

Universidade da Beira Interior

Faculdade de Ciências da Saúde



UBI
Covilhã
Portugal

**Doença de Machado-Joseph: da teoria à prática
clínica**

A propósito de um caso clínico.

Dissertação para a obtenção do grau de mestre em Medicina

Mestrado Integrado em Medicina

Joana Cristina Ruivo Rodrigues

Orientada por

Dra. Cristina Sequeira

Co-orientada por

Prof.^a Dra. Luíza Rosado

Covilhã, Março 2012

Universidade da Beira Interior

Faculdade de Ciências da Saúde



UBI
Covilhã
Portugal

**Doença de Machado-Joseph: da teoria à prática
clínica**
A propósito de um caso clínico.

Joana Cristina Ruivo Rodrigues

2012

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina, realizada sob a orientação científica da Dra. Cristina Sequeira, Especialista e Assistente Graduada em Medicina Interna na Unidade Local de Saúde da Guarda e Professora Associada Convidada da Faculdade de Ciências da Saúde e sob a Co-orientação da Professora Dra. Luíza Rosado, Neurologista do CHCB e Professora Auxiliar da Faculdade de Ciências da Saúde.



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Covilhã | Portugal



AGRADECIMENTOS

Quero expressar aqui os meus sinceros agradecimentos a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a concretização desta Dissertação de Mestrado.

À Dra. Cristina Fidalgo Sequeira e à Professora Dra. Luíza Rosado, minhas professoras, médicas e mentoras da dissertação, agradeço a amizade, o apoio, os conselhos, todas as oportunidades que me têm proporcionado e toda a disponibilidade e paciência que sempre me dedicaram. Acima de tudo, bem-haja por me acompanharem nesta jornada e por estimularem o meu interesse e gosto pelo exercício da Medicina.

À sobrinha da doente estudada, expresso os meus mais sinceros agradecimentos, por me ter facultado o contato com a doente e dos familiares mais próximos.

À doente e aos seus restantes familiares, sem os quais a realização desta dissertação não seria possível. Bem-haja pela disponibilidade, por toda a ajuda prestada, pelo encorajamento e motivação.

À Professora Dra. Manuela Lima da Universidade dos Açores, pela disponibilização dos seus artigos e trabalhos pessoais.

À Associação Atlântica de apoio ao Doente Machado de Joseph, pelas informações e contatos disponibilizadas.

Ao Dr. António Mestre, Neurologista do Hospital Universidade de Coimbra e ao Dr. João Correia, Internista no Hospital Sousa Martins pelo tempo e interesse disponibilizado.

À Magda Rodrigues e à Catarina Moura, pelo seu inestimável contributo para a realização deste trabalho, o meu sentido agradecimento.

Agradeço a toda a minha família e ao Hugo, pelo seu apoio incondicional, por acreditarem sempre nas minhas potencialidades e por todas as oportunidades que me proporcionaram.

Gostaria ainda de agradecer à Faculdade de Ciências da Saúde da Beira Interior pela formação que me foi proporcionada ao longo destes seis anos.

RESUMO

A Doença de Machado-Joseph, ou ataxia espinocerebelosa tipo 3, é uma doença neurodegenerativa autossômica dominante, com uma expressão clínica e idade de início variáveis, o que torna o diagnóstico difícil e raramente precoce.

A doença de Machado-Joseph, afeta maioritariamente descendentes de Açorianos, e está dispersa a nível mundial.

Esta dissertação parte da investigação alargada da literatura científica acerca da Doença de Machado-Joseph e do relato de um caso clínico exemplificativo da clínica da doença, revendo e salientando as novas descobertas nas características clínicas, genéticas e patogénia da doença. São, também, referidas as terapias atuais e, possivelmente, futuras para os doentes com Doença de Machado-Joseph.

Palavras-Chave: *Doença de Machado-Joseph, Ataxia espinocerebelosa tipo 3, Diagnóstico, Tratamento, Evolução Clínica.*

ABSTRACT

The Machado-Joseph disease, also known as spinocerebellar ataxia type 3 is an autosomal dominant neurodegenerative disorder, with a clinical expression and age of onset variable, which makes the diagnosis difficult and rarely early.

The Machado-Joseph disease, affects mostly the descendants of Azorean, and is spread all over the world.

This dissertation consists in an extended investigation of the scientific literature about the Machado-Joseph disease and reports a clinical case example of the disease, reviewing and highlighting new findings on the clinical features, genetics and pathogenesis of the disease. They are also referred current therapies, and possibly future, for patients with Machado-Joseph disease.

Keywords: Machado-Joseph disease, spinocerebellar ataxia type 3, Diagnosis, Treatment, Clinical Outcome.

LISTA DE SIGLAS

- AEC: ataxias espinocerebelosas
- ACA: Adenina-Citosina-Adenina
- AChE: acetylcholinesterase
- atx-3: ataxina-3
- CAG: Citosina-Adenina-Guanina
- Cho: Choline
- Cr: Creatine
- DAT: Dopamine transporter
- DGP: Diagnóstico genético de pré-implantação
- DMJ: Doença de Machado-Joseph
- DNA: Deoxyribonucleic acid
- DPN: Diagnóstico pré-natal
- DUB: Deubiquitinating enzyme
- ECG: Eletrocardiogram
- EMG: Eletromiograma
- EUA: Estados Unidos da América
- Flair: Fluid acquisition inversion recovery
- GC: Guanina-Citosina
- GGC: Guanina-Guanina-Citosina
- HSP: Heat shock protein
- HUGO: Human Genome Organization
- ICARS: International Cooperative Ataxia Rating Scale
- IIN: Inclusões intranucleares
- MEEM: Mini Exame do Estado Mental
- NAA: N-acetyl-aspartate
- NESSCA: Neurological Examination Score for Spinocerebellar Ataxia
- OEP: Oftalmoplegia externa progressiva
- PADHAUC: Portuguese Autosomal Dominant Hereditary Ataxia of Unknown Cause
- PAG: Programa de aconselhamento genético
- PCR: Polymerase chain reaction

- PET: Positron Emission Tomography
- polyQ: Poliglutamínicas
- Rept.: Repetição
- RMN: Ressonância Magnética Nuclear
- ROI: Regions of interest
- SARA: Scale for the Assessment and Rating of Ataxia
- SCA3: Spinocerebellar Ataxia type 3
- iRNA: RNA de interferência
- SNP: Single nucleotide polymorphism
- SPECT: Single-photon emission computed tomography
- TP: Teste pré-sintomático
- VCN: Velocidade de condução nervosa
- 18F-Dopa: 18F-Fluorodopa
- 1H-MRS: 1H-Magnetic Resonance Spectroscopy
- (99m)Tc-TRODAT-1: [(99m)Tc] [2[[2-[[[3-(4-chlorophenyl)-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1] oct-2-yl] -methyl] (2 mercaptoethyl) amino] ethyl] amino] ethane-thiolato(3-)-N2,N2',S2,S2]oxo-[1R-(exo-exo)]

ÍNDICE GERAL

	Página
AGRADECIMENTOS	I
RESUMO	II
ABSTRACT	III
LISTA DE SIGLAS	IV
ÍNDICE GERAL.....	VI
ÍNDICE DE TABELAS	VII
ÍNDICE DE FIGURAS	VIII
INTRODUÇÃO	1
1. OBJETIVOS	3
2. METODOLOGIA	4
3. Perspetiva Histórica e Epidemiologia da Doença de Machado-Joseph	5
4. Tipos e Manifestações Clínicas da DMJ	10
4.1 Tipos Clínicos da DMJ	11
4.2 Manifestações Clínicas da DMJ	12
4.2.1 Manifestações Neurológicas	12
4.2.2 Outras Manifestações	16
5. Histopatologia	16
5.1 Fundamentos Celulares da Neuropatologia	17
6. Genética da DMJ	18
7. Diagnóstico da DMJ	21
8. Tratamento da DMJ.....	26
9. Caso Clínico.....	29
CONCLUSÃO E PERSPETIVAS FUTURAS	38
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
ANEXOS	51

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Descrição das características clínicas e epidemiológicas do Tipo Clínico 1 da Doença de Machado-Joseph	52
Tabela 2: Descrição das características clínicas e epidemiológicas do Tipo Clínico 2 da Doença de Machado-Joseph	53
Tabela 3: Descrição das características clínicas e epidemiológicas do Tipo Clínico 3 da Doença de Machado-Joseph	54
Tabela 4: Descrição das características clínicas e epidemiológicas do Tipo Clínico 4 da Doença de Machado-Joseph	55
Tabela 5: Descrição das vantagens, desvantagens e limitações da realização do Teste Pré-sintomático para a Doença de Machado-Joseph	59
Tabela 6: Tabela de Tratamento Farmacológico e não Farmacológico proposta para a Doença de Machado-Joseph	27

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Imagem representativa da sequência de movimentos oculares, ilustrando a limitação completa do olhar vertical para cima e parcial do olhar lateral e a integridade do olhar vertical para baixo	13
Figura 2: Representação esquemática da estrutura do gene ATXN3	57
Figura 3: Algoritmo proposto para o Diagnóstico da Doença de Machado-Joseph.....	22
Figura 4: Imagem representativa da Árvore Genealógica da família da A.M.N.....	30
Figura 5: Gráfico representativo das pontuações totais obtidas no Índice de Barthel por A.M.N. antes e após a queda de 2011	34
Figura 6: Gráfico representativo das pontuações totais obtidas na escala SARA pela doente	37

INTRODUÇÃO

A Doença de Machado-Joseph (DMJ), também designada como ataxia espinocerebelosa do tipo 3, é uma doença neurodegenerativa autossômica dominante de manifestação tardia, cuja idade média de aparecimento é aos 40,2 anos e com extremos de idade entre os sete e os 70 anos^[1]. A esperança média de vida é cerca de 20 anos^[1]. A DMJ pertence ao grupo das ataxias espinocerebelosas (AEC) autossômicas dominantes^[2] e enquadra-se no subtipo das AEC “poliglutaminadas”, causadas pela repetição das unidades Citosina-Adenina-Guanina (CAG)^[2].

A prevalência das AEC a nível mundial está estimada em aproximadamente 3:100.000^[1]. A DMJ é a AEC mais comum a nível mundial, atingindo nos Açores o valor de maior prevalência^[1].

A mutação associada à DMJ aloca-se no cromossoma 14 e consiste na expansão instável CAG no exão 10 do gene ATXN3, que codifica a proteína ataxina-3 mutada, com propriedades neurotóxicas, cujos mecanismos de ação ainda são desconhecidos^[2]. Os indivíduos saudáveis apresentam aproximadamente entre 12 a 40 repetições CAG no gene ATXN3, enquanto os doentes DMJ têm entre 60 a 84 repetições nesse mesmo gene^[3].

A causa da distribuição da doença a nível mundial deve-se a duas mutações: o haplótipo ancestral de origem Asiática com uma idade de cerca de 5.800 anos; e a segunda mutação terá ocorrido há cerca de 1.400 anos^[2].

As alterações neurodegenerativas envolvem os sistemas cerebeloso, motor-ocular, piramidal, extrapiramidal e motor-periférico^[1]. A DMJ caracteriza-se patologicamente pela degeneração do sistema espinocerebeloso, núcleos dentado, pontinos e vestibular, nervos cranianos motores, células do corno anterior e do gânglio da raiz posterior^[3].

A heterogeneidade clínica apresentada pelos doentes da DMJ leva à sua classificação em três tipos clínicos principais (tipo 1; tipo 2 e tipo 3)^[4]. Todos eles têm em comum a ataxia cerebelosa e a oftalmoplegia^[1]. A variabilidade clínica da DMJ depende, em parte, do tamanho da unidade de repetição CAG e de uma variação residual que ainda não está explicada^[2].

Dada a multiplicidade de sintomas que a caracterizam e a raridade da própria doença, o diagnóstico da DMJ é difícil e raramente é feito de modo precoce^[2].

Apesar de atualmente as investigações se centrarem fundamentalmente na procura de uma potencial cura, até à data, a doença permanece incurável, existindo apenas métodos que possibilitam o alívio de alguns sintomas dos doentes^[2].

1. OBJETIVOS

O objetivo do presente trabalho é a realização de um enquadramento histórico da doença, o estudo epidemiológico, aspetos clínicos e fisiopatologia subjacentes à mesma, bem como o respetivo método de diagnóstico e terapias de alívio sintomático.

Partindo da investigação alargada da literatura científica acerca da DMJ e da análise de um caso clínico exemplificativo da doença pretende-se criar uma revisão bibliográfica o mais atual possível, com o intuito de contribuir para o incremento do material de pesquisa disponível para consulta de clínicos e investigadores em relação a esta doença.

2. METODOLOGIA

Para a investigação bibliográfica foi utilizado o motor de busca “PubMed”, com a análise de artigos limitados ao período de anos entre 1965 e 2011 e às línguas Inglesa e Francesa, utilizando os termos “Machado-Joseph disease” ou “spinocerebellar ataxia type 3” e “Diagnosis” ou “Treatment” ou “Clinical Outcome”. Os critérios de seleção dos mesmos prendem-se com a relevância da temática abordada por cada um deles, com a sua atualidade e com o facto de serem provenientes de fontes com grande fator de impacto. Foi também usada literatura pertinente que inclui capítulos de livros e artigos referenciados pelos autores.

Por último, procedeu-se ao relato de um caso clínico, mediante a análise de uma paciente com DMJ, à luz da história e do processo clínico da mesma (foi solicitada e aprovada a autorização, pelo Presidente do Conselho de Administração do Hospital em causa, para a consulta do processo clínico individual da paciente, bem como o consentimento escrito à doente e à sua filha).

