



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2009/2010

Hugo Miguel Oliveira

Doença de Machado-Joseph (SCA3):
o contributo da genética para a prática clínica

Maio, 2010

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Hugo Miguel Oliveira
Doença de Machado-Joseph (SCA3):
o contributo da genética para a prática clínica

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Neurologia

Trabalho efectuado sob a Orientação de:

Prof. Doutora Carolina Garrett

**Segundo as normas da revista:
SINAPSE**

Maio, 2010

FMUP

Eu, Hugo Miguel Oliveira, abaixo assinado, nº mecanográfico 040801134, aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que NÃO incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 13/04/2010

Assinatura:



Hugo Miguel Oliveira

Nome: Hugo Miguel Oliveira

Endereço electrónico: oliveira.hugom@gmail.com; m04134@med.up.pt

Título da Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio:

Doença de Machado-Joseph (SCA3): o contributo da genética para a prática clínica

Nome completo do Orientador: Prof. Doutora Maria Carolina Lobo Almeida Garrett

Nome completo do Co-Orientador:

Ano de conclusão: 2010

Designação da área do projecto de opção:

Neurologia

É autorizada a reprodução integral desta Monografia apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 13/04/2010

Assinatura:

Hugo Miguel Oliveira

Doença de Machado-Joseph (SCA3): o contributo da genética para a prática clínica

Hugo Miguel Oliveira¹

¹Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
Alameda do Professor Doutor Hernâni Monteiro
4200-319, Porto
Portugal
oliveira.hugom@gmail.com

Doença de Machado-Joseph (SCA3): o contributo da genética para a prática clínica

Hugo Miguel Oliveira¹

¹Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
Alameda do Professor Doutor Hernâni Monteiro
4200-319, Porto
Portugal
oliveira.hugom@gmail.com

Resumo

A doença de Machado-Joseph (DMJ) ou ataxia espinocerebelosa tipo 3 (SCA3) é uma doença neurodegenerativa autossómica dominante, caracterizada por uma expressão clínica e idade de início variáveis. Foram descritos três subtipos clássicos, podendo os doentes apresentar graus variados de ataxia, oftalmoplegia, sinais piramidais e neuropatia periférica. A DMJ é causada por uma expansão da repetição CAG do gene ATXN3 localizado no braço curto do cromossoma 14, conferindo à proteína ataxina-3 um ganho de função tóxico. As hipóteses actuais consideram que a ataxina-3 mutada adopta uma conformação anormal, empreendendo interacções proteína-proteína alteradas e agregando-se. O tamanho da repetição CAG correlaciona-se directamente com a gravidade das manifestações clínicas e inversamente com a idade de início da doença. A DMJ é classicamente descrita como afectando o cerebelo, tronco cerebral e gânglios da base. Os primeiros sintomas ocorrem mais frequentemente durante a idade reprodutiva e o aconselhamento genético é o único modo de prevenção. Actualmente não existe nenhum tratamento capaz de alterar o curso da doença. O tratamento padrão inclui fisioterapia e avaliação da deglutição. O tratamento sintomático para achados clínicos como depressão, alterações de sono, parkinsonismo, distonia, contracturas musculares e dor é importante para melhorar a qualidade de vida dos doentes com DMJ. Este artigo revê e salienta as novas descobertas nas características clínicas, genéticas e patogenia da doença, após a descoberta do gene. São, também, referidas as terapias actuais e, possivelmente, futuras para os doentes com DMJ.

Palavras-chave: ataxia; ataxia espinocerebelosa; doença de Machado-Joseph; repetição CAG; ataxina-3; ATXN3.

Machado-Joseph disease (SCA3): the contribution of genetics to clinical practice

Hugo Miguel Oliveira¹

¹Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
Alameda do Professor Doutor Hernâni Monteiro
4200-319, Porto
Portugal
oliveira.hugom@gmail.com

Abstract

Machado–Joseph disease (MJD) or spinocerebellar ataxia 3 (SCA3) is an autosomal dominant neurodegenerative disorder characterized by variable clinical expression and a variable age of onset. Three classical subtypes have been described and patients could present varying degrees of ataxia, ophthalmoplegia, pyramidal dysfunction and peripheral neuropathy. MJD is caused by an expansion of a CAG repeat in the ATXN3 gene located on the short arm of chromosome 14, conferring a toxic gain of function to the ataxin-3 protein. Current hypotheses propose that mutated ataxin-3 is prone to adopt an abnormal conformation, engage in altered protein–protein interactions and aggregate. Expanded CAG repeat length correlates with the severity of the clinical manifestations and inversely correlates with age of disease onset. MJD is classically described as affecting the cerebellum, brainstem and basal ganglia. Onset is most frequently during the reproductive years, and genetic counseling is the only mean of prevention. Currently, no disease modifying treatment exists. Standard of care includes physical therapy programs and swallow evaluation. Symptomatic treatment for clinical findings such as depression, sleep disorders, parkinsonism, dystonia, cramps and pain is important to improve the quality of life of those with MJD. This article reviews and highlights new insights in the clinical, genetic and pathogenic features of the disease after gene discover. Also discussed are current and future therapeutic opportunities for MJD patients.

Key words: ataxia; spinocerebellar ataxia; Machado-Joseph disease; CAG repeat; ataxin-3; ATXN3.

Agradecimentos:

Prof. Doutora Carolina Garrett, regente da disciplina de Neurologia da Faculdade de Medicina da
Universidade do Porto

Dra. Joana Guimarães, assistente hospitalar de Neurologia do Hospital de São João

Prof. Doutora Manuela Lima, Universidade dos Açores

Dr. João Vasconcelos, Director do Serviço de Neurologia do Hospital do Divino Espírito Santo de
Ponta Delgada

Associação Atlântica de Apoio ao Doente Machado-Joseph

Índice

Lista de Abreviaturas	6
Introdução	7
Material e Métodos	11
Clínica da DMJ	12
Etiopatogenia da DMJ	17
Genética da DMJ	17
Alterações Neuroanatômicas	21
Diagnóstico da DMJ	24
Diagnóstico de indivíduos assintomáticos	26
Diagnóstico pré-natal (DPN) e Diagnóstico pré-implantação	29
Tratamento da DMJ	30
Conclusão	32
Referências bibliográficas	33
Apêndice	42

Lista de Abreviaturas

ADCAs - *autosomal dominant cerebellar ataxia*/ataxias cerebelosas autossômicas dominantes

ATXN3 – gene responsável pela Doença de Machado-Joseph

CAG – Citosina-adenina-guanina

CGG/GGG – Citosina-guanina-guanina/Guanina-guanina-guanina

DMJ – Doença de Machado-Joseph

DPN – Diagnóstico pré-natal

FLAIR – Fluid attenuated inversion recovery

HUGO – Human genome organization

MJD - *Machado-Joseph disease*

NCS – *Nerve conduction studies*

NIIs - *neuronal intranuclear inclusions*/ inclusões intranucleares neuronais

OEP – Oftalmoplegia externa progressiva

PCR – *Polymerase chain reaction*

PET – *Positron emission tomography*/ Tomografia de emissão de positrões

RMN – Ressonância magnética nuclear

ROTs – Reflexos osteo-tendinosos

SCA – *Spinocerebellar ataxia*/ ataxia espinocerebelosa

SCA3 – *Spinocerebellar ataxia type 3*/ ataxia espinocerebelosa tipo 3

SNC – Sistema nervoso central

Introdução

Uma ataxia corresponde a uma síndrome caracterizada por desequilíbrio e incoordenação que pode envolver a marcha, os membros e a fala (1-3). Pode ser causada por uma perturbação ao nível do cerebelo e/ou suas conexões (ataxia cerebelosa) ou ao nível do estímulo proprioceptivo, por qualquer defeito relacionado com as vias sensitivas da medula espinhal (ataxia sensitiva) (1,3). A abordagem dos doentes com ataxia obriga a diferenciá-la de outras causas de desequilíbrio e incoordenação, como, por exemplo, a intoxicação alcoólica (1). Como muitas síndromes atáxicas combinam características de défices cerebelosos e proprioceptivos em diferentes proporções, é fundamental conhecer a semiologia, de forma a tal como proposto por Greenfield, podermos classificar a ataxia do nosso doente como cerebelosa, espinhal ou espinocerebelosa.

As queixas do doente e o exame neurológico são fundamentais, pois ajudam a orientar o médico nos próximos passos que permitam chegar a um diagnóstico correcto. As lesões no cerebelo podem produzir défices na marcha, postura, coordenação dos membros, fala e sistema oculomotor (1-2). Os doentes com ataxia frequentemente apresentam anormalidades da marcha, referindo sensação de insegurança enquanto caminham, sentindo-se mais confortáveis quando afastam os dois pés (1-2). A marcha atáxica é tipicamente de base alargada, cambaleante e com passos irregulares, podendo ser interpretada, erroneamente, como intoxicação alcoólica (1). Os doentes com patologia cerebelosa sofrem, também, um aumento na oscilação do corpo, principalmente quando aproximam os pés um do outro (lateropulsão) e, quando severa, a ataxia axial causa incapacidade de manter o ortostatismo sem apoio dorsal (1). O agravamento do desequilíbrio quando são anulados os estímulos visuais sugere uma ataxia com componente sensitivo (1-2).

