

WALTER OLESCHKO ARRUDA

Ataxia Cerebelar Hereditária Autossômica  
Dominante

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre.

CURITIBA

1989

Orientador: Prof. Luis F. Bleggi Torres, PhD  
Professor Adjunto, Departamento  
de Patologia Médica, Universidade  
Federal do Paraná.

A

Moema

## AGRADECIMENTOS

A Profa. Maria Luiza Petzl-Erler, PhD, Departamento de Genética da Universidade Federal do Paraná (UFPR), pela sua valiosa colaboração e orientação.

Ao Prof. Luiz Fernando Bleggi Torres e ao Prof. Reginaldo Werneck Lopes, pelo constante apoio e orientação.

Ao Dr. Ricardo Ranieri Seixas, neurofisiologista, pela realização dos exames eletro-neurofisiológicos nos membros afetados da família estudada.

A Profa. Marina Ribeiro Leite, Fundação Roberto Marinho, São Paulo, pela cuidadosa revisão do texto.

Ao Prof. Jurg Ott e ao Dr. Thomas Lehner, Department of Psychiatry, Columbia University, New York, Estados Unidos da América, por realizarem os cálculos de análise de ligação com o programa LIPED e por terem gentilmente doado este programa ao Departamento de Genética da Universidade do Paraná.

A Profa. Anita Harding, Institute of Neurology, Queen Square, Londres, Inglaterra e Mrs. K. Oviatt, Mayo Clinic Medical Library, Rochester, Minnesota, Estados Unidos, pelas sugestões e fornecimento de importante material bibliográfico.

Ao Dr. Hêlio A. G. Teive e ao Dr. Marlus V.C. Ferreira, CETAC, Curitiba, Paraná, pelo auxílio na análise e interpretação das tomografias computadorizadas de crânio.

## SUMARIO

<u>INTRODUÇÃO</u> .....	01
O CEREBELO .....	01
ATAXIAS: CONCEITO E DIAGNOSTICO .....	09
CLASSIFICAÇÃO DAS ATAXIAS .....	14
ELEMENTOS DE GENETICA .....	35
<u>OBJETIVOS</u> .....	42
<u>CASUISTICA E METODOS</u> .....	43
EXAMES COMPLEMENTARES .....	46
ESTUDOS ELETRO-NEUROFISIOLOGICOS .....	47
TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE CRANIO .....	48
TIFAGEM SOROLOGICA PARA HLA .....	49
ANALISE DE LIGAÇÃO COM O SISTEMA HLA .....	51
<u>RESULTADOS</u> .....	52
DADOS CLINICOS .....	52
ANALISE GENETICA FORMAL .....	61
ANALISE DE LIGAÇÃO COM O SISTEMA HLA .....	64
EXAMES COMPLEMENTARES .....	66
ESTUDOS ELETRO-NEUROFISIOLOGICOS .....	66
TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE CRANIO .....	71
<u>DISCUSSÃO</u> .....	74
ASPECTOS CLINICOS E GENETICOS .....	74
LIGAÇÃO COM O SISTEMA HLA .....	87
ASPECTOS ELETRO-NEUROFISIOLOGICOS .....	95
ASPECTOS NEURORRADIOLOGICOS .....	101
ASPECTOS NEUROQUIMICOS E TERAPEUTICOS .....	110
<u>RESUMO E CONCLUSOES</u> .....	121
<u>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</u> .....	123

## LISTA DAS FIGURAS

1	Secção longitudinal mediana do cerebelo e do tronco cerebral .....	2
2	Secção horizontal do cerebelo humano .....	3
3	Conexões neuronais básicas do cerebelo .....	4
4	Esquema simplificado do cerebelo dos mamíferos .....	6
5-A	Teste index-nariz .....	11
5-B	Manobra do rebote .....	11
6	Nicolaus Friedreich (1825-1882) .....	15
7	Pierre Marie (1853-1940) .....	16
8	Ilustração demonstrando a sinapse, <u>crossing-over</u> e os gametas resultantes .....	36
9	Relação entre a distância no mapa genético e a percentagem de recombinação .....	38
10	Heredograma da família .....	44
11	Cortes tomográficos dos pacientes afetados .....	73
12	Mapa de ligação simplificado do cromossomo 6 .....	88
13	Visão esquemática lateral da fossa posterior ...	105
14	Índices do IV ventrículo e do verme superior ..	106

## LISTA DOS QUADROS

1	Classificação das doenças cerebelares Holmes, 1907 .....	19
2	Degenerações espino-cerebelares Greenfield, 1954 .....	22
3	Doença de Machado-Joseph - síndromes .....	27
4	Atrofias olivo-ponto-cerebelares Konigsmark e Weiner, 1970 .....	30
5	Classificação das ataxias Barbeau e cols., 1984 .....	32
6	Classificação das ataxias Harding, 1984 .....	33
7	Roteiro de exame neurológico no adulto .....	45
8	Classificação funcional de ataxia .....	45
9	Escores para as combinações anti-soro- linfócito .....	50
10	Genótipos HLA - resultados .....	64
11	Achados neuropatológicos nas ataxias hereditárias .....	75
12	Potencial evocado visual - resultados .....	97
13	Potencial evocado auditivo - resultados .....	98

## LISTA DE TABELAS

1	Locais de degeneração neuronal nas degenerações neuronais primárias .....	25
2	Dados gerais de história/exame neurológico .....	60
3	Distribuição de membros afetados e normais .....	63
4	Escores lod (z) - resultados .....	65
5	Hemograma e exames bioquímicos .....	67
6	Estudo de eletroneurocondução - resultados .....	68
7	Potencial evocado auditivo - resultados .....	69
8	Potencial evocado visual - resultado .....	70
9	Resultados de trabalhos de ligação entre o sistema HLA e o gene da ataxia cerebelar autossômica dominante .....	91

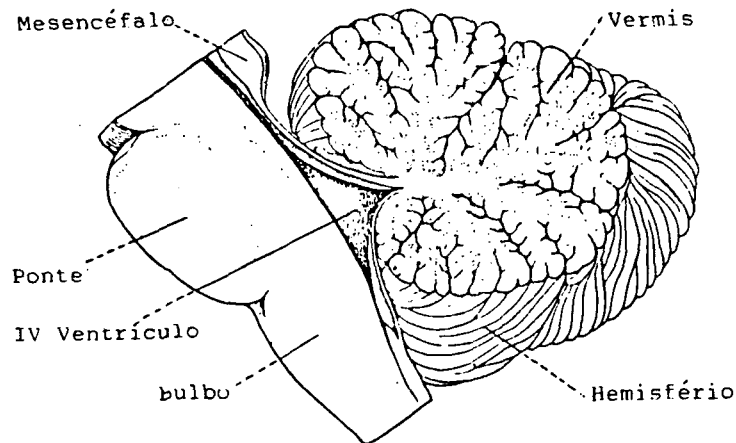


## INTRODUÇÃO

O CEREBELO - O cerebelo é uma estrutura supra-segmentar do sistema nervoso central situada na fossa posterior do crânio e recoberta pelo tentório cerebelar. A sua conexão com o cérebro se faz através de três pares de feixes de fibras nervosas que o interligam ao tronco cerebral. Estes feixes são denominados pedúnculos inferiores (*corpos restiformes*), pedúnculos médios (*brachia pontis* ou braços da ponte) e pedúnculos superiores (*brachia conjuntiva* ou braços conjuntivos), e conectam-se, respectivamente, com o bulbo, ponte e pedúnculo cerebral. Fibras nervosas aferentes chegam ao cerebelo através destas três estruturas, principalmente pelos pedúnculos cerebelares médio e inferior. Já a maior parte das fibras eferentes deixa o cerebelo pelo pedúnculo cerebelar superior, para alcançar outras estruturas diencefálicas (tálamo) e o tronco cerebral (núcleo rubro) (Haymaker, 1969; Crosby, 1962).

O cerebelo é composto pelos seus hemisférios e pelo verme, ambos formados por diversos lóbulos dispostos paralelamente e separados por sulcos e fissuras. Filogeneticamente as partes mais antigas do cerebelo (arquicerebelo) são formadas pelo flóculo e pelo nódulo (lobo floculo-nodular); o paleocerebelo é constituído por parte do verme do lobo anterior, da pirâmide e da ívula e pelo paraflóculo. O neocerebelo, que atingiu o seu

desenvolvimento máximo nos primatas e no Homem, é composto pelos hemisférios laterais e pela porção mediana do verme (Figura 1) (Brodal, 1984).

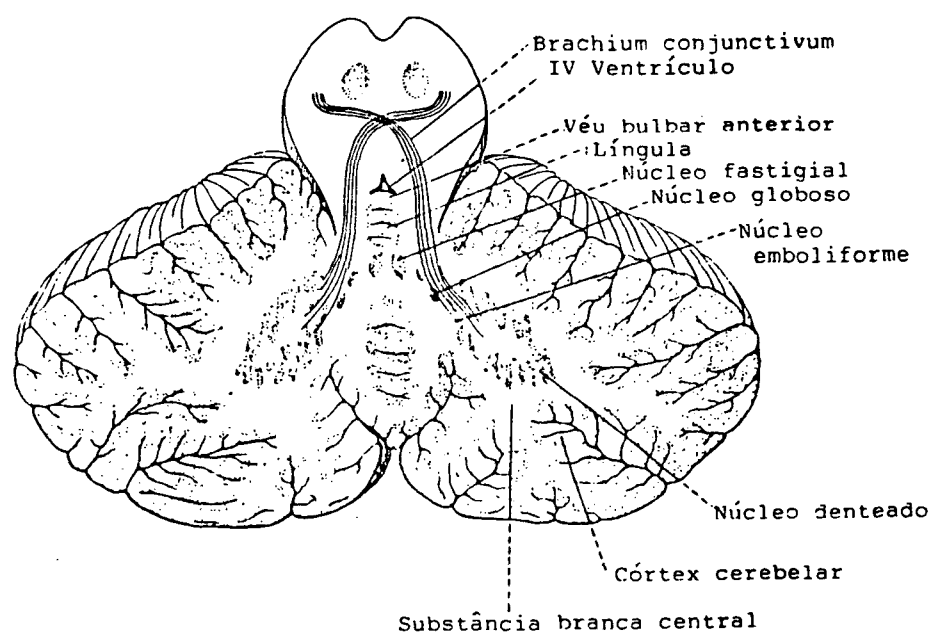


**FIGURA 1** - Secção longitudinal mediana do cerebelo e do tronco cerebral. Extraído de DeJong, 1979.

Do ponto de vista histológico, o cerebelo pode ser dividido em três partes: 1) córtex cerebelar, 2) substância branca cerebelar, constituída pelas fibras nervosas aferentes e eferentes, e 3) núcleos cerebelares (Figura 2).

Não obstante algumas variações regionais, o córtex cerebelar é estruturado de modo essencialmente idêntico em toda sua extensão. Três camadas distintas compõem o córtex cerebelar: a camada molecular, a camada das células de Purkinje e a camada granular (Brodal, 1984). Quatro tipos de neurônios, as células de Purkinje, as células de Golgi, as

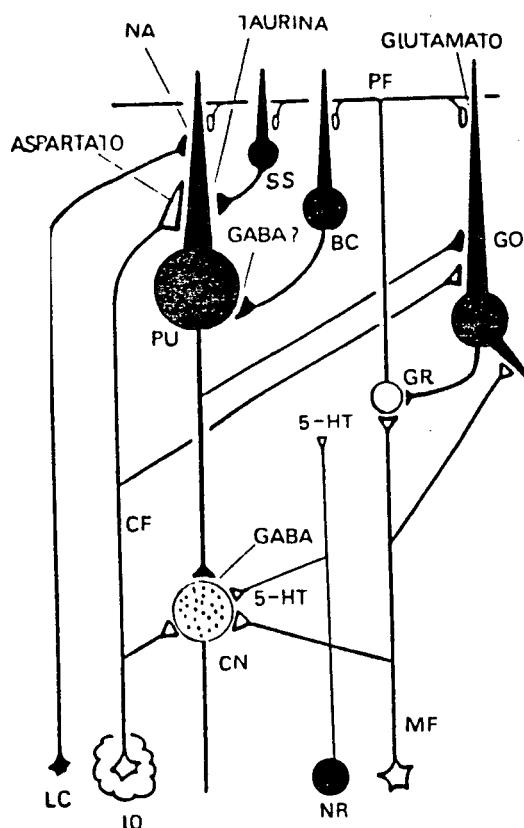
células em cesto e as células estelares superficiais, são inibitórias, enquanto um tipo de neurônio, a célula granular, é excitatório (Figura 3) (Ito, 1978; Kanazawa, 1986).



**FIGURA 2** - Secção horizontal do cerebelo humano, mostrando a disposição da substância cinzenta cortical e a localização dos núcleos cerebelares dentro da substância branca. Extraído de DeJong, 1979.

As células de Purkinje são os neurônios eferentes do córtex cerebelar, e seus neurônios projetam-se para os núcleos cerebelares e vestibulares (Crosby, 1962). Fibras colaterais são emitidas destes axônios, estabelecendo contacto com outras células de Purkinje ou com as células de Golgi (Brodal, 1984). Estas últimas localizam-se na camada granular, composta principalmente pelas células granulares. As células de Golgi assemelham-se às células de Purkinje, mas emitem ramificações dendríticas em todas as direções, e

não somente em direção à camada molecular, como a células de Purkinje.



**FIGURA 3** - Conexões neuronais básicas do cerebelo. Os neurônios inibitórios estão em preto, enquanto os neurônios excitatórios estão em branco. Os neurotransmissores estão também representados. PU - célula de Purkinje; BC - célula em cesto; SS - células estelada superficial; GO - célula de Golgi; GR - célula granular; CF - fibra trepadeira; MF - fibra musgosa; PF - fibra paralela; CN - núcleo celular subcortical; IO - oliva inferior; LC - locus coeruleus; NA - noradrenalina; NR - núcleo da rafe; 5-HT - 5-hidroxi-triptofano. Extraído e modificado de Ito, 1978.

Já as células granulares fazem sinapses com as terminações das fibras musgosas e emitem axônios para a camada molecular, onde se bifurcam em T e originam as fibras paralelas. Na camada molecular há o predomínio de fibras e a presença de um tipo especial de célula nervosa, a célula em cesto. Estas projetam os seus axônios a uma distância considerável, e emitem ramos colaterais descendentes em ângulo reto que envolvem o corpo celular da célula de Purkinje. A reunião e análise dos trabalhos de vários autores, no decorrer de anos, permite-nos delinear um mapa dos neurotransmissores presentes nas diferentes células e sinapses do cerebelo, conforme ilustra a figura 3.

As fibras aferentes, que chegam ao cortex cerebelar, são constituídas pelas fibras trepadeiras, que provêm em sua maioria da oliva caudal, e pelas fibras musgosas, que formam a maior parte das fibras aferentes cerebelares (Brodal, 1984). O aspartato é, provavelmente, o neurotransmissor das fibras trepadeiras, enquanto a acetilcolina é o neurotransmissor das fibras musgosas originárias da ponte e mesencéfalo (Kanazawa, 1986). O locus coeruleus também envia fibras noradrenérgicas aos núcleos cerebelares profundos, à camada das células granulares e à camada molecular, enquanto as fibras serotoninérgicas, com origem nos núcleos da rafe, também fazem sinapses com as mesmas estruturas anteriormente mencionadas (Ito, 1978; Kanazawa, 1986).

Com base nas principais conexões aferentes, o cerebelo pode ser dividido em vestibulo, espiro e ponto-cerebelo. Estas partes correspondem, com base em estudos de anatomia comparativa, aos arqui, paleo e neocerebelo, respectivamente (Figura 4) (Nyberg-Hansen e Horn, 1972; Brodal, 1984).

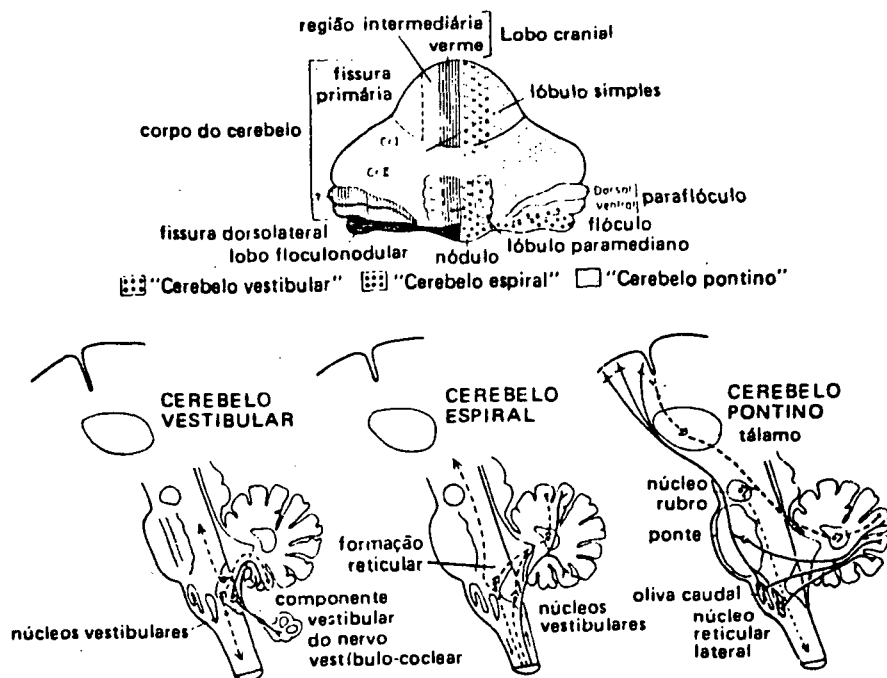


FIGURA 4 - Acima, um esquema simplificado do cerebelo dos mamíferos. Na metade esquerda pode-se observar as três principais subdivisões que podem ser identificadas a partir de estudos de anatomia comparativa. Em preto, o ARQUICEREBELO (lobo flocculonodular); sombreado, o PALEOCEREBELO (o vermes do lobo cranial, a pirâmide, a úvula e o paraflocculo); em branco, o NEOCEREBELO. Na metade direita, as áreas principais de terminação das fibras vestibulo-cerebelares (pontos cheios), das vias espiro-cerebelares (círculos claros), e das vias aferentes pontinas (pontos pequenos).

Os três diagramas inferiores, bastante simplificados, ilustram que cada uma das principais subdivisões funcionais, através de suas projeções eferentes, influencia primeiramente a região do sistema nervoso da qual recebe as suas principais fibras aferentes. Onde se lê ESPIRAL, leia-se ESPINHAL. Extraído de Brodal, 1984.

Os núcleos cerebelares são grupos celulares situados profundamente na substância branca do cerebelo. O núcleo fastigial é o mais medial e filogeneticamente o mais antigo e está envolvido na regulação das reações tônicas posturais para a manutenção do equilíbrio. Mais lateralmente encontram-se os núcleos globoso e emboliforme, que fazem parte do sistema regulador das atividades motoras automáticas e das reações tônicas posturais. O núcleo denteado, o maior núcleo cerebelar, situa-se ainda mais lateralmente e faz parte do sistema regulador das atividades motoras voluntárias. Quase todas as fibras eferentes cerebelares são axônios das células nervosas destes núcleos cerebelares (Lange, 1977, Brodal, 1984).

Do ponto de vista filogenético, o cerebelo é, primariamente, um núcleo vestibular altamente especializado. Ele recebe impulsos aferentes oriundos dos núcleos vestibulares e do labirinto, da medula espinhal, e do tronco cerebral (incluindo a formação reticular e os núcleos olivares); por sua vez emite fibras eferentes para os núcleos vestibulares, os tratos vestibulares e a formação reticular. O cerebelo e os centros vestibulares funcionam em conjunto para a manutenção do equilíbrio, orientação do organismo no espaço e a regulação do tônus muscular e da postura. Nos mamíferos e, especialmente, no Homem, o cerebelo parece exercer várias outras funções importantes além das relacionadas ao equilíbrio e tônus. Ao receber

impulsos proprioceptivos de todas as partes do corpo e impulsos sensitivos e motores oriundos do cèrebro, o cerebello bloqueia ou potencializa, e coordena estes impulsos, para depois repassa-los às várias partes do sistema nervoso central (DeJong, 1979). Deve-se notar que o número de fibras eferentes do cerebello è muito inferior ao de fibras aferentes, na ordem de 1:40 (Brodal, 1984). As funções mais importantes do cerebello são a integração e a coordenação das reações somáticas motoras. Impulsos motores são ressinetizados e reforçados e as contrações musculares são graduadas e harmonizadas, de modo que a postura do corpo seja mantida à medida que o movimento voluntário è realizado. Além disso, existem projeções de impulsos auditivos e visuais sobre áreas relativamente delimitadas do córtex cerebelar; efeitos do cerebello sobre funções autonômicas (cardiovasculares, motilidade gastrintestinal) também têm sido descritos, embora sua importância permaneça ainda obscura (Brodal, 1984). O cerebello não possui, por conseguinte, uma função exclusivamente vestibular, proprioceptiva ou motora, mas atua como um centro modulador de várias funções do sistema nervoso central. A maneira como è exercida esta ação moduladora continua sendo, de um modo geral, malcompreendida.



ATAXIAS - CONCEITO E DIAGNÓSTICO - O termo ataxia provém das palavras gregas Α (prefixo de negação) e tassein (organizar, ordenar), e significa "desordem" (Fiske, 1949). As ataxias podem ser descritas como o conjunto de distúrbios da coordenação motora que se traduzem por alterações na direção, na medida (eumetria), na sinergia, e na sucessão temporal dos movimentos e/ou atividade tônica associada (Canelas, 1977, Haymaker, 1969).

Em relação aos mecanismos pelos quais são produzidas, as ataxias podem ser descritas como cerebelares, sensitivas, corticais (lobo frontal, parietal, temporal), vestibulares e mistas. Esta divisão auxilia na compreensão da maneira pela qual lesões situadas em locais distintos do sistema nervoso central podem produzir uma síndrome atáxica. As ataxias cerebelares distinguem-se das sensitivas por limitarem-se somente aos músculos que tomam parte de um movimento complexo como, por exemplo, o movimento de uma perna ou de um braço. Somente na ataxia sensitiva, quando há perda da propriocepção profunda, ocorre o sinal de Romberg verdadeiro, diferente do sinal de Romberg labiríntico, onde o corpo do paciente é como que tracionado para um lado (Canelas, 1977, Lange, 1977). Denominaremos de ataxia cerebelar o conjunto sintromico de sintomas e sinais decorrentes de lesão cerebelar : hipotonia, dissinergia (dismetria, disdiadococinesia, decomposição de movimentos),

tremor, instabilidade da marcha (oscilação), nistagmo e disartria (Figura 5-A) (Nyberg-Hansen e Horn, 1972).

A manobra do rebote ou de Holmes é positiva nas afecções cerebelares e indica hipotonia dos músculos antagonistas (Figura 5-B) (Mumenthaler, 1983).

Estudos experimentais realizados em várias espécies animais pretendem demonstrar que a ablação de diferentes partes do cerebelo levam a um quadro clínico relativamente distinto. A **síndrome flôculo-nodular**, decorrente de lesões do arquicerebelo, consiste em distúrbios de equilíbrio e nistagmo; a **síndrome do lobo anterior** possui aumento dos reflexos miotáticos e posturais, e a rigidez de descerebração ocorre quando o verme cerebelar e as regiões paravermianas do lobo anterior paleocerebelar são atingidas; e a **síndrome neocerebelar** consiste em ataxia e hipotonia, associados ao tremor quando o núcleo denteado também é envolvido. A existência destas síndromes no Homem é debatida, uma vez que as lesões que envolvem o cerebelo e suas conexões são raramente restritas a regiões claramente delimitadas (Nyberg-Hansen e Horn, 1972; Brodal, 1984).

Processos degenerativos que envolvam principalmente o cerebelo e suas estruturas correlatas podem levar a um quadro atáxico de caráter, geralmente, insidioso e progressivo como principal manifestação neurológica. Estas doenças neurodegenerativas, de caráter amiúdo familiar, muitas vezes não se limitam ao cerebelo e às suas conexões,

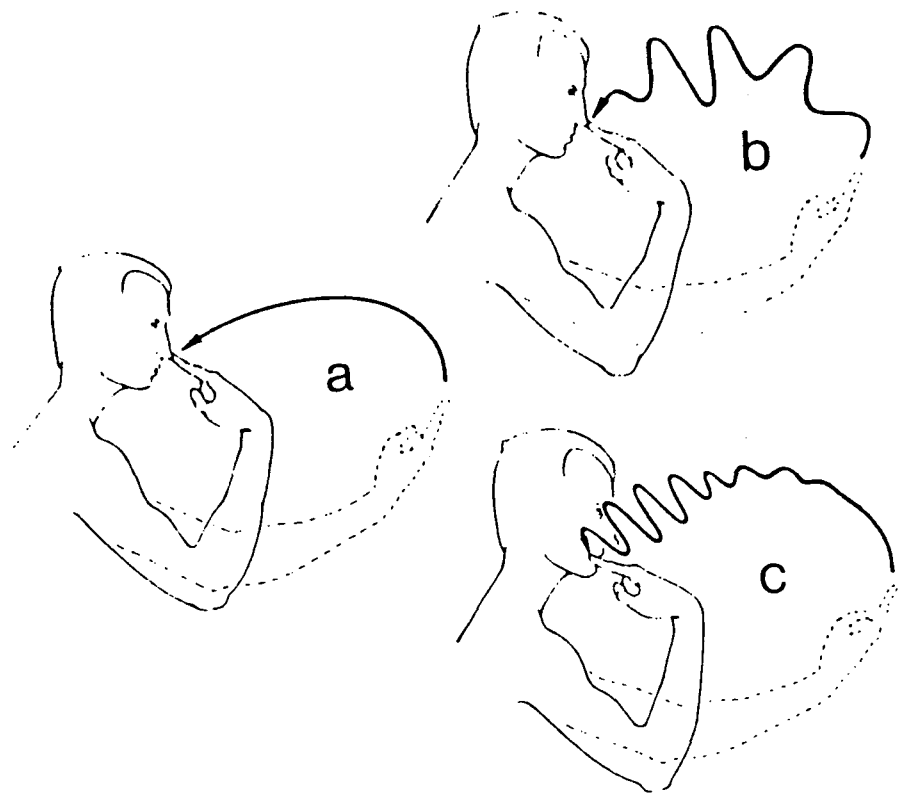


FIGURA 5-A - Teste index-nariz. (a) - Normal; (b) - Tremor atáxico; (c) - Tremor intencional. Extraído de Mumenthaler, 1983.

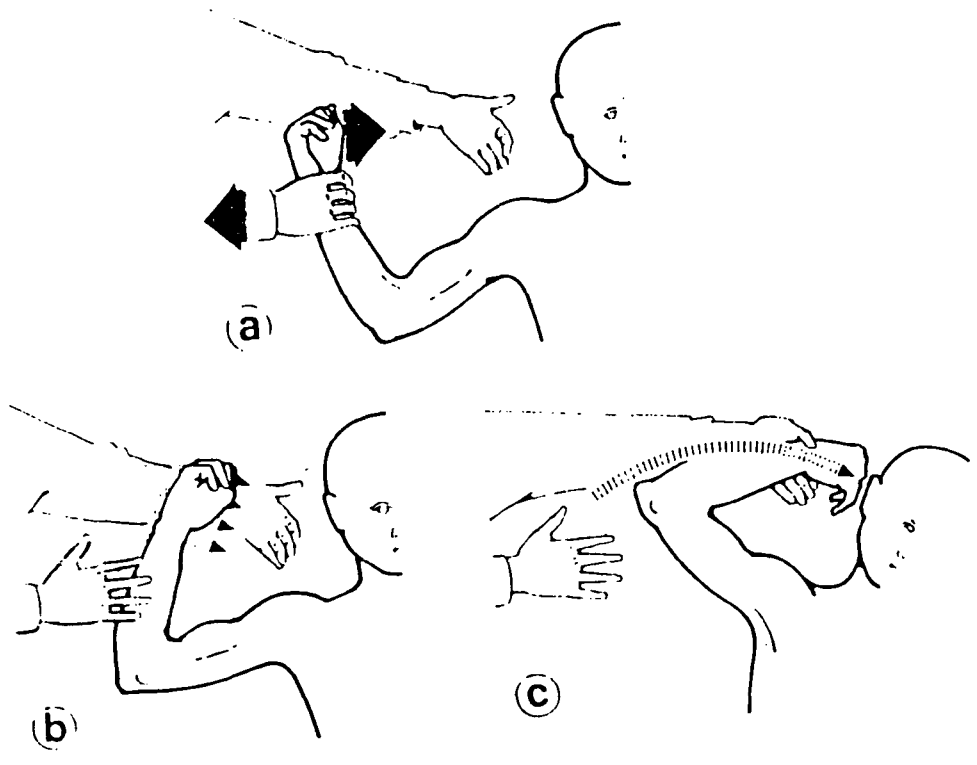


FIGURA 5-B - Manobra do rebote (Holmes) nas doenças cerebelares. (a) -Técnica de exame; (b) - Reação normal, com pronto controle após a liberação do braço; (c) - Fenômeno de rebote anormal, com controle insuficiente do movimento, ipsilateral à lesão cerebelar. Extraído de Mumenthaler, 1983.

mas envolvem outras estruturas do sistema nervoso central (gânglios da base, coluna posterior, nervos cranianos, células do corno anterior da medula) e periférico (neuropatias periféricas).