3. Perspetiva Histórica e Epidemiologia da Doença de Machado-Joseph

A designação da Doença de Machado-Joseph surgiu em 1980 e foi proposta por Coutinho e Sequeiros no “International Symposium on Autosomal Dominant Motor System Disorders in Persons of Portuguese Ancestry” e inclui o nome de famílias, originárias dos Açores, que emigraram para os Estados Unidos da América, a saber: a primeira família descrita - família Machado - e a maior família afetada - família Joseph^[5]. A origem desta nomenclatura não esteve isenta de polémica já que, apresentando várias formas clínicas (diferentes fenótipos), as mesmas correspondiam a diferentes nomes para a mesma doença^[5]. Foi apenas no Simpósio supracitado que se chegou ao consenso de que as distintas formas clínicas eram uma mesma entidade nosológica^[5]. Esta unificação ficou a dever-se ao estudo de campo levado a cabo nos Açores, durante aproximadamente uma década, por Coutinho e Andrade, que constataram que existiam diferentes expressões clínicas da doença dentro de uma mesma família^[5].

A família Machado, descrita por Nakano, Dawson e Spence em 1972, tem a sua origem na ilha de São Miguel e enraizou-se na zona de Fall River, Massachusetts^[6]. Daí advém a descrição: “Doença de Machado, uma ataxia hereditária em emigrantes portugueses no Massachusetts”^[3,5,6]. William (Guilherme) Machado patriarca da família nasceu em São Miguel, tendo

alguma da sua descendência direta emigrado para o estado de Massachusetts no fim do século XIX^[5,7]. Dos seus 13 filhos, nove deles são descritos como afetados, sendo que até 1992 foram descritas como afetadas cinco gerações nos Estados Unidos da América e oito gerações nos Açores^[5].

Woods e Schaumburg nomearam a doença de “Degenerescência nigro-espino-dentada com oftalmoplegia nuclear”^[8]. Os autores descreveram a família Thomas, imigrante no sudoeste do Massachusetts, em 1972, originária das Flores, tendo o nome da mesma sido americanizado, facto que torna difícil o estabelecimento exato da árvore genealógica antecedente a José Thomas, patriarca da mesma^[5]. Uma outra hipótese radica na existência de uma mulher, Maria Tomásia, referida como não afetada, que viveu em Ponta Ruiva, local de grande foco da doença na ilha, cujos filhos poderiam ser portadores da doença e ter adotado o nome da mãe, tal como pode ter acontecido com o fundador da família Thomas, José Diniz Tomás^[5]. Cinco dos nove filhos de José Thomas também foram doentes, assim como dez descendentes da geração seguinte^[5].

A família Joseph, descrita por Rosenberg, Nyhan e Bay, em 1976, é originária das Flores e emigrou no século XIX para a Califórnia^[5,9,10]. Esta família descende de António Bastiana, que americaniza o segundo nome próprio do seu pai, Francisco José Bastiana (também este doente)^[5]. Quatro dos seus sete descendentes são doentes, conhecendo-se até 1992 oito gerações com 73 pessoas doentes^[5]. A origem da família pode estar ligada com uma família Bastiana, de Mogadouro, possivelmente originária de uma família

judaica da região de Granada que emigrou para o Nordeste Português^[5]. Em 1992 é relatada uma pessoa afetada pela doença com nome Bastião, de Macedo de Cavaleiros, que residia em Leiria^[5]. Rosenberg, Nyhan e Bay nomearam a doença “Degenerescência estriato-nigrica autossômica dominante”^[9,10].

A unificação da doença sob um só nome começou por ser proposta em 1977^[11,12]. Foram Romanul e Fowler quem nomearam a doença de “Doença Açoriana do Sistema Nervoso”, a partir da observação da existência de características anteriormente referidas numa quarta família, também ela originária dos Açores e residente no Massachusetts^[11,12]. No entanto, esta designação para a doença não encontrou aceitação, uma vez que, por um lado, estigmatizava a população Açoriana emigrada nos Estados Unidos da América (EUA) e, por outro, existiam famílias não açorianas portadoras da doença nos EUA, em Portugal e no resto do mundo^[11,12]. Um dos opositores a esta unicidade da nomenclatura foi Rosenberg, que acreditava existirem no mínimo duas síndromes diferentes: uma que era caracterizada pela dominância de sinais piramidais e extrapiramidais (Doença de Joseph) e outra que era caracterizada pelo predomínio de sinais cerebelosos e periféricos (Doença de Machado)^[5]. Esta resistência durou anos, apesar do trabalho de investigação e estudo da autoria de Coutinho e Sequeiros, que demonstraram em múltiplos artigos diferentes aspetos justificadores da união da doença, tais como: a existência dos três tipos clínicos da doença em membros da mesma família; uma progenitora tipo 2 e um progenitor tipo 3 terem um descendente tipo 1;

a mudança das características clínicas da doença com a sua evolução temporal, implicando por vezes a alteração do tipo da doença^[5,13]. Em 1983, Rosenberg acaba por ceder à ideia de unificação de doença, quando descobre dois irmãos com diferentes tipos da doença (tipo 1 e 3) e quando identifica um caso de tipo 3 na família Joseph^[5,14].

Sachdev, em 1980, denominou a doença de “ Portuguese Autosomal Dominant Hereditary Ataxia of Unknown Cause- PADHAUC”, mas a proposta não foi aceite por ser de difícil pronúncia e memorização^[5]. No ano de 1994 foi atribuído o nome de Spinocerebellar Ataxia type 3 (SCA3) como possível sinónimo para DMJ^[15], uma vez que ambas têm a mesma mutação no braço longo do cromossoma 14^[16]. A “Human Genome Organization” (HUGO) fixou a nomenclatura da doença como DMJ^[17].

A DMJ faz parte do grupo das AEC autossómicas dominantes^[4,18,19], representando 15-45% das AEC a nível mundial^[17]. As AEC são consideradas doenças raras, com prevalência de 0,3-2 por 100.000 pessoas^[2].

Entre as AEC, a frequência relativa da DMJ no mundo é a seguinte: Brasil (69-92%), Portugal (58-74%), Singapura (53%), China (48-49%), Holanda (44%), Alemanha (42%), Japão (28-63%), Canadá (24%), EUA (21%), México (12%), Austrália (12%), Índia (5-14%), África do Sul (4%) e Itália (1%)^[2].

Em Portugal continental, a DMJ tem uma prevalência de 1:100.000, sendo considerada uma doença rara, excetuando a zona do Vale do Tejo (1:1.000)^[2].

Nos Açores a prevalência da doença é de cerca de 1:2.402 e afeta um conjunto de 34 famílias^[3,20]. É na ilha das Flores (Açores) que a doença tem maior prevalência a nível mundial (1:239)^[1].

Coutinho em 1992, num estudo, realça a ideia de que a disseminação da DMJ, pelo seu padrão de distribuição geográfica, está relacionada com os Descobrimentos^[5,21,22] e apoia-se na teoria de uma mutação única ocorrida há séculos atrás^[21]. Assim, cada foco da doença estaria relacionado com a distribuição portuguesa no mundo^[21]. A autora explica a origem da doença mediante duas hipóteses^[21]. A primeira defende que a doença radica num gene mutante da população de judeus sefarditas das regiões do nordeste Transmontano e das Beiras Interiores, que a espalhou pelo mundo através das viagens da Diáspora, sendo que muitos deles se fixaram nos Açores^[21]. Esta hipótese é sustentada pelo facto da família Joseph ser de possível origem transmontana (Bastião), pela descoberta de uma deficiência de hexosaminidase A (o gene da doença Tay Sachs é frequente em judeus e raro em negros) numa família negra norte-americana com DMJ e pelo aparecimento de uma família brasileira sefardita com DMJ^[21]. A segunda hipótese explica a origem da mutação como sendo açoriana, uma vez que, apesar da condição de insulares, os açorianos se distribuíram por todo o mundo^[21]. Esta ideia foi posta de parte com o aparecimento do teste molecular genético que permite a identificação precisa e minuciosa dos casos, alterando-se assim a ideia de um padrão de distribuição geográfico inicial

para a DMJ, já que esta doença está presente nos mais variados grupos étnicos e com uma ampla variação geográfica^[18,22].

Com base nos estudos genealógicos feitos às famílias de fundadores açorianos (muito possivelmente colonos do século XVII ou anteriores, originários da região centro de Portugal) e de doentes com a DMJ foi possível verificar a existência de locais específicos para a introdução da doença nos Açores, sendo que, tal como concluíram Lima *et al.* com as pesquisas históricas genéticas, nenhuma ligação pode ser estabelecida entre as famílias afetadas originárias das Flores e de São Miguel^[3]. Assim sendo, os mesmos autores descobriram, através da distribuição cronológica e geográfica dos portadores da DMJ, que mais de uma mutação teria sido introduzida no arquipélago dos Açores^[3]. A corroborar esta hipótese apareceu a investigação genética desenvolvida por Gaspar *et al.* que mostrou a presença de dois haplótipos distintos nos Açores: um com origem em São Miguel e outro com origem nas Flores^[22].

4. Tipos e Manifestações Clínicas da DMJ

A DMJ é uma doença neurodegenerativa autossômica dominante, de aparecimento tardio, que envolve os sistemas cerebeloso, óculo-motor, piramidal, extrapiramidal e motor periférico^[23].

A idade média de início desta doença é aos 40,2 anos, com extremos de idade a variar entre os sete e os 70 anos^[23]. O tempo médio de sobrevida é cerca de 20 anos^[23].

Através de uma investigação clínica detalhada da variabilidade da DMJ, levada a cabo por Coutinho *et al.*, foi criada a classificação da doença em três fenótipos diferentes, que podem estar presentes numa família e constituem três tipos clínicos^[23]. Ataxia cerebelosa e a oftalmoplegia são comuns aos três tipos clínicos^[23].

4.1 Tipos Clínicos da DMJ

O tipo 1 caracteriza-se pela síndrome atáxica cerebelosa ligeira, pela oftalmoplegia externa progressiva (OEP) e por sinais piramidais e extrapiramidais (sobretudo distonia), predominantes^[19,23]. Neste tipo clínico a doença manifesta-se precocemente^[24].

O tipo 2 é o tipo clínico mais frequente^[25], caracteriza-se por uma síndrome cerebelosa associada a OEP, com ou sem sinais piramidais e os sinais extrapiramidais ou periféricos, quando estão presentes, são leves^[2,23,25,26].

O tipo 3 caracteriza-se por um quadro de ataxia cerebelosa, OEP, disartria, associadas a alterações do sistema nervoso periférico, com ou sem manifestações piramidais ou extrapiramidais^[2,23].

O tipo 4 apresenta manifestações clínicas parkinsónicas^[27-32] associadas à amiotrofia e a um défice cerebeloso moderado^[29].

O tipo 5, que ainda não é geralmente aceite^[25], foi proposto no ano de 1996 por Sakai e Kawakami^[33]. Este fenótipo é muito raro e partilha características clínicas com os outros tipos da DMJ, sendo caracterizado por um quadro de paraplegia espástica progressiva^[27] (Anexo I, Tabela 1-4).

4.2 Manifestações Clínicas da DMJ

4.2.1 Manifestações Neurológicas

Síndrome cerebelosa: tem uma frequência de 98,6%^[23], caracterizando-se por ser a mais constante, por dominar o quadro clínico na maioria dos doentes, por ser responsável pelos primeiros sintomas, e ainda por apresentar uma progressão que estagna aos 15 anos de evolução da doença^[23]. Os doentes cujas estruturas cerebelosas são atingidas com maior suscetibilidade, traduzindo assim uma maior intensidade da doença, são sobretudo doentes do tipo 1 e 3^[23]. Esta manifestação implica a falta de coordenação nos movimentos voluntários^[34]. A ataxia manifesta-se primeiro na marcha^[23], a chamada marcha atáxica^[35]¹. O movimento atáxico associa-se à espasticidade dos membros inferiores e à hipotonia dos membros superiores, aumentando a incapacidade do doente e conseqüentes quedas, sendo que, por vezes, os doentes recorrem a auxiliares de marcha^[23]. Com a evolução da doença aparece incoordenação nos membros superiores, que dificulta os movimentos

¹ Esta marcha caracteriza-se por ser titubeante, insegura e a amplitude e a direção de cada passo é irregular. Os pés estão afastados e os membros superiores estão em abdução. Há também assinergia do tronco, não acompanhado o movimento dos membros inferiores. Com os olhos fechados ou abertos a incoordenação do movimento não se altera^[35].

finos das mãos^[23]. Em caso de exacerbação da síndrome cerebelosa verifica-se aparecimento de tremor intencional, o que é raro^[23]. A ataxia claramente cerebelosa é também responsável pela disartria tão característica na doença (fala escandida)^[23].

Manifestações oculares: a OEP tem uma frequência de 93,1%^[23] é pouco incapacitante, e acaba por passar despercebida nas primeiras fases da doença uma vez que os doentes não apresentam queixas, ressalvando-se ainda o facto de a intensidade da oftalmoplegia não sofrer variações significativas em relação à idade do doente^[23]. Por ter uma elevada prevalência nos doentes afetados pela DMJ, esta manifestação reveste-se de maior importância, por permitir o diagnóstico diferencial com outras ataxias cerebelosas hereditárias^[23]. A OEP é caracterizada pela limitação precoce do olhar vertical para cima, limitação da convergência^[23,36] e limitação mais tardia do olhar lateral^[23]. O olhar vertical para baixo está conservado até às fases mais tardias da doença^[23]. A OEP coexiste com a diplopia^[23].



Figura 1: Imagem representativa da sequência de movimentos oculares, ilustrando a limitação completa do olhar vertical para cima e parcial do olhar lateral e a integridade do olhar vertical para baixo^[23].

