

HÉLIO AFONSO GHIZONI TEIVE

**AVALIAÇÃO CLÍNICA E GENÉTICA DE OITO FAMÍLIAS
BRASILEIRAS COM ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 10**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, do Setor de Ciências da Saúde da UFPR, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Lineu César Werneck

Curitiba
2004



Ministério da Educação
Universidade Federal do Paraná
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA
= MESTRADO e DOUTORADO =

DECLARAÇÃO

Declaro, para fins curriculares, que **Hélio Afonso Ghizoni Teive** apresentou e defendeu, com aprovação pela banca examinadora, a Dissertação intitulada: **“AVALIAÇÃO CLÍNICA E GENÉTICA DE OITO FAMÍLIAS BRASILEIRAS COM ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 10”**, no Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna, **DOUTORADO**, em 18 de dezembro de 2.004. Nesta ocasião, foi recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de Doutor em *Medicina/Ciências da Saúde*, com a publicação da Tese em veículo de divulgação conveniente, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições.

Curitiba, 18 de dezembro de 2.004.

Professor Dr. José Gastão Rocha de Carvalho
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna

Dedico este trabalho ao Professor Lineu César Werneck, pela sua grande contribuição na minha formação acadêmica.

Dedico este trabalho também a minha filha Yasmin, minha esposa Yumi, minha mãe Therezinha, à memória de meu pai, Hélio C. Teive, à minha irmã Gladys, aos meus irmãos Raimundo e Luiz Henrique, bem como a todos os meus familiares.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Lineu César Werneck, Professor Titular e Chefe do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo apoio incondicional e pela orientação e sugestões na revisão desta tese.

Ao Departamento de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da UFPR e à direção do Hospital de Clínicas, pelo incentivo e apoio.

Ao Professor Tetsuo Ashizawa, Chefe do Serviço de Neurologia da University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas, EUA, pela realização dos exames de genética molecular para a ataxia espinocerebelar tipo 10.

Ao Dr. Benjamin Roa, Chefe do Baylor DNA Laboratory Unit, Houston, Texas, EUA, pelo auxílio na realização dos exames de genética molecular para a AEC tipo 10.

Ao Professor Juarez Gabardo, Professor do Departamento de Genética da UFPR, pela assessoria na avaliação dos dados estatísticos.

Ao Professor Walter Oleshko Arruda, Professor Assistente de Neurologia da UFPR, amigo de longa data, pelo grande apoio e estímulos na realização deste trabalho, bem como pelo encaminhamento de famílias com ataxia espinocerebelar.

Ao Professor Salmo Raskin, Professor de Genética da PUC, pela expressiva ajuda na realização dos testes genéticos e encaminhamento de pacientes.

Ao Dr. Luciano de Paola, grande amigo e colega de trabalho, pelo apoio incondicional e auxílio na elaboração desta tese.

À Prof^a. Dra. Rosana Hernínia Scola pelo grande auxílio na realização dos exames de eletroneuromiografia.

Ao Dr. Jorge A. Zavala, Neurologista e Médico do Setor de Pronto Atendimento do Hospital de Clínicas da UFPR, pela expressiva ajuda na realização de tabelas, gráficos e figuras utilizados nesse trabalho.

Aos Drs. Carlos Henrique F. Camargo, Marcos Lange e Juliano Muzzio pelo importante auxílio na elaboração deste trabalho.

Aos Professores Edison Matos Nývák, Carlos E. S. Silvado, Isac Bruck, Sérgio A. Antoniuk, colegas dos Serviços de Neurologia e Neuropediatria da UFPR, pelo apoio e incentivo em minha vida acadêmica.

Ao Professor José Gastão Rocha de Carvalho, Coordenador do Programa de Pós – Graduação em Medicina Interna da UFPR, pelo apoio e incentivo.

À Dra. Maria Joana Maëder, pela realização dos testes neuropsicológicos.

Aos Professores aposentados do Serviço de Neurologia da UFPR, Drs. Octávio Augusto da Silveira, Newton Carvalhal dos Santos, Maria Tereza da Silveira, Haydee Abdalla, Gilberto Minguetti e Ehrenfried Othmar Wittig, pelo apoio e ensinamentos recebidos.