A patogênese das ataxias hereditárias é ainda desconhecida (Koeppen e Barron, 1984; Harding, 1984).

O processo patológico nas ataxias hereditárias parece decorrer de um mecanismo de dying-back, no qual os neurônios componentes de certos sistemas sofrem um processo degenerativo da periferia (axônio) para o centro (corpo neuronal), com a perda eventual do neurônio em seu todo. Alguns autores já observaram que nas ataxias hereditárias as lesões fundamentais ocorrem nas estruturas derivadas das bandas celulares de Essick, quais sejam, os núcleos arqueados, os núcleos pontinos, as olivas inferiores e os núcleos ponto-bulbares (Greenfield, 1954; Berciano, 1982). As lesões corticais cerebelares, com envolvimento predominante das células de Purkinje, seriam resultantes de um fenômeno de degeneração transsináptica retrógrada (Greenfield, 1954; Berciano, 1982). Este mesmo mecanismo pode explicar o acometimento de outras estruturas não ontogeneticamente relacionadas a estas estruturas, mas que possuem importantes conexões com as mesmas. Contudo, em algumas famílias estudadas, os achados neuropatológicos não corroboram este mecanismo proposto (Koeppen e Barron, 1984),

o que torna bastante provável que, nas diferentes formas de ataxia hereditária, o mecanismo patogênético é variável.

O diagnóstico inicial de ataxia cerebelar hereditária pode ser bastante difícil, principalmente quando não se leva em conta uma anamnese familiar cuidadosa e detalhada, e que deve incluir, de preferência, o exame físico e neurológico de outros membros da família do paciente, ou quando se trata de uma forma hereditária recessiva. O diagnóstico de esclerose múltipla é firmado com relativa frequência nesses pacientes (Pedersen, 1980; Werdelin, 1986); outros diagnósticos errôneos são esclerose lateral amiotrófica, distrofia muscular, paralisia cerebral, polineuropatia, miastenia grave e coreia de Huntington (Werdelin, 1986).

CLASSIFICAÇÃO DAS ATAXIAS - Woodworth e cols. (1959) fazem citação do comportamento do Homo sapiens (var. medicus) frente a certas doenças. Como splitter (divisor), ele seria mais ativo durante os tempos em que certas doenças são pouco compreendidas e imperfeitamente tratadas; nestas circunstâncias as classificações, subclassificações e sub-subclassificações proliferam abundantemente. O lumper (unificador) surge no momento em que as várias categorias de doenças são reunidas em múltiplas síndromes e variantes, na medida em que as causas são estabelecidas e tratamentos são propostos.

Na área das ataxias hereditárias, esforços recentes para unificar os diferentes tipos de ataxias têm logrado algum sucesso, contribuindo para a melhor compreensão e abordagem destas doenças (Barbeau e cols., 1984; Harding, 1984; Bunday, 1985). As dificuldades na classificação nosológica e na correlação anátomo-clínica das diversas formas de ataxia cerebelar possuem várias origens. Muitos estudos clínicos e anatômicos são incompletos, principalmente do ponto de vista neuropatológico, dificultando a análise e comparação. Formas de ataxia convencionais e bem estabelecidas são infrequentes, ao contrário dos tipos aberrantes e transicionais. Assim, muitas vezes, durante a avaliação de um caso, não se consegue diagnosticar o mesmo como um caso típico. Parece

muitas vezes que cada caso novo é uma nova forma de ataxia hereditária!

Nicolaus Friedreich (Figura 6) descreveu pela primeira vez uma síndrome clínica bastante característica, baseado nas suas observações em nove membros de três famílias afetadas por uma forma de ataxia e disartria, com início na puberdade, que desenvolveram tardiamente perda sensitiva e fraqueza muscular. Notava-se ainda a presença de escoliose, deformidade dos pés e sintomas cardíacos.



*Dr. N. Friedreich*

**FIGURA 6** - Nicolaus Friedreich (1825-1882)  
Extraído de Harding, 1984

Os achados de Friedreich foram relatados em cinco artigos publicados entre 1863 e 1877. Somente em 1884, dois anos após a morte de Friedreich, foi admitida a existência da ataxia hereditária como uma entidade clínica distinta. O termo **doença de Friedreich** já havia sido proposto por Brousse, em 1882 (apud Harding, 1984). Destarte, a ataxia de Friedreich passou a ser a primeira forma de ataxia hereditária descrita e reconhecida.

Em 1893, Pierre Marie (Figura 7) analisou um grupo de famílias relatadas na literatura por Fraser (1880), Nonne (1891), Sanger-Brown (1892) e Klippel e Durante (1892),



*Pierre Marie*

FIGURA 7 - Pierre Marie (1853-1940)  
Extraído de Harding, 1984



todas portadoras de uma forma de ataxia cerebelar diferente da descrita por Friedreich. O início da doença era mais tardio, com as seguintes manifestações: reflexos tendinosos aumentados, movimentos oculares anormais presentes e diminuição frequente da acuidade visual, e presença de membros afetados em todas as gerações (um padrão sugestivo de herança autossômica dominante). Este autor propôs o termo hêrêdo-ataxie cêrêbelleuse (heredo-ataxia cerebelar) para designar este grupo de famílias e reconheceu pela primeira vez a existência de uma forma hereditária de ataxia cerebelar diferente da ataxia de Friedreich. O termo **ataxia cerebelar de Pierre Marie** ou **de Marie** foi consagrado e é utilizado até hoje.

Andre Thomas, em 1897, descreveu o primeiro caso de atrofia olivo-ponto-cerebelar:

Um tipo caracterizado anatomicamente por atrofia do córtex cerebelar, das olivas bulbares, e da massa cinzenta da ponte; por uma degeneração total dos pedúnculos cerebelares médios, por uma degeneração parcial dos corpos restiformes, e por uma integridade relativa dos núcleos centrais cinzentos; clinicamente, ela é menos bem caracterizada -

apresenta-se como uma síndrome cerebelar comum a todas as atrofia cerebelares. Não é hereditária, nem familiar, nem congênita, surge em idade mais avançada. Sua etiologia é obscura (Holmes, 1907a).

Em 1900, Dèjèrine e Thomas reviram meticulosamente os casos descritos até então e propuseram o termo **atrofia olivo-ponto-cerebelar** para designar esta nova síndrome (Holmes, 1907; Critchley e Greenfield, 1948; Caplan, 1984). A denominação **atrofia olivo-ponto-cerebelar de Dèjèrine-Thomas** passou a ser empregada para designar casos esporádicos, não-familiares, de degeneração olivo-ponto-cerebelar.

Menzel, em 1891, provavelmente descreveu a primeira família afetada por uma forma hereditária autossômica dominante de ataxia cerebelar, com as características neuropatológicas semelhantes às observadas nos casos não familiares de atrofia olivo-ponto-cerebelar estudados por Dèjèrine e Thomas (Holmes, 1907; Greenfield, 1954).

Gordon Holmes, em 1907 (Holmes, 1907a), chamou a atenção para a inadequação e confusão originadas pelo emprego indiscriminado do termo **ataxia cerebelar hereditária** introduzido por Pierre Marie, e enfatizou a necessidade de classificar-se as doenças cerebelares primárias com base nos

achados patológicos e na patogenia das mesmas. Já nesta época foi observada a grande dificuldade de se analisar os casos até então publicados, devido aos dados clínicos e patológicos inadequados e amiúde incompletos fornecidos nas descrições. O mesmo autor propôs uma classificação das doenças cerebelares:

---

QUADRO 1 - Classificação das doenças cerebelares  
Holmes, 1907

---

- I. Degenerações parenquimatosas primárias do cerebello
  - II. Atrofia olivo-ponto-cerebelar
  - III. Doença cerebelar progressiva por lesões vasculares ou intersticiais
  - IV. Lesões cerebelares agudas
  - V. Degeneração dos tratos espino-cerebelares, o cerebello sendo normal ou somente pequeno
  - VI. Diminuição congênita do sistema nervoso central associada a sintomas cerebelares.
- 

No mesmo volume da revista Brain, Holmes (1907a) descreveu a primeira família com ataxia cerebelar hereditária associada a hipogonadismo e a incluiu na sua classificação como o melhor exemplo do seu tipo I (Holmes, 1907).

Novas famílias com ataxia cerebelar hereditária, associada a uma grande variedade de achados patológicos, padrões de herança diversos e diferentes quadros clínicos, passaram a ser sistematicamente descritas. A profusão de

novas formas de doença e de classificações propostas tornaram as ataxias hereditárias um dos grupos nosológicos de doenças neurológicas geneticamente determinadas mais confusos. Houve a sugestão da existência de tantas classificações quanto os autores sobre a matéria! (Harding, 1983). As tentativas mais conhecidas de categorização das ataxias cerebelares foram baseadas ou em achados patológicos (Greenfield, 1954; Pratt, 1967), ou em aspectos genéticos e clínicos (Kondo e cols., 1980; Harding, 1983; Barbeau e cols., 1984) ou procurando considerar em conjunto aspectos clínicos, genéticos e patológicos (Konigsmark e Weiner, 1970).

A expressão fenotípica de genes autossômicos dominantes pode ser muito variável em termos de gravidade e diversidade (Berciano, 1982; Harding, 1982; Currier, 1984), justificando a observação não incomum de diferentes membros afetados de uma mesma família apresentando uma ampla gama de achados clínicos associados ao quadro de ataxia (Landau e Gitt, 1951; Schutt 1950, 1953; Wadia e Swami, 1971; Coutinho e Andrade, 1978; Pedersen, 1980,; Nino e cols., 1980). Estes achados incluem demência, oftalmoplegia externa, atrofia óptica, retinite pigmentar, neuropatias craniais bulbares, doenças extrapiramidais, paraparesia espástica, surdez, epilepsia, neuropatia periférica, deformidades esqueléticas (escoliose, pes cavus) e muitos outros.

James Goodwind Greenfield, em 1954, em sua monografia clássica The Spinocerebellar Degenerations, voltaria a afirmar que "Tem sido uma situação comum a de que um diagnóstico diferencial entre as diferentes formas de doença cerebelar e espino-cerebelar não é possível em vida" (Greenfield, 1954). Este autor procurou seguir a afirmação de Whyte, em 1898 (apud Harding, 1984): "O desejável é continuar-se o registro cuidadoso dos casos clínicos destas raras doenças com, se possível, autópsias exaustivas". Na sua obra ele propôs uma classificação baseada em aspectos anátomo-patológicos (Quadro 2).

Adeptos da abordagem primordialmente neuropatológica das doenças cerebelares introduziram denominações tais como atrofia olivo-ponto-cerebelar (Dèjêrine-Thomas), atrofia cerebelar tardia predominantemente cortical (Marie-Foix-Alajouanine, 1922), degeneração olivo-cerebelar (Critchley e Greenfield, 1948), degeneração ou ataxia cerebelo-olivar (Weber e Greenfield, 1942), atrofia dentato-rubral (Ramsay Hunt, 1921), degeneração ou atrofia espino-cerebelar, degeneração estriato-nigral (Rosenberg, 1976), degeneração nigro-espino-denteada (Woods e Schaumburg, 1972), e atrofia espino-pontina dominante (Boller e Segarra, 1969). Estes termos procuram enfatizar os principais achados neuropatológicos dos casos descritos. Contudo, esta terminologia é muitas vezes imprecisa e inadequada. As razões são: 1) há a omissão de dados clínicos

---

QUADRO 2 - Degenerações espino-cerebelares  
Greenfield, 1954

---

A. Formas predominantemente espinhais

1. Ataxia de Friedreich  
Associação com amiotrofia neural de Charcot, Marie e Tooth  
Distasia arreflêxica hereditária de Roussy e Lévy  
Pé torto familiar com arreflexia tendinosa (Symonds e Shaw)  
Ataxia da coluna posterior (Biernond)
2. Ataxia espástica hereditária  
(certas famílias com ataxia hereditária de Marie, Sanger-Brown e Klippel-Durante).  
Associação com paraplegia espástica hereditária

B. Formas espino-cerebelares

1. Ataxia hereditária do tipo Menzel
2. Degeneração espino-cerebelar subaguda (carcinogénica e esporádica)

C. Formas predominantemente cerebelares

1. Ataxia hereditária do tipo Holmes  
Atrofia cortical cerebelar tardia (Marie, Foix e Alajouanine)  
Tipo familiar subagudo (Akelaïtis)
  2. Atrofia difusa das células de Purkinje (tóxica e carcinogénica)
  3. Atrofia olivo-ponto-cerebelar (Dejerine, André-Thomas)
  4. Atrofia dentato-rubral  
"Dyssynergia cerebellaris myoclonica" (Ramsay Hunt)
- 

e genéticos relevantes para a distinção de formas claramente diversas, mas que recebem a mesma denominação; 2)

frequentemente outras estruturas que não as mencionadas na denominação estão envolvidas, levando a uma idéia errônea

dos achados neuropatológicos; 3) há uma variabilidade relativamente grande de achados de autópsia entre os membros afetados de uma mesma família, o que torna duvidosa a validade de termos genéricos desta natureza; 4) são termos morfológicos e não devem ser utilizados em casos ou famílias que não possuam dados de necropsia disponíveis; além do mais, há uma correlação clínico-patológica muitas vezes pobre nestas doenças. Mesmo o emprego de exames neurofisiológicos (estudo de potenciais evocados, testes neurotológicos) e neurorradiológicos (tomografia computadorizada, ressonância magnética nuclear) não têm modificado muito esta perspectiva; e 5) do ponto de vista prático, tais termos não auxiliam na compreensão da patogênese destas doenças. Portanto, a utilização de termos tais como atrofia olivo-ponto-cerebelar, embora consagrada pelo uso sistemático por muitos anos, deve ser abandonada (Harding, 1987).

Koeppen e cols. (1977) já haviam sugerido que na descrição de famílias com heredo-ataxia deve-se mencionar somente o padrão de herança genética e a idade de início. Desta forma, uma terminologia mais abrangente, simplesmente descrevendo, sindromicamente, a principal alteração clínica neurológica observada (no caso, ataxia cerebelar) e o padrão de herança genética observado, parece ser mais útil.

Do ponto de vista neuropatológico, as ataxias cerebelares hereditárias podem ser incluídas dentro de um

termo mais abrangente, ou seja, as **atrofias de múltiplos sistemas** (Oppenheimer, 1984; Harding, 1987).

De fato, Oppenheimer (1984) propôs a colocação das atrofias olivo-ponto-cerebelares clássicas e das degenerações estriato-nigrais sob a denominação única de **atrofia de múltiplos sistemas (AMS)**, devido à frequente sobreposição de dados neuropatológicos observados em vários casos. A **tabela 1** mostra a grande gama de alterações neuropatológicas que podem ser observadas neste grupo de degenerações neuronais, em comparação com outros grupos de **degeneração neuronal primária (DNP)**. Como podemos observar, praticamente qualquer estrutura no SNC pode ser envolvida.

Conseqüentemente, o quadro clínico resultante pode tornar-se bastante pleomórfico e complexo.

A dificuldade e a confusão que ocorrem na tentativa de estabelecer certas formas de ataxia cerebelar hereditária como entidades nosologicamente distintas podem ser exemplificadas pela **atrofia espino-pontina** (Boller e Segarra, 1969; Taniguchi e Konigsmark, 1971). Esta expressão foi empregada para descrever uma forma de ataxia clinicamente similar à atrofia olivo-ponto-cerebelar, mas que era patologicamente distinta por apresentar uma degeneração importante da ponte e da medula espinhal, com preservação das olivas inferiores e do cerebelo. Mais tarde, Fogacar (1978, 1983), ao estudar os membros afetados da mesma família estudada por Boller e Segarra (1969),



TABELA 1 - Locais de degeneração neuronal nas DNP

	DNM	DP	PSP	AF	AMS	ADPL
Côrtex cerebral	(+)	(+)	-	-	(+)	-
Núcleo caudado	-	-	-	-	(+)	(+)
Putame	-	-	-	-	++	(+)
Globo pálido	-	-	++	+	(+)	++
Tálamo	-	-	+	-	-	-
Núcleo de Luys	-	-	++	+	(+)	+
Núcleo rubro	-	-	+	(+)	(+)	+
Substância negra	-	++	++	-	+	(+)
<u>Locus coeruleus</u>	-	++	+	-	+	-
Núcleos pontinos	-	-	(+)	-	+	-
Olivas inferiores	-	-	(+)	-	+	(+)
Células de Furkinje	-	-	(+)	-	+	(+)
Núcleo denteado	-	-	+	++	(+)	++
Núcleo dorsal vago	-	+	-	-	+	-
Núcleo de Clarke	(+)	-	-	++	(+)	(+)
CIL	-	(+)	-	-	+	-
Núcleo de Onuf	-	(+)	-	-	+	-
Núcleos motores	++	-	+	-	(+)	(+)
Gânglios sensitivos	(+)	-	-	++	(+)	(+)
Gânglios simpáticos	-	+	-	-	(+)	-
Núcleos vestibulares	-	-	+	+	+	+
Nervos ópticos	-	-	-	+	(+)	-
Tratos piramidais	+	-	-	++	+	(+)

DNM - doença de neurônio motor; DP - doença de Parkinson; PSP - Paralisia supranuclear progressiva; AF - ataxia de Friedreich; AMS - Atrofia de múltiplos sistemas; ADPL - Atrofia dentato-palido-luysiana; CIL - Coluna intermédio-lateral.

++, sempre ou quase sempre comprometido;

+, comumente comprometido;

(+), ocasionalmente comprometido;

-, não comprometido.

Adaptado de Oppenheimer, 1984.

evidenciou a presença de atrofia do cerebelo pela tomografia computadorizada, e a atrofia das olivas e do cerebelo na autópsia; portanto, esta entidade não pôde ser mais diferenciada das atrofas olivo-ponto-cerebelares.

A família descrita por Taniguchi e Konigsmark (1971) revelou ser, na verdade, portadora da doença de Machado-Joseph (Sequeiros e Suite, 1986). Desapareceu, assim, o padrão distinto desta entidade!

Outro exemplo da enorme variedade de denominações que podem ser criadas para designar-se uma forma específica de ataxia hereditária é a **doença de Machado-Joseph**. Trata-se de uma forma de ataxia cerebelar hereditária autossômica dominante, descrita inicialmente em descendentes de portugueses das ilhas Açores, residentes nos Estados Unidos (Nakano e cols., 1972; Woods e Schaumburg, 1972). A família estudada por Nakano descendia de William Machado (Nakano e cols., 1972). Uma outra família, descrita por Rosenberg (Rosenberg e cols., 1976), descendia de um português açoriano chamado Antone Joseph. Destas duas grandes famílias estudadas surgiu a denominação **doença de Machado-Joseph**. A expressão clínica desta doença é extremamente pleomórfica e inclui ataxia cerebelar, sinais de comprometimento piramidal e extrapiramidal, amiotrofia (doença do neurônio motor inferior), oftalmoplegia e retração de pálpebras superiores com aumento da fissura palpebral (sinal de Collier). Foi proposta uma divisão em 3 grupos sindrômicos (**Quadro 3**) (Coutinho e Andrade, 1978; Rosenberg e cols., 1978).

As alterações patológicas são também extremamente variáveis e incluem perda neuronal na substância nigra, núcleo denteado do cerebelo, corno anterior da medula e da

---

**QUADRO 3 - Doença de Machado-Joseph - Síndromes**

---

TIPO I - síndrome piramidal/extrapiramidal, oftalmoplegia e pequeno déficit cerebelar, início da segunda à quarta década de vida, evolução rápida.

TIPO II - déficits piramidal e cerebelar, sem envolvimento extrapiramidal, com ou sem oftalmoplegia, idade de início da segunda à quinta décadas de vida.

TIPO III - ataxia cerebelar, atrofia muscular distal simétrica, com ou sem sinais piramidais e oftalmoplegia, neuropatia sensitiva; idade de início entre 40 e 60 anos, progressão lenta e insidiosa.

---

coluna de Clarke, com envolvimento esporádico do corpo estriado, núcleos pontinos ou núcleos dos pares cranianos (Woods e Schaumburg, 1972; Rosenberg e cols., 1976; Romanul e cols., 1977).

O que parece ser uma mesma entidade clínica, já recebeu diversas denominações tais como atrofia espino-pontina dominante (Taniguchi e Konigsmark, 1971; Sequeiros e Suite, 1986), doença de Machado (Nakano e cols., 1972), degeneração nigro-espino-denteada com oftalmoplegia nuclear (Woods e Schaumburg, 1972); degeneração estriato-nigral autossômica dominante (Rosenberg e cols., 1976), doença açoriana ou dos Açores (Romanul e cols., 1977), e degeneração autossômica dominante do sistema motor (Healton e cols., 1980). Aconselha-se o abandono da terminologia morfológica, pois as alterações patológicas são muito diversas e variáveis nos diferentes membros

afetados de uma mesma família. A denominação **doença dos Açores ou açoriana** é inadequada uma vez que famílias portuguesas não-açorianas (Lima e Coutinho, 1980) e famílias não-portuguesas (Healton e cols., 1980; Sakai e cols., 1983; Yuasa e cols., 1986; Bharucha e cols., 1986; Pou-Serradel e cols., 1987) já foram descritas. Em conclusão, a denominação que parece gerar menos confusão é **doença de Machado-Joseph**. É muito provável que numa doença de etiologia genética com uma expressividade fenotípica tão variável (clínica e patológica) e na qual não há nenhum marcador biológico específico, nós incorramos por vezes no erro de designar famílias com ataxias hereditárias cerebelares geneticamente distintas como pertencentes a um mesmo grupo nosológico, e vice-versa. A doença de Machado-Joseph ilustra bem o fator de erro potencial que ocorre ao tentar-se elaborar uma classificação para as ataxias cerebelares hereditárias.

A expectativa de que estudos patológicos minuciosos de pacientes acometidos por ataxia cerebelar hereditária pudessem trazer informações relevantes para o entendimento da patogênese destas doenças e possibilitar a elaboração de uma classificação adequada e útil parece ter sido frustrada (Harding, 1984). Pratt, em 1967, já fez tal afirmação em sua monografia, mas propôs uma classificação muito semelhante à de Greenfield (1954). Em suma, as classificações utilizando somente categorias patológicas mostram-se insatisfatórias.

Konigsmark e Weiner, em 1970, em sua extensa revisão das atrofia olivo-ponto-cerebelares, propuseram uma classificação procurando levar em conta dados clínicos, genéticos e patológicos. Estes autores procuraram seguir a afirmação de Loewenberg, em 1938, "É impossível basear-se uma classificação somente em dados patológicos; este é somente parte do quadro clínico. Qualquer classificação deve basear-se na genealogia, e em manifestações clínicas e patológicas, ..." (apud Waggoner, 1938).

No quadro 4, pode-se observar a classificação de Konigsmark e Weiner. Apesar de bastante difundida e utilizada, esta classificação possui uma importante incongruência: a colocação de membros de uma mesma família em dois grupos distintos. A família descrita por Gray e Oliver em 1940, classificada no tipo I, é a mesma estudada por Schut e Haymaker, em 1950, e classificada como tipo IV! (Berciano, 1982; Harding, 1982). Em mais de uma ocasião pode-se colocar uma mesma família dentro de grupos distintos propostos por esta classificação (Berciano, 1982). Do ponto de vista genético, os autores ignoram a existência de ataxias hereditárias de padrão recessivo ligado ao cromossomo X (Turner e Roberts 1938; Shokeir 1970, Young e cols., 1987).

---

**QUADRO 4 - Atrofias olivo-ponto-cerebelares - AOFC**  
Konigsmark e Weiner, 1970

---

AOFC tipo I - tipo Menzel - início na meia idade, com ataxia, tremor, movimentos involuntários e perdas sensitivas. Do ponto de vista patológico, há atrofia olivo-ponto-cerebelar com perda variável de fibras dos funículos lateral e posterior da medula espinhal. Padrão de herança autossômico dominante.

AOFC tipo II - tipo Fickler-Winckler - clinicamente, semelhante ao tipo I, exceto que não possui alterações sensitivas nem tampouco movimentos involuntários. Não há comprometimento da medula espinhal. Padrão de herança autossômico recessivo.

AOFC tipo III - idade muito variável de início, com ataxia, tremor e perda progressiva da visão. Estudo neuropatológico revela atrofia olivo-ponto-cerebelar, com retinite pigmentosa atípica. Padrão de herança autossômico dominante.

AOFC tipo IV - tipo Schut-Haymaker - clinicamente, inicia-se da segunda à quarta década de vida. Sintomas muito variáveis, de ataxia espino-cerebelar à paraplegia espástica. Achados neuropatológicos incluem, além da atrofia cerebelo-olivar, um envolvimento variável de células do corno anterior da medula, dos tratos espino-cerebelares e dos funículos posteriores. Há ainda o envolvimento dos núcleos dos pares cranianos IX, X e XII. Padrão de herança autossômico dominante.

AOFC tipo V - os indivíduos afetados apresentam ataxia, rigidez extrapiramidal, oftalmoplegia e demência. Na autópsia observa-se atrofia olivo-ponto-cerebelar, perda neuronal variável da substantia nigra, do núcleo do III par craniano, do núcleo lentiforme e do córtex cerebral.

AOFC outros tipos - neste grupo os autores descrevem duas famílias com atrofia olivo-ponto-cerebelar que não puderam ser incluídas nos outros grupos.

AOFC esporádica - são casos esporádicos que os autores acreditam pertencer, muitos deles, ao tipo II (autossômico recessivo).

---

Barbeau e cols. (1984) propuseram uma classificação basicamente clínico-genética (Quadro 5), enfatizando a sua fácil utilização clínica e flexibilidade. Uma importante crítica a esta classificação é a utilização dos reflexos profundos como dado discriminatório. O real valor deste dado clínico já foi questionado por outros autores (Harding, 1984), pois dentro de uma mesma família acometida podemos observar hiporreflexia, reflexos normais e hiperreflexia.

Currier (1984) também propôs uma classificação baseada nos seguintes parâmetros: ataxia estacionária versus progressiva, hereditária versus não hereditária, comum versus rara, tipo de herança genética, idade de início, variações do quadro clínico e subtipos químico-genéticos. Tal classificação parece ser de pouco valor teórico ou prático, uma vez que não acrescenta nada em relação às demais.

Harding, em 1983, propôs uma classificação (Quadro 6) baseando-se em um estudo pessoal de cento e noventa e quatro casos índices relativos a cento e sessenta e quatro famílias e numa extensa revisão da literatura pertinente (Harding, 1983). Esta classificação emprega dados genéticos e clínicos e utiliza técnicas de pesquisa nosológica empregadas em outras doenças genéticas humanas: a) divisão por diferentes modos de herança; b) análise de variação intrafamiliar de características quantificáveis da doença tais como idade de início; e

-----  
**QUADRO 5 - Classificação das ataxias**  
 Barbeau e cols., 1984  
 -----

HG	FP	II	R	FC
	Não progressiva	a) Infantil (0-2 anos) b) Início precoce (2-25 anos) c) Adulto (mais de 25 anos)		
DOMINANTES	Intermitente (a,b,c)			
	Progressiva (a,b,c)			
	Não progressiva (a,b,c)			
RECESSIVAS	Intermitente	Infantil	reflexos (+)	Pura
				Plus
	Precoce		reflexos (-)	
	Adulto		reflexos (+)	
			reflexos (-)	Pura
	Progressiva (a,b,c)			Plus
	Não progressiva (a,b,c)			
LIGADO AO X	Intermitente (a,b,c)			
	Progressiva (a,b,c)			

-----  
 HG - forma genética; FP - forma de progressão; II - idade de início (a,b,c); R - reflexos tendinosos; FC - forma clínica  
 -----



---

**QUADRO 6 - Classificação das ataxias - Harding, 1984**

---

**I. Doenças congênitas de etiologia desconhecida****II. Doenças atáxicas de causa conhecida**

A. DOENÇAS METABÓLICAS

B. DOENÇAS CARACTERIZADAS POR DEFEITOS NO REPARO DO DNA

**III. Doenças atáxicas de etiologia desconhecida**

A. ATAXIA CEREBELAR DE INICIO PRECOCE (geralmente antes dos 20 anos de idade)

1. Ataxia de Friedreich
2. Ataxia cerebelar com reflexos tendinosos preservados
3. Com hipogonadismo + surdez e/ou demência
4. Com mioclônus (síndrome de Ramsay-Hunt, mioclônus do Báltico)
5. Com degeneração pigmentar retiniana + retardo mental e/ou surdez
6. Com atrofia óptica + retardo mental
7. Com catarata e retardo mental (síndrome de Marinesco Sjoegren)
8. Com surdez e retardo mental de início na infância
9. Com surdez congênita
10. Com sintomas/sinais extrapiramidais
11. Ataxia espino-cerebelar recessiva ligada ao cromossomo X

B. ATAXIA CEREBELAR DE INICIO TARDIO (geralmente após os 20 anos de idade)

1. Ataxia cerebelar autossômica dominante com atrofia óptica/oftalmoplegia/demência/síndrome extrapiramidal/amiotrofia (ACAD tipo I)
2. Ataxia cerebeçar autossômica dominante com degeneração pigmentar retiniana + oftalmoplegia e/ou síndrome cerebelar (ACAD tipo II)
3. Ataxia cerebelar autossômica dominante "pura" de início mais tardio (acima dos 50 anos) (ACAD tipo III)
4. Ataxia cerebelar autossômica dominante com mioclônus e surdez (ACAD tipo IV)
5. Ataxia cerebelar autossômica dominante com tremor essencial
6. Ataxia cerebelar autossômica dominante periódica

---

Adaptado de Harding, 1984.

c) análise estatística de concordância intrafamiliar de achados clínicos distintos (Harding, 1981a, 1981b, 1982). Dentro do grupo III, o subgrupo de ataxias cerebelares de início tardio (acima de 20 anos de idade) é de particular interesse, pois envolve a família estudada neste trabalho. As famílias pertencentes a cada um dos subgrupos possuem quadros clínicos semelhantes, mas que podem ser causados por mutações gênicas diferentes. O tipo I, em especial, pode incluir diferentes entidades neurogenéticas. Neste grupo provavelmente encontra-se a doença de Machado-Joseph. Esta forma de classificação parece ser a mais adequada e útil, pois leva em conta dados clínicos e genéticos, com os quais o neurologista pode contar no momento em que avalia uma família acometida por alguma forma de ataxia hereditária. Os achados patológicos poderão ser de auxílio na delimitação de subgrupos de doença dentro destes tipos propostos.