O nistagmo, que ocorre maioritariamente em movimentos oculares laterais do que em verticais, pode ser rítmico, bem organizado, com fases rotatórias, pendular ou rápidas com decomposição dos movimentos oculares e tende a desaparecer à medida que a oftalmoplegia aumenta^[23]. Estes doentes exibem movimentos oculares sacádicos anormais, diminuição ou ausência do reflexo oculo-vestibular e paralisia do olhar supranuclear vertical^[37]. Os olhos encontram-se numa posição característica, vulgarmente chamada de “aparência de olhos esbugalhados”, por causa da retração palpebral^[23].

Síndrome piramidal: surge em 84,6%^[23] dos doentes DMJ, regredindo à medida que o doente envelhece, extinguindo-se numa idade avançada do doente^[23]. Afeta sobretudo os membros inferiores e a espasticidade é a manifestação mais incapacitante da síndrome piramidal^[23]. A hiperreflexia osteotendinosa tem uma frequência de 67,9%, apresentando-se primeiro do que muitas queixas subjetivas^[23]. O reflexo masseterino, que pode ser vivo ou mesmo policinético, está presente em metade dos doentes^[23]. O *clonus* dos pés e das rótulas são manifestações mais características quando a síndrome piramidal está mais marcada^[23]. O sinal de Babinski (reflexo cutâneo plantar em extensão) pode ser uni ou bilateral, e difícil de avaliar por causa das posições distónicas dos dedos dos pés^[23]. Os sinais pseudobulbares, presentes em 15% dos doentes, aparecem mais frequentemente associados a doentes do tipo 1^[23].

Síndrome periférica: surge em 59,7% de indivíduos afetados^[23]. É uma síndrome de manifestação tardia^[23], determinada pela duração da doença, e

que afeta indivíduos mais velhos^[38]. A síndrome periférica progride à medida que o doente envelhece, começando a aparecer por volta dos 40 anos de idade, atingindo um pico depois dos 60 anos^[23]. Esta síndrome envolve variados tipos de apresentações clínicas, tais como perda dos reflexos aquilianos, atrofia muscular distal, fasciculações (envolvendo músculos das pernas e coxas) e paresia distal associada à arreflexia osteotendinosa generalizada^[23]. As fibras sensoriais são as mais afetadas^[27]. Na maioria dos casos os doentes têm áreas de hipoestesia táctil espalhadas pelo corpo, não seguindo um padrão típico de meia e luva como na maioria das neuropatias^[27]. A dor neuropática é rara^[27]. Se ocorrer lesão das fibras motoras os doentes ficam com atrofia marcada nos músculos, fraqueza distal e fasciculações^[27].

Síndrome extrapiramidal: surge em 35%^[23] dos doentes e tem um padrão regressivo em relação ao envelhecimento dos doentes, diminuindo à medida que os doentes envelhecem^[23]. Esta síndrome tem duas expressões clínicas distintas. Uma delas é a distonia (23%)^[23], que pode ser focal, segmentar ou generalizada^[39], sendo caracterizada por uma postura distónica dos últimos dedos da mão e do hallux, sobretudo em extensão^[23]. O movimento agrava a distonia, alterando o quotidiano do doente na realização de tarefas e atos simples^[23]. Com a evolução da doença a distonia agrava-se, com distorções e crispações da face, principalmente da parte inferior, à volta da boca e mento, afetando os movimentos da língua^[23]. A distonia é sobretudo encontrada em pacientes com início precoce da doença^[39] e com grandes repetições CAG^[38].

A rigidez e a bradicinesia são muito menos frequentes que a distonia, mas respondem aos agonistas dopaminérgicos^[32].

4.2.2 Outras manifestações clínicas

Para a DMJ foram descritas manifestações clínicas diferentes das anteriormente mencionadas, tais como: disfagia^[7,23,27]; nictúria^[40], incontinência urinária^[40], hipohidrose^[40] e intolerância ao frio^[40]; perturbações do sono^[23,41,42]; alterações de peso^[23]; depressão^[23,43,44]; dor crônica^[23,45]; câibras^[46]; fadiga^[47]; escoliose^[23]; sialorreia^[25]. A demência não é uma manifestação comum da DMJ^[23].

A morte habitualmente surge de complicações pulmonares e pela caquexia que estes doentes desenvolvem, podendo ocorrer entre os seis e os 29 anos após o início da doença^[48,49].

5. Histopatologia

Tendo em conta que o estudo das alterações neuroanatômicas isolado, não permite o diagnóstico definitivo da doença, certas combinações de lesões podem ser sugestivas da mesma^[50]. Assim, Coutinho, após revisão de 18 estudos anátomo-patológicos, sugeriu critérios de diagnóstico patológico da DMJ, tendo por base estruturas sistematicamente atingidas: núcleos dos

nervos cranianos motores, substância nigra, núcleo subtalâmico, núcleo rubro, núcleos pânticos e dentado, pedúnculos cerebelosos médios e superiores, feixe longitudinal medial, núcleos vestibulares, cornos espinhais anteriores, colunas de Clarke, cordões posteriores; e por outro lado estruturas sistematicamente poupadas: córtex cerebral, estriado, córtex cerebeloso, olivas bulbares^[50].

As primeiras estruturas a serem lesadas pelo processo neurodegenerativo que ocorre na DMJ são o núcleo dentado cerebeloso, a substância nigra, o núcleo vestibular superior e medial, o núcleo oculomotor, o núcleo rubro, os núcleos da formação reticular e o núcleo cuneato^[19]. As estruturas atingidas tardiamente englobam o tálamo e os núcleos do tronco cerebral relacionados com a deglutição, como o núcleo dorsal motor vagal, o núcleo ambigus e os núcleos pontinos^[19].

5.1 Fundamentos Celulares da Neuropatologia

Na DMJ a neurodegeneração ocorre por um processo de morte celular que resulta da toxicidade proteica^[51]. A proteína ataxina-3 (atx-3) expandida decorre da mutação do gene ATXN3, por uma repetição polimórfica de trinucleótidos CAG, nos doentes com DMJ^[25]. A função biológica exata da atx-3 não-expandida (normal) ainda é desconhecida, mas sabe-se que a mesma participa na manutenção da homeostasia, na transcrição genética e na regulação do citoesqueleto^[51].

Atualmente não existe um mecanismo que explique a patogénese da DMJ, mas baseados em estudos genéticos de animais de laboratório foram sugeridas diferentes hipóteses^[51], tais como a hipótese dos agregados proteicos e inclusões intracelulares (IIN), a da clivagem proteolítica e os fragmentos tóxicos, a da expansão da poliglutamina na atx-3, a do núcleo como um local de patogénese, entre outras.

6. Genética da DMJ

A DMJ faz parte do grupo das Doenças polyQ (Poliglutamínicas), que resultam da instabilidade da expansão do codão CAG na região de codificação dos respetivos genes que lhes estão associados, codificando proteínas alteradas, que são estrutural e funcionalmente diferentes^[51]. Em todas estas doenças é possível estabelecer uma relação inversa entre o número de repetições CAG e a idade de início da doença, tal que quanto maior for o número de repetições mais cedo a doença se manifestará^[51].

A transmissão da DMJ é do tipo autossómica dominante^[52] e a penetrância do gene da DMJ é cerca de 98%, tal que um resultado de diagnóstico genético de portador da doença, implica quase sempre que o indivíduo venha a ser afetado^[1].

Um indivíduo saudável (sem a DMJ) tem dois alelos com 12 a 40 repetições CAG e um indivíduo com a DMJ pode ter dois alelos com 60 a 84

repetições CAG (homozigótico) ou ter um alelo de 12 a 40 repetições e outro alelo de 60 a 84 repetições (heterozigótico)^[3,17]. Indivíduos homozigóticos manifestam a doença mais precocemente e com sintomas mais graves, sugerindo-se para estes casos a hipótese de um efeito de dupla dose^[13]. Existe uma relação direta entre o número de repetições CAG e a gravidade das manifestações clínicas^[17,25]. Um maior número de repetições tende a causar doença mais cedo com um grande envolvimento neuropatológico enquanto que as expansões mais pequenas causam doença de início tardio^[17,25].

Takiyama *et al.*, por análise genética, descobriram que o gene mutante responsável pela DMJ se localiza no braço longo do cromossoma 14^[53]. Stevanin *et al.* e Twist *et al.* sugeriram que a DMJ e a SCA3, até então entidades consideradas independentes, seriam provocadas pela mesma mutação no mesmo cromossoma, sendo por isso doenças alélicas^[16,54]. Kawaguchi *et al.* identificaram e clonaram o gene responsável pela DMJ, MJD1, verificando que a expansão de repetição do codão CAG estava presente em todos os indivíduos com confirmação patológica da DMJ^[55].

O gene MDJ1 ou ATXN3^[2] tem 11 exões, com a repetição (CAG)_n localizada no exão 10^[56] (Anexo II, Figura 2) e é responsável pela codificação da proteína ataxina-3, que é constituída por 339 resíduos de aminoácidos e por um número variável de repetições de glutamina^[55]. Esta proteína expressa-se em diferentes células e tecidos, predominando no Homem nos neurónios cerebrais a nível citoplasmático, encontrando-se também no núcleo^[51]. A ataxina 3 é uma enzima de desubiquitinação (DUB), isto é, cliva a ubiquitina

a partir de substratos ubiquitinados ou de cadeias de poli-ubiquitina^[2] e tem um papel ativo na regulação da transcrição^[51]. Na sua forma mutada (expandida) fica acumulada a nível intracelular acima de um dado limite acabando por ganhar uma função neurotóxica, que conduz à morte neuronal seletiva por um processo não totalmente conhecido^[2].

Na população Açoriana foram encontrados dois haplótipos diferentes, que põem em causa a teoria de uma mutação fundadora^[25]. Conclui-se que existem duas mutações fundadoras da DMJ para explicar a distribuição geográfica da doença a nível mundial^[22,57].

Gaspar *et al.*, através de estudos genéticos, descobriram que haplótipos do gene MJD1 - Adenina-Citosina-Adenina (ACA) e Guanina-Guanina-Citosina (GGC) - estavam presentes em 94% das famílias com DMJ^[22]. Para as famílias de linhagem Açoriana foram descritos estes dois haplótipos, que têm uma distribuição específica com base na ilha de origem^[22,57]. O haplótipo ACA foi observado em famílias das Flores e o haplótipo GGC foi observado em São Miguel^[22,57]. Com estes resultados é possível verificar que existem duas mutações diferentes nos doentes com DMJ açorianos e na sua linhagem^[22,57]. No continente Português foram encontrados os dois haplótipos^[22,57]. Cerca de 72% das famílias a nível mundial partilham o haplótipo ACA, o que suporta a ideia de poucos eventos mutacionais^[22,57].

Martins *et al.* propuseram uma origem asiática para a mutação, em oposição à origem Portuguesa/Açoriana^[57]. O trabalho destes investigadores teve como objetivo determinar a origem, a idade e a distribuição dos dois

eventos mutacionais principais^[57]. Os investigadores chegaram à conclusão que a linhagem espalhada a nível mundial do haplótipo ACA tem a maior diversidade na Ásia (população Japonesa)^[57]. A idade aproximada do haplótipo nessa população é cerca de 5.774 +/- 1.116 anos, ou seja, uma mutação pós-neolítica^[57]. Os casos mais recentes que foram reportados dessa linhagem são norte-americanos, alemães, franceses, portugueses e brasileiros^[57]. Um segundo evento mutacional com cerca de 1.416 +/- 434 anos foi o GGC, mas a sua origem é mais controversa, podendo a sua dispersão ser explicada pelas recentes emigrações portuguesas^[57].

7. Diagnóstico da DMJ

O diagnóstico num indivíduo sintomático é feito com base na identificação das características clínicas da DMJ e em conjunto com uma história familiar confirmada geneticamente de DMJ e com um teste genético que identifica a mutação do gene ATXN3 no cromossoma 14^[27]. No caso de um indivíduo assintomático com uma história familiar confirmada geneticamente de DMJ o diagnóstico é estabelecido se o teste genético confirmar a mutação da DMJ^[27]. Contudo, não existem achados clínicos ou de neuro imagem que sejam específicos para a DMJ^[27].