Aos Drs. Pedro A. Kowacs, Elcio J. Piovesan, Viviane F. Zétola, Hipólito Carraro Jr., Sérgio Monteiro de Almeida, Cláudia Kamoi Kay, Mauro R. Piovezan e Duilton de Paola, pela amizade e apoio constante.

Aos Drs. Nilson Becker, Maria Helena B. Herdoiza, Marcos Della Colletta, Renato Puppi Munhoz e Renato Nickel, colegas da Unidade de Distúrbios do Movimento, do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas da UFPR, pelo auxílio na avaliação dos pacientes com ataxia espinocerebelar.

Aos Drs. Ylmar Correa Neto, Norberto L. Cabral, Carla H.C. Moro, Alexandre L. Longo, Luiz Renato Mello, Paulo N. D. de Sá e Paulo C. Trevisol Bittencourt pelo encaminhamento de vários pacientes com ataxia espinocerebelar.

À Professora Antônia Schwinden, pela revisão gramatical do texto.

Aos Médicos Residentes de Neurologia do Hospital de Clínicas da UFPR, pelo atendimento aos pacientes e ajuda na investigação das ataxias espinocerebelares.

À Dr^a. Aline Freund, do Laboratório de Biologia Molecular do Hospital de Clínicas da UFPR pelo auxílio nos exames de genética molecular.

À Sr^a. Fabiana Valentini da Silva, pelo grande auxílio na realização de figuras, tabelas e gráficos deste trabalho.

As Sras Irlanda Virginia Avelleda, Valéria T. A. Knapp, Lúcia Lemiszka e Deise Cunha Santos, pela ajuda na formatação deste trabalho.

A todos os pacientes com ataxia espinocerebelar tipo 10, que contribuíram para a realização desta pesquisa.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	vii
LISTA DE TABELAS.....	viii
LISTA DE ANEXOS.....	ix
LISTA DE ABREVIATURAS.....	x
RESUMO.....	xi
ABSTRACT	xii
1 INTRODUÇÃO.....	01
1.1 AEC TIPO 1	12
1.2 AEC TIPO 2	13
1.3 AEC TIPO 3	14
1.4 AEC TIPO 4	21
1.5 AEC TIPO 5	22
1.6 AEC TIPO 6	23
1.7 AEC TIPO 7	24
1.8 AEC TIPO 8	25
1.9 AEC TIPO 9	25
1.10 AEC TIPO 10.....	26
1.11 AEC TIPO 11.....	30
1.12 AEC TIPO 12.....	30
1.13 AEC TIPO 13.....	31
1.14 AEC TIPO 14.....	31
1.15 AEC TIPO 15.....	32
1.16 AEC TIPO 16.....	32
1.17 AEC TIPO 17.....	32
1.18 AEC TIPO 18.....	33
1.19 AEC TIPO 19.....	34
1.20 AEC TIPO 20.....	34
1.21 AEC TIPO 21.....	34

1.22 AEC TIPO 22.....	35
1.23 AEC TIPO 23.....	35
1.24 AEC TIPO 24.....	35
1.25 AEC TIPO 25.....	36
1.26 ADRPL.....	36
1.27 ATAXIAS EPISÓDICAS.....	37
1.28 OUTRAS AEC.....	38
1.29 AEC: SÍNTESE.....	38
1.30 DIAGNÓSTICO MOLECULAR DAS AEC.....	44
1.30.1 Reação em Cadeia da Enzima DNA Polimerase (PCR).....	44
1.30.2 Southern Blot.....	46
1.31 APLICAÇÃO DA INVESTIGAÇÃO MOLECULAR NO DIAGNÓSTICO DAS AEC.....	47
2 OBJETIVOS.....	48
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	49
3.1 CASUÍSTICA.....	49
3.2 MÉTODOS.....	50
3.2.1 Isolamento do DNA.....	53
3.2.2 ANÁLISE POR PCR.....	53
3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	55
4 RESULTADOS.....	56
5 DISCUSSÃO.....	73
6 CONCLUSÕES.....	81
REFERÊNCIAS.....	82
ANEXOS.....	100