O passo decisivo para a caracterização e compreensão destas doenças está para ser ainda dado, através de estudos de ligação, com a localização cromossômica dos genes mutantes e sua identificação por meio de métodos de análise direta de DNA (Rosenberg, 1984; Payne e Roses, 1989). Por exemplo, recentemente foi localizado o gene da ataxia-teleangiectasia no cromossomo 11 (Gatti e cols., 1989). Na doença de Machado-Joseph há dados sugestivos de que a mutação gênica primária está localizada no cromossomo 1 (1p21) (Rosenberg e Grossman, 1989). Algumas formas de

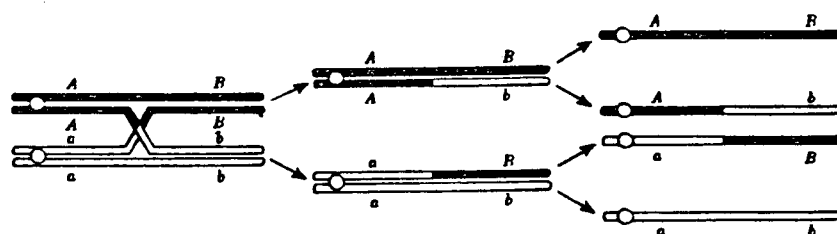
ataxia cerebelar parecem ser causadas por genes localizados no cromossomo 6, enquanto outras formas não. Esta observação demonstra bem a heterogeneidade genética das ataxias cerebelares hereditárias.

ELEMENTOS DE GENÉTICA - Quando uma célula se divide, observa-se que o material nuclear dá origem a um número de pequenas organelas intensamente coráveis, denominadas cromossomos. As células humanas possuem 46 cromossomos na forma de 23 pares de homólogos. Vinte e dois pares de cromossomos são iguais nos homens e nas mulheres, e são chamados autossomos. Os cromossomos sexuais (X e Y) constituem o último par, e são diferentes no homem e na mulher. Os cromossomos são compostos de ácido desoxirribonucleico (DNA) (Stansfield, 1983; Thompson e Thompson, 1984).

Os genes são constituídos por trechos do DNA, e formam as unidades de hereditariedade das quais existem talvez 100.000 em cada célula humana. Os genes estão dispostos ao longo do cromossomo, em ordem linear, e a posição precisa que cada gene ocupa é denominado locus. Os genes cujos loci estão situados em um mesmo cromossomo são chamados ligados ou sintênicos. As formas alternativas de um gene, que ocupam um mesmo locus, são chamadas alelos. Cada cromossomo possui apenas um alelo em cada locus, embora na população como um

todo existam vários alelos para este locus. O **genótipo** de um indivíduo é sua constituição genética, enquanto o **fenótipo** é a expressão de qualquer gene como característica física, bioquímica ou fisiológica. **Genoma** é o conjunto total de genes.

A **meiose** é um tipo especial de divisão celular pela qual são produzidos os gametas. Durante a meiose cada cromossomo duplica-se, formando duas cromátides idênticas. Os pontos de contacto entre duas cromátides não idênticas constituem os **quiasmas**, e são os pontos de troca genética. Quanto mais longo um cromossomo, maior será o número de quiasmas. A frequência com que os quiasmas podem ocorrer entre dois loci depende da distância entre eles. Quanto maior a distância, maior o número de quiasmas. Este processo de troca genética é denominado crossing over ou **permutação** (Figura 8).



**FIGURA 8** - Processo de crossing-over ou permutação

As cromátides resultantes do final da meiose e que não foram envolvidas no crossing over, são denominadas **parentais** ou **não crossing-over**, enquanto as cromátides resultantes do

crossing over são denominadas **recombinantes** ou **crossing-over**. Dependendo da posição relativa de cada alelo de dois loci ligados, a ligação entre eles pode ser **em dupla** ou **em repulsão**.

**EM DUPLA: AB/ab**

Gametas	Parentais	AB	ab
	Recombinantes	Ab	aB

**EM REPULSAO: Ab/aB**

Gametas	Não-crossover	Ab	aB
	Crossover	AB	ab

Os genes que têm seus loci em cromossomos diferentes, ou muito distantes em um mesmo cromossomo, segregam-se independentemente para os gametas e portanto para a próxima geração. Estatisticamente, a chance de estes dois genes serem transmitidos juntos para um mesmo gameta não excede 50%. São denominados **não-ligados**. Mas se dois genes têm seus loci muito próximos no mesmo cromossomo, eles tenderão a permanecer juntos, e são então chamados **ligados**. A chance de estarem juntos em um mesmo gameta excede 50%. Quanto maior a distância entre dois loci maior será a frequência de recombinações (troca de material genético) entre eles e menor será a chance de permanecerem juntos. Esta probabilidade de ocorrência de crossing over ou de

recombinação entre dois genes em consideração constitui uma expressão matemática da distância entre estes dois genes em um mapa genético. A unidade de distância no mapa genético é denominada centimorgan (cM), e corresponde a cerca de 1% de recombinação ou crossing over (Figura 9).

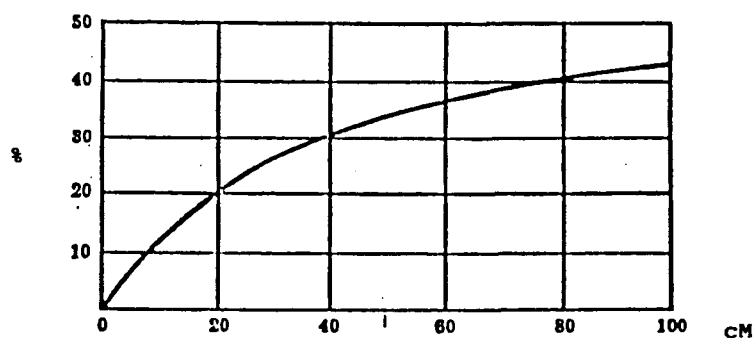


FIGURA 9 - Relação entre a distância no mapa (centimorgans) e a porcentagem de recombinação (%). Extraído de Stansfield, 1983.

É possível estimar-se matematicamente a distância entre dois genes através dos chamados estudos de ligação. Quando se deseja determinar a localização de um gene causador de uma doença genética, procura-se estabelecer a sua ligação com outros genes, cuja localização cromossômica já é conhecida de antemão. Morton, em uma série de trabalhos, desenvolveu o método numérico denominado método dos escores lod, que visa a análise de ligação entre dois loci. O termo lod originou-se da contração de log e odds, e significa logaritmo da razão de probabilidade. O escore lod

(z) é o logaritmo decimal da razão da probabilidade de obter-se uma determinada distribuição de fenótipos parentais e recombinantes, havendo ligação entre dois loci, pela probabilidade de ocorrência da mesma distribuição na ausência de ligação entre os dois loci considerados. O cálculo do escore lod é feito para diferentes frequências de recombinação.

Logo abaixo estão demonstradas as fórmulas para o cálculo do escore lod nas diferentes frequências de recombinação.

$$v(H1/R) = \frac{F \frac{a+d}{1-F} + F \frac{b+c}{1-F}}{2}$$

$$v(Ho/R) = \frac{0,5 \frac{a+d}{1-0,5} + 0,5 \frac{b+c}{1-0,5}}{2}$$

$$z = \log \frac{v(H1/R)}{v(Ho/R)}$$

F - frequência de recombinação

a,b,c,d - número de parentais/recombinantes

z - escore lod

v(H1/R) - hipótese de ligação para determinada frequência de recombinação

v(Ho/R) - hipótese nula, de ausência de ligação

O maior escore lod, com valor igual ou superior a +3 indica ligação entre os dois loci considerados, na frequência de recombinação onde foi obtido. O valor +3 significa que é 1000 vezes mais verossímil a hipótese de

que haja ligação nesta frequência de recombinação (inferior a 0,50) em relação à hipótese nula, de ausência de ligação (frequência de recombinação de 0,50). Um escore lod igual ou inferior a -2 exclui ligação genética até o valor de recombinação considerado na hipótese alternativa para o qual se verificou tal valor.

Este método constitui, atualmente, o método padrão para a análise de ligação em heredogramas humanos (Chautard-Freire-Maia, 1976). Mais tarde foram elaborados programas de computador para maior rapidez e obtenção de melhores resultados como, por exemplo, o programa LIPED, desenvolvido por Ott, em 1974.

As doenças genéticas podem ser classificadas em três grupos: 1) defeitos monogênicos, 2) defeitos cromossômicos, e 3) herança poligênica. Os defeitos monogênicos são causados por genes mutantes. Uma mutação, uma alteração do código genético a nível do DNA, pode ocorrer em apenas um cromossomo, de um par de homólogos. Neste caso, o alelo correspondente será normal. A mutação também pode ocorrer nos mesmos alelos, de um par de cromossomos. Quando a presença do gene mutante em um só cromossomo, de um par de homólogos (heterozigose), é suficiente para haver manifestação da doença, ele é denominado **dominante**. Quando é necessária a presença do gene mutante nos dois alelos de um par homólogo de cromossomos (homozigose), para haver manifestação da doença, ele é denominado **recessivo**. Quando



este gene se localiza em um autossomo, é chamado autossômico; quando situa-se no cromosso X, chama-se ligado ao X ou ligado ao sexo.

### OBJETIVOS

1. Descrever os achados clínicos, laboratoriais, eletro-neurofisiológicos e neuro-radiológicos, observados nos indivíduos afetados de uma família portadora de uma forma hereditária autossômica dominante de ataxia cerebelar.
2. Estudar a possibilidade de ligação do gene da ataxia cerebelar desta família com o sistema HLA, no cromossomo 6.

## CASUISTICA E METODOS

No presente estudo descreve-se uma família acometida por uma forma autossômica dominante de ataxia cerebelar. Toda a irmandade (III) é procedente de Santa Catarina. Todos os pacientes são da raça branca. Não há relato de consanguinidade. Os membros III-18, III-20, III-10, IV-26, IV-28, IV-30 e IV-10 foram admitidos na Unidade de Ciências Neurológicas, Curitiba, Paraná, onde foram submetidos a exames físico e neurológico, exames laboratoriais, eletrofisiológicos e radiológicos.

A anamnese, a realização do exame físico geral e neurológico seguiram o padrão descrito no **quadro 7** e foram realizados nos membros assinalados na **figura 10**. O paciente III-12 faleceu em 1978 e seus dados foram obtidos dos seus filhos e da viúva. Procurou-se utilizar a terminologia semiológica de Tolosa e Canelas (1975).

Cada paciente afetado foi classificado segundo um sistema de estadiamento funcional de ataxia proposto por Pourcher e Barbeau (1980), com base no exame neurológico e/ou pelos dados de história (**Quadro 8**).

Foram analisadas as correlações existentes entre a idade de início, tempo de evolução e classe funcional com emprego do coeficiente de correlação por postos de Spearman ( $r_s$ ) (Siegel, 1975). Foi calculado o índice de correlação linear entre a idade de início da doença e o índice de

- MASCULINO
- FEMININO
- ◇ n NÚMERO DE INDIVÍDUOS DE SEXO DESCONHECIDO
- PACIENTE PROBANDA
- ○ NÃO AFETADO(A), PELA HISTÓRIA
- ◼ ◐ AFETADO(A), PELA HISTÓRIA
- ◻ ◑ FALECIDO(A), NÃO AFETADO(A)
- ◼ ◐ FALECIDO(A), AFETADO(A)
- ◻ ◑ EXAMINADO(A), NÃO AFETADO(A)
- ◼ ◐ EXAMINADO(A), AFETADO(A)

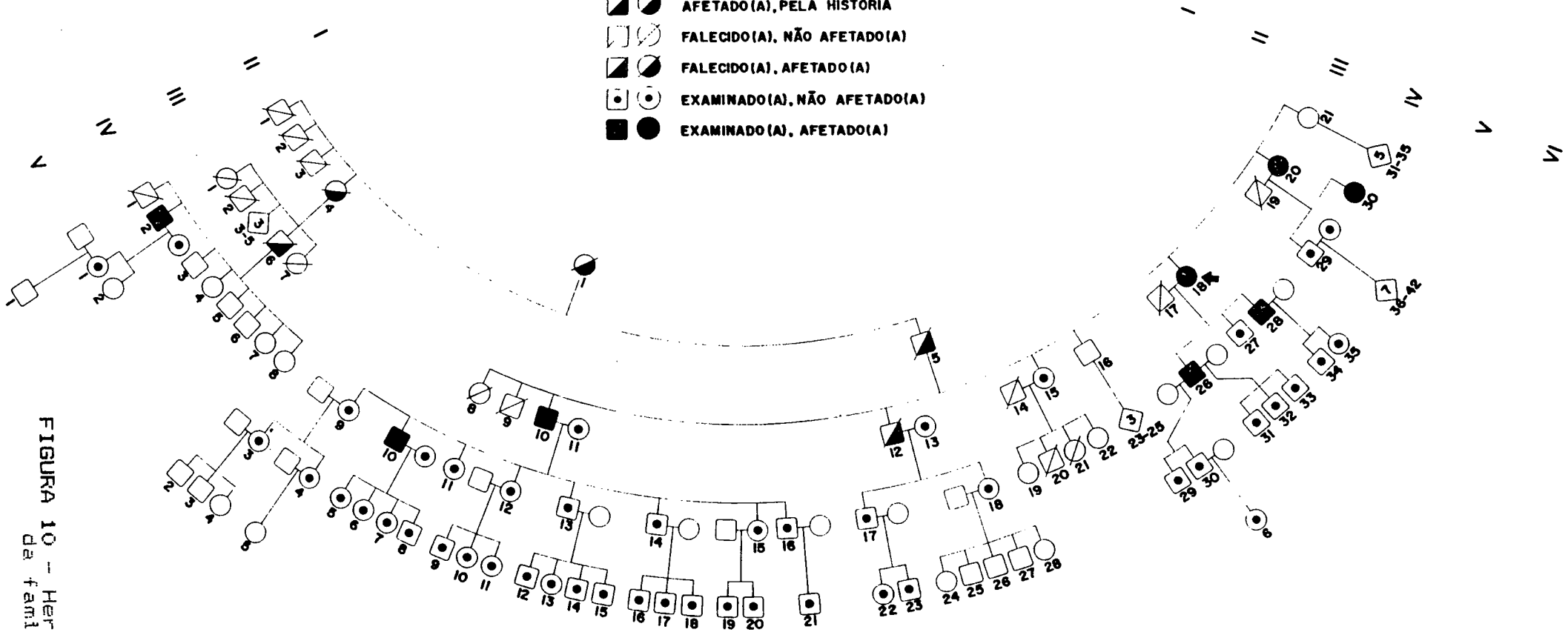


FIGURA 10 -- Heredograma da família

---

**QUADRO 7 - Roteiro de exame neurológico no adulto**

---

ANAMNESE

EXAME FÍSICO GERAL

EXAME NEUROLÓGICO

I. Funções corticais

II. Nervos cranianos

III. Sistema muscular e funções motoras

Trofismo e tônus muscular, movimentação passiva

Motilidade involuntária:

Movimentos involuntários anormais

Reflexos proprioceptivos (tendinosos) e

exteroceptivos (cutâneo-abdominais, cutâneo-plantar, palmomentoneano, nasolabial)

Coordenação motora + manobra de Holmes

Marcha

IV. Funções sensitivas

Sensibilidades superficial e profunda (propriocepção consciente e palestesia - 128 Hz). Manobra de Romberg

---

---

**QUADRO 8 - Classificação funcional de ataxia**

---

**CLASSE 0** - Normal

**CLASSE 1** - Paciente com sinais mínimos detectados durante o screening familiar. A doença não era previamente suspeitada nem detectada pelo paciente.

**CLASSE 2** - Sintomas presentes, reconhecidos pelo paciente, de pequena gravidade. O paciente é fisicamente capaz de ter vida independente, mas certos trabalhos podem sofrer restrições.

**CLASSE 3** - Sintomas completamente desenvolvidos. O paciente necessita de auxílio ou apoio para movimentar-se.

**CLASSE 4** - Paciente confinado à cadeira de rodas.

**CLASSE 5** - Paciente confinado ao leito.

---

progressão da doença. O índice de progressão foi definido como a razão entre o grau de incapacidade (classe funcional) e os anos de duração da doença (Currier e cols., 1982).

Para análise das proporções de filhos(as) afetados(as) e não afetados(as) de pais ou de mães afetados(as) foi empregada a prova Qui quadrado, com correção de Yates ou a prova exata de Fisher, de acordo com o valor de N e com os valores das frequências esperadas (Siegel, 1975; Levin, 1985). Na comparação de médias e desvios padrões das idades de início do quadro cerebelar foi empregado o teste t de Student, após análise da razão F (Levin, 1975). O nível de significância estatística adotado foi de 5% (p menor que 0,05).

EXAMES COMPLEMENTARES - Os pacientes afetados III-10, III-18, III-20, IV-10, IV-26, IV-28, e IV-30 foram submetidos aos seguintes exames laboratoriais: hemograma completo, velocidade de eritrossedimentação (Westergren), VDRL, colesterol, triglicerídeos, sódio, potássio, cálcio, fósforo, uréia, creatinina, glicemia de jejum. Todos estes pacientes foram submetidos à punção lombar, espaço L4-L5, com realização de exame bioquímico completo de líquido cefalorraquidiano (LCR), VDRL. A eletroforese de proteínas do LCR foi realizada nos pacientes III-18, IV-10 e IV-30. Todos estes exames foram realizados por um mesmo laboratório.

Um eletrocardiograma convencional (6 derivações clássicas e 6 derivações precordiais) e radiografia simples de tórax (incidências postero-anterior e perfil direito) foram realizados em cada paciente.

A paciente IV-30 foi submetida a biópsia do músculo gastrocnêmio. Um fragmento de músculo foi congelado em nitrogênio líquido a 170 graus Celsius negativos, para posterior estudo enzimático (HE, tricrômico de Gomori, P.A.S., O.R.O. e enzimas oxidativas). Outro fragmento foi fixado em formalina 10%, para estudo convencional.

#### ESTUDOS ELETRO-NEUROFISIOLÓGICOS

a) Estudos de condução nervosa motora e sensitiva foram realizados nos pacientes III-20, IV-10 e IV-30 com o emprego de um aparelho TECA TD20/A, com uso de técnicas convencionais (Smorto e Basmajian, 1979). No paciente IV-10 realizou-se estudo de condução motora nos nervos mediano e ulnar do membro superior direito, com um eletromiógrafo digital POLIMED PL-1002, com o emprego de técnicas convencionais (Thompson, 1981). Em todos os pacientes houve o cuidado de manter-se o membro devidamente aquecido durante a realização do exame.

b) Estudos de potencial evocado visual e auditivo de tronco cerebral foram realizados nos pacientes III-18, III-20, IV-2, IV-26, IV-28, e IV-30. Os estudos dos potenciais

evocados visuais por padrão quadriculado alternante e potenciais evocados auditivos de tronco cerebral utilizou um equipamento TECA TD20/A. Os potenciais visuais por padrão quadriculado alternante foram obtidos utilizando-se tempo de análise de 500 milissegundos (ms), com a inversão do padrão a 2/segundo (s), utilizando-se quadriculado de 12,5 milímetros, o que equivale, com o paciente sentado a 1 metro da tela, a um ângulo visual de 43 graus de arco. As séries de estímulos foram duplicadas para assegurar a reprodutabilidade dos potenciais obtidos.

Os potenciais evocados auditivos de tronco cerebral foram obtidos utilizando-se um tempo de análise de 10 ms, com click do tipo R (rarefação), com a intensidade de 75 dBHL, 10 estímulos/segundo. Para cada ouvido a série foi duplicada, para comprovação da reprodutabilidade dos potenciais obtidos.

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE CRANIO - Foram realizadas em todos os pacientes afetados, em tomógrafo marca Phillips TOMOSCAN 305, matriz 254x254, com cortes tomográficos de 3mm de espessura ao examinar-se a fossa posterior. Cada exame tomográfico foi interpretado separadamente por dois médicos familiarizados com a realização e a interpretação de tomografias computadorizadas de crânio. Somente foi fornecida a idade do paciente de cada exame em questão;



dados de história ou exame não foram dados para não influenciar a interpretação das radiografias.

TIPAGEM SOROLÓGICA HLA-A, B E C - Foi feita pelo método de microlinfocitotoxicidade (Terasaki e McClelland, 1964) com utilização da técnica de citofluorocromasia (Bodmer e Bodmer, 1977). Foram utilizados anti-soros das seguintes procedências: da produção do Laboratório de Imunogenética, Departamento de Genética da Universidade Federal do Paraná, de outros laboratórios nacionais e estrangeiros, dos Oitavo, Nono e Décimo Workshops Internacionais de Histocompatibilidade e do National Institute of Health (NIH), Estados Unidos da América. As placas de Terasaki, nas quais é feita a tipagem, foram previamente carregadas com anti-soros anti-HLA-A (n=46), anti-HLA-B (n=64) e anti-HLA-C (n=14).

A técnica de tipagem HLA consistiu, sucintamente, nos seguintes procedimentos:

Foram isolados os linfócitos de 10 ml de sangue heparinizado, com utilização de uma solução de ficoll-hypaque, com densidade específica de 1,078 (Boyum, 1968). Após 3 lavagens em PBS (Phosphate Buffer Saline) ajustou-se a concentração da suspensão celular em  $2 \times 10^6$  linfócitos/ml e marcaram-se os linfócitos com FDA (diacetato de fluoresceína). Essa suspensão foi incubada com o

anti-soro por 30 minutos, a temperatura ambiente. Após a adição de um pool de soros de coelho, como fonte de complemento, foi feita a incubação a temperatura ambiente por mais 60 minutos. Retirou-se o sobrenadante. Adicionou-se brometo de etídio, que se incorpora ao DNA das células lisadas, que passam a apresentar, então, fluorescência em vermelho. O FDA marca as células vivas, que fluorescem em verde-amarelado.

Ao microscópio de fluorescência avaliou-se a percentagem de células lisadas e atribuiu-se um escore a cada combinação anti-soro/linfócito (Quadro 9).

-----  
**QUADRO 9** - Escores para as combinações anti-soro/linfócito do método de microlinfocitotoxicidade.  
 -----

- 1 - Negativo: viabilidade igual a do controle negativo (menos de 10% de mortalidade)
  - 2 - Negativo duvidoso (10-20% de mortalidade)
  - 4 - Positivo duvidoso (21-50% de mortalidade)
  - 6 - Positivo (viabilidade nitidamente inferior a do controle negativo. 51-90% de mortalidade)
  - 8 - Fortemente positivo (mais de 90% de mortalidade)
  - 0 - Ilegível
- 

O painel de anti-soros permitiu a tipagem de 17 antígenos HLA-A, 32 antígenos HLA-B e de 8 antígenos HLA-C. De acordo com os padrões das reações, determinou-se o fenótipo HLA de cada indivíduo. Foram tipados os seguintes indivíduos: III-10 e sua esposa, a esposa do paciente

III-12, já falecido, III-15,18,20 e IV-9,10,11,12,13,14,16, 17,18,26,27,28,29,30.

ANALISE DE LIGAÇÃO COM O SISTEMA HLA - Não é objetivo deste trabalho fazer uma descrição minuciosa do método numérico empregado para a análise de dados. Serão comentados apenas os seus aspectos principais.

Devido à ausência de recombinação entre os loci HLA-A, B e C, nesta família, o sistema HLA pôde ser considerado como um único marcador genético.

A análise de ligação entre os loci HLA e o locus da ataxia hereditária foi realizada pela determinação dos escores lod ( $z$ ). Foi empregado um programa computadorizado, escrito em linguagem FORTRAN, desenvolvido por Ott (1974) e denominado LIPED. Este programa baseia-se no método dos escores lod de Morton (apud Chautard-Freire-Maia, 1976).

## RESULTADOS

DADOS CLINICOS - A paciente probanda III-18 teve a sua primeira consulta em novembro de 1986, no Ambulatório de Neurologia, Centro de Saúde Metropolitano, Secretaria da Saúde e Bem Estar Social do Estado do Paraná. Ela e sua irmã (III-20) possuíam um diagnóstico provisório de esclerose múltipla, após várias internações em outros serviços. O paciente probando IV-2 foi entrevistado e examinado no mesmo Serviço, no final de 1988. A figura 10 mostra o heredograma da família.

Uma descrição de cada paciente é dada a seguir:

I-1: Masculino, afetado, emigrou da França. Não há detalhes de história.

II-5: Masculino, afetado, início do quadro aos 35 anos, não examinado, faleceu aos 65 anos de causa ignorada. Não há outros detalhes conhecidos de história. Possuía uma irmã (II-4) também afetada, que faleceu aos 68 anos de idade, mas maiores detalhes de história não foram obtidos.

III-10: C.L., masculino, 65 anos; notou início de dificuldade de deambular e disartria aos 38 anos de idade, de evolução lenta e gradual. Atualmente, apesar da incoordenação de membros superiores e inferiores, consegue

ainda deambular com apoio. Nega disfagia. Fumante, nega etilismo.

Funções mentais normais. Acuidade visual diminuída devido à catarata senil bilateral. Exame de fundo de olho dificultado pela opacificação do cristalino. Observa-se nistagmo horizontal e vertical em todas as miradas. Uma importante disartria é notada, mas pode-se compreender o paciente sem maior dificuldade. Demais pares cranianos normais. Tônus muscular diminuído globalmente; força muscular normal e discreto grau de atrofia muscular em membros inferiores, sem fasciculações e/ou miocimias. Todos os reflexos tendinosos estão presentes e normais, exceto o reflexo aquiliano, que não é obtido bilateralmente. Reflexo cutâneo-plantar em flexão. Nota-se uma acentuada dismetria de membros superiores e inferiores, com tremor presente. Manobra do rebote presente. Fica de pé somente com apoio, notando-se alargamento da base de sustentação (afastamento das pernas). Não há outros movimentos involuntários. Sensibilidade superficial e profunda normais.

**III-12:** A.B., masculino, faleceu aos 62 anos de idade, de causa ignorada. Desde os 33 anos de idade notou dificuldade progressiva de fala e marcha, com episódios de tontura. Após 5 anos não conseguia mais deambular sem apoio. Nos últimos anos a sua fala tornou-se quase incompreensível, e

desempenhava com grande dificuldade tarefas de asseio pessoal e alimentação. Fumava cachimbo e não era etilista.

III-18: R.L., feminino, 61 anos; possui marcha atáxica e disartria progressivos desde 47 anos de idade, e após 2 anos de evolução estava confinada à cadeira de rodas. Não pode alimentar-se sem auxílio de terceiros devido à ataxia de membros superiores. Nega disfagia. Fumante, nega etilismo.