Com base na pesquisa bibliográfica efetuada e à luz do caso clínico estudado sugere-se o seguinte algoritmo na investigação diagnóstica para a DMJ (Figura 3):

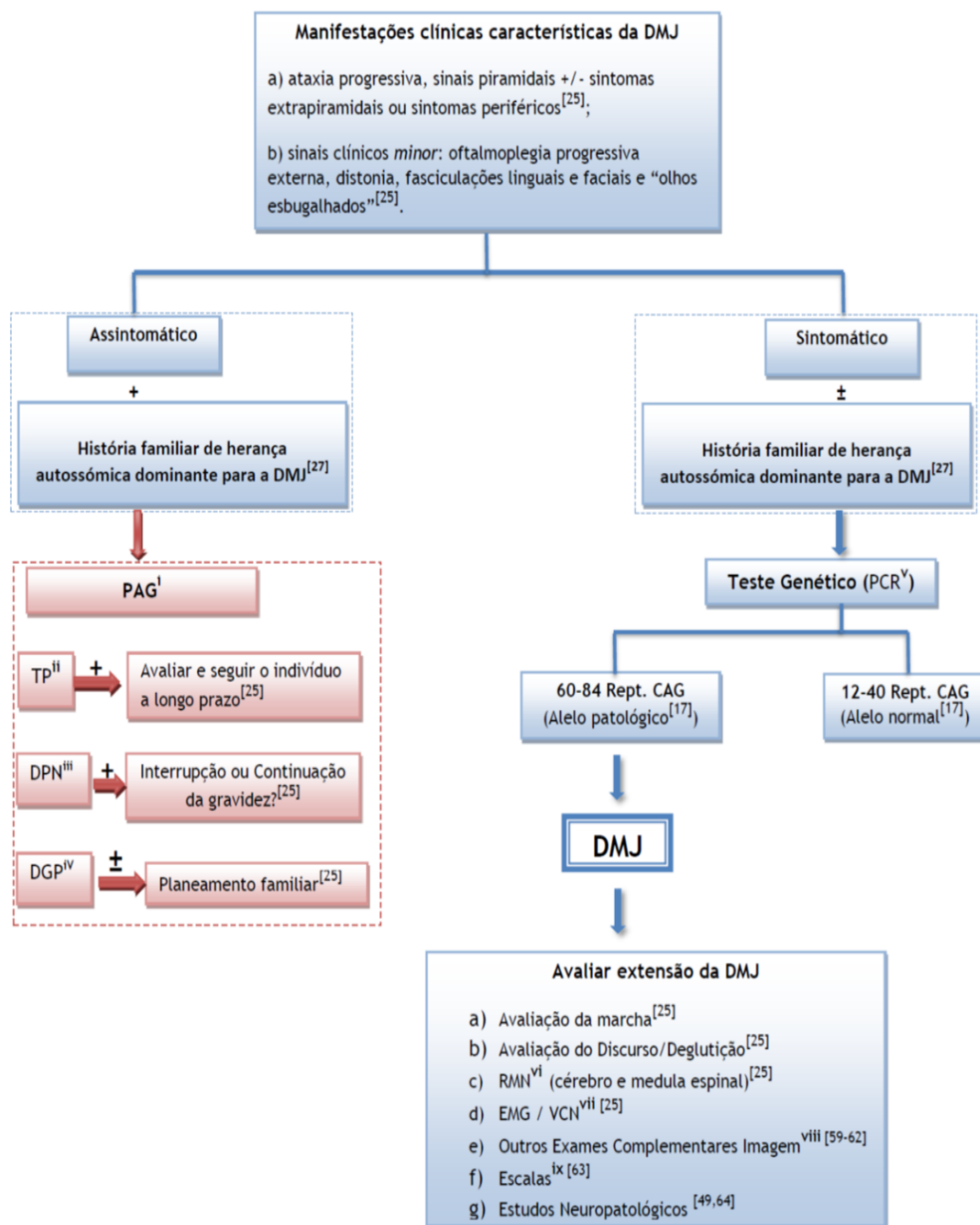


Figura 3: Algoritmo proposto para o *Diagnóstico da Doença de Machado-Joseph*.
Legenda: i) Programa de Aconselhamento Genético; ii) Teste pré-sintomático; iii) Diagnóstico pré-natal; iv) Diagnóstico genético de pré-implantação; v) Polymerase chain reaction; vi) Ressonância Magnética Nuclear; vii) Eletromiograma e estudo da Velocidade de condução nervosa; viii) Posítron Emission Tomography (PET) com captação de ¹⁸F-Dopa; PET usando N-metilpiperidina-4-yl; Single-photon emission computed tomography cerebral (SPECT) com ¹⁴¹mTc-TRODAT-1; ¹H-MRS (1H magnetic resonance spectroscopy); ix) International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS); Scale for Assessment and Rating of Ataxia (SARA); Neurological Examination Score for Spinocerebellar Ataxia (NESSCA).

Programa de Aconselhamento Genético: tem como objetivo dar apoio psicológico para a interpretação do resultado do teste genético e reduzir a incerteza dos possíveis portadores de DMJ^[52].

Teste pré-sintomático: é um teste genético que pode ser realizado por um membro de uma família com história confirmada de DMJ, com mais de 18 anos, em risco (50%), assintomático e que pretende receber informação genética^[52] (Anexo III, Tabela 5).

Diagnóstico pré-natal: consiste na realização da análise genética de *Deoxyribonucleic acid* (DNA) das células fetais obtidas por amniocentese entre as 15-18 semanas de gestação e das vilosidades coriônicas entre as 10-12 semanas de gestação^[25], com o objetivo de analisar a mutação no gene ATXN3. A presença da mutação do gene ATXN3 num membro afetado da família deve ser confirmada antes da realização do teste pré-natal^[25]. A realização deste teste é bastante polêmica^[25].

Diagnóstico genético de pré-implantação: é um teste genético que deve estar disponível para famílias cujo diagnóstico da DMJ esteja confirmado geneticamente e que pretendam fazer planejamento familiar^[25].

PCR: o exame de amplificação de PCR da região de repetição da expansão dos trinucleótidos, seguido de eletroforese, permite determinar o número de repetições CAG (até 100 repetições) do gene ATXN3^[25]. Para a amplificação do PCR usa-se habitualmente *Taq polimerase*, que tem alguma dificuldade em amplificar alelos expandidos com grandes repetições CAG, tendo surgido no ano de 2010 um estudo que usa a *LA Taq polimerase*, que funciona como um melhor amplificador alelos, para as sequências ricas em Guanina-Citosina (GC)^[58]. O teste genético molecular está altamente disponível e é altamente específico e sensível^[27] (deteta até 100% dos indivíduos afetados^[25]).

RMN: deve ser realizada se existirem problemas cognitivos, manifestações de ataxia, sinais motores ou sensitivos^[25]. Os achados mais frequentes encontrados com base na RMN são a atrofia ponte-cerebelosa, o alargamento do 4.º ventrículo, que reflete a atrofia dos núcleos cerebelosos profundos e do tronco cerebral, e um sinal hiper-intenso na ponderação T2 e Flair do globo pálido^[25].

Avaliação do Discurso/Deglutição: estes parâmetros devem ser avaliados se existirem sintomas como a disartria ou a disfagia^[25]. Avaliação da deglutição engloba a observação visual do ato, o teste do tônus lingual, o teste da sensibilidade facial e da cavidade oral. Durante esta avaliação deve ser feita a auscultação cervical e o registo de um possível episódio de tosse e/ou

asfixia^[7]. A disfagia avalia-se com a Escala de Gravidade para a Disfagia^[7]. As funções da fala e da deglutição devem ser avaliadas anual ou bianualmente^[25].

EMG: realiza-se para avaliar o grau de envolvimento do sistema nervoso periférico quando há manifestações periféricas da doença^[25]. Deste exame faz parte a determinação da VCN, cujos achados mais frequentes englobam o envolvimento dos nervos sensitivos e dos neurónios motores^[25].

Outros Exames Complementares de Imagem: o exame PET com captação de 18F-Dopa na DMJ é traduzido por uma diminuição da captação nas zonas patológicas habitualmente atingidas na DMJ^[59]. O exame PET com N-metilpiperidina-4-yl mede a atividade cerebral da *Acetylcholinesterase* (AChE), que se encontra diminuída no tálamo^[60] dos doentes com DMJ. O exame SPECT cerebral que usa (99m)Tc-TRODAT-1 é realizado para detetar precocemente a redução dos receptores *Dopamine transporter* (DAT) nos neurónios dopaminérgicos dos terminais nigroestriados, nos doentes e portadores assintomáticos com DMJ^[61]. O exame 1H-MRS quantifica os metabolitos *N-acetyl-aspartate* (NAA), *Choline* (Cho) e *Creatine* (Cr) para avaliar as alterações do metabolismo cerebelar nos pacientes com DMJ e para avaliar a gravidade da DMJ nas zonas cerebelosas *Regions of Interest* (ROI)^[62]. As alterações frequentemente encontradas são a diminuição da relação NAA/Cr no vérmis cerebeloso, no córtex cerebeloso, no núcleo dentado e nos pedúnculos médios cerebelosos e a diminuição NAA/Cho no núcleo dentado e no vérmis cerebeloso^[62].

Escalas para avaliação da ataxia: que podem ser aplicadas à DMJ são três^[63]. A ICARS e a SARA são as escalas validadas e mais usadas para medirem a gravidade e a distribuição da ataxia axial, dos membros, ocular e do discurso^[63]. A NESSCA é a mais recente e faz a avaliação quantitativa do exame neurológico estandardizado, focando-se nas características gerais das AEC e nas particulares da DMJ^[63].

Estudos neuropatológicos: revelam que o cerebelo se encontra atrofiado^[49] e a perda neural estende-se à ponte, substância nigra, tálamo, células do corno anterior, coluna de Clarke, núcleos vestibulares e núcleos dos nervos cranianos^[64]. De uma forma geral a degeneração não aparece só no cerebelo, tronco cerebral ou nos gânglios da base, mas sim de uma forma difundida, poupando o córtex cerebral^[64].

8. Tratamento da DMJ

Atualmente não existe nenhum tratamento que abrande o curso clínico da doença^[27] já que, para tal, é necessário que primeiro se descubra qual é o mecanismo fisiopatológico principal da DMJ^[51]. Porém, o tratamento sintomático da doença é possível para algumas das manifestações da mesma^[2]. 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^[25].

Tabela 6: Tabela de Tratamento Farmacológico e não Farmacológico proposta para a DMJ.

Tratamento Farmacológico			
Com eficácia comprovada		Sem eficácia comprovada	
Fármaco	Indicação farmacológica	Fármaco	Indicação farmacológica
Agonistas dopaminérgicos Amantadina Levodopa	Sintomas parkinsonianos ^[25,27] Distonia ^[17,19,27] Bradicinesia ^[17,19]	Lamotrigina	Melhoria da ataxia axial precoce, comprovada por melhoria da posição ortostática apoiada em um só membro e da marcha pé-ante-pé e diminuição da expressão da ataxina-3 mutada em cultura de células linfoblásticas de um doente com DMJ ^[65] . Estas ações não foram confirmadas na fase final do ensaio clínico ^[65] .
Baclofeno Miméticos da Atropina Agentes hipnóticos	Espasticidade ^[25,27] Problemas do sono ^[25,27] Sialorreia ^[25,27]	Trimetropim-Sulfametoxazol	Não se verificaram melhorias da espasticidade, da ataxia da marcha ou da sensibilidade ^[66] , para as quais o estudo destes fármacos foram propostos.
Toxina botulínica Anticolinérgicos Benzodiazepinas Baclofeno Carbamazepina	Distonia ^[25,27] Espasticidade ^[25,27]		
Modafinil Amantadina Metilfenidato	Fadiga diária ^[25,27]	Tandospirona (Agonista 5-HT_{1A})	Possivelmente melhora a depressão, a ataxia, a insónia, as dores musculares e a anorexia ^[67] . O estudo que foi realizado com este fármaco é de curta duração (4 semanas), com um número reduzido de pacientes (7 doentes) e sem grupo de controlo ^[67] .
Antidepressivos	Depressão ^[25,27]		
Mexiletina Carbamazepina Magnésio	Cãibras ^[19,27]		
Óculos prismáticos	Diplopia ^[27]		
Tratamento não Farmacológico			
Terapia(s)		Indicação Terapêutica	
Terapia Ocupacional		Depressão ^[2,17,25,27]	
Fisioterapia Programa de Exercício		Apesar do exercício não atrasar a progressão da doença, ajuda os(as) pacientes a lidarem com as suas dificuldades, a aumentar a auto-estima e a melhorar o humor ^[2,17,25,27]	
Terapia da Fala		Disartria ^[2,17,25,27]	
Auxiliadores da marcha Scoters motorizadas Modificar a habitação (barras de apoio, assentos sanitários próprios e rampas) Utensílios adaptados para alimentação		Aumentar a independência do doente ^[25]	
Controlo regular do peso		Evitar situações de obesidade que possam exacerbar as dificuldades de locomoção ^[25]	

Existem diferentes estudos na área da terapia genética que podem ser aplicados na DMJ, com o objetivo de criar tratamentos preventivos para esta doença. Um desses estudos baseia-se na silenciagem genética do gene ATXN3, com objetivo de diminuir o nível de expressão da ataxina-3 mutante no cérebro, através do método de RNA de interferência (iRNA)^[51]. Como não existe um modelo Humano que possa comprovar que a ataxina-3 é uma proteína não essencial é de toda a importância fazer a discriminação entre o tipo selvagem e o tipo mutante da proteína, para que se possam desenvolver estratégias terapêuticas com o objetivo de preservar a expressão e a função da forma selvagem da ataxina-3^[2]. A estratégia baseada no uso do *Single nucleotide polymorphism* (SNP) tenta discriminar as formas mutantes e selvagens da ataxina-3^[68-70]. O iRNA tem de melhorar alguns aspetos antes de ser usado em humanos, como selecionar quais as áreas cerebrais que devem ser alvo para o tratamento e determinar a segurança e a eficácia a longo prazo do método em causa^[69,71].

Outra estratégia de terapia genética baseia-se na ideia da diminuição da agregação da ataxina-3 mutante e da formação de IIN, através do aumento da atividade de *chaperones* molecular (proteínas de choque térmico - Heat Shock Protein (HSP) 70 e HSP40^[51,72]), o que poderá trazer benefícios no tratamento da DMJ, uma vez que estas moléculas reduzem a agregação da proteína e as IIN *in vivo* nos modelos animais^[72].

O uso de substâncias que degradam a ataxina-3 impede a sua acumulação a nível celular^[51]. A ataxina-3 mutada é mais suscetível à

autofagia do que a proteína normal^[51]. Este processo induzido farmacologicamente (Temsirolimus) diminui os níveis citoplasmáticos da ataxina-3 mutante e melhora o fenótipo da doença em modelos animais^[51]. Outro estudo demonstrou que a autofagia é uma via de degradação chave num possível processo de tratamento da DMJ. Neste estudo foi testada a superexpressão dos níveis de beclina-1, permitindo a estimulação da autofagia, remoção da ataxina-3 mutante e criação de efeitos neuroprotetores globais em culturas neuronais num modelo animal com DMJ^[73].

