

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto
Hospital Geral de Santo António – Centro Hospitalar do Porto

Mestrado Integrado em Medicina
Ano Lectivo 2009/2010

Revisão Bibliográfica

**DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH E OUTRAS ATAXIAS
CEREBELOSAS DOMINANTES
- O DIAGNÓSTICO CLÍNICO É POSSÍVEL?**

Nuno Filipe Neto Magalhães

Orientador: José Barros

Porto, 2010

ÍNDICE

	Pág.
Generalidades sobre ataxias.....	3
Ataxias hereditárias	5
Ataxias recessivas.....	6
Ataxias dominantes	7
Doença de Machado-Joseph	11
Conclusão	16
Referências bibliográficas	18

Doença de Machado-Joseph e outras Ataxias Cerebelosas Dominantes - o diagnóstico clínico é possível?

O sistema cerebeloso é constituído pelo cerebelo e pelas suas aferências e eferências. O cerebelo consiste em dois hemisférios cerebelosos, unidos pelo vérmis, e divide-se em três lobos principais: o lobo anterior, o lobo médio e o lobo flóculo-nodular. É responsável pela manutenção do equilíbrio estático axial e pelo equilíbrio cinético, coordenando todas as actividades. As alterações ao seu funcionamento, hereditárias ou adquiridas, podem originar diversos sinais e sintomas (ataxia, hipotonia; adiadococinesia).

A década de 90, conhecida como “a década do cérebro”, ficou marcada pelo crescente interesse em obter o mais amplo conhecimento possível em neurologia e neurociências. No que respeita a doenças hereditárias o objectivo passava pela descoberta e estudo dos genes responsáveis, abrindo portas à identificação dos indivíduos afectados e permitindo a aplicação de medidas preventivas ou de tratamento.²¹ Logo em 1991, foi identificado o 1º gene responsável por um grupo particular de doenças neurológicas hereditárias – as ataxias espinocerebelares (SCA, spinocerebellar ataxia), o que despoletou um maior interesse neste grupo heterogéneo de doenças. A verdadeira importância deste tema evidencia-se pela limitação, por vezes precoce, que as ataxias provocam aos doentes, acarretando consequentemente um grande peso familiar e social.

Foi com base nesses pressupostos que, entre 1994 e 2005, se realizou o “Rastreio de Ataxias e Paraplegias Espásticas Hereditárias em Portugal”, dirigido pela Doutora Paula Coutinho, numa tentativa de localização e caracterização clínica e genética dos indivíduos afectados, para a implementação futura de tratamento e/ou aconselhamento genético adequado. Os resultados obtidos nesse rastreio indicam uma prevalência variável, de acordo com o modo de transmissão (1,9 por 10000 habitantes para as ataxias de transmissão dominante e 3,7 por 10000 habitantes para as de transmissão recessiva) e ainda de acordo com o distrito estudado, evidenciando a existência de focos epidemiológicos regionais (“efeito fundador”).³

Hoje em dia são conhecidos 32 tipos diferentes de SCAs, sendo possível, em muitos casos, identificar os genes envolvidos e as mutações.¹⁹ As ataxias hereditárias correspondem a cerca de 10% das doenças genéticas conhecidas do sistema nervoso. O

diagnóstico definitivo apenas é possível mediante a realização de testes genéticos específicos para cada doença e escolhidos com base em critérios clínicos e epidemiológicos. A genética molecular permite ainda a realização de testes preditivos em familiares de indivíduos doentes, clinicamente assintomáticos, sendo possível o recurso a fertilização *in vitro* com teste preditivo pré-implantatório, prevenindo-se assim a transmissão da mutação à descendência.

Pela grande diversidade de manifestações clínicas entre as diferentes ataxias, e mesmo entre portadores da mesma doença, a escolha do teste genético apropriado a cada caso revela-se difícil. Para além disso, existem ainda casos em que o gene responsável pela doença não é conhecido, sendo importante nesses casos a correcta identificação e descrição pormenorizada das manifestações clínicas dos doentes. Torna-se imperativo um conhecimento adequado das diferentes formas de apresentação das SCAs, a par com a prevalência de cada uma em Portugal, a fim de permitir uma caracterização clínica e, sempre que possível genética, adequada para todos os doentes e familiares em risco.

Assim, tendo por base material e experiência obtidos na sequência do “Rastreio de Ataxias e Paraplegias Espásticas em Portugal”, a par com informação recolhida na literatura, o nosso objectivo é rever os aspectos epidemiológicos, clínicos e genéticos das ataxias cerebelares de transmissão autossómica dominante mais frequentes em Portugal, com particular ênfase à SCA 3 (Doença de Machado-Joseph - DMJ) visto tratar-se da mais prevalente não só em Portugal, onde é a mais estudada, como também a nível mundial. Pretendemos com isto contribuir para que seja mais fácil propor um diagnóstico provável, o mais rigoroso para cada doente em particular, podendo depois ser confirmado pelo teste genético.