O exame físico geral é irrelevante. Funções corticais normais. Acuidade visual normal, com presbiopia. Exame de fundo de olho normal. Nistagmo presente a mirada horizontal e vertical em todos os sentidos, sem diplopia. Nota-se disartria severa, por vezes tornando impossível a compreensão da fala. Demais pares cranianos normais. A força muscular é normal. Há um certo grau de atrofia muscular generalizada, mais notável em membros inferiores, ausência de fasciculações. Tônus muscular diminuído globalmente. Todos os reflexos profundos de membros superiores e inferiores são obtidos e normais (++/4). A resposta plantar é flexora. Nota-se uma importante incoordenação de movimentos dos membros superiores, com dismetria, disdiadococinesia e tremor cerebelar. Manobra do rebote positiva. Outros movimentos involuntários estão ausentes. Não deambula, mesmo com apoio, devido à instabilidade do tronco. A sensibilidade ao tacto, dor, parestesia e percepção proprioceptiva são normais.

III-20: M.L., feminina, 60 anos; notou dificuldade de marcha e disartria desde os 43 anos de idade, de progressão insidiosa e gradual. Após 2 anos e meio de evolução não podia mais deambular, mesmo com apoio. Dois anos antes do início do quadro cerebelar apresentou um quadro de desorientação e confusão mental, com diminuição do nível de consciência e crises convulsivas. Ficou internada em um hospital por 90 dias, tendo alta totalmente recuperada, sem uso de anticonvulsivante. Fez dois eletrencefalogramas na época que foram normais. Não consegue mais referir detalhes de história sobre este quadro ou sobre o diagnóstico estabelecido na época. Fumante, nega etilismo. Nega disfagia.

Exame físico geral sem particularidades. Funções corticais bem preservadas. Acuidade visual normal. Presbiopia presente. Exame de fundo de olho normal. Nistagmo horizontal e vertical em todos os sentidos. Extremamente disártrica. Demais pares cranianos normais. Hipotonia universal, com força muscular normal. Atrofia muscular global, mais notável em mãos e membros inferiores. Ausência de fasciculações. Reflexos profundos presentes, simétricos e normais. Sinal de Babinski ausente. Importante ataxia de membros superiores e inferiores e de tronço, não conseguia deambular. O exame de sensibilidade superficial e profunda (propriocepção consciente e palestesia) é normal.

IV-2: E.A.F., masculino, 45 anos; dificuldade de fala progressiva e de marcha desde há 5 anos. Seu pai (III-6), apresentava quadro semelhante desde os 40 anos de idade, vindo a falecer aos 67 anos, vítima de acidente cerebrovascular. Sua avó paterna (II-4), também afetada de forma similar desde os 40 anos de idade, faleceu aos 80 anos. Abandonou o fumo há 4 anos, nega etilismo.

Exame físico geral normal. Funções corticais normais. Acuidade visual normal, exceto presbiopia. Nistagmo horizontal presente, com movimentos extraoculares normais. Facies atípico. Fala disártrica, mas compreensível. Demais pares cranianos normais. Força muscular, tônus e reflexos tendinosos profundos normais. Ausência de fasciculações ou movimentos involuntários. Sinal de Babinski ausente. Discreta ataxia de marcha, andando sem apoio. Dismetria em membros superiores e inferiores, mais notável nos últimos. Disdiadococinesia e manobra do rebote anormal presentes nos membros superiores. Sensibilidade profunda e superficial normais.

IV-10: J.F.S., masculino, 41 anos; dificuldade para falar e caminhar desde os 35 anos de idade, de progressão lenta e gradual. Atualmente caminha somente com o auxílio de apoio devido à ataxia severa de membros. Fumante, nega etilismo.

Exame físico geral normal. Funções corticais normais. Acuidade visual normal, exame de fundo de olho sem



alterações. Nistagmo horizontal e vertical a todas as miradas. Sem paralisias de pares cranianos. Fala escandida, explosiva, por vezes incompreensível. Força muscular normal nos quatro membros, tônus diminuído globalmente. Reflexos profundos simétricos, presentes e normais. Sinal de Babinski ausente. Incoordenação de membros superiores e inferiores com importante dismetria, disdiadococinesia e tremor cerebelar. Manobra do rebote positiva. Sensibilidade superficial e proprioceptiva profunda normal.

IV-26: L.L., masculino, 41 anos; observou o surgimento de desequilíbrio na marcha e fala disàtrica desde os 37 anos de idade, de progressão lenta e gradual. Fumante, toma um copinho de cachaça por dia desde a adolescência, sem abusos maiores intermitentes.

Exame físico geral normal. Funções corticais normais. Acuidade visual e exame de fundo de olho normal. Sem nistagmo. Moderadamente disàtrico. Demais pares cranianos normais. Demais dados de exame neurológico normais, exceto por dismetria de membros superiores e marcha discretamente atáxica.

IV-28: P.R.F., masculino, 36 anos; notou dificuldade de marcha desde os 31 anos de idade, com disartria, sem disfagia, desde a mesma época. Estes sintomas eram progressivos, mas não dificultavam com importância o seu trabalho (mecânico). Ex-fumante, abandonou o fumo há 10

meses, não observando mudança do quadro neurológico. Faz uso de dois a três copinhos de cachaça por semana.

Exame físico geral normal. Funções corticais normais. A acuidade visual e o exame de fundo de olho são normais. Nota-se uma disartria moderada; esta em um ano de acompanhamento do paciente evoluiu de maneira que a fala torna-se muitas vezes incompreensível. Nistagmo ausente. Demais pares cranianos normais. Todos os demais dados de exame neurológico são normais exceto pela presença de dismetria em membros superiores e inferiores e uma marcha discretamente atáxica.

IV-30: M.L.L., feminino, 39 anos; paciente sofre de crises epilêpticas generalizadas tônico-clônicas primárias desde a idade de 7 anos, sem causa aparente. Fez uso de diversos tipos de anti-convulsivantes, incluindo fenobarbital e fenitoína. Atualmente em uso de carbamazepina, 600mg por dia, e clonazepam 2mg por dia, com o quadro epilêptico sob controle. Notou surgimento de dificuldade de marcha e de fala desde há 10 anos, de caráter lento e progressivo. Fumante, nega etilismo.

Exame físico geral normal. Funções corticais normais. Acuidade visual e exame de fundo de olho normal. Nota-se nistagmo horizontal e vertical a todas as miradas, sem diplopia. Demais pares cranianos normais. Fala disártrica, explosiva. Força e tonus muscular normais. Reflexos

tendinosos profundos presentes e normais. Reflexo cutâneo-plantar em flexão. Incoordenação de movimentos em membros superiores e inferiores, com dismetria e disdiadococinesia, sem movimentos involuntários; manobra do Holmes em membros superiores positiva; marcha atáxica. Todas as modalidades de sensibilidade normais.

Todos os demais membros da quarta (IV) e quinta geração (V) foram examinados e são normais. As idades dos membros da quinta geração (V) variam de 1 ano e 7 meses a 26 anos. Com exceção do membro IV-30, nenhum outro membro desta família sofre atualmente de crises epilêpticas. Todos os pacientes com exceção do paciente IV-28 são fumantes. Nenhum paciente refere piora dos sintomas de ataxia, quando fuma.

A idade de início da doença variou de 27 a 47 anos em todo o grupo de pacientes, com a média  $37,1 \pm 5,4$  anos. A idade de início das mulheres atingidas variou de 27 a 47 anos ( $x = 39,2 \pm 8,6$  anos) e dos homens atingidos de 31 a 38 anos ( $x = 36,3 \pm 3,4$  anos), sem diferença estatisticamente significativa ( $t = 1,0733$  g = 5, p maior que 0,05). Ao avaliar-se a idade de início da doença em cada geração, obtêm-se os seguintes resultados: geração II =  $37,5 \pm 3,5$  anos (2); geração III =  $40,2 \pm 5,2$  anos (5); e geração IV =  $34,0 \pm 5,0$  anos (5). Entre parênteses estão os números de indivíduos afetados. Não há diferença significativa das médias analisadas pelo teste t de Student.

A tabela 2 fornece os dados gerais relativos a sexo, idade de início da doença, tempo de evolução da doença, idade do falecimento, classe funcional e índice de progressão.

TABELA 2 - Dados gerais de história/exame neurológico

Membro	Sexo	I.A.	I.I.	I.F.	D.Q.	C.F.	I.P.
II-4	F	-	40	80	40	?	-
II-5	M	-	35	65	30	5	0,166
III-6	M	-	40	67	27	5	0,185
III-10	M	65	38	-	27	3	0,111
III-12	M	-	33	62	29	5	0,172
III-18	F	61	47	-	24	5	0,208
III-20	F	60	43	-	17	4	0,235
IV-2	M	45	40	-	5	2	0,400
IV-10	M	41	35	-	5	3	0,600
IV-26	M	41	37	-	4	2	0,500
IV-28	M	36	31	-	5	2	0,400
IV-30	M	39	27	-	10	2	0,200

I.A. - idade de início, anos; I.I. - idade do início do quadro, anos; I.F. - idade do falecimento, anos; D.Q. - duração do quadro, anos; C.F. - classe funcional; I.P. - índice de progressão; M - masculino; F - feminino.

Utilizando o coeficiente de correlação por postos de Spearman, observa-se uma correlação significativa entre o tempo de evolução e o grau funcional de ataxia ( $r_s = 0,826$ ,  $p$  menor que 0,01). O mesmo não é observado entre a idade de início e o grau funcional de ataxia ( $r_s = 0,360$ , NS). Não se observou uma correlação linear significativa entre a idade de início e o índice de progressão de 11 membros afetados ( $r = -0,1089$ , não significativo).

A paciente IV-30 já havia feito uso no passado de valproato sódico, em uma dosagem de até 1500mg por dia, sem observar modificação ou melhora do quadro cerebelar. Os pacientes IV-10, IV-26 e IV-28 fizeram uso de cloridrato de colina, 1,0g 3x/dia, baclofen, 10mg 3x/dia e valproato sódico, 500mg 3x/dia, por 3 meses cada droga. Em nenhum deles observou-se qualquer melhora ou modificação do quadro neurológico durante o uso de qualquer uma das medicações.

O paciente IV-28 foi medicado com 200 microgramas diários de TRH (Thyrotropin Releasing Hormone) (Departamento de Biofísica, Escola Paulista de Medicina), intramuscular, por 30 dias. Nenhum efeito benéfico foi observado durante e após o uso desta medicação.

ANALISE GENETICA FORMAL - Em termos de análise genética formal, o padrão de herança da ataxia cerebelar nesta família é autossômica dominante. Os critérios clássicos de herança autossômica dominante com penetrância dependente de idade são satisfeitos, como segue: 1) todos os membros afetados possuem um progenitor afetado; 2) a proporção observada de afetados:não afetados entre os filhos de afetados aproxima-se da proporção esperada de 1:1; 3) a proporção de homens e mulheres afetados não difere significativamente da proporção 1:1 entre os indivíduos que já atingiram a idade máxima de manifestação. Além disso, os filhos de indivíduos não afetados são todos sadios. A

ausência de filhos afetados de pais não afetados, assim como a proporção afetados:não afetados, entre os filhos de afetados, são indicativos de penetrância completa, mesmo que dependente de idade. O quadro clínico (fenótipo) é praticamente invariável.

Ao adotar-se a idade média de manifestação (37 anos) como limite inferior para classificar-se indivíduos afetados e não afetados, observa-se a distribuição ilustrada na **tabela 3**.

A proporção de filhos afetados e não afetados de mães ou de pais afetados não é desigual de forma estatisticamente significativa (qui quadrado = 0,0108, NS).

Observa-se que entre os filhos(as) de pais afetados, há uma proporção de 15 membros (8 mulheres, 7 homens) não afetados para 6 membros (2 mulheres, 4 homens) afetados. A prova exata de Fisher revela que estas proporções não se afastam significativamente da proporção esperada 1:1 ( $p=0,2737$ , não significativo). Esta maior proporção aparente de filhos(as) não afetados(as) em relação aos afetados deve-se ao fato de ter sido utilizada a idade média, e não a idade máxima de manifestação, como fator divisor deste grupo.

---

**TABELA 3 - Distribuição de membros afetados e normais**


---

Mães afetadas	Filhos(as) *					
	Normais			Afetados(as)		
	M	F	T	M	F	T
(I-1)	3	0	3	1	1	2
(II-4)	1	2	3	1	0	1
(III-18)	1	0	1	2	0	2
(III-20)	1	0	1	0	1	1
SUB-TOTAL	6	2	8	4	2	6

Pais afetados	Filhos(as) *					
	Normais			Afetados(as)		
	M	F	T	M	F	T
(II-5)	2	3	5	2	2	4
(III-6)	4	1	5	1	0	1
(III-10)	0	3	3	1	0	1
(III-12)	1	1	2	0	0	0
SUB-TOTAL	7	8	15	4	2	6
TOTAL	13	10	23	8	4	12

\* - M, masculino; F, feminino; T, total.

## ANALISE DE LIGAÇÃO COM O SISTEMA HLA - O quadro 10

demonstra os genótipos HLA dos membros tipados da família. O alelo A2 encontra-se entre parênteses nos membros III-18, IV-26, IV-27 e IV-28, por não ser possível estabelecer em qual das posições este se localiza com exatidão, ou se este ocorre em ambas posições.

QUADRO 10 - Genótipos HLA

Membro	Pai	Mãe	S	IA	II	Genótipo HLA
III-10	II-5*	-	M	65	38	A3, B7, Cw7/ x, B40, Cw3
III-11	-	-	F	-	-	A32, B7, Cw7/ A3, B14, x
III-12*	II-5*	-	M	62	33	A3, B7, Cw7/ x, B40, Cw3
III-13	-	-	F	-	-	x, B7, Cw7/ x, x, Cw4
III-15	II-5*	-	F	64	-	A3, B7, Cw7/ x, B40, Cw3
III-18	II-5*	-	F	61	47	A2, B13, Cw6/ (A2), Bw62, Cw3
III-20	II-5*	-	F	60	38	A2, B13, Cw6/ x, B40, Cw3
IV-9	III-10	III-11	F	43	-	x, B40, Cw3/ A32, B7, Cw7
IV-10	III-10	III-11	M	41	35	x, B40, Cw3/ A3, B14, (Cw8)
IV-11	III-10	III-11	F	39	-	x, B40, Cw3/ A3, B14, (Cw8)
IV-12	III-10	III-11	F	37	-	x, B40, Cw3/ A32, B7, Cw7
IV-13	III-10	III-11	M	36	-	x, B40, Cw3/ A32, B7, Cw7
IV-14	III-10	III-11	M	35	-	A3, B7, Cw7/ A32, B7, Cw7
IV-16	III-10	III-11	M	27	-	x, B40, Cw3/ A32, B7, Cw7
IV-17	III-12*	III-13	M	39	-	x, B40, Cw3/ x, B7, Cw7
IV-18	III-12*	III-13	F	36	-	A3, B7, Cw7/ x, B7, Cw7
IV-26	-	III-18	M	41	37	(A2), B44, Cw5/ (A2), Bw62, Cw3
IV-27	-	III-18	M	38	-	(A2), B17, Cw7/ (A2), Bw62, Cw3
IV-28	-	III-18	M	36	-	(A2), B17, Cw7/ (A2), Bw62, Cw3
IV-29	-	III-20	M	41	-	x, B51, x / A2, B13, Cw6
IV-30	-	III-20	F	39	27	A2, x, Cw4/ x, B40, Cw3

\* - não tipado; S - sexo: M - masculino, F - feminino  
 IA - idade atual (anos); II - idade de início (anos); IF - idade de falecimento (anos); x - alelo desconhecido.

A tabela 4 demonstra os diferentes escores lod obtidos nas diferentes frequências de recombinação. Os dados para HLA-A não foram informativos para análise de ligação. Devido à estreita ligação entre os loci HLA-B e HLA-C, estes foram



analisados em conjunto. Os valores obtidos excluem ligação entre o sistema HLA e o locus gênico de ataxia nesta família estudada até a fração de recombinação de 0,02, e sugerem não haver ligação nas demais frações de recombinação.

---

TABELA 4 - Escores lod (z) para estudo de ligação HLA-ataxia cerebelar autossômica dominante

---

Fração de recombinação (o)	Escores lod (z)
0,01	-2,78
0,02	-2,17
0,05	-1,38
0,10	-0,80
0,15	-0,49
0,20	-0,29
0,25	-0,16
0,30	-0,08
0,35	-0,04
0,40	-0,01
0,45	-0,00

---

EXAMES COMPLEMENTARES - O exame completo do líquido cefalorraquidiano (LCR) foi normal em todos os pacientes. A eletroforese de proteínas do LCR foi realizada nos pacientes III-7, IV-20 e IV-22 e foi normal.

Os eletrocardiogramas foram normais em todos os pacientes. As radiografias de tórax dos pacientes III-7, III-8, III-3 e IV-2 revelaram achados compatíveis com doença pulmonar obstrutiva crônica. Nos pacientes IV-18 e IV-20 foram normais.

Na tabela 5 observa-se os resultados dos exames hematológicos e bioquímicos dos pacientes examinados.

O estudo histoquímico da biópsia muscular da paciente IV-30 (hematoxilina e eosina, tricrômico de Gomori, enzimas oxidativas, ORO (Oil Red O), miosina ATPase) (Pearse, 1985) mostrou a presença de fibras atrofiadas, pequenas, de diâmetro médio de 20 a 30 micrometros, por vezes anguladas, sugestivas de atrofia neurogênica parcial.

ESTUDOS ELETRO-NEUROFISIOLÓGICOS - Os estudos de eletroneurocondução motora e sensitiva da paciente III-8, IV-22 e IV-2 revelaram os resultados expostos na tabela 6. Nas tabelas 7 e 8 tem-se os valores obtidos de potenciais evocados visuais e auditivos. Os resultados foram normais em todos os pacientes afetados examinados.

TABELA 5 - Hemograma e exames bioquímicos

	Média	DP *	Valores normais
Hemoglobina (g/dl)	15,5±0,6	(14,7-16,4)	12,0-18,0
Volume globular (%)	46,0±1,4	(44-48)	37-52
VCM (fl)	89,3±5,4	(86-97)	90±7
Leucócitos (/mm <sup>3</sup> )	7316±1061	(5800-8800)	4500-105000
Eosinófilos	417±242	(156-804)**	50-700
Basófilos	23±35	(0-69)	0-100
Linfócitos	2301±935	(1407-4056)	1000-5250
Monócitos	425±263	(116-828)	50-1000
Bastões	654±332	(174-1072)	100-1600
Segmentados	3496±796	(2814-4664)	1350-6300
VHS (mm/hora)	12,3±11,8	(2-34)***	menos de 15
Urela (mg/dl)	22,1±6,2	(14,0-29,0)	15-50
Creatinina (mg/dl)	0,9±0,3	(0,6-1,4)	0,6-1,3
Glicemia (mg/dl)***	85,5±16,7	(64-104)	65-110
Colesterol (mg/dl)	204,0±59,5	(142-267)	120-220
Triglicerídeos (mg/dl)	123,0±55,0	(89-187)	60-200
Sódio (mEq/l)	138±5	(132-144)	135-145
Potássio (mEq/l)	4,1±0,9	(3,2-5,6)	3,5-5,5
Calcio (mg/dl)	9,6±1,2	(8,0-11,2)	9,0-11,0
Fósforo (mg/dl)	4,2±1,1	(2,9-4,9)	2,3-4,5
SGOT	21,5±8,7	(13-30)	8-40 URF
SGPT	17,5±2,0	(15-20)	5-35 URF

DP - desvio padrão; M - masculino; F - feminino; VCM - volume corpuscular médio, femtolitros; VHS - velocidade de hemossedimentação (Westergren), primeira hora; SGOT - transaminase oxalacética; SGPT - transaminase pirúvica; URF - unidades Reitmann-Frankel.

\* - Entre parênteses, os valores extremos superior e inferior;

\*\* - Paciente IV-10 com eosinofilia absoluta; parasitológico de fezes revelou Ancylostoma ++ e Ascaris lumbricoides ++;

\*\*\* - Paciente III-18 apresentou VHS de 34; nesta ocasião apresentava pequeno fleimão em membro inferior direito.

TABELA 6 - Estudo de eletroneurocondução - resultados

Nervo examinado	III-20	IV-2	IV-10	IV-30
<b>Nervo mediano</b>				
VCN motora	50,0 (D)	NR	54,8 (D)	58,3 (D)
LD motora	3,6 (D)	NR	3,3 (D)	3,0 (D)
VCN sensitiva	39,0 (D)	NR	NR	NR
Amplitude PS	70,0 (D)	NR	NR	NR
<b>Nervo ulnar</b>				
VCN motora	NR	NR	55,3 (D)	56,4 (D)
LD motora	NR	NR	3,3 (D)	2,1 (D)
<b>Nervo fibular</b>				
VCN motora	39,7 (D)	50,0 (E)	NR	43,0 (D)
LD motora	4,6 (D)	3,0 (E)	NR	3,4 (D)
Amplitude PM	7,0 (D)	7,5 (E)	NR	8,5 (D)
<b>Nervo sural</b>				
VCN sensitiva	34,0 (D)	43,0 (E)	NR	34,5 (D)
Amplitude PS	5,7 (D)	17,0 (E)	NR	1,8 (D)

VCN - velocidade de condução nervosa, m/s; LD - latência distal, ms; PM - amplitude do potencial motor, microvolts; PS - amplitude do potencial sensitivo, microvolts; NR - não realizado. Entre parênteses, o lado do nervo examinado; D - direito, E - esquerdo.

---

TABELA 7 - Potencial evocado auditivo - resultados

---

	DIREITO	ESQUERDO	NORMAL
Onda I	1,54±0,12 (1,44-1,76)	1,56±0,05 (1,56-1,64)	2,2 (3 DP)***
Onda II	2,58±0,22* (2,40-2,84)	2,58±0,13 (2,40-2,72)	-
Onda III	3,49±0,31 (3,02-3,84)	3,57±0,15 (3,40-3,76)	-
Onda IV	4,66±0,28 (4,40-5,20)	4,62±0,16** (4,40-4,80)	-
Onda V	5,49±0,23 (5,12-5,82)	5,48±0,16 (5,28-5,64)	-
Intervalo I-III	2,00±0,29 (1,60-2,36)	2,00±0,14 (1,84-2,20)	2,48 (3 DP)***
Intervalo III-V	1,95±0,15 (1,76-2,16)	1,91±0,08 (1,84-1,92)	2,35 (3 DP)***
Intervalo I-V	3,95±0,26 (3,60-4,30)	3,92±0,17 (3,72-4,16)	4,58 (3 DP)***

---

Latências das ondas observadas e dos intervalos são expressas em milisegundos (ms). Entre parênteses, o maior e o menor valor observado respectivamente.

\* - Onda II não observada nos pacientes III-18 e IV-26

\*\* - Onda IV não observada no paciente IV-30

\*\*\* - Controles normais do laboratório; limite máximo superior, considerando 3 desvios padrão.

---

**TABELA 8 - Potencial evocado visual - resultados**


---

	DIREITO	ESQUERDO	E-D
N1	69,3 $\pm$ 3,9 (64-74)	71,3 $\pm$ 4,6 (64-78)	
P100	96,3 $\pm$ 5,5* (86-102)	95,3 $\pm$ 5,8* (86-102)	2,4 $\pm$ 2,2** (0-4,0)
N2	135,0 $\pm$ 6,7 (126-144)	130,0 $\pm$ 8,0 (118-138)	
Amplitude	6,4 $\pm$ 2,2 (4,0-9,0)	6,4 $\pm$ 1,8 (4,0-8,5)	

---

As latências são expressas em milisegundos (ms) e as amplitudes em microvolts. Entre parênteses, os maiores e menores valores observados respectivamente.

\* - Limite superior normal (3 desvios padrão): 111,0 ms

\*\* - Diferença interocular normal máxima (3 desvios padrão): 7,5 ms. Controles do próprio laboratório.

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE CRANIO - Nos pacientes com menor tempo de evolução da doença, as primeiras alterações tomográficas são observadas no verme cerebelar, na sua porção mais anterior (casos IV-26 e IV-28). Nos casos com maior tempo de evolução ocorre um acometimento cada vez mais extenso dos hemisférios cerebelares e, em menor grau, do tronco cerebral. As estruturas supratentoriais estão relativamente preservadas em todos os casos. As descrições individuais de cada exame são expostas abaixo:

**III-10** - Dilatação das cisternas prè-pontina (discreta), dos ângulos ponto-cerebelares, cisternas laterais do cerebelo, cerebelar superior, de sulcos dos hemisférios e verme cerebelar. Atrofia cerebelar difusa acentuada e pontina moderada (Figura 11 A,B,C e D)..

**III-18** - Dilatação das cisternas prè-pontina, dos ângulos ponto-cerebelares, laterais do cerebelo, cisterna magna, interpeduncular e dos sulcos dos hemisférios e do verme cerebelar. Calcificação de gânglios da base a direita. Atrofia cerebelar difusa acentuada e pontina discreta.

**III-20** - Dilatação das cisternas dos ângulos ponto-cerebelares, laterais do cerebelo, cisterna cerebelar superior, dos sulcos dos verme e dos hemisférios cerebelares. Atrofia cerebelar difusa acentuada.

IV-2 - Dilatação das cisternas dos ângulos ponto-cerebelares e dos sulcos do verme cerebelar, na porção mais alta (mais de 3). Atrofia cerebelar moderada, com predomínio do verme cerebelar.

IV-10 - Dilatação das cisternas e dos ângulos ponto-cerebelares, laterais do cerebelo, de sulcos vermianos e dos hemisférios cerebelares. Atrofia cerebelar moderada a acentuada, com predomínio do verme cerebelar.

IV-26 - Discreta dilatação de sulcos (3) na região do verme cerebelar (Figura 11 E e F).

IV-28 - Dilatação das cisternas dos ângulos ponto-cerebelares, e de sulcos do verme cerebelar. Atrofia cerebelar discreta (mais acentuada no verme cerebelar).

IV-30 - Dilatação das cisternas pré-pontina, dos ângulos ponto-cerebelares, de sulcos dos hemisférios cerebelares e principalmente do verme cerebelar. Dilatação dos sulcos corticais. Atrofia cerebelar moderada (mais de verme cerebelar), e discreta atrofia pontina.



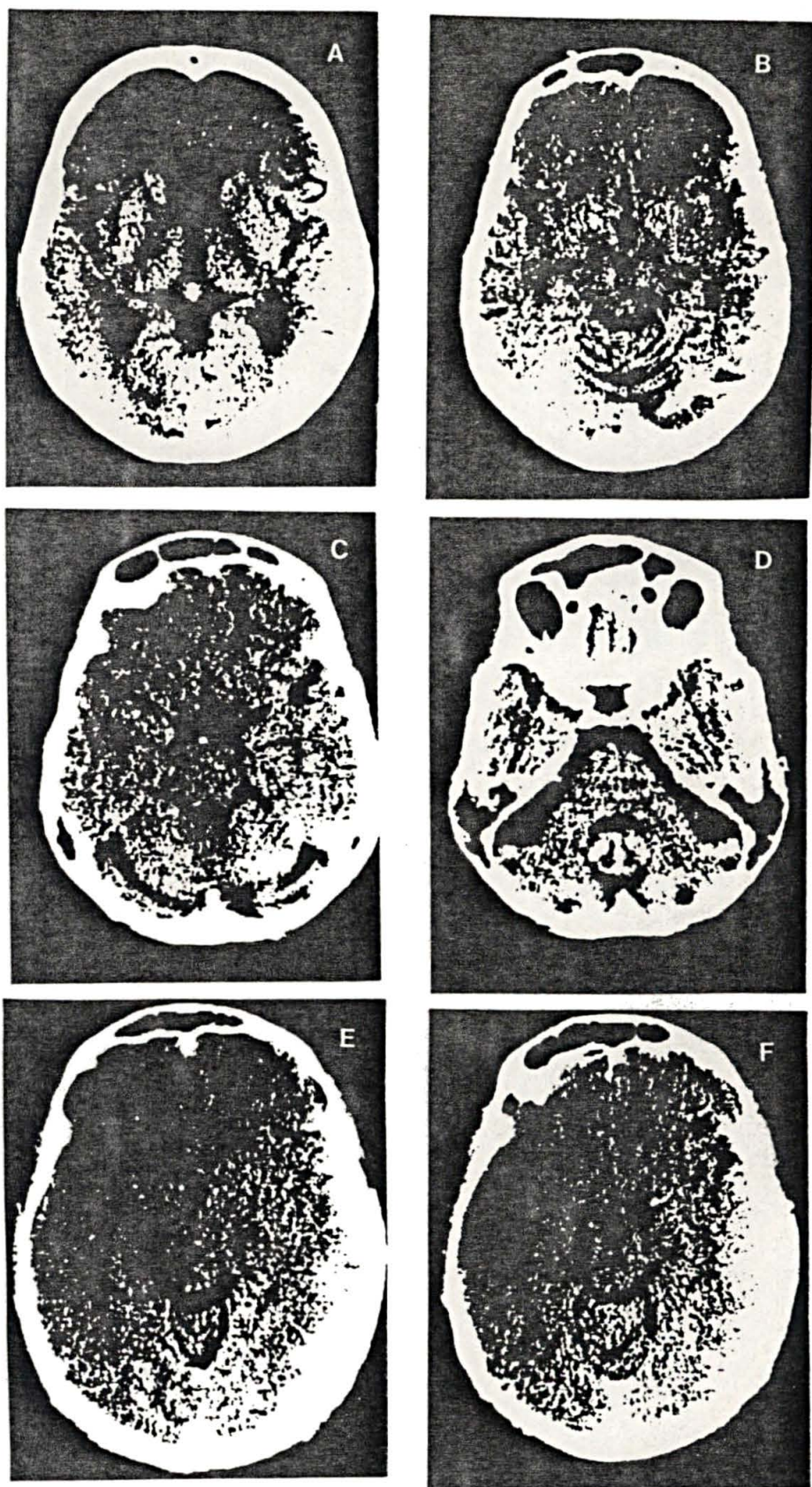


FIGURA 11 - A, B, C e D - cortes tomográficos do exame do paciente III-10; E e F - cortes tomográficos do exame do paciente IV-26.