9. Caso Clínico

A.M.N., caucasiana, do sexo feminino, com 60 anos de idade é natural e residente em Portugal Continental. Está casada e de momento encontra-se reformada (ex-comerciante), a viver num Lar.

Doente com o diagnóstico de DMJ, desde os 46 anos de idade, feito pela Neurologista Prof.^a Dr.^a Paula Coutinho, médica no Hospital de São Sebastião, que segue a doente desde então. Como antecedentes pessoais apresenta: hipertensão arterial, síndrome depressiva, patologia degenerativa da coluna vertebral associada a escoliose dextro-côncava e a osteoartroses, nomeadamente ao nível das mãos, pés e joelhos. Como antecedentes

familiares é de salientar a existência de DMJ, comprovada geneticamente, e a ausência de outras patologias relevantes.

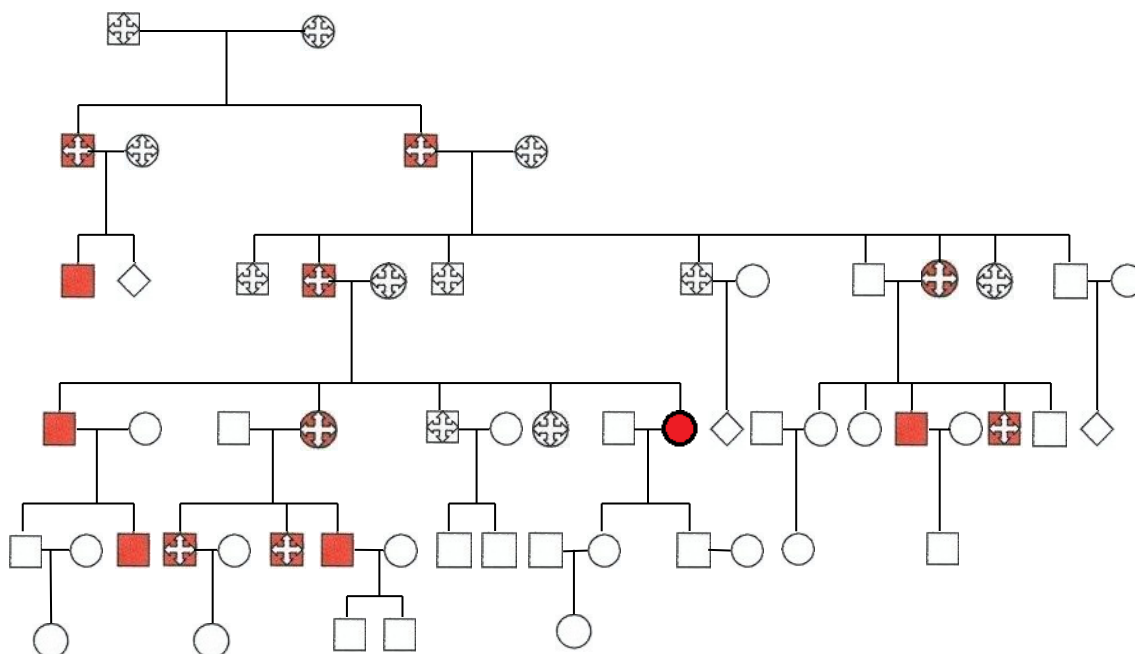


Figura 4: Imagem representativa da árvore Genealógica da Família de A.M.N.

Legenda:

- | | | |
|-------------------------|------------------------|------------------------|
| Homem morto com DMJ | Homem vivo com DMJ | Homem morto sem doença |
| Homem vivo sem doença | Mulher morta com DMJ | Mulher viva com DMJ |
| Mulher morta sem doença | Mulher viva sem doença | A.M.N. |
| Indeterminado | | |

História da Doença Atual

Aos 40 anos começa por notar “uma perda de equilíbrio” com uma marcha “tipo embriagada” (marcha atáxica), associada ao que os familiares

descreveram como um “olhar arregalado” (retração palpebral ligeira) e “tremores momentâneos à volta da boca” (fasciculações faciais ligeiras). Posteriormente refere queixas de insónias, câibras, humor depressivo e fadiga. Seis anos mais tarde, associado ao quadro anterior, começa a apresentar disartria e disfagia ligeiras. Nesta altura recorre pela primeira vez à consulta de neurologia da Prof.^a Paula Coutinho, cujo exame objetivo revelou “...reflexo masseterino vivo, com reflexos osteo-tendinosos bicipitais e aquilianos fracos, e provas cerebelosas ligeiramente alteradas, com prova calcanhar-joelho reveladora de incoordenação dos movimentos. Membros superiores e inferiores sem atrofas ou fasciculações e com força muscular conservada. Sensibilidade superficial e profunda integras.”

Aos 48 anos apresenta um agravamento avançado do quadro clínico de ataxia e de oftalmoplegia, que se encontra associado a um nistagmo horizontal e à limitação do olhar conjugado vertical superior. Aos 52 anos desenvolve dificuldade na escrita, sem tremor associado. Com 53 anos a doente revela retração palpebral discreta, dismetria dedo-nariz, utilização de apoios na marcha, reflexos osteo-tendinosos vivos e Babinski bilateral (dados extraídos do processo clínico da doente).

No ano de 2008, pelas quedas sucessivas, pela dificuldade de locomoção (uso de andarilho desde o mesmo ano) e pelo facto de viver sozinha a doente passa a residir na casa dos filhos onde fica até ao dia 20 de Abril de 2011, altura em que foi institucionalizada num Lar na área da sua residência, na sequência de uma queda que a impossibilitou de se movimentar

sozinha, ou com auxílio, passando definitivamente a utilizar a cadeira de rodas.

No decorrer das consultas de neurologia que a doente realizou a mesma foi submetida a exames complementares de diagnóstico, que revelaram perfil básico, renal, tireóide, ácido fólico, vitamina B12 normais. As serologias (*venereal disease research laboratory, cytomegalovirus, Toxoplasma, Rubéola e Borrelia*) foram todas negativas. O Eletrocardiograma (ECG) não revelou alterações patológicas. O relatório da VCN descreve “... amplitudes das respostas do Nervo Sural estão no limite inferior da normalidade, podendo traduzir incipiente ou inicial lesão do tipo polineuropático”. O relatório da Tomografia Crânio-Encefálica Computorizada relata “...alargamento dos espaços de liquor da fossa posterior em relação com atrofia ponto-mesencefálica e cerebelosa, própria da doença de base conhecida (Machado-Joseph).”

No ano de 1997, a Prof.^a Paula Coutinho, no contexto do quadro clínico da doente e associando uma história de DMJ comprovada geneticamente, por repetição de bases no cromossoma 14, a familiares diretos da mesma, estabeleceu definitivamente o diagnóstico de *Doença de Machado-Joseph* à doente.

Atualmente a doente tem como terapêutica instituída: Gabapentina, Clordiazepóxido, Escitalopram, Valsartan, Hidroclorotiazida, Mirtazapina, Carvedilol, Rabeprazol e Naproxeno_(SOS). Realizou fisioterapia de 2006 a 2009

num centro de reabilitação de medicina física, que abandonou, assim como deixou de fazer terapia ocupacional e da fala.

Exame Objetivo

No contato com a doente, observou-se que a mesma estava consciente, colaborante, orientada no tempo e no espaço, com excelente conservação da memória imediata, atenção e cálculo. O discurso não é fluente e a fala é escandida e disártrica. Ao exame neurológico, para além dos sinais de progressão do quadro clínico descritos anteriormente, observou-se: sinal de Romberg cerebeloso positivo com olhos abertos e fechados, disdiadococinesia e tremor intencional na prova dedo-dedo e dedo-nariz em ambos os membros com intensidade semelhante, hipertonia plástica nos membros superiores e inferiores com resistência uniforme à mobilização passiva mais evidente quando a velocidade de pesquisa é lenta (sinal de roda dentada), lentificação de todos os movimentos voluntários (bradicinesia), disfagia só para líquidos, sem regurgitação nasal (reflexo vômito conservado), língua com fasciculações e com mobilidade bilateral limitada, ausência de convergência binocular associada a diplopia e retração palpebral acentuada.

Tendo em conta os diferentes fenótipos para a DMJ a doente pode ser classificada com tipo clínico 2 pelas características atáxicas clássicas do seu quadro inicial e pela presença de oftalmoplegia ligeira. Considerando que o exame objetivo realizado durante o contato com a doente revelou a presença

de sinais extrapiramidais como a rigidez dos membros superiores e inferiores (hipertonia plástica) e a bradicinesia levanta-se a hipótese de o tipo clínico ter sofrido uma transformação para tipo clínico 1 da DMJ.

Foram aplicados alguns testes à doente na tentativa de caracterizar o seu estado físico e mental atual, tendo-se recorrido ao Índice de Barthel, ao Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e à Escala de avaliação de ataxias SARA.

O Índice de Barthel (Anexo IV) permite avaliar o potencial funcional do paciente, medindo o grau de assistência exigido para a realização de dez atividades, ou seja, o nível de independência nas atividades de auto cuidado, como alimentação (aliment.), banho, higiene pessoal, vestir, controlo vesical, controlo anal, utilização da sanita, transferência da cadeira para cama (transf.), mobilidade (mobilid.) e subir e descer escadas. Este índice foi aplicado à doente antes e após a queda de Abril de 2011, com o objetivo de avaliar a evolução funcional da doente.

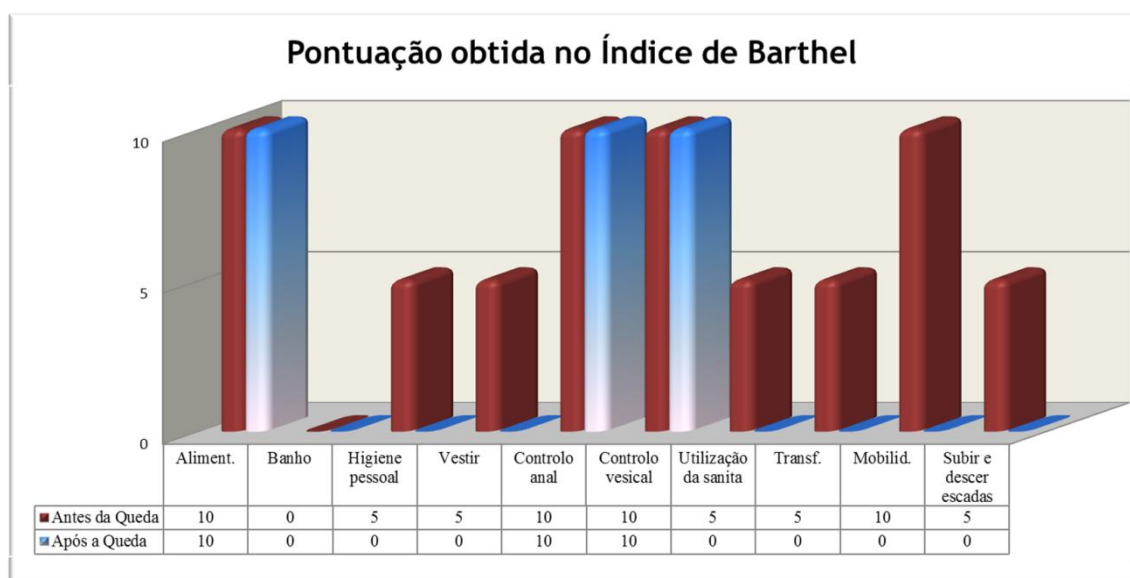


Figura 5: Gráfico representativo das pontuações obtidas no Índice de Barthel por A.M.N. antes e após a queda de 2011.

A doente teve uma perda de independência nas atividades de autocuidado, nos itens da higiene pessoal, do vestir, do uso da sanita, da transferência, da mobilidade e da capacidade de subir e descer escadas, como está representado no gráfico da Figura 5. A doente antes da queda tinha uma pontuação total (%) de autonomia no Índice de Barthel de 65% (perda de autonomia moderada), passando, após a queda, a ter uma autonomia de 30% (perda de autonomia severa).

O MEEM ou Teste de Folstein permite estimar a gravidade da disfunção cognitiva (demência) num momento específico e seguir o curso de alterações cognitivas num indivíduo ao longo do tempo^[75] (Anexo V). Este exame envolve duas categorias de respostas verbais e não verbais^[75]. Os sub-testes verbais medem essencialmente a orientação espaço-temporal, a memória imediata, a evocação, a memória de procedimento, a atenção e a linguagem^[75]. Os sub-testes não verbais medem a coordenação perceptivo-motora e a compreensão de instruções^[75]. O MEEM tem a pontuação máxima de 30 pontos^[76]. Qualquer pontuação maior ou igual a 25 pontos (de 30) implica uma função cognitiva conservada^[76]. Um valor na pontuação total inferior a 25 pontos pode indicar grave (≤ 9 pontos), moderado (10-20 pontos) ou leve (21-24 pontos) défice cognitivo^[76]. Neste teste a paciente obteve uma pontuação total de 25, interpretando-se este resultado como função cognitiva conservada. A paciente não obteve a pontuação máxima nas áreas da Evocação (zero pontos num total de três pontos) e da Linguagem (zero pontos no total de um ponto na escrita da frase e zero pontos no total de um ponto na cópia do desenho). O

total de dois pontos na área da Linguagem que não foram obtidos pela paciente não podem ser considerados como reveladores da perda cognitiva destas funções, uma vez que a doente apresenta graves alterações de coordenação motora que dificultam o cumprimento destas tarefas.