Generalidades sobre ataxias

Ataxia é um termo utilizado para designar a perda de coordenação no que respeita a harmonia, intensidade, sequência, duração e ritmo dos movimentos, reflectindo perda de função. Para uma melhor compreensão dos movimentos de um atáxico é comum a analogia com um estado de etilismo agudo. Tal como acontece nos casos de intoxicação alcoólica, na ataxia ocorrem alterações na função cerebelosa originando: dificuldades na articulação da fala, que se torna explosiva e intercortada

(disartria); alterações na marcha, passando a ser de base alargada, em equilíbrio instável; desarmonia dos movimentos finos das mãos, por vezes com tremor intencional. Quando muito marcada, a ataxia pode afectar o equilíbrio do tronco, com oscilações e desequilíbrio, mesmo na posição sentada. Assim é possível identificar um doente atáxico de forma relativamente fácil, através da sua forma de caminhar, falar ou escrever.⁴

A manifestação de ataxia pode ser congénita (por alterações metabólicas ou defeitos na reparação do ADN) mas com maior frequência surge na sequência de várias afecções neurológicas. Pode ser provocada por doenças auto-imunes, infecções do SNC, lesões ocupando espaço, doenças sistémicas, trauma, doenças vasculares, toxina, álcool ou ainda ser de causa paroxística. Na sua maioria, as ataxias são o resultado de mutações genéticas transmitidas de geração em geração.¹⁶

Nas doenças de transmissão dominante, como é o caso a maioria das ataxias hereditárias, basta a presença de um gene mutante para que a afecção se possa manifestar, estando presente, em todas as gerações. A probabilidade de um filho receber o gene é de 50%. Dado que as manifestações da doença resultam de um único gene mutante (sendo o outro gene do par normal), ocorrem em regra na idade adulta e têm uma progressão relativamente lenta.

No que respeita a doenças de transmissão recessiva, é necessária a presença de dois genes mutantes (um do pai, outro da mãe) para que a doença se manifeste clinicamente. Ambos os pais são então portadores da mutação, mas sem doença evidente (podem apresentar por vezes pequenas alterações ao exame clínico ou laboratorial), sendo evidente o aumento do risco no caso de consanguinidade. Assim, as ataxias hereditárias recessivas surgem por vezes como uma surpresa para as famílias, cujos membros não se sabiam portadores de um gene mutante. A presença de dois genes anormais leva a que muitas destas doenças sejam mais graves, aparecendo mais cedo, e evoluindo mais rapidamente. A probabilidade de um filho de um casal portador ser doente é, de uma forma simplificada, de 25%. Já a probabilidade de ser portador assintomático é de 50%.

A transmissão de doenças hereditárias pode ocorrer ainda através dos cromossomas sexuais, através do cromossoma X, sendo no entanto essa forma de transmissão rara no que diz respeito a ataxias hereditárias.

Ataxias hereditárias

As ataxias hereditárias constituem um vasto grupo de doenças, apresentando um amplo leque de manifestações clínicas que não se limitam, em regra, à ataxia cerebelosa. A perda de função neuronal pode afectar a ponte, as olivas, os gânglios da base, o cerebelo e as suas aferências e eferências. Os sintomas podem surgir em qualquer idade, sendo mais frequente o seu aparecimento durante a terceira ou quarta décadas de vida. A sua nomenclatura é ainda controversa, sendo comum a atribuição da sigla SCA, como já foi mencionado, seguida do número correspondente à ordem de descoberta do *locus* em que se encontra a mutação. Em função das alterações genéticas, outros sistemas neurológicos, centrais e periféricos, podem também alterar-se, dando origem a quadros neurológicos habitualmente complexos.⁸ Por essa razão outra sintomatologia pode associar-se à ataxia como, por exemplo, atraso ou deterioração mental, manifestações oculares (cataratas, atrofia óptica, diplopia, estrabismo), sinais piramidais (espasticidade, hiperreflexia, sinal de Babinski), sinais motores periféricos (atrofia e fraqueza muscular), sinais extrapiramidais (lentificação dos movimentos, rigidez, posturas ou movimentos anormais da cabeça e dos membros) ou deformações osteo-articulares.³ É precisamente esse largo espectro de manifestações patológicas que torna difícil o diagnóstico clínico. Com base nesses pressupostos, em 1982 A.E. Harding propôs uma classificação clínica para as ataxias cerebelares autossómicas dominantes (ADCA – autossomal dominant cerebellar ataxia), formando 3 grupos distintos de acordo com as diferentes manifestações neurológicas às quais a ataxia surge associada. A ADCA I, o tipo mais comum, caracteriza-se pela presença de disartria, oftalmoplegia, sinais piramidais e extrapiramidais, neuropatia periférica, amiotrofia e demência. Deste grupo fazem parte a SCA1; SCA2; SCA3; SCA4; SCA8; SCA9; SCA12; SCA17; SCA27; SCA28. A ADCA II apresenta a particularidade de cursar com degenerescência macular e da retina, como ocorre na SCA7. Já a ADCA III consiste numa forma pura de ataxia de aparecimento tardio com ou sem sinais piramidais. Este grupo é constituído pela SCA5; SCA6; SCA10; SCA11; SCA14; SCA15; SCA22; SCA26; SCA30.^{8,9}