Quando as lesões cerebelosas ocorrem ao nível dos hemisférios, os membros são afectados em maior grau (1). Estes doentes podem mencionar falta de perícia para determinadas actividades, como a escrita. O exame físico pode demonstrar dismetria, evidenciada pela prova “dedo-nariz”, tremor de acção, tremor de intenção (oscilações do membro que ocorrem durante o movimento voluntário com o objectivo de atingir um alvo) e disdiadococinésia (irregularidade do ritmo e amplitude nos movimentos alternados rápidos) (1-2). Alguns doentes podem manifestar ataxia axial, mais frequente

quando a lesão ocorre no vermis cerebeloso (1). Estes doentes frequentemente apresentam tremor da cabeça e ombros e instabilidade do tronco, levando a movimentos oscilatórios da cabeça e tronco quando sentados (1). Nas ataxias cerebelosas, são muito características as alterações da fala. Os doentes apresentam fala lentificada, com difícil articulação das palavras e anomalias na colocação e controlo do volume da voz (voz escandida) (1-3). São, também, frequentes hesitações e paragens desnecessárias na fala (1). Alguns doentes apresentam, ainda, disfagia por incoordenação dos músculos da deglutição (1). As alterações oculomotoras são, também, muito típicas da ataxia cerebelosa: as *catch-up saccades* são frequentes, há perturbação na precisão dos movimentos sacádicos, nistagmo e incapacidade de inibir o reflexo vestibulo-ocular (1-2). Em termos visuais, os doentes podem referir visão turva e sensação de movimento do meio circundante (1). É raro haver alterações do tónus ou da força muscular (1).

Os doentes que apresentam um quadro de ataxia sensitiva normalmente não apresentam disartria ou sintomas visuais, mas queixas relacionadas com alterações na via sensitiva, como parestesias e hipostesia (1). Estes doentes possuem percepção posicional e vibratória comprometida, teste de Romberg positivo e podem ter perda dos reflexos tendinosos profundos (1-2).

Outras informações fundamentais para orientar o estudo de um doente com ataxia são o modo e idade de início dos sintomas, a sua evolução e os antecedentes médicos e familiares (ver figura 1 em Apêndice). O aparecimento súbito de ataxia pode ser secundário a hemorragias, enfartes cerebelosos ou infecções (2). Queixas episódicas podem ser indicativas de acidentes isquémicos transitórios. Sintomas crónicos e progressivos, com duração de semanas, podem sugerir lesões tóxicas ou nutricionais, como deficiência de vitamina B12 ou de vitamina E, enquanto uma evolução durante anos é frequente nas lesões espinocerebelosas degenerativas hereditárias (1-3). Outros achados, não neurológicos, do exame físico ou dos estudos analíticos podem fornecer dados que favoreçam determinado diagnóstico. Os anéis de Kayser-Fleischer são típicos da doença de Wilson, as anormalidades esqueléticas da ataxia de Friedreich e a presença concomitante de diabetes pode sugerir ataxia-talangiectasia (1,3). As histórias médica e familiar devem ser avaliadas, de modo a evidenciar doenças que possam afectar a via sensorial, como sífilis e deficiência de vitamina B12, ou atingir a função cerebelosa, como hipotireoidismo e neoplasias (1-2). Deve-se, também, colocar em evidência

fármacos que possam produzir desequilíbrio como sedativos, fenitoína ou aminoglicosídeos (1-3). A história familiar de ataxia pode ser indicativa de doença hereditária (1,3).

As ataxias hereditárias são subdivididas em ataxias de hereditariedade autossómica recessiva, como a ataxia de Friedreich, e ataxias cerebelosas autossómicas dominantes (ADCAs - *autosomal dominant cerebellar ataxia*) (1-3). Apesar das manifestações clínicas da doença cerebelosa serem a manifestação predominante nas ADCAs, existe normalmente evidência neuropatológica de envolvimento do tronco cerebral, gânglios da base, medula espinhal, retina e sistema nervoso periférico (1). Inicialmente, as classificações das ADCAs eram baseadas em critérios neuropatológicos; no entanto, Harding, em 1982, propôs a divisão em ADCA-I (a mais frequente, caracterizada por oftalmoplegia supranuclear, atrofia óptica, sintomas dos gânglio da base, demência ou amiotrofia), ADCA-II (distinguível das restantes pelo facto de os doentes apresentarem degeneração retiniana) e ADCA-III (caracterizada por síndrome cerebeloso puro) (1,3).

Entre as ADCA-I, encontra-se a doença de Machado-Joseph (DMJ) ou ataxia espinocerebelosa tipo 3 (SCA3) (4), uma perturbação neurodegenerativa progressiva com padrão autossómico dominante. A DMJ corresponde à ADCA mais prevalente em todo o mundo, correspondendo a 29% (5) e, em Portugal, um estudo recente estimou a prevalência de DMJ em 57,8% (6). Esta doença é caracterizada por ataxia progressiva, oftalmoplegia e grau variável de sinais piramidais, como hiperreflexia e espasticidade, sinais extrapiramidais, como distonia, rigidez e bradicinesia, ou neuropatia periférica com arreflexia ou amiotrofias (7). Os achados clínicos da DMJ foram inicialmente descritos como doenças distintas (8-9); contudo, estudos posteriores levaram ao reconhecimento das manifestações clínicas como espectro da mesma doença (10). Com base na apresentação clínica e idade de início dos sintomas, os doentes com DMJ podem ser agrupados nos tipos 1 a 4, sendo o tipo 2 o mais frequente (11-12). Os estudos genéticos permitiram identificar o gene responsável pela DMJ no braço longo do cromossoma 14 (13), sendo a doença causada por uma repetição trinucleotídica CAG instável (14). Estes estudos forneceram alguma explicação sobre a heterogeneidade clínica da doença, como idade de início e gravidade dos sintomas. A descoberta do gene facilitou o diagnóstico da DMJ e permitiu o diagnóstico de indivíduos assintomáticos e o diagnóstico pré-natal, mas trouxe também problemas

éticos e sociais. O tratamento desta doença tem sido puramente sintomático e existem poucos estudos sobre o tratamento de doentes com DMJ.

Sem pretender fazer uma descrição histórica exaustiva da DMJ, este trabalho tem como objectivo salientar de que forma a descoberta do gene da doença veio contribuir para o esclarecimento do quadro clínico, diagnóstico e tratamento da DMJ.

Material e Métodos

Foi feita uma pesquisa computadorizada online nas bases de dados PubMed e SCOPUS utilizando os termos MeSH e Booleanos "Machado-Joseph disease" OR "SCA3" AND "etiology" OR "anatomy and histology" OR "diagnosis" OR "signs and symptoms" OR "therapy" OR "therapeutics" OR "genetic" OR "genetics". Foram analisados abstracts de artigos limitados ao período de Janeiro de 1990 a Outubro de 2009 e às línguas Inglesa, Francesa e Portuguesa. Ao escolher as referências para este trabalho dei prioridade aos estudos mais relevantes, recentes e provenientes de fontes com grande factor de impacto. Contudo foram também incluídos alguns artigos iniciais relevantes sobre o tema.

Clínica da DMJ

Ao longo das últimas quase quatro décadas, muitos foram os pacientes observados com DMJ. A DMJ caracteriza-se por um conjunto variado de fenótipos, o que lhe dá um carácter heterogéneo. No seio da mesma família, os elementos afectados podem manifestar os mais variados sinais da DMJ (15). Ao se reverem as primeiras publicações que surgiram sobre a doença, observa-se que a descoberta de uma nova entidade clínica é fruto de muita discussão. A primeira descrição da doença foi realizada por Nakano e col., que observaram elementos afectados de uma família americana de origem açoriana, a família Machado. Estes autores descrevem uma doença com início dos sintomas após os 40 anos e caracterizada por ataxia progressiva da marcha, nistagmo, disartria moderada, diminuição dos reflexos osteotendinosos (ROTs) e atrofia muscular distal (8). Chamam, ainda, a atenção para um caso que consideram atípico, com início aos 32 anos e caracterizado por ataxia da marcha, nistagmo, sinais cerebelosos, mas hiperreflexia (8). Em 1976, Rosenberg e col. descreveram elementos de uma família americana também de origem açoriana, a família Joseph (9). Apesar de encontrarem elementos com idade de início da doença superior a 40 anos, a maioria dos casos descritos na família Joseph tiveram início, em média, aos 25 anos e os achados clínicos incluem desequilíbrio da marcha, lentificação do discurso, nistagmo, diminuição da acuidade visual, sinal de Babinski positivo, fasciculações faciais e linguais, disfagia, rigidez e espasticidade progressiva (9). Em 1978, Coutinho e col. publicaram um estudo onde são relatados os achados clínicos encontrados em indivíduos afectados de duas ilhas do Arquipélago dos Açores, São Miguel e Flores. Tais achados clínicos incluíam ataxia cerebelosa, oftalmoplegia externa progressiva (OEP), sinais piramidais, distonia com rigidez e atrofia muscular distal, com idade de início entre os 20 e os 50 anos (10). Este trabalho teve a audácia de propor que os casos clínicos descritos por Nakano e Rosenberg correspondiam a diferentes formas de apresentação da mesma doença e não a doenças diferentes (10), gerando grande controvérsia. Apenas um achado era unânime: a ausência de perturbações cognitivas (8-10).

O estudo realizado por Coutinho, Prémio Bial de 1992, onde foram observadas 343 pessoas com idade média de 40,2 anos e extremos de 7 e 70 anos (7), é um trabalho importante para perceber não só as manifestações clínicas, mas, também a evolução da doença. De acordo com a autora, entre as principais manifestações da DMJ incluem-se:

1. Ataxia cerebelosa – afectou a quase totalidade (98%) dos doentes após o segundo ano de doença, com tendência para aumentar progressivamente de gravidade, estabilizando pelos 15 anos de evolução;

2. OEP – com uma prevalência de 93,1% após o quinto ano de doença;

3. Síndrome piramidal – atingiu 84,6% dos doentes nos primeiros anos da doença, com tendência a diminuir de incidência ao longo da evolução, talvez porque o aparecimento da síndrome periférica oculte os achados piramidais típicos;

4. Síndrome periférica – normalmente ausente nos primeiros anos da doença, mas, pelos 9 a 11 anos de evolução, os seus achados tornaram-se mais significativos, atingindo uma prevalência de 59,7%;

5. Síndrome extrapiramidal – apesar de ter afectado apenas 34,7% dos doentes, representa a manifestação mais característica da DMJ. Normalmente, só após o quarto ano de doença começam a surgir os primeiros achados de distonia.