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	57
Figura 2 -	57
Figura 3 -	58
Figura 4 -	58
Figura 5 -	59
Figura 6 -	59
Figura 7 -	60
Figura 8 -	60
Figura 9 -	63
Figura 10 -	67
Figura 11-.....	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -.....	6
Tabela 2 -.....	8
Tabela 3 -.....	40
Tabela 4 -.....	40
Tabela 5 -.....	41
Tabela 6 -.....	43
Tabela 7 -.....	43
Tabela 8 -.....	54
Tabela 9 -.....	62
Tabela 10 -.....	64
Tabela 11 -.....	66
Tabela 12 -.....	69
Tabela 13 -.....	71
Tabela 14 -.....	72

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1 -.....	101
Anexo 2 -.....	105
Anexo 3 -.....	107
Anexo 4 -.....	109
Anexo 5 -.....	110
Anexo 6 -.....	111
Anexo 7 -.....	112
Anexo 8 -.....	113
Anexo 9 -.....	114
Anexo 10 -.....	115
Anexo 11 (Tabelas):	
Tabela a-.....	116
Tabela b-.....	117
Tabela c-.....	118
Tabela d-.....	119
Tabela e-.....	120
Tabela f-.....	121
Tabela g-.....	122
Tabela h-.....	123
Tabela i-.....	124
Tabela j-.....	125

LISTA DE ABREVIATURAS

AC = ataxia cerebelar
ACAD = ataxia cerebelar autossômica dominante
ADRPL = atrofia dentatorubropalidoluisiana
AEC = ataxia espinocerebelar
AF = ataxia de Friedreich
Anti-GAD = anticorpo para descarboxilase do ácido glutâmico
AH = ataxia hereditária
ANNA 1, 2, 3 = anticorpos paraneoplásicos para degeneração cerebelar paraneoplásica
Anti-PCA 1, 2, Tr = anticorpos paraneoplásicos para degeneração cerebelar paraneoplásica
ATTCT = pentanucleotídeo ATTCT (adenina, timina, timina, citosina, timina)
CAG = trinucleotídeo CAG (citosina, adenina, guanina)
CTG = trinucleotídeo CTG (citosina, timina, guanina)
COWAT = controlled word association test
DMJ = doença de Machado-Joseph
DNA = ADN (ácido desoxiribonucleíco)
ECN = estudo de condução nervosa
EDTA = etilenodiaminotetracetato
EEG = eletroencefalograma
ELR = exames laboratoriais de rotina
EMG = eletromiografia
EUA = Estados Unidos da América do Norte
LCR = líquido cefalorraqueano
NI = exames de neuro-imagem
PCR = reação em cadeia da enzima DNA polimerase
QI = coeficiente intelectual
RM = ressonância magnética
TC = tomografia computadorizada
TE = tronco encefálico
TNP = teste neuropsicológico
TSH = hormônio estimulante da tireóide (tireotrofina)
VDRL = venereal disease research laboratory
VHS = velocidade de hemossedimentação
Wechsler-WAIS, WAIS III = Wechsler adult intelligence scale
WMS = Wechsler memory scale
X² = teste do qui quadrado
Y = correção de Yates

RESUMO

A Ataxia Espinocerebelar tipo 10 (AEC 10) é uma ataxia autossômica dominante causada pela expansão repetida de um pentanucleotídeo (ATTCT) no íntron 9 do gene da AEC 10, localizado no cromossoma 22. A AEC 10 foi previamente descrita somente em famílias mexicanas e caracterizada por uma combinação de ataxia cerebelar e epilepsia. Até o momento a AEC 10 não foi descrita em outras populações que não a mexicana. Neste estudo faz-se o relato de 47 pacientes com AEC 10 pertencentes a oito famílias brasileiras. Trata-se da primeira descrição mundial da AEC 10 em pacientes não mexicanos. Todos os pacientes apresentam quadro de ataxia cerebelar sem epilepsia, sugerindo que a expressão fenotípica da mutação AEC 10 nas famílias brasileiras difere daquela das famílias mexicanas. Em 100 % dos pacientes encontrou-se a presença de ataxia cerebelar (ataxia de marcha, disartria e nistagmo). Dismetria do movimento sacádico ocular foi encontrada em 76,6 % dos casos. Hiperreflexia profunda e espasticidade em membros inferiores foram observados em 10,63 % e 6,38 % dos casos, respectivamente. Não foram encontrados casos com neuropatia periférica. A idade média de início da doença foi de 35 anos e a duração da enfermidade foi, em média, de 13, 59 anos. Todos os pacientes tinham atrofia cerebelar nos exames de neuroimagem, e o estudo com genética molecular demonstrou a presença de expansões repetidas (ATTCT) no gene AEC 10 entre 1350 e 2370, com média de 1820. Houve uma correlação entre a idade de início do quadro clínico e o tamanho das expansões, ou seja, quanto mais precoce a idade de início da doença, maior o tamanho da expansão encontrada ($r=0,44$, $t= 2,5$). A diferença entre o tamanho médio das expansões nos pacientes brasileiros (1.820) é menor do que a dos mexicanos (2.838). A análise comparativa dos dados clínicos dos pacientes com AEC 10 em relação a AEC tipo 3 e ao grupo de outras AEC revelou que os pacientes com AEC 10 apresentam um fenótipo peculiar, com ataxia cerebelar pura, com dismetria do movimento sacádico ocular, enquanto a AEC tipo 3 tem fenótipo caracterizado pela presença de ataxia cerebelar com presença de oftalmoplegia, diplopia, retração palpebral, fasciculações de face, associada à presença de sinais piramidais ou de neuropatia periférica.