Actualmente está demonstrado que expansões de trinucleótidos estão associadas quer a ataxias recessivas, como a ataxia de Friedreich, quer a ataxias dominantes. Foi identificada uma repetição (CAG)_n, que codifica para a poliglutamina, como sendo responsável pela manifestação de SCA1²³, SCA2^{13,25,26}, SCA3/MJD^{2,14,27}, SCA6²⁸, SCA7^{5,6,15}, SCA12¹⁰, SCA17 bem como pela atrofia dentatorubropalidolouisiana (DRPLA)^{17,20}, entre outras doenças neurológicas. Estas patologias partilham assim algumas características clínicas e genéticas:

- a sua transmissão é feita de forma autossómica dominante;
- a sintomatologia surge geralmente na idade adulta, embora tenham sido observados alguns casos mais precoces, particularmente quando se trata de transmissão paterna;
- a doença progride de forma irreversível, geralmente levando à morte após 10 a 30 anos de evolução;
- os sintomas aparecem a partir de um número mínimo de repetições CAG, que podem ir de 20 (no caso de SCA6) a 54 (como ocorre na SCA3/MJD);
- o número de repetições é instável e o seu aumento durante a transmissão à descendência resulta em manifestações clínicas mais precoces, excepto na SCA6;
- a proteína anormal acumula-se em inclusões intranucleares, não só nos neurónios das estruturas clinicamente afectadas, como também em estruturas fenotipicamente normais.

Ataxias recessivas – Ataxia de Friedreich

No que diz respeito a ataxias recessivas, a Ataxia de Friedreich (FA) é das mais prevalentes em todo o mundo, justificando-se uma abordagem sumária a esta patologia. Trata-se de uma ataxia progressiva cujo início ocorre, habitualmente, durante a infância ou a adolescência, manifestando-se, em 75% dos casos, antes dos 25 anos de idade. Apresenta uma incidência estimada de 1/30000 a 50000 em caucasianos, sendo a mais frequente das ataxias hereditárias de início precoce.

Manifesta-se inicialmente por uma ataxia progressiva da marcha, posteriormente associada a disartria, nistagmo, e a falta de coordenação dos movimentos das mãos. Mais tarde, ocorre uma diminuição da força muscular, sobretudo nos membros

inferiores com perda dos reflexos osteotendinosos e, geralmente, sinal de Babinski. A progressão natural da doença origina deformações na coluna vertebral, levando ao aparecimento de escoliose e pés cavus. Os sintomas são mais marcados quanto mais precoce for o início da doença.

À medida que a FA vai evoluindo, outros órgãos podem sofrer alterações, nomeadamente o coração. Estudos realizados em doentes evidenciam alterações ao ECG e ao ecocardiograma, revelando hipertrofia cardíaca simétrica e concêntrica e, em alguns casos, estenose aórtica. As alterações cardíacas são, com frequência, a causa de morte nestes doentes. Com menor frequência, foram descritos casos que desenvolveram diabetes mellitus. Ainda de referir a associação da FA com importante diminuição da acuidade visual, embora apareça apenas num reduzido número de doentes.⁷

O gene da ataxia de Friedreich (FRDA) que codifica a proteína Frataxina (responsável pelo metabolismo do ferro na mitocôndria) foi localizado, entre 1988 e 1996, no cromossoma 9q13-q21.1, tornando possível uma confirmação directa do diagnóstico. Uma mutação dinâmica (expansão instável de repetições de trinucleótidos GAA) neste gene é responsável pela maioria dos casos de ataxia de Friedreich. A gravidade dos sintomas é proporcional ao tamanho da expansão no alelo afectado, ao contrário do que acontece com a idade de aparecimento dos mesmos.

O prognóstico da ataxia de Friedreich é bastante variável. As faculdades cognitivas são geralmente preservadas, mas os doentes perdem a capacidade de andar cerca de 10 a 15 anos após o início dos sintomas, podendo esta idade ser mais precoce nas mulheres. A morte, geralmente por cardiomiopatia, ocorre por volta dos 40 anos de idade, na maioria dos casos.⁶

Ataxias Dominantes

SCA1¹¹ – ataxia espinocerebelar 1

A SCA1 corresponde a cerca de 10% das ataxias dominantes, sendo mais frequente na África do Sul e relativamente rara em Portugal. É causada por expansão de repetições de tripletos CAG (41 a 83 repetições) no cromossoma 6p23, codificando a proteína ataxina-1 (ATXN-1). O tamanho da expansão está relacionado com um início

mais precoce e maior gravidade da sintomatologia não havendo, no entanto, correlação com a gravidade da doença.