Outros achados observados neste estudo em mais de metade dos doentes com DMJ foram disfagia, fasciculações de contracção da face e alterações do sono (7). O quadro parkinsonico, que já havia sido descrito por Morrison (16), é considerado raro, assim como alterações mentais e alterações autonómicas (7).

Apesar da grande variabilidade fenotípica, mesmo intrafamiliar, da DMJ (17), as descrições de casos que surgiram após o diagnóstico genético da doença são unânimes em afirmar que a DMJ tem início, em média, entre a segunda e quinta década de vida (12,18-20). Na fase inicial, os doentes apresentam, normalmente, desequilíbrio da marcha (21), marcha atáxica de base alargada, incoordenação dos membros (21), disartria cerebelosa (21) com voz escandida, visão enevoada e diplopia (12,18, 22). À medida que a doença progride, os doentes podem desenvolver *staring eyes* ou olhos protuberantes, hiperreflexia, nistagmo (21,23), espasticidade nos membros inferiores, atrofia temporal e facial, fasciculações periorais (12), atrofia da língua e disfagia ligeira (12,18). Na fase final da doença, os doentes apresentam polineuropatia periférica, com perda da sensibilidade e dos ROTs, ataxia severa da marcha e dos membros, atrofia muscular marcada (23), disfagia severa (21,23-24), oftalmoparésia e

distonia (12,18,25). Alguns estudos afirmam que achados como distonia (25-26), oftalmoplegia (6), diplopia (27), nistagmo (26-27) e olhos protuberantes (26) são fortemente sugestivos da DMJ.

O diagnóstico genético da DMJ permitiu ainda demonstrar que alguns sinais, antes considerados raros ou ausentes na DMJ, apesar de não fazerem parte do quadro típico da doença, podem estar presentes em alguns pacientes, contribuindo ainda mais para a grande variabilidade fenotípica desta doença. Estudos relatam a presença de parkinsonismo (11,25,28-29), caracterizado por rigidez, diminuição dos movimentos alternados rápidos e bradicinesia (25), normalmente combinados com ataxia, espasticidade ou neuropatia periférica (30). Contudo, um estudo de 2001 revelou a presença de parkinsonismo sugestivo da doença de Parkinson, sem características atípicas e que responde à levodopa, em indivíduos de raça negra que apresentavam a alteração genética da DMJ (30), o que levou este e outros estudos posteriores a propor a DMJ como diagnóstico diferencial de parkinsonismo familiar (30-32).

Um estudo de casos e controlos realizado em 2004, avaliou a função cognitiva de doentes com DMJ e concluiu que na DMJ os doentes podem apresentar diminuição da memória verbal e visual, alterações na fluência verbal e disfunção visioespacial e construtiva (33). Posteriormente, um outro estudo identificou défices de memória e das funções executivas nos doentes com DMJ (34). Apesar do diagnóstico poder ser dificultado pela neuropatia periférica que os doentes com DMJ podem desenvolver (35), encontrou-se nestes doentes uma maior prevalência de síndrome das pernas inquietas (35-36), o que parece estar directamente relacionado com a idade de início dos sintomas: quanto mais tarde surgem os sintomas iniciais da DMJ, maior é a probabilidade de desenvolver síndrome das pernas inquietas (35). Perturbações do sono, como insónia, perturbação do comportamento do sono REM (37) ou apneia nocturna (36,38), ocorrem com frequência nos doentes com DMJ. Outros achados, não típicos, incluem tremor essencial (28), paralisia das cordas vocais (37), disfunção vestibular e disfunção autonómica como impotência e hipotensão ortostática (39-40).

Talvez devido à grande variabilidade fenotípica da DMJ, houve a necessidade de dividir a doença em três tipos clínicos. A primeira proposta de divisão surgiu em 1980 e considerava (10):

- Tipo 1 – predomínio de sinais piramidais e extrapiramidais, associados a OEP e ataxia cerebelosa ligeira;

- Tipo 2 – ataxia cerebelosa, sinais piramidais, expressão variável de OEP e ausência de sinais extrapiramidais;

- Tipo 3 – ataxia cerebelosa, atrofia muscular distal e expressão variável de OEP e sinais piramidais.

Dois características importantes foram, ainda, salientadas neste trabalho: a primeira, poderia haver expressão contínua dos sinais e sintomas no mesmo doente e, a segunda, os diferentes tipos estavam, por vezes, presentes numa mesma família (10).

Um estudo de 1983 sugeriu a existência de um quarto tipo, caracterizado por síndrome *parkinson-like*, sinais cerebelosos, atrofia muscular distal e alterações sensitivas, com idade de início entre a sexta e sétima décadas de vida (16).

No seu trabalho de revisão, Coutinho esclareceu melhor as características dos tipos clínicos da DMJ (7).

- Tipo 1 – início precoce, em média 24,3 anos, evolução grave e sinais piramidais e extrapiramidais marcados;

- Tipo 2 – idade média de 40,5 anos e quadro clínico limitado aos achados típicos, podendo ou não surgir sinais piramidais;

- Tipo 3 – idade média 46,8 anos e, para além dos achados típicos, os doentes apresentam sinais importantes de atingimento periférico, com poucos ou nenhuns sinais piramidais e extrapiramidais.

A autora afirma que a ataxia cerebelosa e a OEP estão presentes em todos os tipos clínicos e sugere que o tipo 2 seria o quadro inicial de todos os doentes com DMJ, podendo, alguns evoluir para o tipo 1 ou tipo 3 (7).

As descrições actuais da DMJ são unânimes na aceitação e descrição dos tipos clínicos (12):

- Tipo 1 – surge pelos 20 anos e caracteriza-se por rigidez, espasticidade e bradicinesia, sendo a ataxia um problema menor;

- Tipo 2 – o mais frequente; surge normalmente pela idade adulta média e corresponde à síndrome atáxica clássica;

- Tipo 3 – surge normalmente mais tarde e caracteriza-se pelo envolvimento dos nervos periféricos e neurónios motores inferiores, conduzindo a amiotrofia dos membros inferiores e arreflexia, juntamente com ataxia (22,41).

Está, ainda, descrito um quarto tipo, caracterizado por parkinsonismo que responde à dopa (11,22). Os estudos recentes permitiram também esclarecer algumas particularidades dos tipos clínicos. Não parece haver diferença significativa na idade de início e duração da doença entre o tipo 2 e o tipo 3 (21), e parece pouco provável uma mudança do fenótipo do tipo 2 para o tipo 1 (21).

Etiopatogenia da DMJ

Genética da DMJ – Desde cedo foi aceite que a DMJ era transmitida a ambos os sexos, em proporção quase idêntica, e tinha carácter autossómico dominante (8-10). Foram descritos casos atípicos de doentes jovens com distonia marcada e rápida evolução da doença (42), que um estudo demonstrou serem homocigotos para a DMJ (43). Contudo, a existência de características que não respeitam os aspectos da hereditariedade mendeliana, como idade de início variável, fenótipo clínico variável (15), antecipação geracional (18,44-45) e existência de casos esporádicos, levaram à hipótese de que outros factores, como o sexo do doente e do transmissor (18), a idade de manifestação da doença no transmissor e a geração (45) poderiam alterar a relação genótipo/fenótipo (7,43-44).

Em 1993, numa altura em que o quadro clínico da DMJ se encontrava melhor esclarecido, foi identificada, ao nível do braço longo do cromossoma 14, a possível localização do gene da DMJ (13). Um ano depois, foi detectado o MJD1, renomeado pelo comité de nomenclatura do *Human Genome Organization* (HUGO) como ATXN3. Este gene foi proposto como aquele responsável pela doença e é o único gene conhecido associado à DMJ (14). Este trabalho demonstrou ainda que a DMJ pertence a um tipo de doenças conhecidas como doenças de expansão poliglutamínica (14) e que actualmente incluem nove doenças, entre as quais a doença de Huntington.

O genoma humano apresenta, frequentemente, sequências repetitivas simples, conhecidas por regiões microssatélite. Os doentes com DMJ apresentam uma mutação que condiciona a expansão repetitiva do trinucleotídeo citosina-adenina-guanina (CAG) na região codificadora do ATXN3 (14). Inicialmente, pensava-se existir um intervalo alargado entre o número de repetições do gene não mutado, normalmente 12 a 44 repetições CAG (14,46-47), e o número de repetições do gene mutado, entre 62 e 85 repetições CAG (14,46-47). No entanto, surgiram estudos posteriores que demonstraram manifestações totais da DMJ em indivíduos com repetições CAG inferiores ao valor considerado para o gene mutado (39-40,48). O alelo causador de doença mais pequeno actualmente conhecido, 51 repetições CAG, foi descrito em 2004 numa família chinesa (40). Para além da clínica típica da DMJ, apresentava, ainda, disfunção autonómica (40), o que vai contra o trabalho publicado por Maciel e col. que, em 2001, descreveram um alelo de 51 repetições CAG não associado a clínica de DMJ, num indivíduo com 67 anos (49). Em 2005, Padiath e col. descreveram a possibilidade de um alelo com 45

repetições poder estar na origem de achados sugestivos de DMJ (50). Deste modo, considera-se actualmente que o alelo normal apresenta menos de 44 repetições CAG (47,50), o alelo mutado mais de 52 repetições CAG (50) e os alelos intermédios entre 45 e 51 repetições CAG (40,49-50). O facto de a mesma repetição intermédia causar um fenótipo de normalidade ou de doença (40,49-50) pode ser a evidência que faltava para demonstrar que outros factores modificadores estão envolvidos na patogénese da DMJ (40).

Existem, também, estudos que descreveram a existência de mosaicismo das repetições CAG entre as diferentes linhagens celulares ou regiões do SNC (45,51). Os leucócitos apresentam, em média, uma expansão a mais, em relação ao alelo mutado presente nos espermatozóides (45) e as diferentes regiões cerebrais podem variar entre uma a três repetições CAG (51). Estes dois factos devem ser considerados, pois trazem problemas em relação ao teste preditivo.