A escala de avaliação de ataxias SARA (Anexo VI) foi validada em pacientes com ataxia espinocerebelosa dominante^[77]. É uma escala simples de aplicar, realizada em menos de 15 minutos, contribuindo assim para minimizar a fadiga do paciente^[77]. A escala é semiquantitativa, contudo depende da subjetividade do avaliador^[78], e por outro lado não avalia a função oculomotora, que está bastante alterada na DMJ^[77]. A SARA avalia oito itens: 1: Gait (pontuação 0-8), 2: Stance (pontuação 0-6), 3: Sitting (pontuação de 0-4), 4: Speech Disturbance (pontuação 0-6), 5: Finger Chase (pontuação 0-4), 6: Nose-finger test (pontuação 0-4), 7: Fast alternating hand movements (pontuação 0-4), 8: Heel-shin slide (pontuação 0-4)^[77]. A pontuação total de 0 significa que não há ataxia e de 40 significa ataxia severa^[78]. As ataxias podem ser classificadas em quatro estadios: Estadio 0: não há alteração da marcha; Estadio 1: início da doença definido com o início da dificuldade da marcha; Estadio 2: perda da marcha independente; Estadio 3: uso permanente de cadeira de rodas^[79].

Esta escala foi aplicada à paciente tendo obtido a classificação de Estadio 3, uma vez que a paciente se locomove exclusivamente por meio de uma cadeira de rodas. A pontuação total é de 30 pontos (Figura 6).

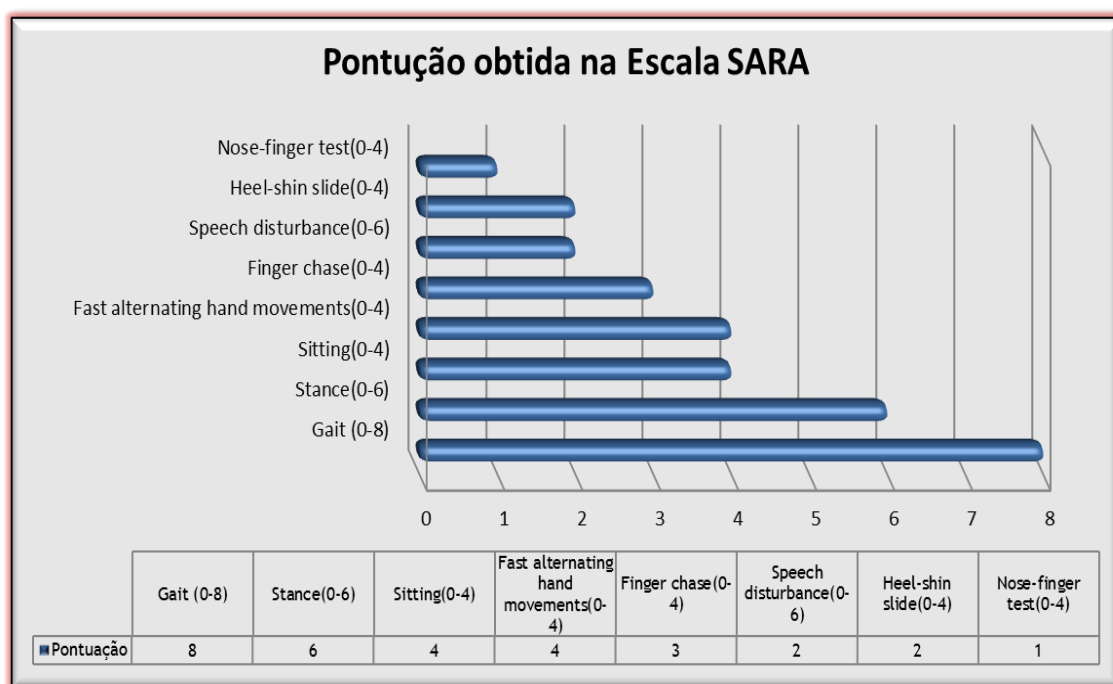


Figura 6: Gráfico representativo das pontuações totais obtidas na escala SARA pela doente.

Sugere-se, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida da doente, que seja realizada a avaliação anual da fala, da marcha, da deglutição e que a doente realize periodicamente sessões de fisioterapia para os membros superiores e inferiores, sessões de terapia da fala e desenvolvimento de técnicas que facilitem a deglutição, em centro diferenciado. A terapia ocupacional e psicológica teria toda a importância para atenuar as consequências sociais e psicológicas da doença sobre a portadora da mesma.

Os filhos deveriam ser informados sobre o Aconselhamento Genético atual para que possam perceber os verdadeiros argumentos a favor e contra a realização do teste pré-sintomático.

CONCLUSÃO E PERSPETIVAS FUTURAS

A descoberta do gene responsável pela DMJ permitiu o esclarecimento sobre algumas características da doença - como a relação direta entre o número de repetições CAG e a gravidade das manifestações clínicas e a relação inversa entre o número de repetições CAG e a idade de início da doença - e a criação de um teste de diagnóstico barato, sensível e específico.

Apesar das investigações dos últimos anos para a 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, não existindo por isso também uma terapia eficaz que cure a doença.

Com base na pesquisa bibliográfica efetuada e à luz do caso clínico estudado sugere-se o algoritmo para o diagnóstico da DMJ apresentado anteriormente.

O tratamento permanece sintomático, com antiparkinsonianos, antiespasmódicos e fisioterapia. Deste modo, o teste pré-sintomático e o aconselhamento genético são os únicos meios para 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 afetadas.

Tendo em conta a evolução clínica e as necessidades crescentes expressas, dos doentes com DMJ, estes requerem a prestação de cuidados continuados durante um período de tempo indeterminado, com reorganização

e novas adaptações da dinâmica familiar. A doença acarreta ainda custos diretos e indiretos, que no seu conjunto representam um importante fardo económico e têm também implicações a nível familiar e social.

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.

A curto prazo, é importante empreender estudos no sentido de conseguir um alívio sintomático adequado destes doentes, de modo a melhorar a sua qualidade de vida. Importa, também, explorar e estudar o contexto social, económico e familiar dos doentes com DMJ, de modo a estabelecer a sua possível influência na progressão da doença.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Bettencourt C, Santos C, Kay T, Vasconcelos J, Lima M. Analysis of segregation patterns in Machado-Joseph disease pedigrees. *J Hum Genet* 2008;53(10):920-3.
- [2] Bettencourt C, Lima M. Machado-Joseph disease: from first descriptions to new perspectives. *Orphanet J Rare Dis* 2011 Jun 2;6:35.
- [3] Klausen PR. Trends in birth defects research. New York: Nova Science Publishers; 2006. p. 83-94.
- [4] Hauser SL, Josephson SA, English JD, Engstrom JW, editors. Harrison's neurology in clinical medicine. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 319-20.
- [5] Coutinho P. Doença de Machado-Joseph: estudo clínico, patológico e epidemiológico de uma doença neurológica de origem portuguesa. Porto: Bial; 1994. p. 25-40.
- [6] Nakano KK, Dawson DM, Spence A. Machado disease. A hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. *Neurology* 1972 Jan;22(1):49-55.
- [7] Corrêa S, Felix V, Gurgel J, Sallum R, Cecconello I. Clinical evaluation of oropharyngeal disphagia in Machado-Joseph disease. *Arq Gastroenterol* 2010; 47(4):334-8.
- [8] Woods BT, Schaumburg HH. Nigro-spino-dentatal degeneration with nuclear ophthalmoplegia. A unique and partially treatable clinico-pathological entity. *J Neurol Sci* 1972 Oct;17(2):149-66.

- [⁹]Rosenberg RN, Nyhan WL, Bay C. Autosomal dominant striatonigral degeneration: a clinical, pathological, and biochemical study of a new genetic disorder. *Trans Am Neurol Assoc* 1976;101:78-80.
- [¹⁰]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 Aug;26(8):703-14.
- [¹¹]Romanul FC, Fowler HL, Radvany J, Feldman RG, Feingold M. Azorean disease of the nervous system. *N Engl J Med* 1977 Jun 30;296(26):1505-8.
- [¹²]Fowler HL. Machado-Joseph-Azorean disease. A ten-year study. *Arch Neurol* 1984 Sep;41(9):921-5.
- [¹³]Coutinho P, Sequeiros J. Aspects cliniques, génétiques et pathologiques de la maladie de Machado-Joseph. *J Genet Hum* 1981 Sep;29(3):203-9.
- [¹⁴]Rosenberg RN. Dominant ataxias. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1983;60:195-213.
- [¹⁵]Stevanin G, Le Guern E, Ravisé N, Chneiweiss H, Dürr A, Cancel G, et al. A third locus for autosomal dominant cerebellar ataxia type I maps to chromosome 14q24.3-qter: evidence for the existence of a fourth locus. *Am J Hum Genet* 1994 Jan;54(1):11-20.
- [¹⁶]Stevanin G, Sousa PS, Cancel G, Dürr A, Dubourg O, Nicholson GA, 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 Nov;1(1-2):79-82.

- [17] Paulson HL. Dominantly inherited ataxias: lessons learned from Machado-Joseph disease/spinocerebellar ataxia type 3. *Semin Neurol* 2007 Apr;27(2):133-42.
- [18] Schols L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2004;3(5):291-304.
- [19] Riess O, Rüb U, Pastore A, Bauer P, Schöls L. SCA3: neurological features, pathogenesis and animal models. *Cerebellum* 2008;7(2):125-37.
- [20] 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;55:1341-44.
- [21] Coutinho P. Doença de Machado-Joseph: estudo clínico, patológico e epidemiológico de uma doença neurológica de origem portuguesa. Porto: Bial; 1994. p. 135-178.
- [22] Gaspar C, Lopes-Cendes I, Hayes S, Goto J, Arvidsson K, Dias A, et al. Ancestral origins of the Machado-Joseph disease mutation: a worldwide haplotype study. *Am J Hum Genet* 2001; 68:523-28.
- [23] Coutinho P. Doença de Machado-Joseph: estudo clínico, patológico e epidemiológico de uma doença neurológica de origem portuguesa. Porto: Bial; 1994. p. 41-106.
- [24] Lima M, Smith MT, Silva C, Abade A, Mayer FM, Coutinho P. Natural selection at the MJD locus: phenotypic diversity, survival and fertility among

Machado-Joseph disease patients from the Azores. *J Biosoc Sci* 2001 Jul;33(3):361-73.

[25] Paulson H. Spinocerebellar ataxia type 3. *GeneReviews* [serial online] 2011 Mar 17 [cited 2011 July 27]; Available from: URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=sca3>

[26] Rosenberg RN. Machado-Joseph disease: an autosomal dominant motor system degeneration. *Mov Disord* 1992;7(3):193-203.

[27] D'Abreu A, França MC Jr, Paulson HL, Lopes-Cendes I. Caring for Machado-Joseph disease: current understanding and how to help patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2010 Jan;16(1):2-7.

[28] Buhmann C, Bussopulos A, Oechsner M. Dopaminergic response in parkinsonian phenotype of Machado-Joseph disease. *Mov Disord* 2003 Feb;18(2):219-21.

[29] Suite ND, Sequeiros J, McKhann GM. Machado-Joseph disease in a Sicilian-American family. *J Neurogenet* 1986 May;3(3):177-82.

[30] Morrison MR, Rosenberg RN. Specific messenger RNA changes in Joseph disease cerebella. *Ann Neurol* 1983 Jul;14(1):73-9.

[31] 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 Oct;38(4):684-7.

[32] Gwinn-Hardy K, Singleton A, O'Suilleabhain P, Boss M, Nicholl D, Adam A, et al. Spinocerebellar ataxia type 3 phenotypically resembling parkinson disease in a black family. *Arch Neurol* 2001;58:296-9.

- [33] Sakai T, Kawakami H. Machado-Joseph disease: A proposal of spastic paraplegic subtype. *Neurology* 1996 Mar;46(3):846-7.
- [34] Coutinho P. Doença de Machado-Joseph: estudo clínico, patológico e epidemiológico de uma doença neurológica de origem portuguesa. Porto: Bial; 1994. p. 179-206.
- [35] Soares JLD. *Semiologia médica princípios: métodos e interpretação*. Lisboa: Lidel; 2007. p. 368.
- [36] Jardim LB, Pereira ML, Silveira I, Ferro A, Sequeiros J, Giugliani R. Neurologic findings in Machado-Joseph disease: relation with disease duration, subtypes, and (CAG)n. *Arch Neurol* 2001 Jun;58(6):899-904.
- [37] 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 Oct;74(10):1403-6.
- [38] Schmitz-Hübsch T, Coudert M, Bauer P, Giunti P, Globas C, Baliko L, et al. Spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: disease severity and nonataxia symptoms. *Neurology* 2008 Sep 23;71(13):982-9.
- [39] Münchau A, Dressler D, Bhatia KP, Vogel P, Zühlke C. Machado-Joseph disease presenting as severe generalised dystonia in a German patient. *J Neurol* 1999 Sep;246(9):840-2.
- [40] Yeh TH, Lu CS, Chou YH, Chong CC, Wu T, Han NH, et al. Autonomic dysfunction in Machado-Joseph disease. *Arch Neurol* 2005 Apr;62(4):630-6.

[41]Schöls 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 Dec;51(6):1603-7.

[42]D'Abreu A, França M Jr, Conz L, Friedman JH, Nucci AM, Cendes F, et al. Sleep symptoms and their clinical correlates in Machado-Joseph disease. *Acta Neurol Scand* 2009 Apr;119(4):277-80.

[43]Zawacki TM, Grace J, Friedman JH, Sudarsky L. Executive and emotional dysfunction in Machado-Joseph disease. *Mov Disord* 2002 Sep;17(5):1004-10.