A fisiopatologia desta doença envolve alterações cerebelares, a nível do núcleo dentado, tracto espinocerebelar, núcleo olivar inferior e ainda das células de Purkinje, justificando-se desta forma a designação “atrofia olivopontocerebelar”. A nível medular ocorrem alterações no núcleo de Clarke, corno anterior e ainda nos feixes posteriores. Surgem ainda alterações da substância negra e do núcleo vermelho.

Os sintomas iniciam-se geralmente entre a 3ª e 4ª décadas de vida, podendo variar desde ataxia até paraplegia espástica. Surgem comumente alterações oftalmológicas como lentificações dos movimentos sacádicos em 50% e, em alguns casos, nistagmo; ataxia, com disartria, disfunção bulbar com paralisia das cordas vocais e estridor (sendo frequente o discurso explosivo). Mais tarde, no decurso da doença, surgem sinais extrapiramidais como distonia e hipercinésia. Por fim instala-se espasticidade, particularmente nos membros inferiores, com hiperreflexia e sinal de Babinski. Podem ainda ocorrer alterações sensoriais com perda de propriocepção. Apesar de não ser comum o aparecimento de demência surge, frequentemente, alterações cognitivas moderadas.

A evolução da doença causa incapacidade cerca de 5 anos após o aparecimento dos sintomas, culminando na morte passados cerca de 10 a 20 anos.

SCA2¹² – ataxia espinocerebelar 2 – atrofia olivopontocerebelar II

A SCA2 representa cerca de 13 a 18% das ataxias dominantes, sendo mais comum nos EUA, Espanha, México e África do Sul. É causada por expansões CAG, entre 33 a 77 repetições, no cromossoma 12q24.1, codificando a proteína Ataxina-2 (ATXN2). A proteína anormal acumula-se em maior quantidade no aparelho de Golgi das células do endotélio e do plexo coroide e ainda nas células de Purkinje, substância negra e núcleo troclear.

A idade em que os sintomas se começam a manifestar é muito variável, sendo inferior a 25 anos em 40% dos casos. Também o tamanho da expansão CAG está relacionado com uma instalação mais precoce do quadro clínico, sendo responsável por uma progressão mais rápida e proporcional à gravidade dos sintomas. Nos casos em que

o quadro clínico se instala antes dos 20 anos verifica-se uma maior probabilidade de ocorrência de demência e coreia.

A clínica é semelhante à SCA1, ocorrendo variação intrafamiliar. No entanto, verifica-se com maior frequência a manifestação de movimentos sacádicos, tremor (em repouso e de intenção), disartria, mioclonus e hiporeflexia. A polineuropatia ocorre em 80% dos casos, aumentando com a idade, com diminuição da percepção de estímulos vibratórios sobretudo a nível dos membros inferiores. Ocorrem ainda fasciculações e amiotrofia (20%), hiperextensão dos dedos dos pés (20%), fraqueza proximal dos membros inferiores (20%) e disfagia (49%). As manifestações oculares incluem, para além das já referidas, oftalmoparésia (40%). Pode ainda cursar com incontinência (40%) e síndrome parkinsoniana.

De salientar que os doentes portadores da mutação podem apresentar alterações pressintomáticas, como ligeiras alterações na precisão de execução de movimentos finos ou movimentos sacádicos lentos.

SCA6²² – ataxia espinocerebelar 6

A SCA6 corresponde a cerca de 13 a 15% das ataxias dominantes em todo o mundo, sendo mais comum na Alemanha, Taiwan, Austrália, EUA e Japão e, ao contrário da SCA2, pouco frequente em Espanha, Itália ou Índia. É provocada por expansões CAG (20 a 31 repetições) no cromossoma 19p13, codificando a proteína CACNA1A, presente na subunidade α_{1A} dos canais de cálcio P/Q dependentes da voltagem. A doença é resultado de uma mutação esporádica em 27% dos casos sendo a idade de aparecimento dos sintomas superior a 50 anos em 60% dos casos.

A doença começa a revelar-se de forma insidiosa em idades precoces, com sensação de instabilidade quando o doente se vira rapidamente, mais tarde havendo perda de equilíbrio com os movimentos da cabeça. Surgem progressivamente disartria e ataxia, geralmente demorando 20 a 30 anos a atingir incapacidade motora. Como manifestações oftálmicas surge nistagmo e alterações vestibulo-oculares, mantendo-se normal a velocidade dos movimentos oculares.

Podem surgir ainda sinais extrapiramidais como bradicinésia, parkinsonismo e distonia. A disfagia é mais comum após 10 a 20 anos de doença.

Diferentes tipos de mutações para a SCA6 podem levar a enxaqueca com hemiplegia. Nestes casos a idade em que os sintomas se manifestam é muito mais precoce (12 anos, em média). A hemiplegia pode ser despoletada por alterações emocionais ou traumatismos, manter-se por alguns dias e surge geralmente acompanhada de alterações sensitivas, visuais e da fala. Geralmente há uma recuperação completa.