Os estudos genéticos posteriores vieram confirmar o carácter autossómico dominante da DMJ, que apresenta uma taxa de penetrância próxima dos 100%, após os 50 anos (52). Estes estudos permitiram verificar que a DMJ e a SCA3 correspondiam à mesma doença (4,53) e também elucidar sobre as características não-mendelianas da doença.

Verificou-se que existe uma correlação inversa entre a idade de aparecimento da doença e o número de repetições CAG do alelo mutado (14,44,46,53-56) e um outro estudo demonstrou que esta correlação também se aplica ao alelo normal (54). Parece haver, também, uma correlação ténue entre o número de repetições trinucleotídeas e o fenótipo clínico (44-46,54). Foi concluído que quanto maior a expansão CAG, mais grave é a doença (44,57-59). As expansões maiores tendem a causar doença mais cedo com um alto envolvimento neuropatológico, enquanto, que as expansões mais pequenas causam doença de início tardio (22,55). As diferentes manifestações da doença, mesmo entre os indivíduos da mesma família, e os tipos de DMJ existentes são, em parte, explicados por estes achados, estando o tipo 1 associado a grandes expansões trinucleotídeas, o tipo 2 a expansões médias e o tipo 3 a pequenas expansões (44-46). No entanto, houve um estudo que não encontrou diferenças significativas entre o número de repetições CAG do tipo 2 e do tipo 3 (21) e outro estudo não identificou nenhuma relação entre o número de repetições CAG e o tipo caracterizado por parkinsonismo que responde à dopa (25).

Ao contrário da repetição normal, que é estável, a mutação que ocorre no ATXN3 é instável e pode alterar o seu tamanho em gerações sucessivas (55,57). Apesar de poder ocorrer contracção ou expansão da repetição aquando da transmissão, as expansões ocorrem mais frequentemente (41,54,57), principalmente nos casos de transmissão paterna (46-47), explicando a tendência de precocidade da doença nas gerações seguintes (21,44-45,54-55), efeito conhecido como antecipação genética. O polimorfismo CGG/GGG no limite 3' da repetição CAG está associado a maior instabilidade da repetição trinucleotídea, com maior risco de adquirir a mutação (60-61). Contudo, existem estudos que referem que a característica da antecipação genética na DMJ seja possivelmente devida a um viés de selecção dos estudos iniciais (62) e um estudo posterior demonstrou que as contracções eram mais frequentes relativamente às expansões no caso do gene de DMJ de origem paterna (60). Alguns estudos estimaram que o tamanho da repetição determine entre 48% e 74,4% a variação da idade de início da doença (41,44,46,54,63). Importa, assim, salientar que, apesar do tamanho da repetição trinucleotídea ser responsável e explicar alguma da variabilidade da doença, principalmente a idade de início, outros factores parecem estar implicados.

DeStefano e col. propuseram que a idade de início da DMJ será influenciada não só pelo tamanho da repetição CAG, mas, também, por um factor, possivelmente genético, intrafamiliar (62). Um exemplo é o caso do sexo do transmissor, que aponta para um maior risco de transmissão do alelo mutado, quando este tem origem paterna (54,57,60). Um estudo evidenciou que na meiose masculina, em 73% dos casos era o alelo mutado que era transmitido (64). Outro estudo demonstrou que, apesar do número de repetições ser semelhante nos progenitores paternos e maternos, a idade de início da DMJ era significativamente mais precoce quando a transmissão do gene era de origem materna (23,54), o que foi comprovado posteriormente por outro estudo que sugeriu que outros factores maternos, para além do número de repetições CAG, devem influenciar a idade de início da doença (65). No entanto, dever-se-á ter em conta o número limitado das amostras estudadas e o facto de outros estudos negarem diferenças na idade de início de acordo com o sexo do progenitor (21). Considero que serão necessários mais estudos para esclarecer tal situação.

O sexo feminino, apesar de não ter influência na sobrevivência total, aumenta o risco de dependência da marcha e de atingir estadios avançados da doença, o que sugere que factores biológicos poderão

acelerar a DMJ no sexo feminino (59). Foi demonstrado, também, que a instabilidade trinucleotídea não está relacionada com a idade de concepção ou com tamanho da repetição CAG (54).

Estudos posteriores à identificação do gene revelaram que o ATXN3 conduz à formação de uma proteína, a ataxina-3, predominantemente citoplasmática (14), na qual a mutação condiciona a formação de uma extensão poliglutamínica anormal (14). Desde logo se considerou que a mutação alterava a(s) função(ões) da proteína, conduzindo a um ganho de função deletério para os neurónios (57) e condicionava o aparecimento da doença. Um estudo de 1996 veio demonstrar que a ataxina-3 mutante era marcadamente tóxica para as células, estando o tamanho da repetição trinucleotídea directamente relacionado com o grau de lesão celular (58). Mais tarde, foram identificadas inclusões intranucleares neuronais (NIIs – *neuronal intranuclear inclusions*) nas regiões cerebrais afectadas da DMJ e a sua ausência nas regiões poupadas (66). A análise destas lesões esféricas, eosinofílicas, não rodeadas por membrana, demonstrou que continham a ataxina-3 mutada (66). A ubiquitinação, marcador de dobragem ou degradação aberrante de proteínas, nas NIIs formadas pela proteína mutante, levou a sugerir que a má dobragem da proteína desempenhasse um papel fundamental na etiologia da doença (66). A presença das NIIs foi considerada patogénica e tóxica para a DMJ (22), mas a ausência destas lesões em áreas afectadas da DMJ não suporta o papel das NIIs na destruição neuronal (24,51). A noção actual é de que as NIIs representam biomarcadores de uma falha na eliminação da proteína mutante e podem, ainda, constituir uma resposta celular bem sucedida à agregação proteica (22).

Dois papéis têm sido atribuídos à ataxina-3 não mutada: o de enzima de-ubiquitinizadora, que cliva a ubiquitina dos substratos ubiquitinizados (67), e o de regulador da transcrição (68). Apesar dos progressos feitos na caracterização funcional da ataxina-3, ainda não existe nenhum modelo perfeito que consiga explicar a patogénese da DMJ. As hipóteses actuais apontam para que a expansão poliglutamínica interfira com a função de-ubiquitinizadora da ataxina-3 normal, condicionando má dobragem das proteínas e a sua acumulação em neurónios vulneráveis. A acumulação de proteínas não funcionais ou aberrantes acima de determinado limiar provavelmente condiciona toxicidade neuronal (69) ou anomalias na transcrição, homeostasia proteica, transporte axonal ou em funções celulares específicas, resultando em progressiva disfunção neuronal (22).

A citotoxicidade das NIIs é, ainda, matéria de muita controvérsia e a expressão da proteína mutada em regiões cerebrais não afectadas pela doença faz com que a controvérsia seja ainda maior (51,66,70). Talvez seja a diferente forma de processamento do produto do ATXN3 pelas diversas linhagens celulares e a existência de factores específicos de cada célula que expliquem a razão do atingimento de áreas específicas (58).

Considero que a proposta feita por Paulson em 1997 (57) é, ainda, válida actualmente. Este autor referiu que qualquer tentativa de explicação da causa de lesão neuronal deveria tomar em conta os seguintes aspectos:

1. Apesar de células não neuronais também expressarem o gene mutante, a lesão parece ser específica dos neurónios;
2. O grupo de neurónios afectados é específico na DMJ, apesar do produto do gene mutado ser expresso em todo o SNC;
3. A destruição dos neurónios parece ocorrer lentamente;
4. A neurotoxicidade parece aumentar com o aumento do número de triplicações;
5. A proteína é de expressão intracelular, o que sugere que a lesão ocorre a este nível.

Alterações Neuroanatómicas – Actualmente, estima-se que a DMJ ocupe a segunda posição nas ataxias hereditárias dominantes, em termos de área cerebral atingida (22). Apesar de somente o estudo das alterações neuroanatómicas não permitir o diagnóstico definitivo, algumas lesões ou combinações de lesões podem ser sugestivas de determinada doença. Coutinho, após revisão de 18 estudos anátomo-patológicos (7), sugeriu critérios de diagnóstico patológico da DMJ, tendo por base estruturas quase sistematicamente atingidas:

- Locus níger e núcleo subtalâmico;
- Núcleo vermelho;
- Núcleos pânticos e dentados;
- Pedúnculos cerebelosos médios e superiores;
- Feixe longitudinal médio;
- Núcleos vestibulares;

- Núcleos dos nervos cranianos motores;
- Cornos espinhais anteriores;
- Colunas de Clarke;
- Cordões posteriores.

E quase sistematicamente poupadas:

- Córtex cerebral;
- Estriado;
- Córtex cerebeloso;
- Olivas bulbares;
- Feixe piramidal.

Estudos em que foi feita a confirmação genética do diagnóstico de DMJ referem que, macroscopicamente, os achados incluem atrofia moderada do tronco cerebral (17-18), cerebelo (18) (principalmente vermis cerebeloso (51) e substância branca central do cerebelo (18)) e dilatação ventricular (17). Outros achados relevantes englobam atrofia da base pônica, pedúnculo cerebeloso médio e atrofia difusa da medula espinhal (17). Pode-se, ainda, observar atrofia e descoloração moderada do pálido (17-18), núcleo subtalâmico (18), substância negra (17-18,51) e *locus ceruleus* (51).