ABSTRACT

Spinocerebellar ataxia type 10 (SCA10) is an autosomal dominant ataxia caused by an expansion of a pentanucleotide (ATTCT) repeat in an intron of the *SCA10* gene on chromosome 22. SCA10 has been previously reported only in Mexican families, in which the disease presented with a unique combination of pure cerebellar ataxia and epilepsy. So far, SCA 10 has not been reported in a non-Mexican population. Thus, this may very well be the first description of SCA 10 series outside Mexico. We report on 47 patients with the *SCA10* mutation on 8 new Brazilian families. All patients showed pure cerebellar ataxia without epilepsy, suggesting a different phenotype of the SCA 10 mutation in Brazilian families, when compared to their Mexican counterparts. Cerebellar ataxia (gait ataxia, dysarthria and nystagmus) was seen in all Brazilian patients, whereas saccadic eye movement dysmetria was present in 76.6% of this population. Brisk deep tendon reflexes and lower limbs spasticity were observed in 10.63% and 6.38%, respectively. Peripheral neuropathy was not diagnosed in the Brazilian series. Patients became symptomatic at the mean age of 35 years old and their illness last an average of 13.59 years. Neuroimaging studies displayed signs of cerebellar atrophy in all cases. Molecular genetic studies showed an expansion repeat (ATTCT) on gene SCA 10, between 1350 and 2370, with an average of 1820. A correlation between age of clinical onset and type of expansion could be clearly established, as follows: the earlier the clinical onset, the longer the expansion ($r=0,44$, $t=2,5$). There is a difference between the average size of expansions in Brazilian (1820) and Mexican (2838) families. Comparison between SCA 10, SCA 3 and other SCA patients revealed distinguished clinical features. In SCA 10 cases the phenotype is rather peculiar, including pure cerebellar ataxia and saccadic eye movement dysmetria. SCA 3 patients, on their turn, show cerebellar ataxia, ophthalmoplegia, diplopia, eyelid retraction, facial fasciculation, pyramidal signs and peripheral neuropathy.

1 INTRODUÇÃO

Ataxia é um termo que literalmente significa desordem ou confusão. O termo ataxia locomotora tem sido empregado desde o século XIX, significando mais comumente incoordenação motora [HARDING, 1984; KLOCKGETHER, 2000 a]. As ataxias podem ser classificadas em: cerebelar, quando há comprometimento do cerebelo e de suas projeções aferentes e eferentes; ataxia sensitiva, quando existe o comprometimento da via da sensibilidade proprioceptiva; ataxia frontal, uma forma rara de ataxia com comprometimento do lobo frontal (via cerebelo-frontal), e ataxia vestibular, decorrente da disfunção labiríntica e de existência controversa [HAERER, 1992].

A ataxia sensitiva é reconhecida clinicamente pela presença do sinal de Romberg, dos sinais de comprometimento da sensibilidade profunda (sensibilidade vibratória e noção de posição segmentar) e pela marcha do tipo talonante. A forma de ataxia frontal, descrita por Bruns, em pacientes com lesões expansivas de lobo frontal, e caracterizada por um desequilíbrio acentuado (desequilíbrio frontal), é, em verdade, uma apraxia de marcha e geralmente está associada à presença de outros sinais frontais (cognitivos, bexiga neurogênica e os conhecidos sinais de liberação do lobo frontal) [HAERER, 1992; MARSDEN & THOMPSON, 1997].