## DISCUSSÃO

ASPECTOS CLINICOS E GENETICOS - A família estudada é portadora de uma forma hereditária autossômica dominante de ataxia cerebelar de início tardio (Harding, 1982, 1983, 1984), onde as manifestações da doença surgem geralmente após os 20 anos de idade. Esta constitui o grupo III-B da classificação de Harding (1984) (Quadro 6), dentro do qual se pode situar, a priori, esta família. O quadro clínico consiste basicamente em uma síndrome atáxico-cerebelar "pura", composto de nistagmo, disartria, ataxia de marcha, dismetria, disdiadococinesia e hipotonia universal, em graus variados, dependendo da duração da doença. Somente uma paciente apresenta epilepsia, que provavelmente não fazer parte da doença hereditária em si. Não há a presença de qualquer outro estigma concomitante, o que constitui a regra nas heredo-ataxias cerebelares (por exemplo, demência, anormalidades neuro-oftalmológicas, envolvimento extrapiramidal e/ou piramidal).

Na literatura há a descrição de poucas famílias portadoras de uma forma hereditária de ataxia cerebelar sem envolvimento sistemático, clínico e/ou morfológico, de outras partes do sistema nervoso (Stone, 1933; Hall e cols., 1941; Weber e Greenfield, 1942; Richter, 1950; Hoffman e cols., 1971; Zee e cols., 1976; Harding, 1982). Será dirigida a atenção para outras famílias descritas na

literatura, com um quadro clínico semelhante ao observado na família deste estudo, e serão revistos os achados patológicos, quando esses estiverem disponíveis. No quadro 11 estão expostos os achados neuropatológicos de algumas destas famílias (Holmes, 1907; Hall e cols., 1941; Weber e Greenfield, 1942; Richter, 1950; Hoffman e cols., 1971).

---

**QUADRO 11 - Achados neuropatológicos nas ataxias hereditárias**

---

	Holmes	Hall	Weber	Richter	Hoffman
Células de Purkinje	+	+	+	+	+
Camada granular	+	N	+	+	+
Núcleo denteado	N	N	N	+	+
Núcleos pontinos	N	N	N	N	N
Olivas inferiores	+	+	+	+	+
Córtex cerebral	N	N	N	N	N
Núcleos da base	-	N	+	+	-
Medula espinhal	N	-	N	N	N

---

(+) - Com alterações degenerativas; (N) - normal; (-) - não avaliado; (\*) - Lesões dos gânglios da base, de origem vascular.

É importante citar os achados clínicos e patológicos de um trabalho de Gordon Holmes, em 1907, no qual descreveu a primeira família com uma forma de ataxia cerebelar associada a hipogonadismo como único achado adicional (Holmes, 1907). A descrição neuropatológica de um membro desta família constitui o protótipo histológico da **atrofia cerebello-olivária**. O quadro clínico neurológico é de uma síndrome cerebelar clássica, sem outras anormalidades neurológicas associadas. Quatro irmãos (três homens, uma mulher), filhos de pais não afetados, apresentavam um quadro

progressivo de ataxia de marcha e de membros, disartria, nistagmo e tremores da cabeça e membros superiores. A idade de início do quadro era  $36,0 \pm 1,4$  anos (35-38 anos). Não havia outras alterações neurológicas notáveis. Todos os membros afetados apresentavam estigmas físicos de hipogonadismo. A autópsia de um destes pacientes revelou uma redução de tamanho da ponte, medula oblonga e, principalmente, do cerebelo. O cerebelo parecia ser uma miniatura, com uma redução homogênea de todas as suas partes. As únicas anormalidades neuropatológicas deste caso estavam restritas ao cerebelo e aos núcleos olivares. Daí a expressão proposta por Holmes, **atrofia cerebelo-olivar**.

A expressão **ataxia cerebelar do tipo Holmes** passou a ser largamente empregada, e Greenfield (1954) denominava ataxia hereditária tipo B (Holmes) o grupo de famílias (um total de nove) com quadro neuropatológico e mesmo clínico muito semelhante ao descrito por Holmes. O tipo A agrupava famílias com quadro neuropatológico semelhante ao observado na família descrita por Menzel, em 1891 (Greenfield, 1954).

Outras famílias com ataxia cerebelar associada a hipogonadismo foram posteriormente descritas, a maioria com um padrão de herança autossômico recessivo (Harding, 1984; Fok e cols., 1989).

Do ponto de vista estritamente clínico-neurológico a família aqui estudada assemelha-se bastante à descrita por Holmes, mas o termo ataxia cerebelar do tipo Holmes não é

apropriado, pois não há a concomitância de hipogonadismo e o padrão de herança é autossômico dominante.

Theodore T. Stone (1933) ofereceu a primeira descrição clínica de uma família acometida por ataxia cerebelar hereditária aparentemente autossômica dominante, não complicada, a qual denominou **degeneração familiar primária do cerebelo**. Este autor descreveu os aspectos clínicos de um homem afetado, que possuía na família o pai e um tio-avô paterno com a mesma doença. A idade média de início nestes três indivíduos era  $35,6 \pm 1,5$  anos. O quadro clínico do paciente examinado era de uma síndrome cerebelar simples, sem nistagmo. Não havia dados de autópsia.

Em 1941, Bruce Hall e colaboradores descreveram uma família australiana de origem alemã afetada por uma forma de heredo-ataxia cerebelar autossômica dominante com início aos  $44,0 \pm 9,8$  anos (30-57 anos), com sintomas iniciais de distúrbio da marcha e disartria. Foram descritos os achados de seis membros afetados (três homens, três mulheres). Na evolução, todos desenvolveram um quadro completo de ataxia cerebelar com nistagmo, disfagia (em dois pacientes) e atetose (em um homem). Esta família parece constituir o primeiro exemplo de ataxia cerebelar com quadro clínico de síndrome cerebelar sem sintomatologia neurológica associada significativa, de caráter claramente autossômico dominante, e com dados de autópsia. O achado de disfagia em dois membros (na primeira paciente, no último ano de vida, aos 79

anos; na segunda paciente nos " ...últimos anos de vida", falecendo aos 80 anos), e de atetose (observada algumas semanas antes da morte do paciente, aos 80 anos), não parecem constituir parte do quadro neurológico hereditário.

Parker Weber e Greenfield, em 1942, descreveram outra família com uma forma autossômica dominante de ataxia cerebelar, com idade de início aos  $50,0 \pm 11,5$  anos (40-60 anos), quando surgiam dificuldade de marcha e disartria. Duas das pacientes apresentaram quadro demencial progressivo nos últimos anos de vida (morreram aos 60 e 77 anos de vida). Uma delas foi submetida à autópsia, que revelou alterações ateroscleróticas graves em todos os órgãos e vísceras, incluindo o cérebro. Estes autores classificaram a sua família como portadora de degeneração cerebelo-olivar, e incluíram as famílias de Holmes (1907) e de Akelaitis (1938). O trabalho de Hall e cols. (1941) não é citado. A inclusão da família de Akelaitis (1938) neste mesmo grupo não parece ser adequada. Todos os membros afetados desta família (Akelaitis, 1938) (idade de início  $44,0 \pm 5,1$  anos) apresentavam logo no início da doença um quadro demencial grave e rapidamente progressivo, com confusão mental, alucinações e perda da memória, associada ao síndrome cerebelar. O curso clínico era rápido e fulminante e, com exceção de um membro afetado que faleceu após 2 anos do início da doença, os demais indivíduos afetados foram a óbito no espaço de alguns meses a um ano. Dois indivíduos

afetados foram submetidos à autópsia. Constatou-se o envolvimento do córtex cerebral fronto-parietal, com perda neuronal difusa, principalmente das camadas III e V. Os cerebelos não estavam macroscopicamente alterados, mas a microscopia revelou uma diminuição acentuada das células de Purkinje e perda neuronal das olivas inferiores.

Em 1950, Richard B. Richter descreveu três membros de uma família acometida por uma forma de ataxia cerebelar, de padrão de herança aparentemente autossômico dominante, de início bastante tardio, entre 60 e 70 anos de idade. Na paciente em que o autor realizou uma necrópsia, além do quadro cerebelar, havia a presença de limitação dos movimentos oculares extrínsecos e de hipertonia plástica dos membros superiores. Nos outros dois pacientes não foram relatados outros achados que não os de uma síndrome cerebelar. O exame necroscópico do primeiro caso revelou uma atrofia acentuada do cerebelo, com preservação relativa do tronco cerebral e da medula espinhal. Havia importantes alterações no globo pálido, com perda de células ganglionares e um aumento de células da neurógliã. Richter concluiu que esta família era portadora de **atrofia cortical cerebelar tardia**.

Em 1971, Paul M. Hoffman descreveu uma família de ascendência inglesa-irlandesa, com cinco membros afetados examinados, de um total de dezenove membros doentes em quatro gerações. Três membros são descritos no seu trabalho.

A idade média de início da doença era 54 anos, com quatro casos com início antes dos 40 anos. O quadro clínico era uniforme, com ataxia de marcha como primeiro sintoma, seguida de disartria e ataxia de membros alguns anos após o início do quadro. Nistagmo, distúrbios sensitivos, sinais piramidais e extrapiramidais eram ausentes. A necrópsia foi realizada em um membro afetado de 88 anos (Quadro 11).

Em 1976, David S. Zee, interessado em estudar anormalidades motoras oculares em afecções cerebelares, descreveu uma família de origem irlandesa, da qual doze membros foram examinados. A idade média de início era  $49,6 \pm 5,0$  anos, variando de 41 a 58 anos. Dificuldade de marcha era invariavelmente o primeiro sintoma, seguindo-se de disartria logo após. Em alguns membros afetados havia uma leve limitação da mirada vertical; nistagmo era presente em todos os pacientes. Estudos laboratoriais de rotina, incluindo exame de líquor, eletrencefalograma, estudos eletromiográfico e de eletroneurocondução foram normais. Estudo tomográfico foi realizado em três pacientes: um, com seis anos de evolução, mostrava um aumento dos sulcos vermianos e dos hemisférios cerebelares e uma dilatação moderada do quarto ventrículo. Dois outros pacientes, com cinco e vinte anos de evolução, apresentavam espaços subaracnóides supracerebelares aumentados, compatíveis com atrofia cortical cerebelar. O trabalho não apresenta



ilustrações dos exames tomográficos. Não há relato de necrópsia.

Anita E. Harding (1982) em sua revisão de onze famílias com ataxia cerebelar autossômica dominante de início tardio (acima de 20 anos de idade), encontrou somente uma família afetada por uma forma "pura" de síndrome cerebelar (sem achados oculares, extrapiramidais, ou demência). Desta família a autora estudou pessoalmente dois casos, e obteve dados de outros três. A idade de início situava-se entre 60 e 70 anos. Os dois pacientes apresentavam nistagmo, e um possuía resposta cutâneo-plantar em extensão. Não havia relato de achados laboratoriais, eletrofisiológicos, neurorradiológicos ou patológicos. A própria autora sugere a colocação desta família dentro de um grupo distinto, classificando-a como tipo III (Quadro 6). Kondo e cols. (1980; 1981) analisaram o conjunto de dados clínicos, neuro-otológicos e neurorradiológicos de oitocentos e quarenta e quatro pacientes com formas diversas de degeneração espino-cerebelar. Dividiram arbitrariamente estes pacientes em três grupos, a saber: 1) Tipo espino-cerebelar (EC); 2) Tipo atrofia olivo-ponto-cerebelar (OPC); e 3) Tipo atrofia cortical cerebelar de início tardio (ACC). Este último grupo é o que nos interessa, pois compreende os pacientes com ataxia cerebelar "pura", os quais "... ocasionalmente ou em pequeno grau apresentavam nistagmo horizontal, distúrbio da motricidade ocular,

hiperreflexia, tremores não-intencionais, etc". Neste grupo foram incluídos cento e sessenta e três pacientes, mas somente cinquenta possuíam uma síndrome cerebelar pura. Os próprios autores reconhecem que neste grupo foram provavelmente incluídos muitos pacientes com a forma olivo-ponto-cerebelar. Este agrupamento, com sobreposição de dados dificulta o estabelecimento de entidades clínicas mais distintas e específicas, assim como a comparação de seus dados com os anteriormente citados. Por esta razão, Kondo e cols. (1981) sugerem que as formas cortical cerebelar tardia e olivo-ponto-cerebelar pertençam ao amplo espectro clínico/morfológico de uma mesma doença, o que parece ser uma visão excessivamente unicista do problema.

De posse dos dados destas famílias, pode-se propor a colocação das mesmas dentro de um grupo a parte de ataxia cerebelar hereditária autossômica dominante, de início tardio. Alguns pontos, contudo, devem ser antes levados em conta: 1) Estas famílias podem não ser geneticamente idênticas, apesar de possuírem uma expressão clínica bastante semelhante. Genes diferentes de ataxia cerebelar podem levar a um mesmo quadro clínico neurológico; 2) O número de membros examinados de cada família é relativamente pequeno. Com a exclusão da família de Zee e cols. (1976), a família aqui descrita é a maior em termos de pacientes examinados. Nestas famílias (Hall e cols., 1941; Weber e Greenfield, 1942; Richter, 1950; Hoffman e cols., 1971; Zee

e cols., 1976; Harding, 1982) o quadro clínico intrafamiliar foi relativamente uniforme, o mesmo não ocorrendo em outras famílias estudadas. Em outros trabalhos (Schut, 1950; Schut e Book, 1953; Landau e Gitt, 1951; Currier e cols., 1972; Coutinho e Andrade, 1978; Rosenberg e cols., 1978; Pedersen, 1980) ficou bem demonstrada a expressão fenotípica bastante variável dentro destas famílias quando um número maior de indivíduos afetados foi estudado; 3) Existe uma diferença significativa entre a idade de início da doença das outras famílias (Weber e Greenfield, 1942; Richter, 1950; Zee e cols., 1976; Harding, 1982) e a descrita neste trabalho. Este dado por si pode sugerir uma heterogeneidade genética dentro deste grupo de ataxias. Apesar do pequeno número de casos submetidos à necrópsia, cujos achados estão demonstrados de forma sumarizada no quadro 11, pode-se notar que não há uma uniformidade das alterações patológicas. A ausência de dados neuropatológicos de outras famílias estudadas não permite o emprego das classificações de Greenfield (1954) ou de Konigsmark e Weiner (1970), o que demonstra a limitação do uso destas classificações. Podemos ainda observar que a família aqui estudada e as de Stone (1933) e de Hall e cols. (1941) não cabem nas classificações atualmente existentes, incluindo a de Harding (1984). A ausência de dados neuropatológicos e a limitação dos dados genéticos não nos permite concluir se estas três famílias constituem ou não uma mesma entidade neurogenética.

Sugere-se a colocação destas famílias, provisoriamente, dentro do grupo III de Harding (1984), até que maiores dados de ordem genética como, por exemplo, a localização cromossômica do gene responsável, e achados neuropatológicos permitam uma melhor caracterização de formas distintas.

A epilepsia pode ser encarada como um achado casual, não relacionado ao quadro degenerativo cerebelar nesta família, pois somente um membro (IV-30) apresentava crises convulsivas, e os antecedentes pessoais em outra paciente (III-20) eram obscuros. A associação entre epilepsia e degeneração cerebelar familiar foi descrita pela primeira vez por Frederick T. Thorpe, em 1935, em dois irmãos, com pais sadios. Kondo e cols. (1981) notaram a presença de epilepsia em 1,3% dos cento e sessenta e três pacientes com atrofia cortical cerebelar e em 1,7% de cento e oitenta pacientes com atrofia olivo-ponto-cerebelar. Não é mencionada a prevalência de epilepsia em grupos controles de população. Harding (1982) não encontrou coincidência entre epilepsia e heredo-ataxia cerebelar em nenhuma de suas famílias estudadas.

A ocorrência de epilepsia mioclônica com heredoataxia já foi descrita em algumas famílias, associada à surdez (May e White, 1968; Baraitser e cols., 1984; Chayasirisobhon e Walters, 1984) e demência (Skre e Loeken, 1970). Harding (1982), em seu extenso trabalho clínico, observou somente uma família com cinco membros afetados por surdez e

mioclônus, e propôs a colocação desta forma rara de heredo-ataxia num grupo específico. As atrofia dentato-rubro-palido-luysianas, outro grupo de degenerações neuronais primárias, também podem cursar com epilepsia mioclônica progressiva, demonstrando a relativa inespecificidade deste achado clínico (Iizuka e cols., 1984; Takahashi e cols., 1988). Os achados clínicos dos pacientes estudados neste trabalho não permitem a sua inclusão neste grupo.

As encefalomiopatias mitocondriais constituem um grupo de doenças clínicas e bioquimicamente bastante heterogêneo (Zeviani e cols., 1989). Dentro do seu espectro de apresentação clínica pode-se observar um quadro de ataxia cerebelar associada à crises epilêpticas, com ou sem mioclonias (Peterson e cols., 1988; Arruda e cols., 1989; Zeviani e cols., 1989). Um padrão de herança "materno", distinto do observado nas formas autossômicas e nas formas ligadas ao cromossomo X, parece ocorrer em algumas famílias acometidas. A ausência de achados clínicos e laboratoriais (incluindo biópsia muscular), característicos destas condições, e o padrão de transmissão genética da família aqui estudada afastam esta possibilidade diagnóstica.

Dos achados clínicos adicionais que ocorrem nas heredo-ataxias cerebelares autossômicas dominantes, os mais comuns são a oftalmoplegia, demência, sinais extrapiramidais (coréia, atetose, rigidez em roda denteada, bradicinesia),

atrofia óptica e degeneração retiniana pigmentar (Berciano, 1982; Harding, 1984). A degeneração pigmentar retiniana é um achado que ocorre sistematicamente em algumas famílias com ataxia cerebelar (Woodworth e cols., 1959; Halsey e cols., 1967; Weiner e cols., 1967; Harding, 1982; Trauner, 1985). Em algumas famílias, a degeneração macular ocorre em praticamente todos os membros afetados (Weiner e cols., 1967; Anttinen e cols., 1986), enquanto em outras sua ocorrência é esporádica (Colan e cols., 1981).

Harding (1983) classificou estas famílias como um grupo distinto (tipo II). Os achados de oftalmoplegia e atrofia óptica podem ocorrer em alguns membros destas famílias (Halsey, 1967; Weiner e cols., 1967; Harding, 1982; Trauner, 1985), e também são achados comuns às ataxias cerebelares autossômicas dominantes do tipo I (Harding, 1983; 1984). Nenhuma destas alterações neuro-oftalmológicas ocorreu em qualquer membro afetado da família estudada neste trabalho. Tampouco pôde-se constatar a presença de cardiomiopatia associada ao quadro neurológico, observação que constitui a regra nas heredo-ataxias cerebelares autossômicas dominantes (Berciano, 1982; Harding, 1984).

Currier e cols. (1982) observaram que o índice de progressão nas ataxias hereditárias autossômicas dominantes e na corêia de Huntington correlacionava-se inversamente com a idade de início. Quanto mais cedo a idade de início, mais rápido era o curso da doença. Contudo, não foi observado tal

fenômeno nesta família estudada. Talvez isto se deva ao menor número de pacientes considerados neste trabalho (onze), enquanto Currier e cols. (1982) basearam sua observação em sessenta e dois casos. Estes autores, porém, extraíram os seus dados de três famílias diferentes, e que provavelmente constituem entidades neurogenéticas distintas (Brown, 1892; Schut, 1950; Currier e cols., 1972). Portanto, torna-se difícil concluir no momento se esta observação é correta ou não.

LIGAÇÃO COM O SISTEMA HLA - A possibilidade de que o gene da ataxia cerebelar hereditária do "tipo Marie" estivesse localizado no cromossomo 6 foi levantada pela primeira vez por Yakura e cols. (1974). Posteriormente, vários trabalhos se somaram a este, procurando estimar a ligação dos loci do sistema HLA com o locus da ataxia cerebelar hereditária (Jackson e cols., 1977; Moeller e cols., 1978; Wastiaux e cols., 1978; Nino e cols., 1980; Morton e cols., 1980; Pedersen e cols., 1980; Koeppen e cols., 1981; Van Rossum e cols., 1981; Haines e cols., 1984; Kumar e cols., 1986; Bale e cols., 1987; Rich e cols., 1987; Zoghbi e cols., 1988) (Tabela 9).

Os métodos matemáticos empregados nestes trabalhos não diferem essencialmente uns dos outros, uma vez que todos se baseam no método dos escores lod de Morton (Chautard-Freire-Maia, 1976).

Jackson e cols. (1977) estudaram a família descrita por Currier e cols. (1972), e empregando um programa de computador denominado LIPED (Ott, 1974), observaram que o gen da ataxia desta família estava localizado a uma distância de até doze centimorgans do complexo HLA no cromossomo seis, em uma posição telomérica ou centromérica (Figura 12). Um trabalho posterior mostrou que o gen da ataxia desta família está situado em uma posição centromérica, em relação ao sistema HLA (Whittington e cols., 1980). O valor do escore lod era de +3,15 (chance maior de 1400:1 de que há ligação) para uma frequência de recombinação de 0,10.

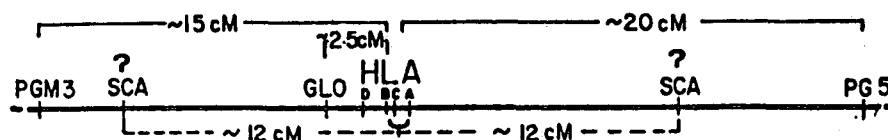


FIGURA 12 - Mapa de ligação simplificado de parte do cromossomo 6 humano. SCA - atrofia espino-cerebelar; GLO - glioxilase-1; HLA D, B, C, A - antígenos leucocitários humanos; PGM3 - fosfoglucomutase-3; PG5 - pepsinogênio 5. Extraído de Jackson e cols., 1977.

Em outra grande família, descrita por Schut (1950), foi realizado estudo de ligação com dados obtidos de oitenta e cinco indivíduos, referentes ao sistema HLA e vinte e seis outros marcadores genéticos. Empregando-se um programa de computador (LIPED) (Ott, 1974), concluiu-se haver ligação com



o sistema HLA (escore lod +3,71, fração de recombinação 0,18) (Haines e cols., 1984). Rich e colaboradores (1987) estabeleceram que o locus da ataxia hereditária nesta família está localizado numa posição telomérica em relação ao sistema HLA, a cerca de quinze centimorgans no braço curto do cromossomo seis.

Em uma terceira família, descrita por Zoghbi e colaboradores (1988), também foi demonstrada a ligação do gene da ataxia cerebelar com o sistema HLA. Posteriormente demonstrou-se que o gen mutante desta família está situado numa posição centromérica em relação ao sistema HLA (Zoghbi e cols., 1989).

Resultados conclusivos, como os referidos acima, não puderam ser obtidos na maioria das famílias estudadas (Yakura e cols., 1974; Moller e cols., 1978; Wastiaux e cols., 1978; Nino e cols., 1980; Morton e cols., 1980; Van Rossum e cols., 1981; Koeppen e cols., 1981; Kumar e cols., 1986). Uma das razões é o pequeno número de membros estudados de cada família e, conseqüentemente, a disponibilidade de poucos dados para o cálculo dos escores lod. Outra razão é o desconhecimento da fase em que os alelos de heterozigotos duplos se encontram - em dupla ou em repulsão - o que eleva a tendência dos escores lod para zero nas diferentes frações de recombinação e, portanto, a resultados inconclusivos.

A prática de somarem-se os escores lod obtidos em várias famílias diferentes, a cada frequência de recombinação, deve ser abandonada, pois estas famílias quase certamente não representam uma entidade neurogenética única (Koeppen, 1981). Em algumas famílias, a ligação com o sistema HLA pôde ser praticamente excluída (Bale e cols., 1987; Van Rossum e cols., 1981; Kumar e cols., 1986 ). Este fato corrobora a enorme heterogeneidade genética observada nas ataxias cerebelares hereditárias.

Koeppen e cols. (1981) obtiveram escores lod significativamente negativos até uma fração de recombinação de 0,10 (-3,340), mas este valor foi obtido somando-se os escores lod das cinco famílias com ataxia cerebelar autossômica dominante, uma prática condenada pelo próprio autor. Este procedimento só pode ser admitido quando se parte da premissa de que os genes condicionadores da ataxia hereditária, nas diferentes famílias, são alelos de um mesmo locus. Este importante dado não é fornecido e, considerando-se cada família em separado, observa-se que os escores lod não são conclusivos na maioria dos trabalhos realizados até o momento (Tabela 9).

O trabalho de Bale e colaboradores (1987) permitiu excluir ligação até aproximadamente a fração de recombinação de 0,10 na amostra por eles estudada. Seus resultados sugerem, além disso, ausência de ligação com o sistema HLA.

Nenhum resultado conclusivo foi obtido após análise de ligação com outros vinte e cinco marcadores.

TABELA 9 - Resultados de trabalhos de ligação entre o sistema HLA e o gene da ataxia cerebelar hereditária autossômica dominante.

TRABALHO	Fração de recombinação					
	0,05	0,10	0,20	0,30	0,40	
Yakura (1974)	1,093	0,975	0,720	0,436	0,149	
Jackson (1977)	2,783	3,126	2,827	2,037	-	*
Wastiaux (1978)	-3,205	-1,331	-0,582	-0,227	-0,053	**
Moeller (1978)	0,533	0,465	0,318	0,170	0,049	
	-0,463	-0,229	-0,060	-0,012	0,001	
Nino (1980)	-3,205	-0,996	0,308	0,387	0,215	
Pedersen (1980)	0,996	0,949	0,806	0,559	0,276	
	0,318	0,268	0,170	0,084	0,023	
	0,814	0,720	0,517	0,298	0,094	
	-2,081	-1,321	-0,579	-0,222	-0,051	**
Koeppen (1981)	-1,907	-1,121	-0,448	-0,188	-0,036	**
	-0,721	-0,444	-0,194	-0,076	-0,018	**
	-1,442	-0,887	-0,388	-0,151	-0,035	**
	-0,721	-0,444	-0,194	-0,076	-0,018	**
	-0,721	-0,444	-0,194	-0,076	-0,018	**
Haines (1984)	0,97	2,90	3,70	3,02	-	*
Werdelin (1984)	-8,654	-5,323	-2,324	-0,907	-0,212	**
	-2,235	-0,989	-0,040	0,230	0,196	
	0,128	0,193	0,175	0,099	0,028	
Kumar (1986)	-3,243	-1,928	-0,806	-0,329	-0,111	**
	-2,606	-1,519	-0,571	-0,156	0,008	
	0,257	0,214	0,133	0,064	0,017	
	0,557	0,510	0,408	0,292	0,158	
Bale (1987)	-6,064	-2,281	-1,047	-0,419	-0,100	**
Zoghbi (1988)	5,13	5,80	5,38	4,00	3,09	*

\* - Resultados corroboram a hipótese de ligação com o sistema HLA; \*\* - Resultados sugestivos de ausência de ligação.

A família estudada por estes autores parece diferir enormemente das outras, do ponto de vista neuropatológico. A autópsia realizada em uma mulher afetada desta família, com

75 anos, mostrou o cerebelo e as olivas inferiores normais, com importante atrofia da ponte.

Estas observações suportam a hipótese de que deva existir mais de um gene causador de ataxia cerebelar hereditária autossômica dominante, localizados em cromossomos diferentes ou localizados no mesmo cromossomo. De fato, Pedersen e cols. (1980) já haviam proposto a existência de duas formas de ataxia cerebelar autossômica dominante, uma ligada e outra não ligada ao sistema HLA. A primeira forma produziria um quadro clínico mais restrito ao cerebelo e sistema espinho-cerebelar, enquanto a segunda forma (não ligada ao HLA), exibiria lesões mais difusas no sistema nervoso central, como demência e envolvimento dos tratos piramidais. Esta noção parece ser muito simplificadora e não encontra respaldo nas famílias descritas por Currier e colaboradores (1972) e Schut (1950), que possuem membros afetados por formas de ataxia cerebelar associadas ao envolvimento de outras partes do sistema nervoso central. Justamente nestas famílias há a evidência de que o locus da ataxia está localizado no cromossomo 6. Da mesma forma, na família aqui estudada, onde há sugestão de ausência de ligação com o sistema HLA, o quadro clínico praticamente limita-se à síndrome cerebelar.