Em termos microscópicos, os estudos revelaram perda de neurónios ao nível da ponte (17-18,54), substância negra (17-18,54), núcleo rubro (17), tálamo, cornos anteriores e colunas de Clarke (17-18,54). Há, também, perda neuronal no núcleo vestibular (18), sistema pontocerebeloso (18), núcleo ambíguo (18,24) e em vários núcleos motores dos nervos cranianos, como o oculomotor (51), troclear, hipoglosso (24,51), trigêmio (24), facial (24,51) e vago (24,51). No cerebelo, observa-se perda acentuada de neurónios a nível do núcleo denteado (17-18), mas manutenção da quantidade de células de purkinje e dos neurónios olivares inferiores (18). Ao nível do sistema nervoso periférico, um estudo demonstrou diminuição do número de fibras mielinizadas e não mielinizadas, aumento do colagêneo e degeneração axonal, lesões mais acentuadas no tipo 3 da DMJ (71). Apesar de há muito se tentar estabelecer uma relação entre o tamanho da repetição CAG e o grau de atingimento e atrofia cerebral, os estudos realizados não têm conseguido demonstrar tal associação (72).

Os NIIs podem, ainda, ser observados ao nível dos neurónios da ponte (17,51) e em menor extensão nos gânglios da base, núcleo denteado, substância negra (17) e cornos anteriores da medula espinhal (51).

Diagnóstico da DMJ

A ausência de um marcador genético específico fez com que, inicialmente, o diagnóstico da DMJ fosse baseado nos achados clínicos. A primeira proposta de critérios de diagnóstico clínico surgiu em 1980 e considerava (73):

1. transmissão autossômica dominante;
2. quadro clínico major, definido por ataxia cerebelosa e sinais piramidais, associados em grau variável a síndrome extrapiramidal distónico-rígido ou atrofia muscular periférica;
3. sinais minor, mas mais específicos, como OEP, distonia, movimentos semelhantes a fasciculações dos músculos da face e da língua que surgem após intenção e olhos protuberantes.

Mais tarde, surgiu uma nova proposta para diagnóstico da DMJ (7):

1. transmissão autossômica dominante;
2. início habitual na idade adulta;
3. presença de ataxia e OEP;
4. associação frequente de sinais piramidais, extrapiramidais e/ou periféricos;
5. existência de sinais menores, mas muito sugestivos, como fasciculações de contracção da face e retracção palpebral;
6. integridade das funções superiores;
7. sobrevida média de 21 anos.

Com a descoberta do gene causador da DMJ, o diagnóstico da doença passou a realizar-se através do teste genético molecular. O teste diagnóstico tem como objectivo determinar o número de repetições CAG no gene ATXN3, o que é feito através de amplificação por PCR da região trinucleotídea do gene da DMJ, seguido de electroforese (14). A presença de um só alelo causador da doença é diagnóstico de DMJ (14). Este teste, para além de barato, apresenta alta sensibilidade e especificidade (57). Um estudo verificou que o método de amplificação *multiplex* e electroforese capilar é, também, eficaz para o diagnóstico molecular da DMJ (74).

Desde sempre se tentou encontrar um sinal clínico ou imagiológico sugestivo ou patognomónico da DMJ. Os estudos de imagem iniciais, realizados por pneumoencefalograma, mostravam uma quantidade aumentada de ar a nível da fossa craniana posterior (8). Após o aparecimento da RMN, os

exames realizados aos doentes de DMJ revelam atrofia do vermis cerebeloso (19,75), ponte (19,75), pedúnculos cerebelosos médio (19,75) e superior (75), globo pálido (75) e medula espinhal (19). Foi demonstrada, também, atrofia do putamen e núcleo caudado (72). Um estudo realizado em 1998, demonstrou que o achado mais frequentemente encontrado na RMN de doentes com DMJ é o alargamento do quarto ventrículo, o que provavelmente reflecte a combinação da atrofia dos núcleos cerebelosos profundos e do tronco cerebral (75). Recentemente, foi observada de forma consistente uma anormalidade linear hiperintensa da porção interna do globo pálido em T2 e FLAIR (76). Atendendo-se a estes estudos conclui-se que os achados imagiológicos apresentam uma boa correlação com as descrições anátomo-patológicas da doença.

Vários estudos têm sido publicados para permitir, através da clínica, diagnosticar o tipo de SCA que o doente apresenta.

Estudos sobre o fenótipo oculomotor demonstraram que o reflexo vestibulo-ocular encontra-se diminuído ou ausente apenas na DMJ (77-78), apesar de alguns estudos terem demonstrado que também pode estar diminuído na SCA1 (79). O *rebound nystagmus* é um achado muito típico da DMJ, quando comparada com a SCA1 (77,79), SCA2 (77,79) e SCA6 (77). Um estudo verificou também que durante a fixação as *square-wave jerks* estão presentes em 30% dos doentes com DMJ, mas ausentes na SCA1 e SCA2 (79). A velocidade das sacadas está quase sempre normal na DMJ, relativamente às SCA1 e SCA2 (19,79).

Os estudos de condução nervosa (NCS – *nerve conduction studies*) e a electromiografia podem revelar atingimento dos nervos sensitivos e motores (80). Normalmente, nos NCS observa-se redução da amplitude, a qual é mais acentuada para os estímulos sensitivos (80).

Um estudo demonstrou que o diagnóstico clínico tinha maior sensibilidade quando se estava perante um doente do tipo 1, originário de uma zona de grande prevalência da DMJ ou com história familiar longa da doença (41). Apesar dos achados clínicos ou dos exames complementares de diagnóstico poderem orientar no estudo do doente, o diagnóstico definitivo da DMJ reside somente no teste genético molecular.

Diagnóstico de indivíduos assintomáticos – O facto de a DMJ ser uma doença autossómica dominante de manifestação tardia, terá conduzido a tentativas de identificação precoce de indivíduos suspeitos de vir a manifestar a doença, mas que se encontravam assintomáticos. No trabalho de Coutinho foi analisado 53 pessoas suspeitas e as alterações neurológicas encontradas incluem hiperreflexia osteotendinosa (81,1%), associada ou não a clónus esgotável dos pés, retracção palpebral (33,9%), ligeira ataxia da marcha nas provas sensibilizadas (28,3%) e nistagmo horizontal esgotável (20,7%) (7). Deste grupo, apenas 11 vieram a desenvolver DMJ posteriormente (7). Deste modo, podem-se considerar estes achados insuficientes para o diagnóstico de portadores assintomáticos do gene da DMJ.

Com a identificação do ATXN3, o diagnóstico de indivíduos assintomáticos em risco, ou teste preditivo, passou a ser possível. No entanto, só deve ser oferecido a indivíduos com mais de 18 anos com identificação prévia da mutação num membro afectada da família. O teste preditivo e as conclusões de estudos onde foram seguidos indivíduos assintomáticos levantam questões pertinentes sobre a orientação e seguimento destes indivíduos e problemas éticos ou psicológicos.

Estudos realizados com o objectivo de observar e identificar as crenças e comportamentos de indivíduos em risco face à possibilidade de desenvolver a doença permitiram ver que o conhecimento destes por vezes era escasso ou incorrecto (81-82). No caso de um dos familiares em primeiro grau ter a mutação, o risco de a transmitir à descendência é de 50%; porém, muitos indivíduos, apesar de reconhecerem o carácter hereditário (83), formulavam conceitos de risco errados, associando um maior risco ao sexo masculino (81-82), à presença de semelhanças físicas ou comportamentais entre o portador da doença e o indivíduo em risco (81-82), ou relacionando com a faixa etária dos pais na gravidez (83), outras vezes, aceitavam o carácter genético da doença, mas culpavam alguns comportamentos ou acontecimentos pelo início da doença (82), principalmente o elevado consumo de álcool (82). Contudo, os indivíduos em risco estavam sempre atentos (81) e conheciam (83) alguns dos sinais da doença, como desequilíbrio, dificuldade no discurso e disfagia (81).

Boutté, em 1990, demonstrou que o nível de ansiedade dos indivíduos em risco, apesar de nunca estar ausente, diminuía após a idade de procriação (81), o que parece estar associado não só a uma diminuição do sentimento de culpa por já não propagar a doença, mas, também, a noção de que a

gravidade da doença diminui com o aumento da idade de início (81). Uma das grandes preocupações destes doentes é o facto de manterem as capacidades intelectuais e, deste modo, observarem a sua deterioração física (81). Há, também, sentimento de culpa nos indivíduos assintomáticos, quando observam os restantes elementos da família afectados (81). Outro estudo realizado em 1999 demonstrou que mesmo os indivíduos que aceitavam o teste preditivo não apresentavam grandes níveis de ansiedade (82) e Gonzalez e col. não encontraram diferenças significativas entre os níveis de ansiedade e depressão antes e após a realização do teste preditivo (84).

Existem diferenças na forma como a doença é aceite, muitas vezes relacionado com o nível socioeconómico (82). É importante reconhecer e perceber o modo como as pessoas interpretam a doença, de forma informar correctamente, oferecer serviços genéticos e psicológicos adaptados à comunidade e melhorar o bem-estar dos indivíduos afectados e das suas famílias (82). O modo como a informação é fornecida pode influenciar a interpretação do indivíduo em risco. Por exemplo, Boutté concluiu que era diferente dizer “há 50% de probabilidade de ter a doença” ou dizer “há 50% de probabilidade de ser saudável” (81).

Desde que o teste preditivo está disponível, os indivíduos em risco têm a possibilidade de confrontar as suas dúvidas sobre o seu suposto risco. Este teste tem a vantagem de permitir ao indivíduo em risco criar um programa pessoal de vida fundamentado e baseado no seu risco verdadeiro. No entanto, a adesão ao teste preditivo é variável. Em 1990, numa altura em que o teste preditivo ainda não estava disponível, aproximadamente 50% dos indivíduos em risco afirmaram não querer realizar o teste, mesmo que este estivesse disponível, porque sentiam que um resultado positivo iria ter poucas implicações, já que não existe cura para a doença (81). Um estudo posterior realizado por Lima e col., quando o teste preditivo ainda não estava disponível na Região Autónoma dos Açores, revelou que aproximadamente 83% dos indivíduos em risco desejavam realizar o teste (83). Contudo, em 2004, foi realizado novo estudo na mesma região e a taxa de participação no teste preditivo era de apenas 20,7% (84). Muitos dos indivíduos que se submetem ao teste preditivo têm como objectivo tomar decisões relacionadas com a reprodução, a profissão e problemas financeiros (83). Um questionário realizado a indivíduos em risco revelou que, na presença de um resultado positivo, 61% decidiam não ter filhos

(83), mas no caso de já terem uma gravidez a decorrer apenas 13,9% aceitava interromper a gravidez (83).