A forma mais conhecida, a ataxia cerebelar, representa uma síndrome composta pela presença de inúmeros sinais e sintomas caracterizados pelo comprometimento do vermis cerebelar (anormalidades de equilíbrio, marcha, titubeação e distúrbios do movimento ocular extrínseco) e dos hemisférios cerebelares (com anormalidades do equilíbrio e da marcha, dos movimentos oculares, dismetria, decomposição do movimento, disdiadococinesia, tremor, disartria, hipotonia e fenômeno do rebote) [HAERER, 1992; GILMAN, 1997; KLOCKGETHER, 2000 a; PAULSON & SUBRAMONY, 2002; PERLMAN, 2003].

Os principais sinais da síndrome clínica de ataxia cerebelar são: ataxia de marcha (marcha ebriosa, ou desequilíbrio com a avaliação por meio da “*tanden gait*”), dificuldade de equilíbrio estático com os olhos abertos (distasia, astasia) e fechados (definido como Rombergismo), ataxia apendicular (caracterizada pela presença de dismetria, disdiadococinesia e decomposição de movimentos), disartria

(fala escandida), hipotonia muscular, fenômeno do rebote (manobra do rechaço de Stewart-Holmes), distúrbios do movimento ocular (nistagmo, anormalidades dos movimentos sacádicos e de perseguição ocular), tremor (intencional e cinético) e presença de disfunção cognitiva.

As ataxias cerebelares (AC) podem ser classificadas em primárias, incluindo os subtipos AC-Plus e Hederodegenerativas, representadas pelos quadros de ataxias congênitas e hereditárias (autossômicas recessivas, dominantes, ligadas ao cromossoma X e mitocondriais), e ataxias secundárias, ou adquiridas, como as decorrentes do comprometimento do cerebelo e suas conexões, por doenças como a esclerose múltipla, tumores, doença vascular encefálica, drogas, infecções, além de síndrome paraneoplásicas, doenças endócrinas e doenças auto-imunes [HARDING, 1984; PAULSON & SUBRAMONY, 2000; KLOCKGETHER, 2000; SUBRAMONY, 1998a, 1998b; SUBRAMONY & FILA, 2002].

No grupo de AC secundárias, deve-se destacar que os exames de neuroimagem são de importância capital na definição das etiologias tumoral, desmielinizantes e nas doenças vasculares do cerebelo e conexões. Diferentes drogas, como o álcool, quimioterápicos como fluorcitosina, aracetina, fenitoína, mercúrio, além de diversas doenças infecciosas (como a ataxia pelo HIV, vírus da caxumba, vírus da mononucleose infecciosa, doenças priônicas), e de distúrbios endócrinos (hipotireoidismo, tireoidite de Hashimoto) devem sempre ser investigados. De maneira geral, as ataxias cerebelares esporádicas, de início em adultos, sempre necessitam de uma minuciosa investigação para a detecção de neoplasia oculta (principalmente de pulmão, mama, ovário, linfomas), com a utilização de anticorpos paraneoplásicos, como os Anti-PCA 1 (anti Yo), Anti PCA 2, Anti PCA-Tr, ANNA 1 (anti-Hu), ANNA 2 (anti-Ri) e ANNA 3 [KLOCKGETHER, 2000 a; DALMAU & POSNER, 2000; PAULSON & SUBRAMONY, 2002; SUBRAMONY & FILA 2002].

Outra enfermidade de importância é a síndrome com ataxia cerebelar associada à presença de anticorpos anti-GAD, originalmente descrita em pacientes com a síndrome da pessoa rígida. Pode-se associar a presença de diabetes e de doenças tireoidianas, bem como neuropatia periférica. A enfermidade pode responder ao uso de gamaglobulina endo-venosa [HADJIVASSILIOU & GRÜNEWALD, 2000].

Na atualidade tem-se discutido muito sobre a síndrome da ataxia cerebelar associada à presença de anticorpos antigliadina. Estes pacientes têm ataxia cerebelar de início na vida adulta, são casos esporádicos, com patologia gastrointestinal da doença celíaca, sem as manifestações clássicas de diarreia. O tratamento com a dieta sem glúten ainda não tem sido totalmente estabelecido [HADJIVASSILIOU, GRÜNEWALD, 2000].