SCA 7¹ – ataxia espinocerebelar 7 – atrofia olivopontocerebelar III

Representa entre 3 a 5% das ataxias dominantes, mais comum na África do Sul, Suécia, Finlândia e México. Resulta de expansões CAG no cromossoma 3p21.1-p12, e codifica a proteína ataxina-7 (ATXN7). O número de repetições CAG é muito variável: de 38 a 43 repetições os sintomas manifestam-se de forma pouco intensa em idades mais avançadas; de 54 a 55 repetições há sintomatologia na adolescência, estando presentes todos os sintomas na idade adulta; acima de 200 repetições (muito raro) o quadro patológico instala-se entre os 18 e os 36 meses, sendo fatal cerca de 2 anos depois.

Assim, a idade média de aparecimento de sintomatologia ronda os 20 anos, sendo comum, para além da ataxia com disfagia e disartria, degenerescência macular com diminuição da acuidade visual em 83% dos casos e cegueira em 28%. Pode ocorrer retinopatia pigmentar (43%) e atrofia óptica (69%). A oftalmoplegia, presente em 70% dos casos cursa com movimentos sacádicos lentos e ptose. Há ainda sinais piramidais (espasticidade e reflexos vivos) e extrapiramidais (distonia craniocervical e parkinsonismo). A doença progride de forma lenta, levando a incapacidade severa.

DRPLA²⁰ – Atrofia Dentatorubropalidolouisiana

Esta forma de ataxia dominante é mais prevalente no Japão e em Portugal e, tal como as anteriores, resulta da expansão de repetições CAG que surge no cromossoma 12p13.31, codificando a proteína Atrofina-1 (ATN1). Esta proteína existe no citoplasma neuronal, aparecendo em maior quantidade nos indivíduos homozigóticos para a

mutação. Geralmente começa a manifestar-se por volta dos 30 anos de idade, mas o aumento no número de repetições CAG leva a um aparecimento de sintomatologia mais precoce e está associado ao desenvolvimento de epilepsia mioclónica (raro). Por outro lado, os doentes que possuem um número mais reduzido de repetições do triplete manifestam sintomas mais tardiamente, ocorrendo com mais frequência ataxia, demência, Coreia e distúrbios psiquiátricos.

A título de curiosidade, uma referência a patologias variantes da DRPLA: o síndrome “Haw River”, numa família na Carolina do Norte, EUA, em que surgem crises epilépticas; e o síndrome de ataxia espástica, que apresenta a particularidade de ser uma doença autossómica recessiva.

Doença de Machado-Joseph (SCA3)⁴

A doença de Machado-Joseph é uma ataxia hereditária dominante que conduz a uma incapacidade motora grave e a uma morte precoce. Espalhada um pouco por todo o mundo, tem uma alta prevalência em Portugal, existindo um foco epidemiológico nos Açores. Na ilha das Flores um em cada 100 habitantes é doente e um em cada 20 está em risco de vir a ter a doença. No continente a taxa de prevalência calculada é mais baixa, mas foram até agora identificadas mais de 50 famílias, a maior parte originárias das Beiras e do Vale do Tejo.

Nos Açores estão identificadas pelo menos 37 famílias - 23 originárias das Flores, 12 de S. Miguel, uma da Graciosa e uma da Terceira. Nas famílias açorianas existem vários membros que se estabeleceram no norte de Portugal ou em Lisboa, mas mais evidente é a corrente migratória para os Estados Unidos e para o Canadá.

Distribuição no mundo

A distribuição mundial da DMJ no mundo acompanha a ideia de que há sempre um português em qualquer canto do mundo: muitas famílias afectadas foram identificadas na China e, sobretudo, no Japão (algumas delas na primeira ilha onde os comerciantes e jesuítas portugueses desembarcaram no século XVI). Recentemente descobriram-se quatro famílias afectadas numa colónia de aborígenes do norte da Austrália, frente a Timor. Outras famílias foram identificadas no Brasil, sobretudo no Estado de Santa Catarina, onde a colonização açoriana foi mais forte. Conhecem-se actualmente nos Estados Unidos dezenas de famílias afectadas (a maioria de origem

portuguesa), quer no Massachusetts, estado de emigração preferencial dos habitantes da ilha de S. Miguel, quer na Califórnia, para onde emigraram os habitantes da Ilha das Flores. Também no Canadá as famílias identificadas se distribuem junto às duas costas - na zona de Toronto e na de Vancouver.

A descoberta recente da localização e estrutura do gene responsável veio demonstrar que a DMJ parece ser a ataxia dominante de maior prevalência a nível mundial, particularmente em alguns países como os EUA, o Canadá, o Brasil, e países europeus como a Inglaterra, a França e a Alemanha. É a segunda mais frequente noutros, como, por exemplo, o Japão.

História da doença:

A história científica da DMJ é relativamente recente, iniciando-se na década de 70 com a descrição de famílias açorianas afectadas nos Estados Unidos da América. É curioso notar a forma rápida como o interesse médico foi despertado a nível internacional, em grande parte por influência das comunidades lusoamericanas nos EUA.

