcleo dentado 5
Núcleo rubro
(ver "Núcleo vermelho")
Núcleo vermelho 5
Núcleos pônticos 13, 34, 42-44
Nyhan, W.L. 4, 10, 14, 17, 88
Oakland 4
Oftalmoplegia 5, 8, 9, 12, 13, 28, 38, 40, 44
Ohio 100, 113
Oita 90, 104, 106
Oklahoma 113
Olhos congestionados 28, 32

Olhos proeminentes 14, 28, 32, 34, 39, 44
Ontário 103
Oregon 100, 113
Origem da mutação 108, 119
Origem geográfica
e idade de início 181, 182, 184, 185
e tipos 182
Ósteo-artropatia digital familiar 40
Parkinson, doença de 34
Parkinsonismo 8, 38
Patologia
(ver "Anátomo-patologia")
Pawtucket 87, 111
Penetração 39, 148
cálculo da 148, 178, 189
dependente da idade 136, 137, 186, 189, 210, 217, 220
incompleta 136, 139, 178, 189, 195, 198, 215, 216
Pennsylvania 113
Pereira
anátomo-patologia 13
família 12, 13
família, descrição da 12
Periférico
síndrome 30, 36
síndrome do neurónio motor 9, 28, 45
Periféricos, sinais 15, 38
*Pes cavus* 28, 39
Pico 10, 101, 102, 110
Piramidais 8, 12, 13, 27, 28, 36, 44
Piramidal, síndrome 9, 28, 32, 34, 36, 38, 44
Pleasanton 7
Pleiotropismo
(ver "Efeito pleiotrópico")
Pneumoencefalografia 7
Polimorfismo 137
Polimorfismos do ADN 214, 223
Ponta Ruiva, doença da 10
Porto 100
Portugal
idade de início em 163, 164, 166, 167
Portugal (cont.)
idade de início nos oriundos de 182
tipos em 168, 169
Portugal, continente
nordeste transmontano 16
Prevalência 86, 95, 122
cálculo da 92, 93
da doença em Fall River 86
da doença em Portugal 105
da doença em São Miguel 106
da doença nas Flores 106
da doença nos EUA 106
de heterozigotos nos Açores 106
definição de 93
nos portugueses da Califórnia 112
nos portugueses do Massachusetts e Rhode Island 111
Primeiros sintomas, definição dos 143
Probando 141
Prognóstico 12, 37, 40
*Putamen* 13, 14, 33, 43
Raça/etnia 146
distribuição por zonas da 146
e idade de início 171
e modificadores genéticos 190
e região de residência 172, 173
e tipos 172
Recombinação 135, 138, 216
taxa de 198, 214, 220, 221
Reflexos aquilianos, abolição dos 30
Registo internacional de doentes 141
Regressão, modelo linear de 150
RFLPs 117, 214
Rhode Island
e imigrantes de São Miguel 111
população portuguesa de 106
prevalência da doença em 93, 101, 106
rastreio da doença em 87, 140
sessões clínicas em 87

Rigidez 5, 8, 14, 30, 34, 37, 39, 41, 44
Rio de Janeiro 103, 113
Rio Tinto 97
Risco de recorrência
apriorístico 206
comunicação do 208
determinação do 208
e alternativas de reprodução 208
e consequências psicológicas 207
e distribuição da idade de início 210
e exactidão do diagnóstico 206
e familiares dos consulentes 207, 209
e penetração dependente da idade 210, 212
métodos bayesianos para cálculo do 210-212
Risco empírico de heterozigotia 213
Riscos de recorrência
correcção dos 210
Robeson County 116
Rogers, George, Jr. 4
Rogers, Prof. Francis 10, 16, 17
Romanul, F.C.A. 12-15
Rosenberg, R.N. 4, 10, 14-16, 18, 86, 88, 90, 140, 143, 167, 187
Rotinas e métodos estatísticos 148
Rússia 102, 106
Russos 106, 113, 171-173
Sachdev, H. 15
Sakai, T. 90, 140
São Francisco 5, 15, 60, 64, 140
São Jorge 101, 102, 110
São Miguel
Bretanha 8, 10, 13, 108
casamentos na Ribeira Grande no séc. XVI 109
colonização de 55, 109, 118
descoberta de 56
e difusão da mutação 108-111, 116, 118, 124, 125
e efeito de fundador 125
e emigração para o Massachusetts 111
São Miguel (cont.)
e famílias canadianas 89, 103, 114
e famílias da costa este 101, 102
e famílias da costa oeste 102
e imigrantes no Canadá 65
e imigrantes no Massachusetts 61
e Machado 8, 13, 14
e migrações do continente 109
e Pereira 12, 13
e primeiras viagens 10, 12
e tipo 1 14
famílias afectadas de 97, 102, 108
geografia 55
idade de início em 167
idade de início nos oriundos de 185
menor isolamento geográfico em 109
migrações do continente para 110
mito das Sete Cidades 54
origem de famílias americanas 101
população de 94, 106, 110
prevalência da doença em 93, 105-107
primeiras viagens 89
tipos em 169
SAS 148
Scheffé
para comparações múltiplas, método de 150
Schut 16, 17
Schut-Haymaker, AOPC tipo 35
Schut-Swier, AOPC tipo 16
Segawa Neurological Clinic for Children 90
Segawa, M. 90
Sensibilidades, alterações das 14, 30, 38, 39
Sesimbra 97, 100, 108
Sexo 142, 143, 145, 159, 194
e idade de início 160, 175
e metilação de genes 194
e modelos genéticos 198
e modificadores genéticos 196