Após análise e comparação dos achados clínicos e patológicos das três famílias que possuem mutações no locus ligado com o sistema HLA (Jackson e cols., 1977; Haines e

cols., 1984; Zoghbi e cols., 1988), e portanto possuem o gen determinante da ataxia cerebelar situado no cromossomo 6, nota-se certa dificuldade em considerá-las uma mesma entidade neurogenética. Clinicamente, duas famílias (Schut, 1950; Currier e cols., 1972) são colocadas em um mesmo grupo como atrofia olivo-ponto-cerebelar tipo IV, mas do ponto de vista neuropatológico a família de Currier e cols. (1972) pertence ao grupo atrofia olivo-ponto-cerebelar tipo I (Perry e cols., 1977), enquanto a de Schut (1950) permanece como atrofia olivo-ponto-cerebelar tipo IV, pela classificação de Konigsmark e Weiner (1970). Além disso, embora os genes mutantes destas famílias sejam sintênicos, estão localizados em posições diferentes dentro do cromossomo 6 (Whittington e cols., 1980; Rich e cols., 1987). A família de Zoghbi e cols. (1988, 1989), por sua vez, difere clinicamente das duas anteriores, mesmo da família de Currier e cols. (1972), cujo locus gênico mutante também é centromérico em relação ao sistema HLA.

O estudo bioquímico dos membros afetados das famílias descritas por Currier e cols. (1972) e por Schut (1950), levou Perry (1984) a colocá-las em grupos distintos. Contudo, uma certa reserva deve existir na avaliação de diferenças quantitativas obtidas nestes trabalhos. É importante lembrar que uma série de variáveis tornam os estudos bioquímicos pós-morte em cérebros bastante difíceis. Dentre os fatores que influenciam os achados bioquímicos

estão a idade, diferenças regionais, grau normal de variação, estado nutricional, tratamento farmacológico, natureza da doença terminal, duração do período agônico e duração e condições do período pós-morte (Maker e cols., 1981). Estas observações levam à sugestão de que, ou as formas de ataxia cerebelar destas famílias podem ser determinadas por alelos mutantes distintos situados no mesmo locus gênico, ligado ao sistema HLA, como o que pode ocorrer nas famílias de Currier e cols. (1972) e Zoghbi e cols. (1988), ou os alelos mutantes de ataxia situam-se em loci gênicos distintos, mas situados no mesmo cromossomo 6 e próximos ao sistema HLA.

Os achados da família deste trabalho excluem a presença de ligação com o sistema HLA até a fração de recombinação de 0,02 e sugerem ausência de ligação nas demais frações. Tais resultados levam à conclusão de que o gen mutante desta família se localiza provavelmente em outro cromossomo, que não o 6.

ACHADOS ELETRO-NEUROFISIOLÓGICOS - Nenhum dos pacientes deste estudo apresentou quadro clínico ou achados eletro-neurofisiológicos sugestivos de neuropatia periférica. Outros autores também obtiveram estudos de neurocondução sensitiva e motora normais nos seus pacientes (McLeod e Evans, 1981; Pedersen e Trojaborg, 1981; Nousiainen e cols., 1987; Carenini e cols., 1984; Harding 1982; Trauner, 1985).

Existem várias famílias portadoras de ataxia cerebelar que apresentam como achado concomitante neuropatia periférica (Ziegler e cols., 1972; Skre e Loeken, 1970; Frey e cols., 1973; Romanul e cols., 1978; Baraitser e cols., 1984; Bennett e cols., 1984). Diferentes alterações eletrofisiológicas foram observadas (Frey e cols., 1973; Nousiainen e cols., 1987, Hammond e Wilder, 1983; Bennett e cols., 1984). As mais comuns são uma neuropatia sensitivo-motora axonal ou sensitiva axonal. Em alguns pacientes um padrão misto, axonal-desmielinizante, foi observado (Carenini e cols., 1984; Nousiainen e cols., 1987). Biópsias de nervo sural revelaram neuropatia axonal crônica (Bennett e cols., 1984), desmielinização (Ziegler e cols., 1972) e desmielinização segmentar e remielinização (McLeod e Evans, 1981). McLeod e Evans (1981) observaram uma redução da densidade de fibras mielinizadas em dois pacientes de duas famílias com forma autossômica dominante

de heredo-ataxia, afetando fibras de grande e pequeno diâmetro.

Nouisiainen e colaboradores (1988) após analisarem biópsias musculares de dez pacientes com formas autossômicas dominantes de ataxia cerebelar, observaram que todos apresentavam evidências de denervação e alguns de reinervação, sugerindo que todos os pacientes com ataxia cerebelar de início tardio possuem algum envolvimento de neurônio motor inferior, mesmo que clinicamente inaparente. Este envolvimento do neurônio motor inferior pode ser ou não detectado pela eletromiografia (Wadia e Swami, 1971; Bennett e cols., 1984; Nouisiainen e cols., 1987), e não guarda relação com a gravidade clínica ou o tempo de duração da doença (Nouisiainen e cols., 1987). Há uma sugestão de denervação crônica parcial na paciente IV-30, mas este dado não permite concluir que o acometimento sistemático de células do corno anterior da medula faça parte do quadro neurodegenerativo desta família.

Existem relativamente poucos estudos de potencial evocado visual (PEV) nas heredo-ataxias, todos geralmente envolvendo um número pequeno de pacientes, algumas vezes com descrições pouco pormenorizadas do quadro clínico neurológico e genético. Assim, torna-se difícil a comparação destes trabalhos com os resultados obtidos nesta família. O quadro 12 demonstra as observações relatadas na literatura.



---

**QUADRO 12 - Potencial evocado visual**


---

	Nr.	Herança genética*	Resultados
Moeller e cols. (1978)	?***	2 (AD)	1 normal/1 anormal
Bird/Crill (1981 )	6	6 (AD)	6 normais
Pedersen/Trojaborg (1981)	7	7 (AD)	5 normais
Hammond/Wilder (1983)	1	1 (AD)	1 anormal
Nuwer e cols. (1983)	6	1 (AD)	1 normal**
Ghezzi/Montanini (1985)	5	?	5 normais
Anttinen e cols. (1986)	3	3 (AD)	3 anormais
Nouisiainen e cols. (1987)	10	7 (AD)	7 normais

---

\* Número de famílias estudadas; (AD) - autossômico dominante; \*\* - Resultado considerado sobre o total de 6 pacientes. \*\*\* - Duas famílias estudadas; não especifica o número de pacientes submetidos ao exame.

Nr. - Número de pacientes estudados

O estudo de potencial evocado visual foi normal em todos os membros estudados neste trabalho, corroborando o exame clínico-neurológico que não mostrou qualquer anormalidade oftalmológica, exceto a presença de nistagmo nos membros afetados.

O estudo de potencial evocado de tronco cerebral ou auditivo (FEA) mostrou-se normal em 100% dos membros afetados desta família, não obstante a observação tomográfica de certo grau de atrofia do tronco cerebral em alguns membros afetados com maior tempo de duração da doença. Comparando-se os achados do presente trabalho com os observados por outros autores (Quadro 13), vê-se que o achado de potencial evocado auditivo normal, na presença de atrofia de tronco cerebral é incomum, podendo ocorrer em alguns casos. Geralmente, a presença de atrofia do tronco

cerebral é acompanhada de alteração do potencial evocado auditivo.

---

QUADRO 13 - Potencial evocado auditivo

---

	Nr.	Herança	TC	Resultados
Gilroy/Lynn (1978)	3	(1) AD	3 (+)	3 anormais
Pedersen/Trojaborg (1981)	7	(7) AD	7 (+)	2 anormais
Hammond/Wilder (1983)	2	(1) AD	2 (+)	1 anormal
Nuwer e cols. (1983)	6	(1) AD	6 (+)	6 anormais
Carenini e cols. (1984)	6	(6) AD	6 (+)	6 anormais
Trauner (1985)	3	(3) AD	1 (+)	1 anormal
Anttinen e cols. (1986)	3	(3) AD	3 (+)	3 anormais
Yebenes e cols. (1988)	2	(2) AD	2 (-)	2 normais

---

Nr. - Número de indivíduos; AD - autossômica dominante; entre parênteses, o número de pacientes com esta forma de herança; TC - tomografia computadorizada de crânio; (+) - com atrofia de tronco cerebral, (-) - sem atrofia do tronco cerebral.

Fujita e cols. (1981) estudaram potencial evocado auditivo em onze pacientes com degeneração cerebelar parenquimatosa e com quadro clínico de somente sintomas e sinais cerebelares. Em dez pacientes o exame foi inteiramente normal, e em somente um havia um aumento discreto da latência da onda V. Este trabalho não fornece maiores detalhes da história familiar dos pacientes, nem tampouco os seus dados neurorradiológicos.

A coexistência de potenciais evocados auditivos normais e achados neuro-radiológicos de atrofia de tronco cerebral é infrequente, mas não é surpreendente se se levar em conta que este método eletrofisiológico não avalia todas as estruturas do tronco cerebral.

A presença de neuropatia axonal predominantemente sensitiva, distal nas pernas e a constatação de disfunção periférica do nervo auditivo (prolongamento da onda I, com interlatências normais, constatados pelo estudo de PEA), parecem ser achados eletrofisiológicos relativamente característicos de pacientes com ataxia cerebelar e deficiência de glutamato-desidrogenase, distinguindo-os dos pacientes com atividade normal desta enzima (Chokroverty e cols., 1985).

A adrenoleucodistrofia pode apresentar-se clinicamente como uma degeneração espino-cerebelar (Marsden e cols., 1982; Ohno e cols., 1984), e exige um alto grau de suspeita clínica para que seu diagnóstico seja firmado. Esta suspeita pode ser aventada pela constatação de anormalidades do potencial evocado auditivo. Esta constitui uma maneira simples e válida de demonstrar a presença de anormalidades neurológicas em pacientes com adrenomieloneuropatia, mesmo antes do surgimento de sintomas clínicos (Grimes e cols., 1983).

Alterações marcantes dos potenciais evocados somatossensitivos (PESS) já foram observados em pacientes com ataxia hereditária descritos por Hammond e Wilder (1983). Nuwer e colaboradores (1983) encontraram PESS normais em três de cinco pacientes com ataxia autossômica dominante, mas forneceram poucos dados clínicos para uma análise mais adequada. Nouisiainen e colaboradores (1987)

encontraram PESS alterados em nove de dez pacientes com ataxia cerebelar de início tardio, enquanto Pedersen e Trojaborg (1981) observaram anormalidades em somente dois de sete pacientes com ataxia tipo autossômica dominante. A discrepância dos achados é justificável, ao levar-se em conta que o envolvimento da medula espinhal é bastante variável nas ataxias cerebelares hereditárias (Koeppen e Barron, 1984; Harding, 1984). Além disso, diferenças na metodologia de realização dos estudos de PESS podem também ser responsáveis por resultados obtidos diferentes (Nouisiainen e cols., 1987).

Estudos neurofisiológicos podem ser mais úteis para caracterizar e distinguir diferentes formas de ataxia cerebelar. Para tal, trabalhos envolvendo um maior número de famílias e pacientes, com a correlação sistemática dos achados genéticos e eletrofisiológicos com dados neurorradiológicos e neuropatológicos, devem ser desenvolvidos.

ACHADOS NEURORRADIOLOGICOS - Até a década de 60, a pneumoencefalografia constituía o único método radiológico capaz de demonstrar a presença de atrofia de estruturas da fossa posterior (Le May e Abramovicz, 1965).

New e Scott (1975) ofereceram a primeira descrição dos achados tomográficos em um caso de atrofia olivo-ponto-cerebelar familiar, quando observaram atrofia da ponte, verme e hemisférios cerebelares. Esta descrição, seguida de outras observações isoladas (Aita, 1978; Gilroy e Lynn, 1978), mostraram que a tomografia computadorizada de crânio poderia constituir um excelente método diagnóstico para processos degenerativos envolvendo estruturas da fossa posterior.

Federsen e Gyldensted (1978) realizaram o primeiro estudo sistemático envolvendo um número maior de pacientes com ataxia cerebelar hereditária, um total de dezessete, pertencentes a sete famílias. Os achados tomográficos destes pacientes foram comparados com os observados em dez pacientes com paraplegia espástica familiar, sete com ataxia de Friedreich e cinco com doença de Charcot-Marie-Tooth. Os dezessete pacientes pertenciam a quatro grupos clínicos de ataxia hereditária: ataxia espástica (Sanger-Brown), atrofia espino-pontina, atrofia olivo-cerebelar (Holmes) e atrofia olivo-ponto-cerebelar (Menzel). A atrofia do cerebelo e do tronco cerebral foi significativamente maior nos pacientes com ataxia hereditária, se comparada com a dos outros

grupos. A presença de atrofia cortical cerebral correlacionava-se positivamente com a presença de demência nos pacientes com ataxia hereditária.

Uma vez que o diagnóstico de atrofia cerebelar passou a ser feito com certa facilidade pelo emprego da tomografia axial computadorizada, outros autores procuraram identificar conjuntos de alterações morfológicas das estruturas acometidas da fossa posterior, que pudessem auxiliar no diagnóstico nosológico (Rothman e Glanz, 1978; Koller e cols., 1981; Claus e Aschoff, 1982; Abe e cols., 1983; Diener e cols., 1986; Ramos e cols., 1987).

Rothmann e Glanz (1978) foram os primeiros a sugerir que o padrão de atrofia das estruturas infratentoriais poderia ser de auxílio para o diagnóstico etiológico. Contudo, o número de pacientes estudados por estes autores foi muito pequeno (sete).

Allen e cols. (1979) avaliaram quarenta e seis pacientes com atrofia cerebelar detectada pela tomografia computadorizada, e utilizaram como critérios diagnósticos as seguintes anormalidades: a) alargamento dos sulcos cerebelares (visualização de sulcos com mais de 1 mm, com exceção da fissura primária, e um ou dois sulcos vermianos visualizáveis); b) alargamento das cisternas cerebelo-pontinas; c) alargamento das cisternas cerebelares superiores; e d) alargamento do quarto ventrículo (diâmetro ântero-posterior maior que 4 mm). Nos dezoito pacientes com

degeneração espino-cerebelar, com ou sem história familiar, estes autores notaram que um alargamento acentuado da cisterna ambiens junto à atrofia cerebelar constituía uma anormalidade não observada em pacientes com atrofia cerebelar por hidantoinato ou por alcoolismo. Quatro pacientes apresentaram tomografia computadorizada de crânio normal, dois dos quais possuíam o diagnóstico de ataxia de Friedreich. Achados tomográficos na ataxia de Friedreich são muitas vezes mínimos ou inexistentes, e esta observação foi posteriormente confirmada por outros autores (Langelier e cols., 1979; Claus e Aschoff, 1982a; Diener e cols., 1986; Ramos e cols., 1987).

O emprego de medidas e índices nas tomografias procura aumentar a objetividade, a confiabilidade e a reprodutibilidade do diagnóstico neurorradiológico. Esta abordagem foi utilizada por Koller e colaboradores (1981), ao estudarem cinquenta e cinco pacientes com atrofia cerebelar. Dezesesseis deles eram portadores de doença degenerativa, dos quais somente três com história familiar positiva. Os demais eram portadores de degeneração carcinomatosa, uso de fenitoína e alcoolismo crônico. A atrofia das estruturas intracranianas foi avaliada pelo emprego de critérios tais como:

- a) sulcos cerebelares hemisféricos visíveis ou não;
- b) dois ou mais sulcos vermianos visíveis;

c) alargamento das cisternas cerebelar superior, quadrigeminal, magna e laterais assim como do ângulo pontocerebelar, por inspeção visual subjetiva.

Foram empregados índices para avaliação objetiva tais como o índice da cisterna cerebelar superior, o índice do quarto ventrículo, e o índice cisterna pré-pontina/quarto ventrículo). É importante observar que a detecção de sulcos vermianos ocorreu em até 16% dos controles normais, enquanto a presença de sulcos hemisféricos nunca foi constatada. A atrofia de hemisférios cerebelares só ocorreu na presença de atrofia de verme. Todos os índices numéricos diferiram significativamente em todos os grupos de doentes, em relação aos controles. Os padrões tomográficos mais observados em cada grupo diagnóstico foram resumidamente os seguintes:

Atrofia de verme e  
hemisférios ..... Doença degenerativa  
Alcoolismo

Atrofia de verme e  
alargamento da cisterna  
cerebelar superior ..... Degeneração carcinomatosa

Alargamento das cisternas  
magna e cerebelar superior, e  
do ângulo ponto-cerebelar ..... Uso crônico de fenitôina

Contudo, nenhum padrão tomográfico foi específico o suficiente para permitir um diagnóstico etiológico somente com o uso da tomografia computadorizada.

A figura 13 mostra a visão lateral das estruturas e espaços líquidos da fossa posterior. Pode-se observar que os tamanhos e formas destas estruturas e espaços dependem da



inclinação da cabeça no gantry, o que torna as medidas de áreas e volumes nas secções tomográficas bastante imprecisas, principalmente no sentido ântero-posterior.

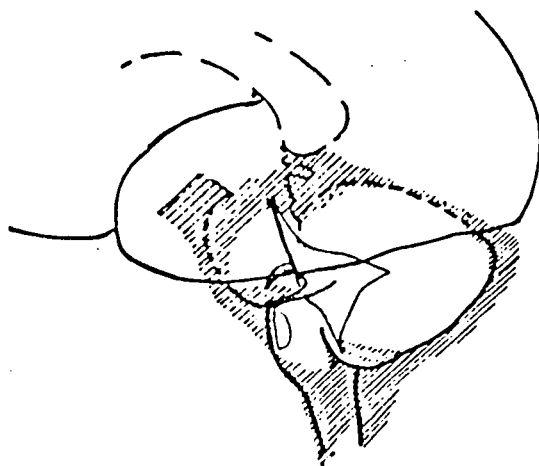


FIGURA 13 - Visão esquemática lateral das estruturas da fossa posterior, mostrando a configuração complexa das cisternas (áreas sombreadas). Extrãido de Claus e Aschoff, 1982.

Claus e Aschoff (1982a) reavaliaram oito parâmetros objetivos de avaliação de atrofia de estruturas infratentoriais, ao estudarem cento e vinte e um controles, trinta e três pacientes com atrofia paleocerebelar e cinquenta e três pacientes com atrofia cerebelar difusa. Estes autores concluíram que, em ordem de importância, os parâmetros mais úteis são:

- 1) o número de sulcos vermianos vistos em um corte (mais de três, anormal),
- 2) número de sulcos cerebelares hemisfêricos (dois ou mais, anormal),

3) índice vermiano superior,

4) índice do quarto ventrículo (Figura 14).

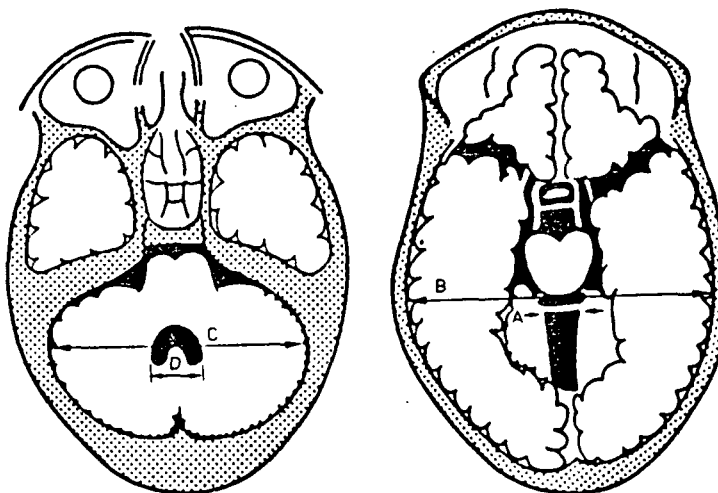


FIGURA 14 -  $D/C$  = índice  
do IV ventrículo

$A/B$  = índice  
do vermis superior

Nesta mesma época, estes autores relataram a sua experiência com cento e quarenta pacientes acometidos por diversas formas de atrofia cerebelar ou processos heredodegenerativos (Claus e Aschoff, 1982). Foram estudados somente quatro pacientes com a síndrome de Nonne-Marie, e quatro com atrofia olivo-ponto-cerebelar. Nestes últimos observou-se a diminuição acentuada das dimensões da ponte.

Estruturas de conformação complexa como a ponte, cisternas cerebello-pontinas, cisterna pré-pontina e cerebello-medular devem ser avaliadas subjetivamente. E

importante observar-se que estes parâmetros evitam as medidas no sentido ântero-posterior que, como mencionado anteriormente, estão sujeitas á grandes variações dependendo da inclinação da cabeça no gantry.

Abe e colaboradores (1983) procuraram contornar o problema da avaliação das medidas ântero-posteriores do tronco cerebral e do quarto ventriculo em cortes tomográficos coronais, estimando-as em imagens reconstruídas sagitais. Em vinte e cinco pacientes com degeneração espino-cerebelar, os autores observaram atrofia de tronco cerebral em todos, em comparação com o grupo controle. Dados clínicos e genéticos não foram fornecidos.

Huang e Plaitakis (1984) estudaram um total de vinte e sete pacientes com diferentes formas de atrofia olivo-ponto-cerebelar (AOPC), como demonstrados a seguir:

1. AOPC recessiva associada á deficiência de glutamato desidrogenase (onze pacientes)
2. AOPC esporádica com hipotensão arterial ortostática (quatro pacientes)
3. AOPC dominante (Schut, 1950) (cinco pacientes)
4. AOPC dominante (tipo espino-pontina) (Boller e Segarra, 1969) (um paciente)
5. AOPC dominante com movimentos sacádicos lentos (Wadia, 1971) (quatro pacientes)
6. Atrofia cerebelo-olivar dominante (dois pacientes)

Estes autores empregaram diversas formas de medida das estruturas infra-tentoriais, incluindo muitas no sentido

ântero-posterior, o que traz algumas dificuldades às conclusões deste trabalho. Novamente o pequeno número de pacientes nos diferentes grupos é patente. Estes autores concluíram que é possível a distinção de algumas formas específicas de ataxia hereditária através do exame tomográfico. De particular interesse é o último grupo de pacientes, onde foi observada uma atrofia marcante do vermis cerebelar, com atrofia menos importante dos hemisférios cerebelares. Este grupo é clinicamente similar à família deste trabalho, onde se observa que o processo atrofico parece iniciar-se nas porções altas do verme cerebelar. Esta atrofia é mais notável nos casos com maior tempo de evolução. Os hemisférios cerebelares são inexoravelmente comprometidos na evolução, com uma relativa preservação do tronco cerebral, o que não ocorre nas outras formas clínicas (Huang e Plaitakis, 1984).

Ramos e colaboradores (1987), estudaram um total de trinta e cinco pacientes, com ataxia de Friedreich (onze pacientes), atrofia olivo-ponto-cerebelar (tipo Menzel (dois pacientes), tipo Dejèrine-Thomas (nove pacientes)), síndrome cerebelar pura idiopática de início tardio (seis pacientes), degeneração cerebelar alcoólica (seis pacientes), e com ataxia espástica hereditária (um paciente). Estes autores concluíram que os aspectos tomográficos desses diferentes grupos são relativamente específicos para cada um. Contudo, deve-se reconhecer que dentro do grupo das atrofias

olivo-ponto-cerebelares e das síndromes cerebelares puras há a presença de várias formas neurogeneticamente distintas, e que podem ser vistas como um conjunto quando avaliadas neurorradiologicamente.

A avaliação tomográfica isolada, sem a utilização de outros dados clínicos, genéticos, ou neuro-patológicos, é de utilidade limitada na distinção das diferentes formas de ataxia cerebelar hereditária. Deve-se ter em mente que a correlação dos achados clínicos com os achados tomográficos é, de um modo geral, pobre nas doenças cerebelares (Diener e cols., 1986). A menor correlação clinico-tomográfica ocorre nos pacientes com ataxia de Friedreich. Em pacientes com envolvimento predominante de hemisférios cerebelares e lobo anterior, os escores clínicos tendem a exceder o grau de atrofia cerebelar observado na tomografia computadorizada. Perda neuronal suficiente para produzir importantes manifestações clínicas deve ocorrer antes que haja uma perda volumétrica considerável do parênquima cerebelar, a ponto de ser evidenciável pela tomografia computadorizada. Por outro lado, atrofia cerebelar clinicamente assintomática pode ser observada (15% do grupo controle de Diener e cols., 1986), em especial, do verme cerebelar (2,5% e 35% dos pacientes controles normais com, respectivamente, menos e mais de 60 anos de idade) (Koller e cols., 1981a).

O emprego da ressonância magnética nuclear trouxe pouco auxílio diagnóstico, pois permite distinguir somente

dois grupos morfológicos distintos: atrofia ponto-cerebelar e degeneração cortical cerebelar (Nabatame e cols., 1988).

ASPECTOS NEUROQUÍMICOS E TERAPÊUTICOS - Nos últimos anos um número rapidamente crescente de doenças de caráter genético mendeliano têm sido descritas. De 1978 a 1982 cerca de duzentas novas doenças hereditárias autossômicas dominantes, sessenta autossômicas recessivas e oito recessivas ligadas ao cromossomo X foram descritos (Rosenberg, 1984). De um total de mil seiscentas e trinta e sete doenças genéticas documentadas, mais da metade é de caráter autossômico dominante. Paradoxalmente, o maior grau de compreensão a nível bioquímico destas doenças originou-se das doenças recessivas, como as mucopolissacaridoses, leucodistrofias, aminoacidopatias e gangliosidoses, todas associadas a um acúmulo de um metabólito relacionado a alguma anormalidade bem definida de alguma via metabólica (Rosenberg, 1981; 1984).

Já as doenças genéticas autossômicas dominantes como a neurofibromatose, a distrofia miotônica, a doença de Huntington, a esclerose tuberosa e as degenerações espino-cerebelares não apresentam um achado bioquímico característico, e não há o acúmulo de algum metabólito indicando uma base bioquímica potencial para a doença (Rosenberg, 1984).

Há uma série de doenças bioquímicas que podem possuir uma expressão fenotípica muito semelhante às degenerações espino-cerebelares. Estas doenças são a deficiência de vitamina E (Harding e cols., 1985; Yokota e cols., 1987), adrenoleucodistrofia (Ohno e cols., 1984; Marsden e cols., 1982), e a deficiência de hexosaminidase (Willner e cols., 1981; Bunday, 1985). Estas doenças são de caráter hereditário recessivo,, portanto distinto da forma de transmissão genética da família aqui estudada.

A deficiência de vitamina E pode ser hereditária ou adquirida (Muller e cols., 1983). A dosagem sistemática de vitamina E em pacientes com atrofia olivo-ponto-cerebelar revelou que alterações metabólicas do metabolismo do tocoferol não são um mecanismo comum nas diferentes heredo-ataxias (Kay e cols., 1989; Harding e cols., 1989).

A descoberta de uma deficiência parcial de piruvato-desidrogenase e alfa-ceto-glutarato desidrogenase por Kark e Rodriguez-Budelli, em 1979, em pacientes com degeneração espino-cerebelar foi seguida por outros trabalhos (Duvoisin e cols., 1983; Plaitakis, 1980; Konagaya e cols., 1986; Orsi e cols., 1988). Esses estudos demonstraram que alguns pacientes com atrofia olivo-ponto-cerebelar do tipo esporádica (Dèjèrine-Thomas) (Chokroverty e cols., 1985; Sorbi e cols., 1986), com padrão de herança recessivo (Plaitakis e cols., 1982, Maruyama e Yamaguchi, 1984; Konagaya e cols., 1986; Orsi e cols., 1988)

e autossômico dominante (Sorbi e cols., 1986; Orsi e cols., 1988) possuem uma deficiência parcial ou atividade anormal de glutamato-desidrogenase e piruvato-desidrogenase em leucócitos e/ou plaquetas. Maruyama e Yamaguchi (1984) encontraram uma baixa atividade de piruvato-desidrogenase plaquetária também em pacientes com esclerose lateral amiotrófica, o que demonstra uma relativa inespecificidade destas anormalidades bioquímicas. A constatação de deficiência de glutamato-desidrogenase tanto em formas autossômicas dominantes como em formas recessivas ou esporádicas de atrofia cerebelar progressiva não é compatível com um papel primário da glutamato-desidrogenase na patogênese destas doenças neurogenéticas (Orsi e cols., 1988). Portanto, a real importância destas anomalias enzimáticas na patogênese das ataxias hereditárias permanece ainda obscura.