A família Machado: A primeira publicação, em 1972, descreve a "Doença de Machado, uma ataxia hereditária em emigrantes portugueses no Massachusetts". Trata-se de uma família originária da ilha de S. Miguel e radicada na zona de Fall River, afectada por uma degenerescência cerebelosa progressiva transmitida de modo autossómico dominante, de início tardio, associada a uma possível neuropatia periférica. Todos os seus membros descendem de William (Guilherme) Machado, nascido na zona da Bretanha, no extremo noroeste de S. Miguel. Alguns dos seus 13 filhos emigraram para o Massachusetts nos finais do século XIX e pelo menos nove são descritos como afectados, dando origem a uma grande família de que se conhece agora a quinta geração nos Estados Unidos. Da mesma família Machado são conhecidas já oito gerações nos Açores.

A família Joseph (Bastiana): Em 1976 é descrita outra família açoriana - a família Joseph - originária da ilha das Flores e emigrada no século passado para a Califórnia, cujos membros apresentam um quadro neurológico de aparecimento precoce, pelos 25 anos. Esta família descende de Antone Joseph, emigrado em meados do século passado dos Açores para a Califórnia. Trata-se de António Jacinto Bastiana, nascido em 1815 na ilha das Flores de onde viajou em 1844, a bordo de um baleeiro, até

à Baía de S. Francisco. Americanizou o segundo nome próprio do seu pai, Francisco José Bastiana, também ele doente, e adoptou-o como apelido. Dos seus sete filhos, quatro foram por sua vez afectados, conhecendo-se hoje oito gerações da família Joseph, compreendendo mais de 600 indivíduos, dos quais pelo menos 73 são doentes. Não se conhecem actualmente ramos açorianos, mas foi possível a ligação da família a outras atingidas nas Flores.

A doença inicia-se normalmente por perturbações do equilíbrio, descritas de modo variado: dificuldade de andar em caminhos estreitos ou com fraca luminosidade, instabilidade ao dar voltas rápidas, sensação de insegurança ao descer escadas. Muitos doentes a comparam a um estado de ligeira embriaguez. A diplopia é um sintoma de início mais raro.

Idade de início: É sempre difícil estabelecer com precisão a idade de início em doenças crónicas lentamente progressivas. Calcula-se no entanto uma idade média de início de 40 anos, com extremos que vão dos 5 aos 70 anos. Nos casos de início precoce a doença tem uma forma mais grave, rapidamente incapacitante, nos casos tardios formas mais benignas que por vezes só é possível diagnosticar sabendo que o indivíduo pertence a famílias afectadas (embora possa eventualmente ter já transmitido a doença).

Manifestações neurológicas: A DMJ é caracterizada por um quadro clínico complexo, em que se associam, em proporções variáveis (conforme a idade de início), sintomas e sinais dependentes do envolvimento de vários sistemas:

1. Ataxia cerebelosa: Está presente em todos os doentes. À ataxia de marcha junta-se mais tarde incoordenação dos movimentos dos membros superiores e disartria. À medida que a ataxia progride as quedas tornam-se frequentes, depois a marcha só é possível com apoio e finalmente os doentes ficam limitados a cadeira de rodas. Em fases avançadas, a ataxia é tão grande que os doentes precisam de ajuda em todas as actividades da vida diária.

2. Manifestações oculares: A segunda manifestação clínica mais frequente (valiosa em termos de diagnóstico diferencial) é a oftalmoparésia externa progressiva. Acompanha-se quase sempre de diplopia e caracteriza-se por uma limitação precoce do olhar vertical para cima, seguida de limitação do olhar lateral. Os movimentos oculares não são harmoniosos, realizam-se com esforço e existe frequentemente nistagmo. Um outro sinal muito característico da

DMJ, embora presente em apenas um terço dos casos, são os olhos "saltados": não se trata de uma verdadeira exoftalmia mas de um aumento da fenda por retracção palpebral.

3. Síndrome piramidal: O síndrome piramidal é um dos elementos dominantes do quadro clínico da DMJ: caracteriza-se por espasticidade dos membros inferiores, com reflexos osteotendinosos vivos; encontra-se frequentemente sinal de Babinski.

4. Síndrome periférico: Aparece sobretudo nos doentes mais velhos. A sua expressão clínica é variável, indo de uma simples abolição dos reflexos aquilianos até atrofia e fraqueza muscular distal, com arreflexia osteotendinosa generalizada. Encontram-se com frequência fasciculações, particularmente dos músculos das pernas e coxas.

5. Síndromes extrapiramidais: Não sendo dos mais comuns, são no entanto, uma das manifestações mais características da DMJ. Têm uma expressão muito variável em intensidade e tipo: Quadro distónico: Em alguns doentes surge uma postura anormal dos últimos dedos das mãos, habitualmente em extensão, claramente agravada pelo movimento. Em fases avançadas são frequentes distorções e crispações da face, à volta da boca e do mento, envolvendo os movimentos da língua. Quadro parkinsonico: Alguns doentes têm uma moderada bradicinésia, manifestada por amimia, com pobreza dos movimentos espontâneos da face, diminuição do pestanejo e lentificação de todos os movimentos voluntários.