A gravidade da doença justifica a necessidade de controlo e prevenção da mesma. Como, na maioria dos casos, os primeiros sintomas surgem depois da idade habitual de procriação, a detecção de portadores assintomáticos pode ajudar no aconselhamento genético destes doentes e na diminuição dos novos casos de DMJ. Os protocolos para o teste preditivo normalmente incluem uma abordagem por uma equipa multidisciplinar com geneticistas clínicos, psicólogos clínicos, neurologistas e assistentes sociais (85). Devem ser disponibilizadas várias sessões de aconselhamento na fase pré-teste e de *follow-up* (85). Nestas sessões deve ser avaliado o conhecimento sobre a doença, o impacto que terá o resultado e o estado neurológico (85). Durante as entrevistas, é necessário alertar o indivíduo para alguns problemas que podem surgir com seguradoras, problemas de discriminação social e profissional, assim como alterações na dinâmica pessoal e familiar (81,83). É importante salientar que a idade de início não pode ser, com segurança, estimada pelo tamanho da repetição CAG (63) e que a gravidade, os sintomas específicos e a progressão da doença são também variáveis, não podendo ser estimadas pela história familiar ou pelo teste genético. Um problema ainda maior surge quando estamos perante um indivíduo assintomático com uma repetição CAG intermédia, na qual não se consegue prever se o doente irá ou não desenvolver da doença (40). É sugerido que nestes casos seja feita uma abordagem específica à situação, com interacção entre os serviços de diagnóstico e os centros de investigação (49). É importante ter em particular atenção as comunidades pequenas e isoladas, onde a prevalência da doença é grande, como na ilha das Flores, onde deve ser feita uma intervenção cuidada com o teste preditivo, pois pode ser fonte de estigmatização para as famílias afectadas (84).

Foi publicado um estudo onde se realizou uma tomografia de emissão de positrões (PET – *positron emission tomography*) em indivíduos assintomáticos portadores do gene da DMJ, no qual se observou que, relativamente aos controlos, estes indivíduos apresentavam diminuição da captação de glicose a nível do hemisfério cerebeloso, tronco cerebral e córtex occipital e uma maior captação ao nível do córtex parietal e temporal (86). Contudo, o facto do diagnóstico genético estar facilmente disponível e ser economicamente acessível, não justifica actualmente a utilização da PET ou RMN no diagnóstico e

investigação de doentes assintomáticos. Será, talvez, útil comparar as alterações descritas neste estudo com a de doentes assintomáticos para outras SCAs.

Diagnóstico pré-natal (DPN) e Diagnóstico pré-implantação – O DPN é possível através da análise do DNA de células fetais colhidas por amniocentese (15-18 semanas de gravidez) ou por biopsia das vilosidades coriônicas às 12 semanas (87), estando, contudo, descrita uma técnica que permite, com segurança, o diagnóstico pré-implantação da repetição CAG da DMJ por PCR com célula única (88).

A primeira descrição de DPN surge em 1998. Este trabalho mostrou que a técnica de análise directa da mutação do ATXN3 é tecnicamente fácil (87), revelando, também, que o facto de existirem poucos pedidos pode ser devido à falta de informação, inexistência de programas de rastreio ou falhas no aconselhamento da população (87). Refere, ainda, que os casais deverão ser acompanhados por uma equipa médica e psico-social que os auxiliem a decidir de forma informada e sem pressões (87).

Apesar de toda a controvérsia sobre o diagnóstico pré-natal e a interrupção da gravidez de fetos que transportam a mutação, o facto de a doença acarretar distúrbios familiares, psicológicos e económicos graves (81) faz com que o DPN deva ser oferecido a todos os indivíduos em risco (87).

Tratamento da DMJ

A DMJ é uma doença neurodegenerativa progressiva que, apesar dos grandes avanços no conhecimento da sua etiopatogenia, continua sem tratamento preventivo (22). Os possíveis tratamentos preventivos idealizados para a DMJ incluem uso de chaperonas que auxiliem a dobragem da ataxina-3 (22), uso de substâncias que degradam a proteína mutada e deste modo possam impedir a sua acumulação (22,89) e a modulação da expressão do ATXN3 mutado através do uso de RNA de transferência (22,90). No entanto, o facto de a DMJ não ser curável, não deve dar ao médico a noção de que nada pode ser feito para ajudar a pessoa doente. Apesar da maioria das recomendações e tratamentos sintomáticos actuais utilizarem um grupo pequeno de doentes ou não terem sido estudos nesta população específica ou provirem de outras doenças neurodegenerativas, muitos dos sintomas que surgem no decurso da DMJ podem ser aliviados.

Estudos iniciais mostravam melhoria da marcha e da sensibilidade ao contraste após a terapêutica com sulfametoxazol + trimetoprim (91). No entanto, um trabalho recente veio demonstrar a ineficácia deste tratamento (92). Neste estudo, englobando 22 doentes, foram comparadas as respostas clínicas dos doentes medicados com sulfametoxazol + trimetoprim e com placebo, ao fim de 2 semanas e 6 meses. Schulte e col., mesmo analisado subgrupos como género, idade ou tempo de duração da doença, verificaram que não ocorreram melhorias na espasticidade, ataxia da marcha ou na sensibilidade ao contraste (92). Estes autores referem, ainda, que o número reduzido de doentes avaliados nos estudos anteriores ou a falta de um grupo placebo podem estar na origem dos resultados iniciais (92).

O parkinsonismo pode ser tratado com levodopa ou agonistas dopaminérgicos (11). Doentes com distonia e bradicinesia, de início recente, podem, também, ser aliviados pelo tratamento dopaminérgico (22) e a espasticidade que surge na DMJ pode ser aliviada com antiespasmódicos (22).

Um estudo realizado por Takei e col. revelou que a tandospirona melhora sintomas como depressão, insónia e dores musculares (93). A anorexia, apesar de ser um achado raro, também foi aliviada pelo fármaco e em alguns pacientes houve melhoria da ataxia quando a dose do fármaco foi aumentada. Contudo, há que ter em atenção o facto de ser um estudo de curta duração (4 semanas) com um número reduzido de pacientes (7 doentes) e sem grupo de controlo (93).

O uso de lamotrigina em doentes com DMJ associou-se a melhoria da ataxia axial, comprovada por melhoria da posição ortostática apoiada em um só membro e da marcha pé-ante-pé (94). Observou-se, também, neste estudo diminuição da expressão da ataxina-3 mutada em cultura de células linfoblásticas de um doente com DMJ (94).

A terapia não farmacológica é também importante nos doentes com DMJ. A disartria e a disfagia devem ser avaliadas por um terapeuta, estando a terapia de reabilitação da deglutição recomendada a todos os doentes com disfagia neurológica (95). A fisioterapia e a terapia ocupacional podem, ainda, ajudar o paciente a escolher qual o aparelho de assistência à marcha a utilizar, adaptando não só o doente ao aparelho como, também, o aparelho à vida do doente.

Sem tratamento e nas descrições iniciais da doença, a sobrevida média variava de 15,9 a 21,4 anos, sendo normalmente as mortes causadas por complicações habituais da fase terminal da doença, como o alectuamento prolongado, asfíxia ou pneumonias de aspiração (18,24,96). Actualmente, estima-se que, após o início da doença, a sobrevida é de aproximadamente 21 a 25 anos (56,59).

Conclusão

A identificação do defeito genético responsável pela DMJ permitiu reconhecer novos achados clínicos da doença, tais como a associação à síndrome das pernas inquietas, parkinsonismo e perturbações do sono, e ampliar ainda mais a grande variabilidade fenotípica da doença. A descoberta do gene permitiu, ainda, elucidar sobre algumas características da doença que não respeitavam as regras mendelianas, como a relação directa entre o tamanho da repetição CAG e a gravidade das manifestações clínicas e a relação inversa com a idade de início da doença. Apesar dos progressos que têm sido feitos, nos últimos anos, na caracterização funcional da ataxina-3 não mutada e efeito da mutação da proteína, ainda não existe um modelo perfeito que consiga explicar a patogénese da DMJ. A descoberta do gene permitiu criar um teste de diagnóstico barato, sensível e específico. Contudo, em termos de tratamento da DMJ, existe um longo caminho a percorrer. Actualmente, o tratamento permanece sintomático, com antiparkinsonianos, antiespasmódicos e fisioterapia. Deste modo, o teste preditivo e o aconselhamento genético são os únicos meios de permitir ao indivíduo em risco criar um programa pessoal de vida fundamentado e baseado no seu risco verdadeiro e diminuir o impacto da doença nas famílias afectadas, este último de grande importância, principalmente nas áreas de grande prevalência da doença como, no caso de Portugal Continental, o vale do rio Tejo e na Região Autónoma dos Açores, onde a doença é considerada um problema de saúde pública, as ilhas das Flores e de São Miguel. O futuro da DMJ passará necessariamente por um maior esclarecimento da sua etiopatogenia, melhor elucidação do verdadeiro papel da ataxina-3 e desenvolvimento de tratamentos que possam impedir ou modular a evolução da doença.