A observação de baixas concentrações de glutamato no cerebelo em pacientes com atrofia olivo-ponto-cerebelar parece ser consequência da perda de população das células granulares, que o utilizam como neurotransmissor (Kanazawa e cols., 1985). Evidências de que o glutamato possui efeitos potencialmente neurotóxicos quando em excesso, levou Plaitakis (1984) a formular a seguinte hipótese: a deficiência de glutamato-desidrogenase, observada em alguns pacientes com atrofia olivo-ponto-cerebelar, pode levar ao acúmulo excessivo de glutamato na fenda sináptica de fibras



glutaminérgicas, com a resultante degeneração dos neurónios pós-sinápticos. Assim, as células de Purkinje que recebem inervação glutaminérgica das células granulares (fibras paralelas) sofrem degeneração, através deste mecanismo. Por sua vez, as células granulares e as fibras olivo-cerebelares (os dois sistemas com contacto sináptico direto com as células de Purkinje) sofrem alterações secundárias ao desaparecimento das células de Purkinje (degeneração trans-neuronal) (Plaitakis, 1984). Nesta fase final, ocorre uma redução paradoxal do glutamato, que antes se encontrava em excesso, devido ao despovoamento de células granulares e de suas fibras (Kanazawa e cols., 1985). Em contraposição parcial a estas observações, Araki e colaboradores (1986) não detectaram qualquer anormalidade nas concentrações líquóricas de dezenove aminoácidos, incluindo aspartato e taurina, em cinco pacientes com degeneração espino-cerebelar.

Spillane, em 1955, parece ter feito uma das primeiras observações clínicas dos efeitos de uma substância química sobre os sintomas e sinais cerebelares em pacientes com degeneração espino-cerebelar, ao observar que três pacientes com atrofia olivo-ponto-cerebelar (esporádica e familiar) sofriam piora dos sintomas cerebelares com o uso de fumo ou com administração de nicotina. Este autor sugeriu uma provável ação da nicotina sobre as sinapses colinérgicas no sistema nervoso central, levando à piora do quadro

neurológico. A intolerância ao tabaco também foi descrita em pacientes com atrofia de múltiplos sistemas, esclerose múltipla e ataxia pós-traumática (Emre e Decker, 1987; Miller e Johnsen, 1987). Tal efeito não foi observado em nenhum membro da família estudada neste trabalho.

Kish e colaboradores (1987) conduziram um estudo sobre a atividade da colina acetil-transferase, uma enzima colinérgica, nos cérebros de dezessete pacientes com atrofia olivo-ponto-cerebelar, incluindo membros das famílias descritas por Currier e colaboradores (1972) e Schut (1950), e observaram que esta estava diminuída em toda a córtex cerebral, e em menor grau no hipocampo. Kanazawa e colaboradores (1985) notaram, por sua vez, um aumento marcante da atividade desta enzima no verme cerebelar, no núcleo denteado e nos núcleos da ponte em dois pacientes com atrofia cortical cerebelar tardia, autossômica dominante. Estes autores sugeriram ser este aumento um mecanismo de compensação de áreas menos atingidas pelo processo degenerativo. Contudo, o real significado destas alterações ainda merece maiores estudos.

A possibilidade de que várias doenças neurológicas (discinesia tardia, coreia de Huntignton, ataxia de Friedreich, doença de Gilles de la Tourette) pudessem estar relacionadas a uma deficiência específica do sistema colinérgico do sistema nervoso central, levaram ao emprego oral de colina e lecitina em altas doses em pacientes com

estas doenças (Hanin, 1979). A lecitina é empregada como um precursor da colina (Wurtman et al., 1977). Vários trabalhos foram conduzidos para avaliar a eficácia do emprego de colina (Legg, 1978; 1979; Lawrence e cols., 1980; Livingstone e cols., 1981; Austin e cols., 1984), fosfatidil-colina (Sorbi e cols., 1988) ou lecitina (Reding e cols., 1981; Goetz e cols., 1984) e os resultados de uma modo geral foram decepcionantes, com resposta em um pequeno número de casos. O uso empírico da colina nos pacientes IV-10, IV-26, e IV-28 revelou-se também ineficiente, subjetiva e objetivamente, com a devida ressalva de não ter sido realizado um estudo duplo-cego.

Kark e colaboradores (1981) realizaram um estudo duplo-cego com o emprego de fisostigmina, cuja ação seria o aumento das concentrações de acetil-colina nas sinapses onde a síntese deste neurotransmissor estivesse prejudicada. O grupo de pacientes envolveu uma grande variedade de doenças atáxicas, com resultados positivos em alguns doentes, sem especificar-se em quais formas de doença.

Os aminoácidos são possivelmente os neurotransmissores de sete tipos de neurônios cerebelares (Perry, 1984). Destes, a taurina parece exercer o papel de neurotransmissor inibitório, enquanto os ácidos glutâmico e aspártico agiriam como neurotransmissores excitatórios (Perry e cols., 1977; 1981). Um aumento das concentrações de taurina observado inicialmente por Perry e colaboradores (1977) não parece ser

consistente, como o mesmo autor mais tarde observou (Perry e cols., 1981).

O ácido aspártico constitui, provavelmente, o neurotransmissor excitatório das fibras trepadeiras originárias da oliva inferior, cujas terminações fazem sinapse com as células de Purkinje. Em alguns pacientes com atrofia olivo-ponto-cerebelar tem sido observada a diminuição do conteúdo de aspartato no córtex cerebelar, núcleo denteado, núcleo olivar inferior e córtex cerebral frontal (Perry, 1977; 1981; Kanazawa e cols., 1985). Flaitakis (1984) observou baixas concentrações de aspartato sérico em pacientes da família de Schut (1950).

O ácido gama-amino-butírico (GABA) é quase certamente o neurotransmissor inibitório da célula de Purkinje e pode servir de neurotransmissor a outros interneurônios cerebelares, como as células em cesto, as células estelares e as células de Golgi (Kanazawa, 1986). Ogawa e colaboradores (1982) observaram que as concentrações de GABA no líquido cefalorraquidiano eram significativamente menores em relação aos controles em pacientes com atrofia olivo-ponto-cerebelar e atrofia cortical cerebelar tardia (total de vinte e um pacientes), mas não em quatro pacientes com ataxia cerebelar hereditária (Sanger Brown/Marie). Araki e colaboradores (1986), ao determinarem as concentrações líquóricas de dezenove aminoácidos em cinco pacientes com atrofia espino-cerebelar, também notaram uma

diminuição significativa de GABA em relação ao grupo controle normal.

Ferry (1981; 1984) observou uma diminuição do conteúdo de GABA no núcleo denteado e menos importante no córtex cerebelar em pacientes com atrofia olivo-ponto-cerebelar autossômica dominante, uma provável consequência da perda de células de Purkinje.

Kanazawa e colaboradores (1985) observaram que o conteúdo de GABA estava bastante diminuído no núcleo denteado de pacientes com degeneração espino-cerebelar e atrofia cortical cerebelar, provavelmente um reflexo da perda de células de Purkinje no córtex cerebelar.

Bonnet e colaboradores (1986) realizaram um estudo duplo-cego com a administração de vigabatrina oral (gama-vinil GABA) em pacientes com ataxia de Friedreich e com atrofia olivo-ponto-cerebelar (cinco pacientes), e não observaram qualquer benefício com o seu emprego após um período de quatro meses.

A utilização de baclofen, um composto análogo do GABA, também mostrou-se decepcionante (Legg, 1979; Goetz e cols., 1984; Yebenes e cols., 1988); somente Trauner (1985) observou a melhora de movimentos coreiformes com o emprego de baclofen em uma família com uma forma peculiar de atrofia olivo-ponto-cerebelar, aparentemente autossômica dominante, com demência e cegueira.

O emprego de valproato também foi tentado de forma não controlada, e mostrou-se ineficiente (Legg, 1979). Os pacientes IV-10, IV-26 e IV-28 não mostraram também qualquer melhora de seus sintomas com o emprego de baclofen e de valproato. O mesmo foi observado com o uso de valproato pela paciente IV-30.

O uso clínico de hormônio liberador de tireotrofina, TRH (Thyrotropin Releasing Hormone) surgiu da observação da melhora acentuada da ataxia de camundongos Nagoya (mutant ataxic mouse). Foi constatada uma anormalidade do metabolismo da noradrenalina, com o acúmulo da mesma no cerebelo desses camundongos. O TRH possui a propriedade de acelerar o turnover da noradrenalina no cérebro, daí o seu possível mecanismo de ação nesta situação experimental (Sobue e cols., 1986). LeWitt e Ehrenkranz (1982), não observaram qualquer benefício, enquanto um estudo multicêntrico duplo-cego no Japão, envolvendo duzentos e noventa pacientes, constatou uma melhora em 38% a 44% dos pacientes (Sobue e cols., 1983; 1986). Campanella e colaboradores (1986), também conduziram um estudo duplo-cego em trinta pacientes com ataxia hereditária, e observaram boa resposta em alguns pacientes. A ausência de resposta terapêutica no único membro afetado desta família em que o TRH foi empregado pode dever-se a dois fatores: primeiro, a simples ausência de efeito terapêutico na forma de ataxia cerebelar apresentada por esta família, e segundo, a

utilização de uma dosagem diária muito pequena da medicação (200ug), enquanto Sobue e colaboradores (1986) obtiveram boas respostas com o emprego de 500 a 2000 ug diários, e Campanella e colaboradores (1986) com o uso de 4000 ug diários.

O emprego de levodopa ou levodopa-carbidopa em pacientes com ataxia cerebelar hereditária trouxe importantes benefícios aos sintomas como bradicinesia, rigidez e perda dos reflexos posturais, em dezesseis de dezenove pacientes estudados por Goetz e colaboradores, 1984. Menos notável foi o alívio destes sintomas com o uso de amantidina e bromocriptina. Contudo, os sintomas cerebelares permaneceram inalterados. O emprego destas substâncias em pacientes com atrofia olivo-ponto-cerebelar e com achados concomitantes de doença de Parkinson é claramente indicado (Woods e Schaumburg, 1972; Ziegler e cols., 1972).

Em 1980, Trouillas e colaboradores observaram que vários sintomas da ataxia cerebelar humana, tais como falta de equilíbrio postural e disartria, sofriam regressão parcial após uso prolongado de 5-hidroxi-triptofano, com ou sem um inibidor periférico da 5-hidroxi-triptofano decarboxilase. A base racional para o emprego destas substâncias está na descoberta de terminações nervosas serotoninérgicas no córtex cerebelar, oliva inferior e núcleos cerebelares profundos, pertencentes aos sistemas

rafe-cerebelo e rafe-olivar (Kanazawa, 1986; Trouillas e cols., 1988). Estes autores conduziram um estudo duplo-cego envolvendo trinta pacientes com formas hereditárias e adquiridas de ataxia cerebelar (atrofia cortical cerebelar, ataxia de Friedreich, infarto de tronco cerebral com ataxia cerebelar, esclerose múltipla e ataxia pós-cirúrgica). A estes pacientes administrou-se 5-hidroxi-triptofano, na sua forma levo-rotatòria que, como no caso da dopamina, parece ser a molécula biologicamente ativa. Uma boa resposta, com melhora dos sintomas atáxicos estáticos e da fala, foi observada nos pacientes que fizeram uso desta medicação. A resposta variou de acordo com a doença envolvida; por exemplo, a doença de Machado-Joseph mostrou-se totalmente resistente enquanto síndromes pós-operatórias, infartos de tronco cerebral, esclerose múltipla, ataxia de Friedreich e atrofia cortical cerebelar mostraram uma boa resposta. Há ainda necessidade de maiores estudos sobre o papel da levoserotonina na fisiologia cerebelar, para melhor interpretação destes resultados, e novos trabalhos para confirmar o benefício desta droga.

O neurotransplante de células de Purkinje nas heredo-ataxias constitui outro potencial campo de pesquisa terapéutica, mas restrito até o momento a nível experimental (Sotelo, 1986).



## RESUMO E CONCLUSÕES

Neste estudo descrevem-se os achados clínicos, genéticos, laboratoriais e neurorradiológicos de uma família com diversos membros acometidos por uma forma hereditária autossômica dominante de ataxia cerebelar de início tardio. Foram avaliados pessoalmente oito membros afetados e obtidos dados de história de outros quatro membros afetados. A idade média de manifestação foi  $37,1 \pm 5,4$  anos (27 a 47 anos).

O quadro clínico neurológico consistia basicamente de uma síndrome cerebelar "pura", ou seja, um quadro atáxico cerebelar sem a presença de outros sinais e/ou sintomas de envolvimento de outras partes do sistema nervoso central e periférico ou de anormalidades sistêmicas.

Exames complementares em oito membros afetados, incluindo exame do líquido cefalorraquidiano, eletrocardiograma e radiografias de tórax foram normais.

Estudo tomográfico de oito membros afetados revelou graus variados de atrofia dos hemisférios cerebelares, em especial da porção anterior do verme cerebelar, com relativa preservação do tronco cerebral e o não envolvimento das estruturas supratentoriais.

Estudos de neurocondução sensitivo/motora em quatro membros afetados foram normais. Estudos de potenciais evocados visual e auditivo em seis membros afetados foram normais.

Análise de ligação com o sistema HLA foi baseada no método dos escores lod de Morton, empregando-se um programa de computador LIPED. Não há evidência de ligação do gene de ataxia cerebelar desta família com o sistema HLA do cromossomo 6 até a fração de recombinação de 0,02. O alelo mutante presente nesta família provavelmente não está localizado em um locus no cromossomo 6.

Propõe-se a classificação provisória da família aqui descrita como tipo III (ataxia cerebelar autossômica dominante "pura", de início mais tardio) (Classificação de Harding, 1984).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ABE, S.; MIYASAKA, K.; TASHIRO, K.; TAKEI, H.; ISU, T.; YSURU, M. Evaluation of the brainstem with high-resolution CT in cerebellar atrophic processes. AJNR, 4:446-9, 1983.
- AITA, J.F. Cranial computerized tomography and Marie's ataxia. Arch. Neurol., 35:55-6, 1978.
- AKELAITIS, A.J. Hereditary form of primary parenchymatous atrophy of the cerebellar cortex associated with mental deterioration. Am. J. Psychiatry, 94:1115-40, 1938.
- ALLEN, J.H.; MARTIN, J.T.; McLAIN, L.W. Computed tomography in cerebellar atrophic processes. Radiology, 130:379-82, 1979
- ANTTINEN, A.; NIKOSKELAINEN, E.; GRENMAN, R.; FALCK, B.; AARNISALO, E.; KALIMO, H. Familial olivopontocerebellar atrophy with macular degeneration: a separate entity among the olivopontocerebellar atrophies. Acta Neurol. Scand., 73:180-90, 1986.
- ARAKI, K.; TAKINO, T.; IDA, S.; KURYIAMA, K. Alteration of amino acids in cerebrospinal fluid from patients with Parkinson's disease and spinocerebellar degeneration. Acta Neurol. Scand., 73:105-10, 1986.
- ARRUDA, W.O.; TORRES, L.F.B.; LOMBES, A.; DiMAURO, S.; CARDOSO, B.A.; TEIVE, H.A.G.; PAOLA, D.; SEIXAS, R.R. Mitochondrial myopathy and myoclonic epilepsy. Arg. Neuro-psiquiatria, no prelo.
- AUSTIN, C.A.; MUNDY, K.I.; DOREY, S. Low dose choline chloride in cerebellar degeneration. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 47:1038-40, 1984.
- BALE, A.E.; BALE, S.J.; SCHLESINGER, S.L.; McFARLAND, H.F. Linkage analysis in spinopontine atrophy: correlation of HLA linkage with phenotypic findings in hereditary ataxia. Am. J. Med. Genetics, 27:595-602, 1987.
- BARAITSER, M.; GOODDY, W.; HALLIDAY, A.M.; HARDING, A.E.; PRUDGE, P.; SCARAVILLI, I.F. Autosomal dominant late onset cerebellar ataxia with myoclonus, peripheral neuropathy and sensorineural deafness: a clinicopathological report. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 47:21-5, 1984.

- BARBEAU, A.; SADIBELOUIZ, M.; SADIBELOUIZ, A.; ROY M.  
A clinical classification of hereditary ataxias.  
Can. J. Neurol. Sci., 11:501-5, 1984.
- BENNETT, R.H.; LUDVINGSON, P.; DELEON, G.; BERRY, G.  
Large-fiber sensory neuropathy in autosomal dominant  
spinocerebellar degeneration. Arch. Neurol.,  
41:175-8, 1984.
- BERCIANO, J. Olivopontocerebellar atrophy. A review of 117  
cases. J. Neurol. Sci., 53:253-72, 1982.
- BHARUCHA, N.E.; BHARUCHA, E.P.; BHABBA, S.K. Machado-Joseph-  
Azorean disease in India. Arch. Neurol., 43:142-4,  
1986.
- BIRD, T.D.; CRILL, W.E. Pattern-reversal visual evoked  
potentials in the hereditary ataxias and spinal  
degenerations. Ann. Neurol., 9:243-50, 1981.
- BODMER, W.F.; BODMER, J. Cytofluorochromasia. In: RAY J.G.  
e cols. (eds.) N.I.A.I.D. Manual of Tissue Typing  
Techniques. Drew Publications Nr. (NIH) 78-545, 1978.  
p. 31-4.
- BOLLER, F.; SEGARRA, J.M. Spinopontine degeneration.  
Eur. Neurol., 2:356-373, 1969.
- BONNET, A.M.; ESTEGUY, M.; TELL, G.; SCHECHTER, P.J.;  
HARDENBERG, J.; AGID, Y. A controlled study of oral  
vigabatrin (gamma-vinyl GABA) in patients with  
cerebellar ataxia. Can. J. Neurol. Sci., 13:331-3,  
1986.
- BOYUM, A. Separation of leukocytes from blood and bone  
marrow. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 21:1-109, 1968.
- BRODAL, A. Anatomia neurológica com correlações clínicas.  
8. ed. São Paulo, Roca, 1984. p. 888.
- BROWN, S. On hereditary ataxy, with a series of  
twenty-one cases. Brain, 15:250-82, 1892.
- BUNDEY, S. Genetics and neurology. Edinburgh,  
Churchill-Livingstone, 1985. p. 223-40.
- CAMPANELLA, G.; FILIA, A.; DE MICHELE, G.; MAGGIO, A.;  
MENGANO, A.; IORIO, L.; CARTONI, P. A double-blind  
crossover trial with TRH-T in inherited ataxias.  
Ann. Neurol., 20:151, 1986.

- CANELAS, H.M. Ataxias. In: TOLOSA, A.P.N., CANELAS, H.M. Fropedêutica Neurológica. Temas Essenciais. São Paulo, Sarvier, 1975. cap. 11, p.205-9.
- CAFLAN, L.R. Clinical features of sporadic (Dejerine-Thomas) olivopontocerebellar atrophy. Adv. Neurol., 41:217-24, 1984.
- CARENINI, L.; FINOCCHIARO, G.; DI DONATO, S.; VISCIANI, A.; NEGRI, S. Electromyography and nerve conduction study in autosomal dominant olivopontocerebellar atrophy. J. Neurol., 231:34-7, 1984.
- CHAUTARD-FREIRE MAIA, E.A. Mapeamento do genoma humano: dos métodos aos resultados. Ciência Cultura, 28: 310-7, 1976.
- CHAYASIRISOBHON, S.; WALTERS, B. Familial syndrome of deafness, myoclonus, and cerebellar ataxia. Neurology, 34:78-9, 1984.
- CHOKROVERTY, S.; DUVOISIN, R.C.; SACHDED, R.; SAGE, J.; LEPORE, F.; NICKLAS, W. Neurophysiologic study of olivopontocerebellar atrophy with or without glutamate dehydrogenase deficiency. Neurology, 35:652-9, 1985.
- CLAUS, D.; ASCHOFF, J.C. Computertomographische differentialdiagnose infratentorialer Atrophien. Arch. Psychiatr. Nervenkr., 231:289-303, 1982.
- CLAUS, D.; ASCHOFF, J.C. Evaluation of infratentorial atrophy by computed tomography. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 45:979-83, 1982a.
- COUTINHO P; ANDRADE, C. Autosomal dominant system degeneration in portuguese families of the Azores Islands. A new genetic disorder involving cerebellar, pyramidal, extrapyramidal and spinal cord motor functions. Neurology, 28:703-9, 1978.
- CRITCHLEY, M.; GREENFIELD, J.G. Olivo-ponto-cerebellar atrophy. Brain, 71:343-34, 1948.
- CROSBY, E.C.; HUMPHREY, T.; LAUER, E.W. Correlative anatomy of the nervous system. New York, Macmillan Company, 1962. p.188-220.
- CURRIER, R.D.; GLOVER, G.; JACKSON, J.F.; TIPTON, A.F. Spinocerebellar ataxia. Study of a large kindred. I. General information and genetics. Neurology, 22:1040-3, 1972.

- CURRIER, R.D.; JACKSON, J.F.; MEYDRECH, E.F. Progression rate and age of onset are related in autosomal dominant neurologic diseases. Neurology, 32:907-9, 1982.
- CURRIER, R.D. A classification for ataxia. Adv. Neurol., 41:1-11, 1984.
- DeJONG, J. Clinical Neurological Examination. McGraw-Hill, 1979, p. 318-28.
- DIENER, H.C.; MUELLER, A.; THRON, A.; POREMBA, M.; DICHGANS, J.; RAPP, H. Correlation of clinical signs with CT findings in patients with cerebellar disease. J. Neurol., 233:5-12, 1986.
- DUVOISIN, R.C.; CHOKROVERTY, S.; LEPORE, F.; NICKLAS, W. Glutamate dehydrogenase deficiency in patients with olivopontocerebellar atrophy. Neurology, 33:1322-6, 1983.
- DUVOISIN, R.C. The olivopontocerebellar atrophies. In: MARSDEN, C.D. e FAHN, S. Movement Disorders 2. London, Butterworths, 1987, p.249-269.
- EMRE, M.; DECKER, C.D. Nicotine and CNS. Neurology, 37:1887-8, 1987.
- FISKE, D. The ataxias. Arch. Intern. Med., 83:593-607, 1949.
- FOK, A.C.K.; WONG, M.C.; CHEAH, J.S. Syndrome of cerebellar ataxia and hypogonadotrophic hypogonadism: evidence for pituitary gonadotrophin deficiency. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 52:407-9, 1989.
- FREY, H.J.; FREY, M.-L.; RIEKKINEN, P.J.; TUOMOLA, H.O. A family with autosomal dominant spinocerebellar ataxia, with electrophysiological findings. Ann. Clin. Research, 5:163-7, 1973.
- FUJITA, M.; HOSOKI, M.; MIYASAKI, M. Brainstem auditory evoked responses in spinocerebellar degeneration and Wilson disease. Ann. Neurol., 9:42-7, 1981.

- GATTI, R.A.; BERKEL, I.; BODER, E.; BRAEDT, G.; CHARMLEY, F.; CONCANNON, P.; ERSOY, F.; FOROUD, T.; JASPERS, N.G.J.; LANGE, K.; LATHROP, G.M.; LEPPERT, M.; NAKAMURA, Y.; O'CONNELL, P.; PATERSON, M.; SALSER, W.; SANAL, O.; SILVER, J.; SPARKES, R.S.; SUSI, E.; WEEKS, D.E.; WEI, S.; WHITE, R.; YODER, F. Localization of an ataxia-telangiectasia gene to chromosome 11q22-23. Nature, 336:577-80, 1989.
- GHEZZI, A.; MONTANINI, R. Comparative study of visual evoked potentials in spinocerebellar ataxias and multiple sclerosis. Acta Neurol. Scand., 71:252-6, 1985.
- GILROY, J.; LYNN, G.E. Computerized tomography and auditory-evoked potentials. Use in the diagnosis of olivopontocerebellar degenerations. Arch. Neurol., 35:143-7, 1978.
- GOETZ, C.G.; TANNER C.M.; KLAWANS, H.L. The pharmacology of olivopontocerebellar atrophy. Adv. Neurol., 41:143-8, 1984.
- GRAY, R.C.; OLIVER, C.F. Marie's hereditary cerebellar ataxia (olivopontocerebellar atrophy). Minn. Med., 24:327-35, 1941.
- GREENFIELD, J.G. The Spino-Cerebellar Degenerations. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1954, p.109.
- GRIMES, A.M.; ELKS, M.L.; GRUNBERGER, G.; PIKUS, A.M. Auditory brain-stem responses in adrenomyeloneuropathy. Arch. Neurol., 40:574-6, 1983.
- GROSSMAN, A.; ROSENBERG, R.N.; WARMOTH, L. Glutamate and malate dehydrogenase activities in Joseph disease and olivopontocerebellar atrophy. Neurology, 37:106-11, 1987.
- HAINES, J.N.; SCHUT, L.J.; WEITKAMP, L.R.; TRAYER, M.; ANDERSON, V.E. Spinocerebellar ataxia in a large kindred: age at onset, reproduction, and genetic linkage studies. Neurology, 34:1542-8, 1984.
- HALL, B.; NOAD, K.B.; LATHAM, O. Familial cortical cerebellar atrophy. Brain, 64:178-94, 1941.
- HALSEY, J.H.; SCOTT, T.R.; FARMER, T.W. Adult hereditary cerebelloretinal degeneration. Neurology, 17:87-90, 1967.

- HAMMOND, E.J.; WILDER, B.J. Evoked potentials in olivopontocerebellar atrophy. Arch. Neurol., 40:366-9, 1983.
- HANIN, I. Choline and lecithin in the treatment of neurologic disorders. N. Engl. J. Med., 300:1113, 1979.
- HARDING, A.E. Friedreich's ataxia: a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. Brain, 104:589-620, 1981.
- . Hereditary "pure" spastic paraplegia: a clinical and genetic study of 22 families. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 44:871-83, 1981a.
- . The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias. A study of 11 families, including descendants of the 'Drew family of Walworth'. Brain, 105:1-28, 1982.
- . Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. Lancet, 1:1151-5, 1983.
- . The hereditary ataxias and related disorders. London, Churchill Livingstone, 1984. 266 p.
- HARDING, A.E.; MATTHEWS, S.; JONES, S.; ELLIS, C.J.K.; BOOTH, I.W.; MULLER, D.P.R. Spinocerebellar degeneration associated with a selective defect of vitamin E absorption. N. Engl. J. Med., 313:32-5, 1985.
- HARDING, A.E. Commentary: olivopontocerebellar atrophy is not a useful concept. In: MARSDEN, C.D.; FAHN, S. Movement Disorders 2, London, Butterworths, 1987, p. 269-71.
- HARDING, A.E.; MACEVILLY, C.J.; MULLER, D.P.R. Serum vitamin E concentrations in degenerative ataxias. J. Neurol. Neurosurg Psychiatry, 52:132, 1989.
- HAYMAKER, W. Bing's local diagnosis in neurological diseases. 5.ed. Saint Louis, The C.V. Mosby Company, 1969. p.277-93.
- HEALTON, E.B.; BRUST, J.C.M.; KERR, D.L.; RESOR, S.; PENN, A. Presumably azorean disease in a presumably non-portuguese family. Neurology, 30:1084-9, 1980.



- HOFFMAN, P.M.; STUART, W.H.; EARLE, K.M.; BRODY, J.A.  
Hereditary late-onset cerebellar degeneration.  
Neurology, 21:771-7, 1971.
- HOLMES, G. A form of familial degeneration of the cerebellum. Brain, 30:466-89, 1907.
- HOLMES, G. An attempt to classify cerebellar disease with a note on Marie's hereditary cerebellar ataxia. Brain, 30:545-67, 1907a.
- HUANG, Y.P.; FLAITAKIS, A. Morphological changes of olivopontocerebellar atrophy in computed tomography and comments on its pathogenesis. Adv. Neurol., 41:39-85, 1984.
- HUNT, J.R. Dyssynergia cerebellaris myoclonica - primary atrophy of the dentate system: a contribution to the pathology and symptomatology of the cerebellum. Arch. Neurol. Psychiat., 7:490-538, 1921.
- IIZUKA, R.; HIRAYAMA, K.; MAEHARA, K.  
Dentato-rubro-pallido-luysian atrophy: a clinico-pathological study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 47:1228-98, 1984.
- ITO, M. Recent advances in cerebellar physiology and pathology. Adv. Neurol., 21:59-84, 1978.
- JACKSON, J.F.; CURRIER, R.D.; TERASAKI, P.I.; MORTON, N.E.  
Spinocerebellar ataxia and HLA linkage: risk prediction by HLA typing. N. Engl. J. Med., 296:1138-41, 1977.
- KANAZAWA, I.; KWAK, S.; SASAKI, H.; MIZUSAWA, H.; MURAMOTO, O.; YOSHIZAWA, K.; NUKINA, N.; KITAMURA, K.; KURISAKI, H.; SUGITA, K. Studies on neurotransmitter markers and neuronal cell density in the cerebellar system in olivopontocerebellar atrophy and cortical cerebellar atrophy. J. Neurol. Sci., 71:193-208, 1985.
- KANAZAWA, I. Neurotransmitters and the cerebellum. In: SOBUE, I. TRH and Spinocerebellar Degeneration. Elsevier Science Publishers BV, 1986. p. 105-14.
- KARK, R.A.F.; BUDELLI, M.M.R.; WACHSNER, R. Double-blind, triple-crossover trial of low doses of oral physostigmine in inherited ataxias. Neurology, 31:288-92, 1981.