[44]Cecchin CR, Pires AP, Rieder CR, Monte TL, Silveira I, Carvalho T, et al. Depressive symptoms in Machado-Joseph disease (SCA3) patients and their relatives. *Community Genet* 2007;10(1):19-26.

[45]França MC Jr, D'Abreu A, Friedman JH, Nucci A, Lopes-Cendes I. Chronic pain in Machado-Joseph disease: a frequent and disabling symptom. *Arch Neurol* 2007 Dec;64(12):1767-70.

[46]França MC Jr, D'Abreu A, Nucci A, Lopes-Cendes I. Muscle excitability abnormalities in Machado-Joseph disease. *Arch Neurol* 2008 Apr;65(4):525-9.

[47]Friedman JH, Amick MM. Fatigue and daytime somnolence in Machado Joseph disease (spinocerebellar ataxia type 3). *Mov Disord* 2008 Jul 15;23(9):1323-4.

[48]Sudarsky L, Corwin L, Dawson DM. Machado-Joseph disease in New England: clinical description and distinction from the olivopontocerebellar atrophies. *Mov Disord* 1992;7(3):204-8.

[49]Sequeiros J, Coutinho P. Epidemiology and clinical aspects of Machado-Joseph disease. *Adv Neurol* 1993;61:139-53.

[50] Coutinho P. Doença de Machado-Joseph: estudo clínico, patológico e epidemiológico de uma doença neurológica de origem portuguesa. Porto: Bial; 1994. p. 107-134.

[51]Matos CA, de Macedo-Ribeiro S, Carvalho AL. Polyglutamine diseases: the special case of ataxin-3 and Machado-Joseph disease. *Prog Neurobiol* 2011 Sep 15;95(1):26-48.

[52]Sequeiros J. General protocol of the national program of predictive testing and genetic counselling in Machado Joseph disease. *UnIGENE-IBMC* 1996;33-48.

[53]Takiyama Y, Nishizawa M, Tanaka H, Kawashima S, Sakamoto H, Karube Y, et al. The gene for Machado- Joseph disease maps to human chromosome 14q. *Nat Genet* 1993;4(3):300-304.

[54]Twist EC, Casaubon LK, Ruttledge MH, Rao VS, Macleod PM, Radvany J, et al. Machado Joseph disease maps to the same region of chromosome 14 as the spinocerebellar ataxia type 3 locus. *J Med Genet* 1995 Jan;32(1):25-31.

[55]Kawaguchi Y, Okamoto T, Taniwaki M, Aizawa M, Inoue M, Katayama S, et al. CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nat Genet* 1994 Nov;8(3):221-8.

[56]Ichikawa Y, Goto J, Hattori M, Toyoda A, Ishii K, Jeong SY, et al. The genomic structure and expression of MJD, the Machado-Joseph disease gene. *J Hum Genet* 2001;46(7):413-22.

- [57] Martins S, Calafell F, Gaspar C, Wong VC, Silveira I, Nicholson GA, et al. Asian origin for the worldwidespread mutational event in Machado-Joseph disease. *Arch Neurol* 2007;64(10):1502-8.
- [58] Gan SR, Shi SS, Wu JJ, Wang N, Zhao GX, Weng ST, et al. High frequency of Machado-Joseph disease identified in southeastern Chinese kindreds with spinocerebellar ataxia. *BMC Med Genet* 2010 Mar 25;11:47.
- [59] Taniwaki T, Sakai T, Kobayashi T, Kuwabara Y, Otsuka M, Ichiya Y, et al. Positron emission tomography (PET) in Machado-Joseph disease. *J Neurol Sci* 1997 Jan;145(1):63-7.
- [60] Hirano S, Shinotoh H, Arai K, Aotsuka A, Yasuno F, Tanaka N, et al. PET study of brain acetylcholinesterase in cerebellar degenerative disorders. *Mov Disord* 2008 Jun 15;23(8):1154-60.
- [61] Yen TC, Tzen KY, Chen MC, Chou YH, Chen RS, Chen CJ, et al. Dopamine transporter concentration is reduced in asymptomatic Machado-Joseph disease gene carriers. *J Nucl Med* 2002 Feb;43(2):153-9.
- [62] Lei L, Liao Y, Liao W, Zhou J, Yuan Y, Wang J, et al. Magnetic resonance spectroscopy of the cerebellum in patients with spinocerebellar ataxia type 3/Machado-Joseph disease. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2011 Jun;36(6):511-9.
- [63] Kieling C, Rieder CR, Silva AC, Saute JA, Cecchin CR, Monte TL, et al. A neurological examination score for the assessment of spinocerebellar ataxia 3 (SCA3). *Eur J Neurol* 2008 Apr;15(4):371-6.

[64] Rüb U, Brunt ER, Deller T. New insights into the pathoanatomy of spinocerebellar ataxia type 3 (Machado-Joseph disease). *Curr Opin Neurol* 2008 Apr;21(2):111-6.

[65] 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 Jun; 111(6):385-90.

[66] Schulte T, Mattern R, Berger K, Szymanski S, Klotz P, Kraus PH, et al. Double-blind crossover trial of trimethoprim-sulfamethoxazole in spinocerebellar ataxia type 3/Machado-Joseph disease. *ArchNeurol* 2001 Sep;58(9):1451-7.

[67] Takei A, Fukazawa T, Hamada T, Sohma H, Yabe I, Sasaki H, et al. Effects of tandospirone on "5-HT_{1A} receptor-associated symptoms" in patients with Machado-Joseph disease: an open-label study. *ClinNeuropharmacol* 2004 Jan-Feb;27(1):9-13.

[68] Miller VM, Xia H, Marrs GL, Gouvion CM, Lee G, Davidson BL, et al. Allele-specific silencing of dominant disease genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(12):7195-200.

[69] Alves S, Nascimento-Ferreira I, Auregan G, Hassig R, Dufour N, Brouillet E, et al. Allelespecific RNA silencing of mutant ataxin-3 mediates neuroprotection in a rat model of Machado-Joseph disease. *PLoS One* 2008;3(10):3341.

[70] Alves S, Nascimento-Ferreira I, Dufour N, Hassig R, Auregan G, Nóbrega C, et al. Silencing ataxin-3 mitigates degeneration in a rat model of Machado-

Joseph disease: no role for wild-type ataxin-3? *Hum Mol Genet* 2010 Jun 15;19(12):2380-94.

[71]Hu J, Matsui M, Gagnon KT, Schwartz JC, Gabillet S, Arar K, et al. Allele-specific silencing of mutant huntingtin and ataxin-3 genes by targeting expanded CAG repeats in mRNAs. *Nat Biotechnol* 2009;27(5):478-84.

[72]Colomer GVF. Mouse models of Machado-Joseph disease and other polyglutamine spinocerebellar ataxias. *NeuroRx* 2005 Jul;2(3):480-3.

[73]Nascimento-Ferreira I, Santos-Ferreira T, Sousa FL, Auregan G, Onofre I, Alves S, et al. Overexpression of the autophagic beclin-1 protein clears mutant ataxin-3 and alleviates Machado-Joseph disease. *Brain* 2011 May;134(5):1400-15.

[74]Mahoney F, Barthel D. "Functional evaluation: the Barthel Index." *Maryland State Medical Journal* 1965;14:56-61.

[75]Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 1975;(12):189-198.

[76]Mungas D. In-office mental status testing: a practical guide. *Geriatrics* 1991 Jul;46(7):54-8, 63, 66.

[77]Schmitz-Hübsch T, du Montcel ST, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C, et al. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology* 2006 Jun 13;66(11):1717-20.

[78] du Montcel ST, Charles P, Ribai P, Goizet C, Le Bayon A, Labauge P, et al. Composite cerebellar functional severity score: validation of a quantitative score of cerebellar impairment. *Brain* 2008 May;131(5):1352-61.

[79] Zhou J, Lei L, Liao X, Wang J, Jiang H, Tang B, et al. Related factors of ICARS and SARA scores on spinocerebellar ataxia type 3/Machado-Joseph disease. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2011 Jun;36(6):498-503.

ANEXO I

Tabela 1: Descrição das características clínicas e epidemiológicas do Tipo Clínico 1 da Doença de Machado-Joseph.

Tipo 1	
Família	Joseph ^[23]
Idade de Início da doença	24,3 anos ^[23]
	Aparecimento entre os 10 e os 30 anos ^[19]
Manifestações Clínicas	Rigidez ^[4]
	Espasticidade, principalmente dos membros inferiores ^[4]
	Bradicinesia ^[17]
	Fraqueza ^[4]
	Distonia da face, pescoço, tronco e extremidades (distonia axial) ^[4]
	Clonus do joelho e tornozelo ^[4]
	Fasciculações faciais e linguais sem atrofia ^[4]
	Oftalmoplegia, proeminência ocular ^[4]
	Marcha lenta, rígida, ligeiramente balanceada e de base alargada ^[4]
	Alteração na fala, na deglutição e nos movimentos oculares: nistagmo e incapacidade de realizar movimento oculares verticais para cima ^[4]
	Síndrome pseudobulbar ^[23]
	Insónia ^[23]
	Emagrecimento ^[23]
Observações Clínicas	Rápida progressão dos sintomas ^[2]
	Predomínio de lesões do tronco cerebral ^[23]
	Apoio na marcha com 10 anos de evolução da doença ^[23]
	Na fase terminal estão presentes atrofas distais ^[23]
	A presença de distonia e da espasticidade tornam difícil a demonstração dos sinais cerebelosos ^[23]
	Associado a um número de repetições CAG muito maior que os outros tipos da doença, com clínica de aparecimento mais precoce da doença ^[24]
	Associada a filhos de pais homozigóticos ^[24]
	Apresenta quadro mais grave e mais precoces de incapacidade em relação aos outros tipos ^[23]
Epidemiologia	É a síndrome menos frequente comparativamente com os três principais tipos (13% de indivíduos afetados) ^[23]

Tabela 2: Descrição das características clínicas e epidemiológicas do Tipo Clínico 2 da Doença de Machado-Joseph.

Tipo 2	
Família	Thomas ^[23]
Idade de Início da doença	40,5 anos ^[23]
	Aparecimento entre os 20 e os 50 anos de idade ^[19]
Manifestações Clínicas	Desequilíbrio na realização de movimentos de rotação, no início da doença, seguido mais tarde por um desequilíbrio na marcha ^[17]
	Marcha atáxica, no apogeu da doença, associada a uma descoordenação subtil dos membros e disartria ^[17]
	Oftalmoplegia com alteração do olhar vertical ^[4]
	Hiperreflexia e espasticidade nos membros inferiores ^[4,26]
	Fasciculações faciais e linguais ^[4,26]
Observações Clínicas	Padrões lesionais que envolvem o cerebelo, os gânglios da base, o tronco cerebral, a medula espinhal e o sistema nervoso periférico ^[17]
	Variação do número de repetições CAG ^[25]
	“Estado da doença ainda não diferenciado” (segundo Coutinho), tal que a maioria dos doentes do Tipo 2, antes de morrer, sofre uma transformação no tipo 1 ou 3 da doença, o que demora em média cinco a 10 anos a ocorrer, com aparecimento de sinais extrapiramidais e periféricos respetivamente ^[23]
	Com 20 anos de evolução da doença 50% dos doentes necessitam de apoio na marcha ^[23]
	Apresenta um quadro mais benigno e tardio de incapacidade, em relação aos outros tipos ^[23]
Epidemiologia	É a síndrome mais frequente comparativamente com os três principais tipos (57% de indivíduos afetados) ^[23]

Tabela 3: Descrição das características clínicas e epidemiológicas do Tipo Clínico 3 da Doença de Machado-Joseph.

Tipo 3	
Família	Machado ^[2,23]
Idade de Início da doença	46,8 anos ^[23]
	Varia entre os 40 e os 75 anos ^[19]
Manifestações Clínicas	Perda sensorial distal que compromete a dor, toque, propriocepção ^[4]
	Atrofia distal (neuropatia periférica) ^[4]
	Perda da sensibilidade vibratória (primeira a alterar-se) e postural ^[23]
	Hipoestésias em picada e do tacto ^[23]
	Amiotrofia do membro inferior e arreflexia ^[17]
Observações Clínicas	Envolvimento do nervo periférico e do neurónio motor inferior ^[17] com predomínio de alterações da medula espinhal ^[23]
	Comparativamente com o tipo 1 e 2 da doença está associado a uma menor repetição de alelos CAG ^[25]
	Apresentam quadros intermédios de incapacidade em relação ao tipo 1 e 2 da doença ^[23]
Epidemiologia	30% dos indivíduos afetados ^[23]

Tabela 4: Descrição das características clínicas e epidemiológicas do Tipo Clínico 4 da Doença de Machado-Joseph.