Referências bibliográficas

1. Subramony SH. Ataxic Disorders. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel G, Jankovic J, editors. *Neurology in Clinical Practice*. 5th ed. Philadelphia: Butterworth-Heinemann; 2008. p.285-291.
2. Simon RP, Greenberg DA, Aminoff MJ. *Clinical Neurology*. 7th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2009. p.94-124.
3. Ropper AH, Samuels MA. *Adams and Victor's Principles of Neurology*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2009. p.61-121.
4. Stevanin G, Sousa PS, Cancel G, et al. The gene for Machado-Joseph disease maps to the same 3-cM interval as the spinal cerebellar ataxia 3 gene on chromosome 14q. *Neurobiol Dis* 1994;1:79-82.
5. Schols L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2004;3:291-304.
6. Vale J, Bugalho P, Silveira I, Sequeiros J, Guimaraes J, Coutinho P. Autosomal dominant cerebellar ataxia: frequency analysis and clinical characterization of 45 families from Portugal. *Eur J Neurol* 2009; 17:124-8.
7. Coutinho P. *Doença de Machado-Joseph*. 1st ed. Porto: Bial; 1993.
8. Nakano KK, Dawson DM, Spence A. Machado disease. A hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. *Neurology* 1972;22:49-55.
9. 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;26:703-14.
10. 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;28:703-9.
11. Tuite PJ, Rogaeva EA, St George-Hyslop PH, Lang AE. Dopa-responsive parkinsonism phenotype of Machado-Joseph disease: confirmation of 14q CAG expansion. *Ann Neurol* 1995;38:684-7.

12. Yoritaka A, Nakagawa-Hattori Y, Hattori N, Kitahara A, Mizuno Y. A large Japanese family with Machado-Joseph disease: clinical and genetic analysis. *Acta Neurol Scand* 1999;99:241-4.
13. Takiyama Y, Nishizawa M, Tanaka H, et al. The gene for Machado-Joseph disease maps to human chromosome 14q. *Nat Genet* 1993;4:300-4.
14. Kawaguchi Y, Okamoto T, Taniwaki M, et al. CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nat Genet* 1994;8:221-8.
15. Subramony SH, Currier RD. Intrafamilial variability in Machado-Joseph disease. *Mov Disord* 1996;11:741-3.
16. Morrison MR, Rosenberg RN. Specific messenger RNA changes in Joseph disease cerebella. *Ann Neurol* 1983;14:73-9.
17. Landau WM, Schmidt RE, McGlennen RC, Reich SG. Hereditary spastic paraplegia and hereditary ataxia, Part 2: A family demonstrating various phenotypic manifestations with the SCA3 genotype. *Arch Neurol* 2000;57:733-9.
18. Takiyama Y, Oyanagi S, Kawashima S, et al. A clinical and pathologic study of a large Japanese family with Machado-Joseph disease tightly linked to the DNA markers on chromosome 14q. *Neurology* 1994;44:1302-8.
19. Burk K, Abele M, Fetter M, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I clinical features and MRI in families with SCA1, SCA2 and SCA3. *Brain* 1996;119 (Pt 5):1497-505.
20. Lau KK, Lam K, Shiu KL, et al. Clinical features of hereditary spinocerebellar ataxia diagnosed by molecular genetic analysis. *Hong Kong Med J* 2004;10:255-9.
21. Jardim LB, Pereira ML, Silveira I, Ferro A, Sequeiros J, Giugliani R. Machado-Joseph disease in South Brazil: clinical and molecular characterization of kindreds. *Acta Neurol Scand* 2001;104:224-31.
22. Paulson HL. Dominantly inherited ataxias: lessons learned from Machado-Joseph disease/spinocerebellar ataxia type 3. *Semin Neurol* 2007;27:133-42.
23. Tang B, Liu C, Shen L, et al. Frequency of SCA1, SCA2, SCA3/MJD, SCA6, SCA7, and DRPLA CAG trinucleotide repeat expansion in patients with hereditary spinocerebellar ataxia from Chinese kindreds. *Arch Neurol* 2000;57:540-4.

24. Rub U, Brunt ER, Petrasch-Parwez E, et al. Degeneration of ingestion-related brainstem nuclei in spinocerebellar ataxia type 2, 3, 6 and 7. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2006;32:635-49.
25. Schols L, Peters S, Szymanski S, et al. Extrapyramidal motor signs in degenerative ataxias. *Arch Neurol* 2000;57:1495-500.
26. Lee WY, Jin DK, Oh MR, et al. Frequency analysis and clinical characterization of spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, 6, and 7 in Korean patients. *Arch Neurol* 2003;60:858-63.
27. Maschke M, Oehlert G, Xie TD, et al. Clinical feature profile of spinocerebellar ataxia type 1-8 predicts genetically defined subtypes. *Mov Disord* 2005;20:1405-12.
28. Tan EK, Tong J, Pavanni R, Wong MC, Zhao Y. Genetic analysis of SCA 2 and 3 repeat expansions in essential tremor and atypical Parkinsonism. *Mov Disord* 2007;22:1971-4.
29. Socal MP, Emmel VE, Rieder CR, Hilbig A, Saraiva-Pereira ML, Jardim LB. Intrafamilial variability of Parkinson phenotype in SCAs: novel cases due to SCA2 and SCA3 expansions. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:374-8.
30. Gwinn-Hardy K, Singleton A, O'Suilleabhain P, et al. Spinocerebellar ataxia type 3 phenotypically resembling Parkinson disease in a black family. *Arch Neurol-Chicago* 2001;58:296-9.
31. Lu CS, Chang HC, Kuo PC, et al. The parkinsonian phenotype of spinocerebellar ataxia type 3 in a Taiwanese family. *Parkinsonism Relat Disord* 2004;10:369-73.
32. Wang JL, Xiao B, Cui XX, et al. Analysis of SCA2 and SCA3/MJD repeats in Parkinson's disease in mainland China: genetic, clinical, and positron emission tomography findings. *Mov Disord* 2009;24:2007-11.
33. Kawai Y, Takeda A, Abe Y, Washimi Y, Tanaka F, Sobue G. Cognitive impairments in Machado-Joseph disease. *Arch Neurol* 2004;61:1757-60.
34. Garrard P, Martin NH, Giunti P, Cipolotti L. Cognitive and social cognitive functioning in spinocerebellar ataxia : a preliminary characterization. *J Neurol* 2008;255:398-405.
35. Abele M, Burk K, Laccone F, Dichgans J, Klockgether T. Restless legs syndrome in spinocerebellar ataxia types 1, 2, and 3. *J Neurol* 2001;248:311-4.
36. Schols L, Haan J, Riess O, Amoiridis G, Przuntek H. Sleep disturbance in spinocerebellar ataxias: is the SCA3 mutation a cause of restless legs syndrome? *Neurology* 1998;51:1603-7.

37. Iranzo A, Munoz E, Santamaria J, Vilaseca I, Mila M, Tolosa E. REM sleep behavior disorder and vocal cord paralysis in Machado-Joseph disease. *Mov Disord* 2003;18:1179-83.
38. D'Abreu A, Franca M, Jr., Conz L, et al. Sleep symptoms and their clinical correlates in Machado-Joseph disease. *Acta Neurol Scand* 2009;119:277-80.
39. Takiyama Y, Sakoe K, Nakano I, Nishizawa M. Machado-Joseph disease: cerebellar ataxia and autonomic dysfunction in a patient with the shortest known expanded allele (56 CAG repeat units) of the MJD1 gene. *Neurology* 1997;49:604-6.
40. Gu W, Ma H, Wang K, et al. The shortest expanded allele of the MJD1 gene in a Chinese MJD kindred with autonomic dysfunction. *Eur Neurol* 2004;52:107-11.
41. Lopes-Cendes I, Silveira I, Maciel P, et al. Limits of clinical assessment in the accurate diagnosis of Machado-Joseph disease. *Arch Neurol* 1996;53:1168-74.
42. Sequeiros J, Coutinho P. Epidemiology and clinical aspects of Machado-Joseph disease. *Adv Neurol* 1993;61:139-53.
43. Lang AE, Rogaeva EA, Tsuda T, Hutterer J, St George-Hyslop P. Homozygous inheritance of the Machado-Joseph disease gene. *Ann Neurol* 1994;36:443-7.
44. Matsumura R, Takayanagi T, Fujimoto Y, et al. The relationship between trinucleotide repeat length and phenotypic variation in Machado-Joseph disease. *Journal of the Neurological Sciences* 1996;139:52-7.
45. Watanabe M, Abe K, Aoki M, et al. Analysis of CAG trinucleotide expansion associated with Machado-Joseph disease. *Journal of the Neurological Sciences* 1996;136:101-7.
46. Maciel P, Gaspar C, Destefano AL, et al. Correlation between Cag Repeat Length and Clinical-Features in Machado-Joseph Disease. *American Journal of Human Genetics* 1995;57:54-61.
47. Hsieh M, Tsai HF, Lu TM, Yang CY, Wu HM, Li SY. Studies of the CAG repeat in the Machado-Joseph disease gene in Taiwan. *Hum Genet* 1997;100:155-62.
48. van Alfen N, Sinke RJ, Zwarts MJ, et al. Intermediate CAG repeat lengths (53,54) for MJD/SCA3 are associated with an abnormal phenotype. *Ann Neurol* 2001;49:805-7.
49. Maciel P, Costa MC, Ferro A, et al. Improvement in the molecular diagnosis of Machado-Joseph disease. *Arch Neurol* 2001;58:1821-7.