Apesar de todo o atingimento motor, é característica da DMJ uma perfeita integridade mental, mesmo quando os doentes já não conseguem comunicar.

Incapacidade: Na DMJ, as dificuldades motoras e de articulação verbal estão na base da dependência total que os doentes atingem. Pelos 10 anos de evolução, cerca de 50% dos doentes necessitam de algum tipo de apoio na marcha. Quanto à incapacidade de comunicação, aos 10 anos de evolução 25% dos doentes têm uma disartria grave (tornando impossível a comunicação com pessoas pouco habituadas).

Sobrevida e morte: A sobrevida é de cerca de 20 anos. A morte ocorre devido às complicações habituais das fases terminais de doenças crónicas com alectuamento prolongado, ou devido a acidentes agudos de asfixia por aspiração.

Genética molecular

Nos últimos anos assistiu-se a grandes progressos nesta área no conhecimento da DMJ, primeiro com a localização do gene responsável no cromossoma 14, um ano depois com a sequenciação do gene e a descoberta de que não se tratava, como para a maioria das doenças genética, de uma mutação pontual, mas de uma repetição anormalmente longa de grupos de bases (CAG) na posição 14q32.1. Esta descoberta permite desde já a confirmação do diagnóstico através de uma análise ao sangue do doente, e também o diagnóstico de portador do gene antes de qualquer manifestação clínica. Esta última possibilidade fornece um instrumento fundamental na prevenção da doença em gerações futuras.

CONCLUSÕES

O diagnóstico clínico é possível?

Não é possível fazer um diagnóstico de certeza de um tipo particular de SCA.

No entanto, na suspeita clínica de uma SCA deverá evitar-se começar a investigação por exames imagiológicos (dispendiosos e pouco informativos).

O diagnóstico genético é imprescindível para o diagnóstico etiológico, para uma correcta informação a doentes e famílias, para programas de aconselhamento genético e para eventuais ensaios terapêuticos.

No entanto, os pedidos de testes de biologia molecular não poderão ser feitos aleatoriamente, nem em pacotes excessivos e dispendiosos.

É necessário, portanto, assentar em critérios clínicos e epidemiológicos que nos façam suspeitar do diagnóstico específico.

Em nossa opinião, em Portugal a primeira ataxia hereditária a ser despistada deverá ser a MJD, independentemente das particularidades clínicas, atendendo à sua elevada prevalência relativa.

Negada a MJD, torna-se necessário excluir gradualmente outras ataxias dominantes. Propomos a seguinte tabela, ajustada à realidade epidemiológica conhecida em Portugal, adaptada a partir de Lancet Neurol 2004. Não faz sentido, em nossa opinião, triar doenças nunca descrita entre nós (a *itálico*). Claro que ficam fora deste pressuposto os trabalhos de investigação científica, onde o despiste destas doenças poderá fazer sentido, tal como a descrição original de outras.

Síndromes SCA ¹⁶		
	1° Teste	2° Teste
Ataxia cerebelosa pura	<u>SCA6</u> , <u>SCA5</u>	<u>SCA11</u> , <u>SCA14</u> , <u>SCA15</u> , <u>SCA16</u> , <u>SCA22</u>
Espasticidade	<u>SCA3</u>	<u>SCA1</u> , <u>SCA7</u>
Neuropatia periférica	<u>SCA3</u> , <u>SCA4</u> , <u>SCA18</u> , <u>SCA25</u>	<u>SCA1</u>
Demência	<u>SCA17</u> , <u>DRPLA</u>	<u>SCA2</u> , <u>SCA13</u> , <u>SCA19</u> , <u>SCA21</u>
Psicose	<u>DRPLA</u> , <u>SCA17</u>	<u>SCA3</u> , <u>SCA27</u> (Episódica)
Epilepsia	<u>SCA10</u> , <u>DRPLA</u>	<u>SCA17</u>
Coreia	<u>DRPLA</u> , <u>SCA17</u>	<u>SCA1</u> (Tardia)
Mioclonias	<u>DRPLA</u>	<u>SCA2</u> , <u>SCA19</u>
Tremor	<u>SCA2</u> , <u>SCA8</u> , <u>SCA12</u>	<u>SCA15</u> , <u>SCA21</u> , <u>SCA27</u>
Parkinsonismo	<u>SCA3</u> , <u>SCA9</u> , <u>SCA12</u>	<u>SCA2</u> , <u>SCA21</u>
Distonia	<u>SCA3</u>	<u>SCA17</u>
Oftalmoplegia	<u>SCA3</u> , <u>SCA2</u> , <u>SCA1</u> , <u>SCA9</u>	
Lentidão dos mov. oculares	<u>SCA2</u>	<u>SCA1</u> , <u>SCA3</u> , <u>SCA7</u> , <u>SCA17</u>
Retinopia	<u>SCA7</u>	