Tipo 4	
Família	Família sicílio-americana (residente em Itália) ^[29]
Idade de Início da doença	Não tem uma idade de início característica para se manifestar ^[19,27] , ainda assim, considera-se que se manifesta tardiamente ^[30]
Manifestações Clínicas	Ataxia e sinais parkinsonianos ^[29]
	Neuropatia motora sensitiva distal ou amiotrofia ^[29]
Observações Clínicas	Rosenberg classificou esta síndrome como: “Tipo clínico com sintomas parkinsonianos associados a amiotrofia” ^[30]
	É um fenótipo raro ^[2] associado à expansão do CAG no gene DMJ1, localizado no cromossoma 14 ^[31]
	Não está associado a nenhum tamanho de repetição de alelos CAG específico ^[25,27]

ANEXO II

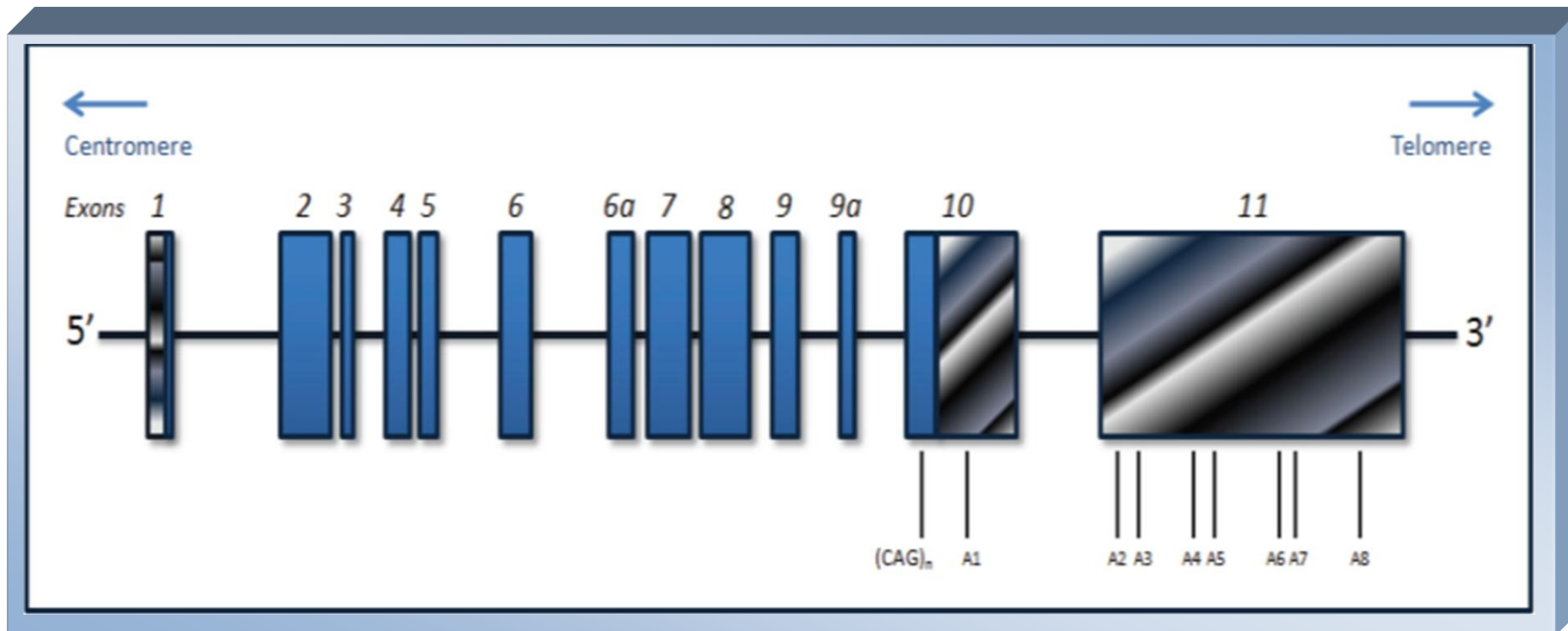


Figura 2: Representação esquemática da estrutura do gene ATXN3.

Os exões estão numerados e representados como caixas, do um ao 11. As caixas azuis representam as regiões codificantes, a caixa com riscas horizontais representa a região 5' não traduzida (RNT) e caixas com riscas diagonais correspondem à região 3'RNT. A localização da região polimórfica (CAG)_n está indicada. As sequências de poliadenilação estão marcadas desde A1 até A8^[2].

ANEXO III

Tabela 5: Descrição das vantagens, desvantagens e limitações da realização do Teste Pré-sintomático para a Doença de Machado-Joseph.

Teste Pré-sintomático	
Vantagens	Diminuir o nível de ansiedade nos indivíduos não portadores ^[2]
	Diminuir a estigmatização/exclusão em comunidades pequenas, como nas Flores, para indivíduos não portadores ^[3]
	Permitir aos portadores a tomada de decisões pessoais acerca do planeamento familiar, da programação financeira e do planeamento de cuidados para a doença a longo prazo ^[25]
Desvantagens	Não permite uma previsão da idade de início da doença, do tipo e da gravidade dos sintomas, e ainda da taxa de progressão da doença em indivíduos assintomáticos ^[25]
	Pode criar um conjunto de alterações familiares e sociais, como discriminação educacional e no emprego ^[25]
	Dificulta o acesso aos seguros de saúde ^[25]
Limitações	Alelos intermédios (41-59 repetições CAG): para os quais ainda não é possível estabelecer ao certo uma relação fenotípica ^[3] . Para minimizar esta questão pode fazer-se uma análise clínica e molecular (que inclui a determinação do comprimento da repetição CAG e o estabelecimento de haplotipos intragénicos) do conjunto de pedigrees da família afetada e da população saudável da mesma região ^[2,3]
	Homoalelismo (homozigotidade para dois alelos normais, com o mesmo comprimento CAG): esta situação ocorre em 10% de todos os resultados do TP, para resolver esta questão usam-se os estudos de polimorfismo intragénico, que permitem distinguir os dois cromossomas normais ou usa-se o método Southern Blot para excluir a possibilidade de existirem alelos expandidos no indivíduo homoalélico ^[3]
	Precisão exacta da repetição CAG - causada por mosaïcismo somático (o facto da correlação entre o tamanho da repetição nos linfócitos e as características clínicas não ser completa deve-se por um lado ao mosaïcismo somático ^[3]), que provoca as diferenças no comprimento das repetição CAG das subpopulações de linfócitos, entre linfócitos e nas células do SNC. Um erro de +/- 1 CAG no tamanho das populações é considerado aceitável ^[2,3]

ANEXO IV

THE BARTHEL INDEX

Patient Name: _____

Rater Name: _____

Date: _____

Activity Score

FEEDING

0 = unable

5 = needs help cutting, spreading butter, etc., or requires modified diet

10 = independent _____

BATHING

0 = dependent

5 = independent (or in shower) _____

GROOMING

0 = needs to help with personal care

5 = independent face/hair/teeth/shaving (implements provided) _____

DRESSING

0 = dependent

5 = needs help but can do about half unaided

10 = independent (including buttons, zips, laces, etc.) _____

BOWELS

0 = incontinent (or needs to be given enemas)

Página | 105

5 = occasional accident

10 = continent _____

BLADDER

0 = incontinent, or catheterized and unable to manage alone

5 = occasional accident

10 = continent _____

TOILET USE

0 = dependent

5 = needs some help, but can do something alone

10 = independent (on and off, dressing, wiping) _____

TRANSFERS (BED TO CHAIR AND BACK)

0 = unable, no sitting balance

5 = major help (one or two people, physical), can sit

10 = minor help (verbal or physical)

15 = independent _____

MOBILITY (ON LEVEL SURFACES)

0 = immobile or < 50 yards

5 = wheelchair independent, including corners, > 50 yards

10 = walks with help of one person (verbal or physical) > 50 yards

15 = independent (but may use any aid; for example, stick) > 50 yards _____

STAIRS

0 = unable

5 = needs help (verbal, physical, carrying aid)

Página | 106

10 = independent _____

TOTAL (0-100): _____

Source: Mahoney FI, Barthel D. "Functional evaluation: the Barthel Index." Maryland State Medical Journal 1965; 14:56-61.

ANEXO V

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

(Folstein, Folstein & McHugh, 1.975)

Paciente: _____

Data da Avaliação: ____/____/____ Avaliador: _____

ORIENTAÇÃO

- Dia da semana (1 ponto)()
- Dia do mês (1 ponto)()
- Mês (1 ponto)()
- Ano (1 ponto)()
- Hora aproximada (1 ponto)()
- Local específico (apartamento ou setor) (1 ponto)()
- Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto)()
- Bairro ou rua próxima (1 ponto)()
- Cidade (1 ponto)()
- Estado (1 ponto)()

MEMÓRIA IMEDIATA

- Fale 3 palavras não relacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente pelas 3 palavras. Dê 1 ponto para cada resposta correta()
Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente as aprendeu, pois mais adiante você irá perguntá-las novamente.

ATENÇÃO E CÁLCULO

- (100 - 7) sucessivos, 5 vezes sucessivamente (1 ponto para cada cálculo correto)()
(alternativamente, soletrar MUNDO de trás para frente)

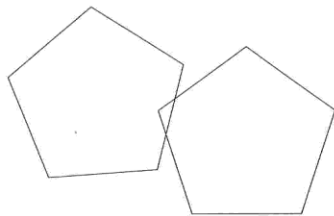
EVOCAÇÃO

- Pergunte pelas 3 palavras ditas anteriormente (1 ponto por palavra)()

LINGUAGEM

- Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos)()
- Repetir "nem aqui, nem ali, nem lá" (1 ponto)()
- Comando: "pegue este papel com a mão direita dobre ao meio e coloque no chão (3 pts)()
- Ler e obedecer: "feche os olhos" (1 ponto)()
- Escrever uma frase (1 ponto)()
- Copiar um desenho (1 ponto)()

SCORE: (____/30)



ANEXO VI

<p>1) Gait</p> <p>Proband is asked (1) to walk at a safe distance parallel to a wall including a half-turn (turn around to face the opposite direction of gait) and (2) to walk in tandem (heels to toes) without support.</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Normal, no difficulties in walking, turning and walking tandem (up to one misstep allowed) 1 Slight difficulties, only visible when walking 10 consecutive steps in tandem 2 Clearly abnormal, tandem walking >10 steps not possible 3 Considerable staggering, difficulties in half-turn, but without support 4 Marked staggering, intermittent support of the wall required 5 Severe staggering, permanent support of one stick or light support by one arm required 6 Walking > 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person) 7 Walking < 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person) 8 Unable to walk, even supported 	<p>2) Stance</p> <p>Proband is asked to stand (1) in natural position, (2) with feet together in parallel (big toes touching each other) and (3) in tandem (both feet on one line, no space between heel and toe). Proband does not wear shoes, eyes are open. For each condition, three trials are allowed. Best trial is rated.</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Normal, able to stand in tandem for > 10 s 1 Able to stand with feet together without sway, but not in tandem for > 10s 2 Able to stand with feet together for > 10 s, but only with sway 3 Able to stand for > 10 s without support in natural position, but not with feet together 4 Able to stand for >10 s in natural position only with intermittent support 5 Able to stand > 10 s in natural position only with constant support of one arm 6 Unable to stand for > 10 s even with constant support of one arm 		
<p>Score</p>		<p>Score</p>	
<p>3) Sitting</p> <p>Proband is asked to sit on an examination bed without support of feet, eyes open and arms outstretched to the front.</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Normal, no difficulties sitting > 10 sec 1 Slight difficulties, intermittent sway 2 Constant sway, but able to sit > 10 s without support 3 Able to sit for > 10 s only with intermittent support 4 Unable to sit for >10 s without continuous support 	<p>4) Speech disturbance</p> <p>Speech is assessed during normal conversation.</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Normal 1 Suggestion of speech disturbance 2 Impaired speech, but easy to understand 3 Occasional words difficult to understand 4 Many words difficult to understand 5 Only single words understandable 6 Speech unintelligible / anarthria 		
<p>Score</p>		<p>Score</p>	
<p>5) Finger chase</p> <p>Rated separately for each side</p> <p>Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Examiner sits in front of proband and performs 5 consecutive sudden and fast pointing movements in unpredictable directions in a frontal plane, at about 50 % of proband's reach. Movements have an amplitude of 30 cm and a frequency of 1 movement every 2 s. Proband is asked to follow the movements with his index finger, as fast and precisely as possible. Average performance of last 3 movements is rated.</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 No dysmetria 1 Dysmetria, under/ overshooting target <5 cm 2 Dysmetria, under/ overshooting target < 15 cm 3 Dysmetria, under/ overshooting target > 15 cm 4 Unable to perform 5 pointing movements 	<p>6) Nose-finger test</p> <p>Rated separately for each side</p> <p>Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Proband is asked to point repeatedly with his index finger from his nose to examiner's finger which is in front of the proband at about 90 % of proband's reach. Movements are performed at moderate speed. Average performance of movements is rated according to the amplitude of the kinetic tremor.</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 No tremor 1 Tremor with an amplitude < 2 cm 2 Tremor with an amplitude < 5 cm 3 Tremor with an amplitude > 5 cm 4 Unable to perform 5 pointing movements 		

Score	Right	Left	Score	Right	Left
mean of both sides (R+L)/2			mean of both sides (R+L)/2		
7) Fast alternating hand movements Rated separately for each side Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Proband is asked to perform 10 cycles of repetitive alternation of pro- and supinations of the hand on his/her thigh as fast and as precise as possible. Movement is demonstrated by examiner at a speed of approx. 10 cycles within 7 s. Exact times for movement execution have to be taken. <ul style="list-style-type: none"> 0 Normal, no irregularities (performs <10s) 1 Slightly irregular (performs <10s) 2 Clearly irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, but performs <10s 3 Very irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, performs >10s 4 Unable to complete 10 cycles 			8) Heel-shin slide Rated separately for each side Proband lies on examination bed, without sight of his legs. Proband is asked to lift one leg, point with the heel to the opposite knee, slide down along the shin to the ankle, and lay the leg back on the examination bed. The task is performed 3 times. Slide-down movements should be performed within 1 s. If proband slides down without contact to shin in all three trials, rate 4. <ul style="list-style-type: none"> 0 Normal 1 Slightly abnormal, contact to shin maintained 2 Clearly abnormal, goes off shin up to 3 times during 3 cycles 3 Severely abnormal, goes off shin 4 or more times during 3 cycles 4 Unable to perform the task 		
Score	Right	Left	Score	Right	Left
mean of both sides (R+L)/2			mean of both sides (R+L) / 2		