- KAY, R.; TEOH, R.; WOO, J.; CHIN, D.; MAK, Y.T. Serum vitamin E concentrations in adult-onset spinocerebellar degeneration. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 52:131-2, 1989.
- KISH, S.J.; CURRIER, R.D.; SCHUT, L.; PERRY, T.L.; MORITO, C.L. Brain choline acetyltransferase reduction in dominantly inherited olivopontocerebellar atrophy. Ann. Neurol., 22:272-5, 1987.
- KOEPPEN, A.H.; HANS, M.B.; SHEPHERD, D.I.; BEST, P.V. Adult-onset hereditary ataxia in Scotland. Arch. Neurol., 34:611-8, 1977.
- KOEPPEN, A.H.; GOEDDE, W.; HILLER, C.; HIRTH, L.; BENKMANN, H.G. Hereditary ataxia and the sixth chromosome. Arch. Neurol., 38:158-64, 1981.
- KOEPPEN, A.H.; BARRON, K.D. The neuropathology of olivopontocerebellar atrophy. Adv. Neurol., 41:13-37, 1984.
- KOLLER, W.C.; GLATT, S.L.; PERLIK, S.; HUCKMAN, M.S.; FOX, J.H. Cerebellar atrophy demonstrated by computed tomography. Neurology, 31:405-12, 1981.
- KOLLER, W.C.; GLATT, S.L.; FOX, J.H.; KASZNIAK, A.W.; WILSON, R.S.; HUCKMAN, M.S. Cerebellar atrophy: relationship to aging and cerebral atrophy. Neurology, 31:1486-8, 1981a.
- KONAGAYA, Y.; KONAGAYA, M.; TAKAYANAGI, T. Glutamate dehydrogenase and its isoenzyme activity in olivopontocerebellar atrophy. J. Neurol. Sci., 74:231-6, 1986.
- KONDO, K.; SOBUE, I. Genetic and clinical patterns of heritable cerebellar ataxias in adults. I. Genetic analyses. J. Med. Genetics, 17:416-23, 1980.
- KONDO, K.; HIROTA, K.; KATAGIRI, T. Genetic and clinical patterns of heritable cerebellar ataxias in adults. II. Clinical manifestations. J. Med. Genetics, 18:276-84, 1981.
- KONIGSMARK, B.W.; WEINER, L.P. The olivopontocerebellar atrophies: a review. Medicine, 49:227-41, 1970.
- KUMAR, D.; BLANK, C.E.; GELSTHORPE, K. Hereditary cerebellar ataxia and genetic linkage with HLA. Hum. Genet., 72:327-32, 1986.

- LANDAU, W.M.; GITT, J.J. Hereditary spastic paraplegia and hereditary ataxia. A family demonstrating a variety of phenotypic manifestations. Arch. Neurol. Psychiatry, 66:346-54, 1951.
- LANGE, O. Cerebello. In: TOLOSA, A.P.N; CANELAS, H.M. Propedéutica Neurológica. Temas Essenciais. São Paulo, Sarvier, 1975. p.194-204.
- LANGELIER, R.; BOUCHARD, J.F.; BOUCHARD, R. Computed tomography of posterior fossa in hereditary ataxias. Can. J. Neurol. Sci., 6:195-8, 1979.
- LAWRENCE, C.M.; MILLAC, P.; STOUT, G.S.; WARD, J.W. The use of choline chloride in ataxic disorders. J. Neuro. Neurosurg. Psychiatry, 43:452-4, 1980.
- LeMAY, M.; ABRAMOWICZ, A. The pneumoencephalographic findings in various forms of cerebellar degeneration. Radiology, 85:284-90, 1965.
- LeWITT, P.A.; EHRENKRANZ, J.R.L. T.R.H. and spinocerebellar degeneration. Lancet, 2:981, 1982.
- LEGG, N.J. Oral choline in cerebellar ataxia. Br. Med. J., 2:1403-4, 1978.
- LEGG, N.J. Oral choline in cerebellar ataxia. Br. Med. J., 2:133, 1979.
- LEVIN, J. Estatística aplicada a ciências humanas. 2.ed. São Paulo, Harbra, 1985. 392 p.
- LIMA, L.; COUTINHO, P. Clinical criteria for diagnosis of Machado-Joseph disease: report of a non-Azorean portuguese family. Neurology, 30:319-22, 1980.
- LIVINGSTONE, I.R., MASTAGLIA, F.L.; PENNINGTON, R.J.T. Choline chloride in the treatment of cerebellar and spinocerebellar ataxia. J. Neurol. Sci., 50:161-74, 1981.
- McLEOD, J.G.; EVANS, W.A. Peripheral neuropathy in spinocerebellar degenerations. Muscle Nerve, 4:51-61, 1981.
- MAKER, H.S.; WEISS, C.; WEISSBARTH, S.; SILIDES, D.; WHETSELL, W. Regional activities of metabolic enzymes and glutamate decarboxylase in human brain. Ann. Neurol., 10:377-83, 1981.

- MARIE, P. Sur l'heredoataxie c r belleuse.  
Sem. Med. (Paris), 13:444-7, 1893.
- MARIE, P.; FOIX, C.H.; ALAJOUANINE, T.H. De l'atrophie c r belleuse tardive a prédominance corticale (atrophie parenchymateuse primitive des lamelles du cervelet, atrophie pal oc r belleuse primitive).  
Revue Neurol. (Paris), 2:849-85, 1082-1111, 1922.
- MARSDEN, C.D.; OBESO, J.A.; LANG, A.E.  
Adrenoleukomyeloneuropathy presenting as spinocerebellar degeneration. Neurology, 32:1031-2, 1982.
- MARUYAMA, S.; YAMAGUCHI, T. Glutamate and pyruvate dehydrogenase deficiency in spinocerebellar degeneration.  
Adv. Neurol., 41:255-65, 1984.
- MAY, D.L.; WHITE, H.H. Familial myoclonus, cerebellar ataxia, and deafness. Arch. Neurol., 19:331-8, 1968.
- MILLER, V.T.; JOHNSEN, J.A. Nicotine and the CNS.  
Neurology, 37:1888, 1987.
- MOELLER, E.; HINDFELT, B.; OLSSON, J.E. HLA-determination in families with hereditary ataxia. Tissue Antigens, 12:337-66, 1978.
- MORTON, N.E.; LALOUEL, J.M.; JACKSON, J.F.; CURRIER, R.D.; YEE, S. Linkage studies in spinocerebellar ataxia (SCA).  
Am. J. Med. Genetics, 6:251-7, 1980.
- MULLER, D.P.R.; LLOYD, J.K.; WOLFF, O.H. Vitamin E and neurological function. Lancet, 1:225-8, 1983.
- MUMENTHALER, M. Neurology 2.ed. New York, Georg Thieme Verlag, 1983. 538 p.
- NABATAME, H.; FUKUYAMA, H.; AKIGUCHI, I.; KAMEYAMA, M.; NICHIMURA, K.; NAKANO, Y. Spinocerebellar degeneration: qualitative and quantitative MR analysis of atrophy.  
J. Comput. Assist. Tomogr., 12:298-303, 1988.
- NAKANO, K.K.; DAWSON, D.M.; SPENCE, A. Machado disease. A hereditary ataxia in portuguese emigrants to Massachusetts. Neurology, 22:49-55, 1972.
- NEW, P.F.J.; SCOTT, W.R. Computed Tomography of the Brain and Orbit. Baltimore, Williams and Wilkins Co., 1975, p. 394.

- NINO, H.; NOREEN, H.J.; DUBEY, D.P.; RESCH, J.A.; NAMBOODIRI, K.; ELSTON, R.C.; YUNIS, E.J. A family with hereditary ataxia: HLA typing. Neurology, 30:12-20, 1980.
- NOUSIAINEN, U.; PARTANEN, J.; LAULUMAA, V.; PAAKKONEN, A. Involvement of somatosensory and visual pathways in late onset ataxia. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 67:514-20, 1987.
- NOUSIAINEN, U.; PARTANEN, J.; LAULUMAA, V.; PALJARVI, L. Peripheral neuropathy in late onset spinocerebellar ataxia. Muscle Nerve, 11:478-83, 1988.
- NUWER, M.R.; PERLMAN, S.L.; PACKWOOD, J.W.; PIETER KARK, R.A. Evoked potential abnormalities in the various inherited ataxias. Ann. Neurol., 13:20-7, 1983.
- NYBERG-HANSEN, R.; HORN, J. Functional aspects of cerebellar signs in clinical neurology. Acta Neurol. Scand., 48(suppl 51):219-1, 1972.
- OGAWA, N.; KURODA, H.; OTA, Z.; YAMAMOTO, M.; OTSUKI, S. Cerebrospinal fluid gamma aminobutyric acid variations in cerebellar ataxia. Lancet, 2:215, 1982.
- OHNO, T.; TSUCHIYA, H.; FUKUHARA, N.; YUASA, T.; HARAYAMA, H.; TSUJI, S.; MIYATAKE, T. Adrenoleukodystrophy: a clinical variant presenting as olivopontocerebellar atrophy. J. Neurol., 231:167-9, 1984.
- OPPENHEIMER, D.R. Diseases of the basal ganglia, cerebellum and motor neurons. In: ADAMS, J.H.; CORSELLIS, J.A.N.; DUCHEN, L.W. Greenfield's Neuropathology, 4.ed. London, Edward Arnold, 1984. p. 699-747.
- ORSI, L.; BERTOLOTTO, A.; BRIGNOLIO, F.; CHIO, A.; MEINERI, P.; MITTINO, D.; MORTARA, F.; SCHIFFER, D. Glutamate dehydrogenase (GDH) deficiency in different types of progressive hereditary cerebellar ataxia. Acta Neurol. Scand., 78:394-400, 1988.
- OTT, J. Estimation of the recombination fraction in human pedigrees: efficient computation of the likelihood for human linkage studies. Am. J. Hum. Genet., 26:588-97, 1974.
- PAYNE, C.S.; ROSES, A.E. The molecular genetic revolution. Its impact on clinical neurology. Arch. Neurol., 45:1366-76, 1989.

- PEARSE, A.G.E. Histochemistry, Theoretical and Applied. London, Churchill-Livingstone, 1985.
- PEDERSEN, L. Hereditary ataxia in a large Danish pedigree. Clin. Genetics, 17:385-93, 1980.
- PEDERSEN, L.; GYLDENSTED, C. Computerized tomography in hereditary ataxia. Acta Neurol. Scandinav., 58:81-8, 1978.
- PEDERSEN, L.; PLATZ, P.; RYDER, L.P.; LAMM, L.U.; DISSING, J. A linkage study of hereditary ataxias and related disorders. Evidence of heterogeneity of dominant cerebellar ataxia. Hum. Genet., 54:371-83, 1980.
- PEDERSEN, L.; TROJABORG, W. Visual, auditory and somatosensory pathway involvement in hereditary cerebellar ataxia, Friedreich's ataxia and familial spastic paraplegia. Electroenceph. clin. Neurophys., 52:283-97, 1981.
- PERRY, T.L.; CURRIER, R.D.; HANSEN, S.; MACLEAN, J. Aspartate-aurine imbalance in dominantly inherited olivopontocerebellar atrophy. Neurology, 27:257-61, 1977.
- PERRY, T.L.; KISH, S.J.; HANSEN, S.; CURRIER, R.D. Neurotransmitter amino acids in dominantly inherited cerebellar disorders. Neurology, 31:237-42, 1981.
- PERRY, T.L. Four biochemically different types of dominantly inherited olivopontocerebellar atrophy. Adv. Neurol., 41:205-16, 1984.
- PETERSON, P.L.; MARTENS, M.E.; LEE, C.F. Mitochondrial encephalomyopathies. Neurol. Clin., 6:529-44, 1988.
- PLAITAKIS, A.; NICKLAS, W.J.; DESNICK, R.J. Glutamate dehydrogenase deficiency in three patients with spino-cerebellar syndrome. Ann. Neurol., 7:297-303, 1980.
- PLAITAKIS, A.; BERL, S.; YAHR, M.D. Abnormal glutamate metabolism in an adult-onset degenerative neurological disorder. Science, 216:193-6, 1982.
- PLAITAKIS, A. Abnormal metabolism of neuroexcitatory amino acids in olivopontocerebellar atrophy. Adv. Neurol., 41:225-43, 1984.

- POGACAR, S.; AMBLER, M.; CONKLIN, W.J.; O'NEIL, W.A.; LEE, H.Y. Dominant spinopontine atrophy: report of two additional members of family W. Arch. Neurol., 35: 156-62, 1978.
- POGACAR, S.; FINELLI, P.F. Dominant spinopontine atrophy. Arch. Neurol., 40:259-60, 1983.
- POURCHER, E.; BARBEAU, A. Field testing of an ataxia scoring and staging system. Can. J. Neurol. Sci., 7:339-44, 1980.
- POU-SERRADEL, A.; RUSSI, A.; FERRER, I.; GALOFRE, E.; ESCUDERO, D. Maladie de Machado-Joseph dans une famille d'origine espagnole. Rev. Neurol., 143:520-5, 1987.
- PRATT, R.T.C. The genetics of neurological disorders. Oxford University Press, 1967. p. 31-48.
- RAMOS, A.; QUINTANA, F.O.; DIEZ, C.; LENO, C.; BERCIANO, J. CT findings in spinocerebellar degeneration. AJNR, 8:635-640, 1987.
- REDING, M.J.; BLASS, J.P.; STERN, P.H.; DIPONTE, P. Lecithin in hereditary ataxia. Neurology, 31:363-4, 1981.
- RICH, S.S.; WILKIE, P.; SCHUT, L.; VANCE, G.; ORR, H.T. Spinocerebellar ataxia: localization of an autosomal dominant locus between two markers on human chromosome 6. Am. J. Hum. Genet., 41:524-31, 1987.
- RICHTER, R.B. Late cortical cerebellar atrophy. A form of hereditary cerebellar ataxia. Am. J. Hum. Genetics, 2:1-29, 1950.
- ROMANUL, F.C.A., FOWLER, H.L., RADVANY, J., FELDMAN, R.G., FEINGOLD, M. Azorean disease of the nervous system. N. Engl. J. Med., 296:1505-8, 1977.
- ROMANUL, F.C.A.; RADVANY, J.; FOWLER, H.L.; TARSY, D. Azorean disease of the nervous system: report of six additional families. Trans. Am. Neurol. Assoc., 103: 269-73, 1978.
- ROSENBERG, R.N.; NYHAN, W.W.L.; BAY, C.; SHORE P. Autosomal dominant striatonigral degeneration. Neurology, 26:703-14, 1976.

- ROSENBERG, R.N.; NYHAN, W.L.; COUTINHO, P.; BAY, C. Joseph's disease: an autosomal dominant neurological disease in the portuguese of the United States and the Azores Islands. Adv. Neurol., 21:33-57, 1978.
- ROSENBERG, R.N. Biochemical aspects of neurologic diseases. N. Engl. J. Med., 305:1181-93, 1981.
- ROSENBERG, R.N. Molecular genetics, recombinant DNA techniques, and genetic neurological disease. Ann. Neurol., 15:511-20, 1984.
- ROSENBERG, R.N.; GROSSMAN, A. Hereditary Ataxia. Neurol. Clin., 7:25-36, 1989.
- ROTHMAN, S.L.G.; GLANZ, S. Cerebellar atrophy: the differential diagnosis by computerized tomography. Neuroradiology, 16:123-6, 1978.
- SAKAI, T.; OHTA, M.; ISHINO, H. Joseph disease in a non-Portuguese family. Neurology, 33:74-80, 1983.
- SCHUT, J.W. Hereditary ataxia: clinical study through six generations. Arch. Neurol. Psychiatry, 63:535-68, 1950.
- SCHUT, J.W.; BOOK, J.A. Hereditary ataxia. Difference between progeny of male and female affected members and a definition of certain signs useful in detecting the disease prior to onset of clinical symptoms. Arch. Neurol. Psychiatry, 70:169-79, 1953.
- SEQUEIROS, J.; SUITE, N.D.A. Spinopontine atrophy disputed as a separate entity: the first description of Machado-Joseph disease. Neurology, 36:1408, 1986.
- SHOKEIR, M.H.K. X-linked cerebellar ataxia. Clin. Genet., 1:225-31, 1970.
- SIEGEL, S. Estatística não-paramétrica. São Paulo, McGraw-Hill, 1975. 350 p.
- SKRE, H.; LOEKEN, A.C. Myoclonus epilepsy and subacute presenile dementia in heredo-ataxia. Acta Neurol. Scand., 46:1-25, 1970.
- SMORTO, M.F.; BASMAJIAN, J.V. Clinical electroneurography. An introduction to nerve conduction test. 2.ed. Baltimore, Williams and Wilkins Company, 1979. p. 298.



- SOBUE, I.; TAKAYANAGI, T.; NAKANISHI, T.; TSUBAKI, T.; UONO, M.; KINOSHITA, M.; IGATA, A.; MIYAZAKI, M.; YOSHIDA, M.; ANDO, K.; MARUYAMA, S.; MITSUMA, T.; NIHEI, N.; SAKUMA, A.; KATO, K. Controlled trial of thyrotropin releasing hormone tartrate in ataxia of spinocerebellar degeneration. J. Neurol. Sci., 61:235-48, 1983.
- SOBUE, I.; MATSUOKA, Y.; KATOH, K.; SAKUMA, A. TRH therapy of ataxia in patients with SCD. In: SOBUE I. TRH and Spinocerebellar degeneration. Elsevier Science Publishers BV, 1986, p. 173-188.
- SORBI, S.; TONINI, S.; GIANINI, E.; PIACENTINI, S.; MARINI, P.; AMADUCCI, L. Abnormal platelet glutamate dehydrogenase activity and activation in dominant and nondominant olivopontocerebellar atrophy. Ann. Neurol., 19:239-45, 1986.
- SORBI, S.; PIACENTINI, S.; MARINI, P.; SCISCILOLO, G.; AMANTINI, A.; AMADUCCI, L. Lack of efficacy of phosphatidylcholine in ataxias. Neurology, 38:649-50, 1988.
- SOTELO, C. Neuronal transplantation: Purkinje cell replacement and reconstruction of a defective cerebellar circuitry in mice with heredo-degenerative ataxia. Boll. Soc. It. Biol. Sper., 62:1479-84, 1986.
- SPILLANE, J.D. The effect of nicotine on spinocerebellar ataxia. Br. Med. J., 2:1345-51, 1955.
- STANSFIELD, W.D. Genetics. 2.ed. New York, McGraw-Hill Book Company, 1983. 392 p.
- STONE, T.T. Primary familial degeneration of the cerebellum - report of two cases. J. Nerv. Mental Dis., 78:131-6, 1933.
- TAKAHASHI, H.; OHAMA, E.; NAITO, H.; TAKEDA, S.; NAKASHIMA, S.; MAKIFUCHI, T.; IKUTA, F. Hereditary dentatorubral-pallidolusian atrophy: clinical and pathologic variants in a family. Neurology, 38:1065-70, 1988.
- TANIGUCHI, R.; KONIGSMARK, B.W. Dominant spino-pontine atrophy. Report of a family through three generations. Brain, 94:349-58, 1971.
- TERASAKI, P.J.; McCLELLAND, J.D. Microdroplet assay of human serum cytotoxins. Nature, 204:998-1000, 1964.

- THOMPSON, L.L. The Electromyographer's Handbook. Little, Brown and Company, Boston, 1981. p. 156.
- THOMPSON, J.S.; THOMPSON, M.W. Genética Médica. Livraria Atheneu, Rio de Janeiro, 1988. p. 381.
- THORPE, P.T. Familial degenerations of the cerebellum in association with epilepsy. Brain, 58:97-114, 1935.
- TOLOSA, A.P.M.; CANELAS, H.M. Propedéutica Neurológica. Temas Essenciais. 2.ed. São Paulo, Sarvier, 1975.
- TRAUNER, D.A. Olivopontocerebellar atrophy with dementia, blindness, and chorea. Response to baclofen. Arch. Neurol., 42:757-8, 1985
- TROUILLAS, F.; BRUDON, F.; ADELEINE, F. Improvement of cerebellar ataxia with levorotatory form of 5-hydroxytryptophan: a double blind study with quantified data processing. Arch. Neurol., 45:1217-22, 1988.
- TURNER, E.V.; ROBERTS, E. A family with a sex linked hereditary ataxia. J. Nerv. Mental Dis., 87:74-80, 1938.
- VAN ROSSUM, J.; VEENEMA, H.; WENT, L.N. Linkage investigations in two families with hereditary ataxia. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 44:516-22, 1981.
- WADIA, N.H.; SWAMI, R.K. A new form of heredo-familial spinocerebellar degeneration with slow eye movements (nine families). Brain, 94:359-74, 1971.
- WAGGONER, R.W.; LOEWENBERG, K.; SPEICHER, K.G. Hereditary cerebellar ataxia. Report of a case and genetic study. Arch. Neurol. Psychiatry, 39:570-86, 1938.
- WASTIAUX, J.P.; LAMOUREUX, G.; BOUCHARD, J.P.; DURIVAGE, A.; BARBEAU, C.; BARBEAU, A. HLA and complement typing in olivopontocerebellar atrophy. Can. J. Neurol. Sci., 5:75-81, 1978.
- WEBER, F.P.; GREENFIELD, J.G. Cerebello-olivary degeneration: an example of heredo-familial incidence. Brain, 65:220-231, 1942.
- WEINER, L.P.; KONIGSMARK, B.W.; STOLL, Jr., J.; MAGLADERY, J.W. Hereditary olivopontocerebellar atrophy with retinal degenerations. Arch. Neurol., 16:364-76, 1967.

- WERDELIN, L.; PLATZ, P.; LAMM, L.U. Linkage between late onset, dominant spinocerebellar ataxia and HLA. Hum. Genet., 66:85-9, 1984.
- WERDELIN, L. Hereditary ataxias. Occurrence and clinical features. Acta Neurol. Scand., 106:1-24, 1986.
- WHITTINGTON, J.E.; KEATS, B.J.B.; JACKSON, J.F.; CURRIER, R.D.; TERASAKI, P.I. Linkage studies on glyoxalase-I (GLO), pepsinogen (PG), spinocerebellar ataxia (SCA I), and HLA. Cytogenet. Cell Genet., 28:145-50, 1980.
- WILLNER, J.P.; GRABOWSKI, G.A.; GORDON, R.E.; BENDER, A.N.; DESNICK, R.J. Chronic GM2 gangliosidosis masquerading as atypical Friedreich ataxia: clinical, morphologic, and biochemical studies of nine cases. Neurology, 31:787-98, 1981.
- WOODS, B.T.; SCHAUMBURG, H.H. Nigro-spino-dentatal degeneration with nuclear ophthalmoplegia. A unique and partially treatable clinico-pathological entity. J. Neurol. Sci., 17:149-66, 1972.
- WURTMAN, R.J.; HIRSCH, M.J.; GROWDON, J.H. Lecithin consumption raises serum-free-choline levels. Lancet, 2:68-9, 1977.
- YAKURA, H.; WAKISAKA, A.; FUKIMOTO, S.; ITAKURA, K. Hereditary ataxia and HL-A genotypes. N. Engl. J. Med., 291:154-5, 1974.
- YEBENES, J.G.; VAZQUES, A.; RABANO, J.; de SEIJAS, E.V.; URRRA, D.G.; OBREGON, M.C.D.; BARQUERO, M.S.; ARRIBAS, M.A.; MORENO, J.L.; ALENDA, J.R. Hereditary branchial myoclonus with spastic paraparesis and cerebellar ataxia: a new autosomal dominant disorder. Neurology, 38:569-72, 1988.
- YOKOTA, T.; WADA, Y.; FURUKAWA, T.; TSUKAGOSHI, H.; UCHIHARA, T.; WATABIKI, S. Adult-onset spinocerebellar syndrome with idiopathic vitamin E deficiency. Ann. Neurol., 22:84-7, 1987.
- YOUNG, I.D.; MOORE, J.R.; TRIPP, J.H. Sex-linked recessive congenital ataxia. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 50:1230-2, 1987.
- YUASA, T.; OHAMA, E.; HARAYAMA, H.; YAMADA, M.; KAWASE, Y.; WAKABAYASHI, M.; ATSUMI, T.; MIYATAKE, T. Joseph's disease: clinical and pathological studies in a Japanese family. Ann. Neurol., 19:152-7, 1986.

- ZEE, D.S.; YEE, R.D.; COGAN, D.G.; ROBINSON, D.A.; ENGEL, W.K.  
Ocular motor abnormalities in hereditary cerebellar  
ataxia. Brain, 99:207-34, 1976.
- ZEVIANI, M., BONILLA, E., DeVIVO, D.C., DiMAURO, S.  
Mitochondrial diseases. Neurol. Clin., 7:123-56, 1989.
- ZIEGLER, D.K.; SCHIMKE, N.; KEPES, J.J.; ROSE, D.L.;  
KLINKERFUSS, G. Late onset ataxia, rigidity, and  
peripheral neuropathy. A familial syndrome with variable  
therapeutic response to levodopa. Arch. Neurol.,  
27:52-66, 1972.
- ZOGHBI, H.Y.; POLLACK, M.S.; LYONS, R.A.; FERRELL, R.E.;  
DAIGER, S.P.; BEAUDET, A.L. Spinocerebellar ataxia:  
variable age of onset and linkage to HLA in a large  
kindred. Ann. Neurol, 23:580-4, 1988.
- ZOGHBI, H.Y.; SANDKUYL, L.A.; OTT, J.; DAIGER, S.P.;  
POLLACK, M.; O'BRIEN, W.E.; BEAUDET, A.L. Assignment of  
autosomal dominant spinocerebellar ataxia (SCA1)  
centromeric to the HLA region on the short arm of  
chromosome 6, using multilocus linkage analysis.  
Am. J. Hum. Genet., 44:255-63, 1989.

## ERRATAS

Página 4 - Figura 3 - O núcleo celular subcortical (CN) está representado com pontos, pois não é uma estrutura nem predominantemente excitatória, nem inibitória.

Página 9 - Linha 8 - Onde se lê (Canelas, 1977), entenda-se (Canelas, 1975). Linha 22 - Onde se lê (Canelas, 1977; Lange, 1977), entenda-se (Canelas, 1975; Lange, 1975).

Página 14 - Linha 7 - Onde se lê "abundantemente", entenda-se "abundantemente".

Página 33 - Quadro 6 - A forma correta do item III-B-2 é a que se segue: Ataxia cerebelar autossômica dominante com síndrome cerebelar + degeneração pigmentar retiniana e/ou oftalmoplegia.

Página 37 - onde se lê "em dupla", leia-se "em acoplamento".

Página 46 - Linha 14 - O membro IV-2 deve ser incluído na relação dos pacientes submetidos aos exames complementares.

Página 47 - Linha 13 - Onde se lê "IV-10", entenda-se "IV-2".

Página 48 - Linha 18 - Onde se lê "tomôgafo", entenda-se "tomôgrafo".

Página 49 - A tipagem sorológica HLA foi realizada no Departamento de Genética, Universidade Federal do Paraná, pela Prof. Maria Luiza Petzl-Erler.

Página 51 - A análise de ligação entre os loci HLA e o locus da ataxia hereditária foi realizada pelos Prof. Jurg Ott e Dr. Thomas Lehner, Department of Psychiatry, Columbia University, Nova Iorque, Estados Unidos da América.

Página 60 - Tabela 2 - Última linha, o membro IV-30 é "F" (feminino) e não "M" (masculino).

Página 64 - Quadro 10 - A idade de início (II) do membro IV-28 é 31 anos.

Página 66 - Linha 4 - Onde se lê "III-7, IV-20 e IV-22", entenda-se "III-18, IV-28 e IV-30".

Linhas 6 e 7 - Onde se lê "III-7, III-8, III-3 e IV-2", entenda-se "III-18, III-20, III-10 e IV-10".

Linha 8 - Onde se lê "IV-18 e IV-20", entenda-se "IV-26 e IV-28".

Linhas 19 e 20 - Onde se lê "III-8, IV-22 e IV-2", entenda-se "III-20, IV-2, IV-10 e IV-30".

Segue-se na linha 23, antes do ponto: (III-10, III-18, III-20, IV-2, IV-10, IV-26, IV-28 e IV-30).

Página 123 - Faltaram as seguintes referências bibliográficas:

WOODWORTH, J.A.; BECKETT, R.S.; NETSKY, M.G. A composite of hereditary ataxias. Arch. Intern. Med. 104:594-606, 1959.

COLAN, R.V.; SNEAD, O.C.; CEEBALLOS, R. Olivopontocerebellar atrophy in children: a report of seven cases in two families. Ann. Neurol. 10:355-363, 1981.