Sexo (cont.)
e tipo 161
idade de início e tipo 161
modificadores ligados ao 196
Sexo do progenitor
como modificador da idade de início 196
Sexo do progenitor afectado 194
e formas juvenis 174
e idade de início 173, 175
Sicília 102, 105, 106
Silva, Rose Marie 4, 7, 17
Sinais menores 28, 30
Síndrome de Marfan 40
Síndrome oro-fácio-digital I 40
Singh-Sham, ataxia de 35
Sobrevida 5, 38, 41
"Statgraphics" 150
Steinert, distrofia miotónica de 20
Student
(ver "teste t de Gosset")
Subfenótipos
(ver "Tipos")
Substância negra 5, 13, 34, 42-44
Sudarsky, L. 88
Taunton 87, 111
Tay-Sachs, gene numa família negra 121
Tennessee 113
Terceira 10, 97, 101, 102, 108, 110, 116, 122, 124
Teste de proporções 149
Teste t de Gosset 150
Texas 100, 113
Thomas
anátomo-patologia 8, 9
e designação da doença 18
e tipo 2 12, 38
e tipo 3 12
família 8, 17
família, descrição da 8
fenótipo 37
Thomas, Gail 17
Tipo(s) 12
coexistência de 12, 14, 15, 139, 152, 188
como variável estudada 139, 145, 187
definição dos 27, 37
definição do tipo 4 38
Tipo(s) (cont.)
definição dos 12, 14, 16, 38
diferenças entre os 12
diferenças regionais 167, 190
distribuição da idade de início por 153, 157
distribuição familiar 138, 147, 152, 179, 180, 190
distribuição geográfica 41
distribuição por famílias 12, 14, 37, 38
e aconselhamento genético 37
e contínuo de expressão 12, 37, 39
e distribuição da idade de início 145
e duração da doença 12, 41
e ilha de origem 192
e lesão dos nervos periféricos 43
e modelos genéticos 189, 194
e origem da família 182
e prognóstico 12, 37
e sexo do doente 145, 159
e tipo do progenitor afectado 147, 174, 176
em fratrias 179
inquérito do 141
material utilizado para estudo do 143
mudança de 14, 37, 38, 139, 188
por regiões geográficas 168, 169
sobreposição dos 139, 188
Tomás, José 8, 10
Tóquio 90, 114
Trancoso 97, 100, 107
Trás-os-Montes 16, 86, 89, 107, 108, 118-122, 124
Trémulo 28, 34
Uchino, M. 90, 140
Unhais-da-Serra 97, 100, 140
Unicidade da doença
comprovação 12, 14-16, 37
história 3
polémica 14, 15, 17, 39
Unicidade da mutação 17, 115, 117
Valença do Minho 97, 107
Valor adaptativo 117, 123

Valor adaptativo clínico 123
Valor adaptativo genético 123
Variabilidade
ambiencial 135
anátomo-patológica 16, 17, 34, 41, 44
atingimento do cerebelo 14
clínica 3, 4, 8, 10, 12-16, 19, 20, 30, 34, 37, 39
dentro de cada subfenótipo 186, 198
do património genético 135
do ser humano 135
do síndrome periférico 30
do síndrome piramidal 28
e idade de início 40
e movimentos sociais e políticos 136
e subfenótipos 139, 188
e unicidade da doença 138, 186
fenotípica dos autossómicos dominantes 137
Variação
ambiencial 145, 193
causas da variação 4, 14, 20
componente ambiencial da 190
componente genética da 190, 193
continuidade da 188, 195
e epistasia 194
e expressividade variável 136
e homozigotia 138
e idade de início 138, 139, 145, 186, 187
Variação (cont.)
e ilha de origem 192, 196, 197
e iso-alelos 194, 195
e isolados genéticos 196
e modificadores 195, 198
e não penetração 195
e penetração incompleta 136
e sexo do doente 196
e subfenótipos 139, 145, 158, 186, 188
estudo das causas de 139, 143, 145
fontes de 135, 136, 138
geográfica 191
intra- e interfamiliar 138, 147, 150, 176, 186, 190, 198
modelos genéticos da 139, 188, 189, 194, 195, 198
nas doenças autossómicas dominantes 137
nas doenças degenerativas hereditárias 136
Variação fenotípica
(ver "Variabilidade clínica")
Vermont 100, 111
Vijayan, N. 88
Vila Pouca de Aguiar 97, 100, 107
Wadia e Swami, ataxia de 35
Washington, D.C. 100, 101, 113
Washington, estado de 100, 113
Wisconsin 100, 113
Wyoming 100, 113
Yuasa, T. 90, 140

Excertos de *Alice no País das Maravilhas* da autoria de Lewis Carroll (aliás Rev. Charles Lutwidge Dodgson, prof. de Matemática em Oxford), tradução de Maria Filomena Duarte, Public. D. Quixote, Lisboa 1988.

Ilustrações originais e capa de Manuela Bacelar (direitos da autora).




(Ilustração de Manuela Bacelar extraída de *O Menino Chamado Menino* de Álvaro Magalhães, Edições ASA, Porto, 1987).

A fotografia de Antone Joseph (António Jacinto Bastiana) e a da quinta onde este vivia são propriedade da International Joseph Diseases Foundation, Inc. (IJDF), P.O. Box 2550, Livermore, CA 94550, e foram cedidas por Rose Marie Silva (*copyright* da IJDF). Fotografia da família siciliana cedida pela própria família. Fotografias da capa (R.J.) da autoria de Abel Roldão, composição cedida por Paula Coutinho. Fotografias dos Açores de Roger Rosenberg, cedidas pela IJDF. Restantes fotografias originais do autor.

Porto, 1989.

comunic·icbas
Gab.Des. e Repro. 1989 Porto

Desenhos executados pelo Gabinete de Desenho do ICBAS.

Impresso no Serviço de Reprografia do ICBAS.