50. Padiath QS, Srivastava AK, Roy S, Jain S, Brahmachari SK. Identification of a novel 45 repeat unstable allele associated with a disease phenotype at the MJD1/SCA3 locus. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;133B:124-6.
51. Munoz E, Rey MJ, Mila M, et al. Intranuclear inclusions, neuronal loss and CAG mosaicism in two patients with Machado-Joseph disease. *J Neurol Sci* 2002;200:19-25.
52. Higgins JJ, Nee LE, Vasconcelos O, et al. Mutations in American families with spinocerebellar ataxia (SCA) type 3: SCA3 is allelic to Machado-Joseph disease. *Neurology* 1996;46:208-13.
53. Matilla T, McCall A, Subramony SH, Zoghbi HY. Molecular and clinical correlations in spinocerebellar ataxia type 3 and Machado-Joseph disease. *Ann Neurol* 1995;38:68-72.
54. Durr A, Stevanin G, Cancel G, et al. Spinocerebellar ataxia 3 and Machado-Joseph disease: clinical, molecular, and neuropathological features. *Ann Neurol* 1996;39:490-9.
55. Kakizuka A. Protein precipitation: a common etiology in neurodegenerative disorders? *Trends Genet* 1998;14:396-402.
56. Kieling C, Prestes PR, Saraiva-Pereira ML, Jardim LB. Survival estimates for patients with Machado-Joseph disease (SCA3). *Clin Genet* 2007;72:543-5.
57. Paulson HL, Fischbeck KH. Trinucleotide repeats in neurogenetic disorders. *Annu Rev Neurosci* 1996;19:79-107.
58. Ikeda H, Yamaguchi M, Sugai S, Aze Y, Narumiya S, Kakizuka A. Expanded polyglutamine in the Machado-Joseph disease protein induces cell death in vitro and in vivo. *Nat Genet* 1996;13:196-202.
59. Klockgether T, Ludtke R, Kramer B, et al. The natural history of degenerative ataxia: a retrospective study in 466 patients. *Brain* 1998;121 (Pt 4):589-600.
60. Takiyama Y, Sakoe K, Soutome M, et al. Single sperm analysis of the CAG repeats in the gene for Machado-Joseph disease (MJD1): evidence for non-Mendelian transmission of the MJD1 gene and for the effect of the intragenic CAG/GGG polymorphism on the intergenerational instability. *Hum Mol Genet* 1997;6:1063-8.

61. Igarashi S, Takiyama Y, Cancel G, et al. Intergenerational instability of the CAG repeat of the gene for Machado-Joseph disease (MJD1) is affected by the genotype of the normal chromosome: implications for the molecular mechanisms of the instability of the CAG repeat. *Hum Mol Genet* 1996;5:923-32.
62. DeStefano AL, Cupples LA, Maciel P, et al. A familial factor independent of CAG repeat length influences age at onset of Machado-Joseph disease. *Am J Hum Genet* 1996;59:119-27.
63. Moseley ML, Benzow KA, Schut LJ, et al. Incidence of dominant spinocerebellar and Friedreich triplet repeats among 361 ataxia families. *Neurology* 1998;51:1666-71.
64. Ikeuchi T, Igarashi S, Takiyama Y, et al. Non-Mendelian transmission in dentatorubral-pallidoluysian atrophy and Machado-Joseph disease: the mutant allele is preferentially transmitted in male meiosis. *Am J Hum Genet* 1996;58:730-3.
65. Takiyama Y, Shimazaki H, Morita M, et al. Maternal anticipation in Machado-Joseph disease (MJD): some maternal factors independent of the number of CAG repeat units may play a role in genetic anticipation in a Japanese MJD family. *J Neurol Sci* 1998;155:141-5.
66. Paulson HL, Perez MK, Trottier Y, et al. Intranuclear inclusions of expanded polyglutamine protein in spinocerebellar ataxia type 3. *Neuron* 1997;19:333-44.
67. Warrick JM, Morabito LM, Bilen J, et al. Ataxin-3 suppresses polyglutamine neurodegeneration in *Drosophila* by a ubiquitin-associated mechanism. *Mol Cell* 2005;18:37-48.
68. Evert BO, Araujo J, Vieira-Saecker AM, et al. Ataxin-3 represses transcription via chromatin binding, interaction with histone deacetylase 3, and histone deacetylation. *J Neurosci* 2006;26:11474-86.
69. Williams AJ, Paulson HL. Polyglutamine neurodegeneration: protein misfolding revisited. *Trends Neurosci* 2008;31:521-8.
70. Paulson HL, Das SS, Crino PB, et al. Machado-Joseph disease gene product is a cytoplasmic protein widely expressed in brain. *Ann Neurol* 1997;41:453-62.
71. Lin KP, Soong BW. Peripheral neuropathy of Machado-Joseph disease in Taiwan: a morphometric and genetic study. *Eur Neurol* 2002;48:210-7.

72. Klockgether T, Skalej M, Wedekind D, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I. MRI-based volumetry of posterior fossa structures and basal ganglia in spinocerebellar ataxia types 1, 2 and 3. *Brain* 1998;121 (Pt 9):1687-93.
73. Lima L, Coutinho P. Clinical criteria for diagnosis of Machado-Joseph disease: report of a non-Azorena Portuguese family. *Neurology* 1980;30:319-22.
74. Dorschner MO, Barden D, Stephens K. Diagnosis of five spinocerebellar ataxia disorders by multiplex amplification and capillary electrophoresis. *J Mol Diagn* 2002;4:108-13.
75. Murata Y, Kawakami H, Yamaguchi S, et al. Characteristic magnetic resonance imaging findings in spinocerebellar ataxia 6. *Arch Neurol* 1998;55:1348-52.
76. Yamada S, Nishimiya J, Nakajima T, Taketazu F. Linear high intensity area along the medial margin of the internal segment of the globus pallidus in Machado-Joseph disease patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:573-5.
77. Buttner N, Geschwind D, Jen JC, Perlman S, Pulst SM, Baloh RW. Oculomotor phenotypes in autosomal dominant ataxias. *Arch Neurol* 1998;55:1353-7.
78. Gordon CR, Joffe V, Vainstein G, Gadoth N. Vestibulo-ocular areflexia in families with spinocerebellar ataxia type 3 (Machado-Joseph disease). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1403-6.
79. Burk K, Fetter M, Abele M, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I: oculomotor abnormalities in families with SCA1, SCA2, and SCA3. *J Neurol* 1999;246:789-97.
80. Schols L, Linnemann C, Globas C. Electrophysiology in spinocerebellar ataxias: spread of disease and characteristic findings. *Cerebellum* 2008;7:198-203.
81. Boutte MI. Waiting for the family legacy: the experience of being at risk for Machado-Joseph disease. *Soc Sci Med* 1990;30:839-47.
82. Paul C, Martin I, do Rosario Silva M, Silva M, Coutinho P, Sequeiros J. Living with Machado-Joseph disease in a small rural community of the Tagus valley. *Community Genet* 1999;2:190-5.

83. Lima M, Kay T, Vasconcelos J, et al. Disease knowledge and attitudes toward predictive testing and prenatal diagnosis in families with Machado-Joseph disease from the Azores Islands (Portugal). *Community Genet* 2001;4:36-42.
84. Gonzalez C, Lima M, Kay T, Silva C, Santos C, Santos J. Short-term psychological impact of predictive testing for Machado-Joseph disease: depression and anxiety levels in individuals at risk from the Azores (Portugal). *Community Genet* 2004;7:196-201.
85. Rolim L, Leite A, Ledo S, Paneque M, Sequeiros J, Fleming M. Psychological aspects of pre-symptomatic testing for Machado-Joseph disease and familial amyloid polyneuropathy type I. *Clin Genet* 2006;69:297-305.
86. Soong BW, Liu RS. Positron emission tomography in asymptomatic gene carriers of Machado-Joseph disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:499-504.
87. Sequeiros J, Maciel P, Taborda F, et al. Prenatal diagnosis of Machado-Joseph disease by direct mutation analysis. *Prenat Diagn* 1998;18:611-7.
88. Drusedau M, Dreesen JC, De Die-Smulders C, et al. Preimplantation genetic diagnosis of spinocerebellar ataxia 3 by (CAG)(n) repeat detection. *Mol Hum Reprod* 2004;10:71-5.
89. Matsumoto M, Yada M, Hatakeyama S, et al. Molecular clearance of ataxin-3 is regulated by a mammalian E4. *EMBO J* 2004;23:659-69.
90. Bilen J, Liu N, Burnett BG, Pittman RN, Bonini NM. MicroRNA pathways modulate polyglutamine-induced neurodegeneration. *Mol Cell* 2006;24:157-63.
91. Jean-Philippe Azulay OB, Daniel Mestre, Iban Sangla and Georges Serratrice. Contrast sensitivity improvement with sulfamethoxazole and trimethoprim in a patient with Machado-Joseph disease without spasticity *Journal of the Neurological Sciences* 1993;Volume 123 May 1994:95-9
92. Schulte T, Mattern R, Berger K, et al. Double-blind crossover trial of trimethoprim-sulfamethoxazole in spinocerebellar ataxia type 3/Machado-Joseph disease. *Arch Neurol-Chicago* 2001;58:1451-7.
93. Takei A, Fukazawa T, Hamada T, et al. Effects of tandospirone on "5-HT1A receptor-associated symptoms" in patients with Machado-Joseph disease: an open-label study. *Clin Neuropharmacol* 2004;27:9-13.

94. Liu CS, Hsu HM, Cheng WL, Hsieh M. Clinical and molecular events in patients with Machado-Joseph disease under lamotrigine therapy. *Acta Neurologica Scandinavica* 2005;111:385-90.
95. Neumann S, Bartolome G, Buchholz D, Prosiel M. Swallowing therapy of neurologic patients: correlation of outcome with pretreatment variables and therapeutic methods. *Dysphagia* 1995;10:1-5.
96. Lima M, Coutinho P, Abade A, Vasconcelos J, Mayer FM. Causes of death in Machado-Joseph disease: a case-control study in the Azores (Portugal). *Arch Neurol* 1998;55:1341-4.

Apêndice

Figura 1 – Abordagem ao doente com perda do equilíbrio. AOA – *ataxia with oculomotor apraxia*/ataxia com apraxia oculomotora; AT – *ataxia-telangiectasia*; DMJ – doença de Machado-Joseph; DRPLA – *dentatorubral-pallidoluyisan atrophy*; FA – *Friedreich's ataxia*/ataxia de Friedreich; HIC – hipertensão intracraniana; RMN – ressonância magnética nuclear; SCA – *spinocerebellar ataxia*/ataxia espinocerebelosa; SNC – sistema nervoso central. (Organograma baseado em informações presentes em Subramony (1), Simon e col. (2) e Ropper e col. (3)).