Referências bibliográficas

1. Am.J.Hum.Genet. 1996;59:1328-36; Nat.Genet. 1997;17:65-70
2. Cancel G, Abbas N, Stevanin G et al: Marked phenotypic heterogeneity associated with expansion of a CAG repeat sequence at the spinocerebellar ataxia3/Machado-Joseph disease locus. Am J Hum Genet 1995; 57: 809–816.
3. Coutinho, P. Rastreio de Ataxias e Paraplegias Espásticas Hereditárias em Portugal. 2001.
4. Coutinho, P. Doença de Machado-Joseph Tentativa de Definição. 1992
5. David G, Abbas N, Stevanin G et al: Cloning of the SCA7 gene reveals a highly unstable CAG repeat expansion. Nat Genet 1997; 17: 65–70.
6. Del-Favero J, Krols L, Michalik A et al: Molecular genetic analysis of autosomal dominant cerebellar ataxia with retinal degeneration (ADCA type II) caused by CAG triplet repeat expansion. Hum Mol Genet 1998; 7: 177–186.
7. Durr A, Cossee M, Agid Y, Campuzano V, Mignard C, Penet C, Mandel JL, Brice A, Koenig M. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. The New England Journal of Medicine 335, 1169-1175 (1996).
8. Harding AE. Clinical Features and Classification of Inherited Ataxias. Advances in Neurology 61, 1-14 (1993).
9. Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. Lancet 1, 1151-1155 (1983).
10. Holmes SE, O'Hearn E, McInnis MG et al: Expansion of a novel CAG repeat in the 5' region of gene encoding a subunit of protein phosphatase 2a is associated with spinocerebellar ataxia type 12 (SCA12). Am J Hum Genet 1999; 65 (Suppl): Abstract 14.
11. Hum MolGenet 1995;4:1585-90
12. Hum Mol Genet 1997;6:709-715
13. Imbert G, Saudou F, Yvert G et al: Cloning of the gene for spinocerebellar ataxia 2 reveals a locus with high sensitivity to expanded CAG/glutamine repeats. Nat Genet 1996; 14: 285–291.

14. Kawaguchi Y, Okamoto T, Taniwaki M et al: CAG expansion in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nat Genet* 1994; 8: 221–227.
15. Koob MD, Benzow KA, Bird TD, Day JW, Moseley ML, Ranum LPW: Rapid cloning of expanded trinucleotide repeat sequences from genomic DNA. *Nat Genet* 1998; 18: 72–75.
16. *Lancet Neurol* 2010;9:94–104
17. Mandel J-L: Breaking the rule of three. *Nature* 1997; 386: 767–769.
18. Matsuura T, Madhureeta A, Mehrdad K, Bachinski LL, Zoghbi HY, Ashizawa T: Mapping of the gene for a novel spinocerebellar ataxia with pure cerebellar signs and epilepsy. *Ann Neurol* 1999; 45: 407–411.
19. Miyoshi Y, Yamada T, Tanimura M, Taniwaki T, Arakawa K, Ohyagi Y, Furuya H, Yamamoto K, Sakai K, Sasazuki T, Kira J. A novel autosomal dominant spinocerebellar ataxia (SCA16) linked to chromosome 8q22.1-24.1. *Neurology* 57(1):96-100. 2001
20. *Mov Disord* 2009; Online June
21. National Advisory Neurological Disorders and Stroke Council. Implementation plan for the decade of the brain: Executive summary. *Neurology* 1483-1486 (1990).
22. *Nat.Genet.* 1997;15:62-69; *Hum.Mol.Genet.* 1997;6:1289-93; *Hum.Mol.Genet.* 1997;6:1283-87
23. Orr HT, Chung MY, Banfi S et al: Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nat Genet* 1993; 4: 221–226.
24. Pearce JMS. Friedreich's Ataxia. Historical Note. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 75, 688 (2004).
25. Pulst SM, Nechiporuk A, Nechiporuk T et al: Moderate expansion of a normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 2. *Nat Genet* 1996; 14: 269–276.
26. Sanpei K, Takano H, Igarashi S et al: Identification of the spinocerebellar ataxia type 2 gene using a direct identification of repeat expansion and cloning technique, DIRECT. *Nat Genet* 1996; 14: 277–284.

27. Schols L, Vieira-Saecker AM, Schols S, Przuntek H, Epplen JT, Riess O: Trinucleotide expansion within the MJD1 gene presents clinically as spinocerebellar ataxia and occurs most frequently in German SCA patients. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1001–1005.
28. Zhuchenko O, Bailey J, Bonnen P et al: Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the alpha 1A-voltage-dependent calcium channel. *Nat Genet* 1997; 15: 62–69.
29. Zu L, Figueroa KP, Grewal R, Pulst SM: Mapping of a new autosomal dominant spinocerebellar ataxia to chromosome 22. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 594–599.