No grupo das AC primárias, as ataxias hereditárias (AH) representam as enfermidades mais importantes tanto do ponto de vista clínico como do epidemiológico.

As ataxias hereditárias correspondem a um extenso grupo de enfermidades neurodegenerativas heterogêneas que apresentam algumas características em comum, quais sejam, a presença de ataxia, uma herança genética, e o processo degenerativo envolvendo o cerebelo e suas conexões aferentes e eferentes. Outras estruturas do sistema nervoso costumam estar acometidas, incluindo os núcleos da base, núcleos do tronco encefálico, tratos piramidais, colunas posteriores, além do corno anterior da medula espinhal [ROSENBERG & GROSSMAN, 1989; SUBRAMONY 1998; BRESSMAN et al., 2000; EVIDENTE et al., 2000; DURR & BRICE, 2000; SUBRAMONY & FILLA, 2001, 2002; PAULSON & SUBRAMONY, 2002; KLOCKGETHER, 2000 a,b; PULST, 2003 a].

As AH apresentam grande heterogeneidade genotípica e também fenotípica. A heterogeneidade fenotípica implica que o mesmo genótipo pode determinar vários fenótipos diferentes, e a heterogeneidade genotípica determina que o mesmo fenótipo pode ser decorrente de vários genótipos [COUTINHO, 1992; HAMMANS, 1996; SCHÖLS et al., 1997; ALBIN, 2003].

A prevalência de AH, tanto do tipo autossômicas recessivas, dominantes, como formas esporádicas, tem sido muito pouco estudada. De uma forma geral, as AH apresentam uma prevalência entre 1 caso a 17.8 casos por 100.000 pessoas em diferentes estudos publicados [GUDMUNDSSON, 1969; POLO et al., 1991; MORI et al., 2001].

Van de Warrenburg et al. publicaram importante estudo em 2002, avaliando a prevalência de ataxias cerebelares autossômicas dominantes e encontraram uma média de três casos para cada 100.000 habitantes [VAN DE WARRENBURG et al., 2002].

Existem várias regiões do mundo em que a prevalência das ataxias hereditárias é bem maior, como, por exemplo, em Cuba (na província de Holguin-Tacajó); em Portugal, no arquipélago dos Açores (em especial a ilha de Flores); na Rússia (na Sibéria); nos Estados Unidos da América (nas regiões de Massachussets e da Califórnia); na Espanha (Cantábria) e na Noruega [TEIVE, 1997; SCHÖLS et al., 2004].

No Brasil, Cassa realizou um estudo epidemiológico em 1996, em que avaliou a prevalência das AH, particularmente da doença de Machado-Joseph (DMJ), nos estados de Minas Gerais, São Paulo, Goiás e do Espírito Santo, encontrando 33 famílias com AEC, com 426 pacientes afetados, com uma prevalência média de 6.55 casos por 100.000 habitantes (com variações de 0,78 a 228) [CASSA, 1996]. Jardim et al. realizaram uma pesquisa sobre AH autossômicas dominantes no sul do Brasil (no Estado do Rio Grande do Sul), com a avaliação de 66 casos de AEC. Os autores concluíram que a proporção de casos de DMJ encontrada foi muito alta, sugerindo um efeito fundador açoriano, estimando a frequência de DMJ na região em 1.8/100.000, sendo de 0.2/100.00 para outras formas de ataxia autossômica dominante [JARDIM et al., 2001 a].

Na Região Sul do Brasil, particularmente na região litorânea do Estado de Santa Catarina (nas cidades de Itajaí, São Francisco do Sul e Florianópolis), tem-se avaliado, ainda sem estudos epidemiológicos realizados, um grande número de famílias com AH, particularmente as formas com herança autossômica dominante agora definidas como ataxias espinocerebelares (AEC).

Várias classificações já foram utilizadas para as AH, tendo como base dados clínicos, neuropatológicos e mais recentemente genéticos. Uma das primeiras classificações, a de Gordon Holmes, separava as AH em: 1) de início precoce – ataxia de Friedreich e 2) de início tardio – ataxia de Marie, enfatizando desta forma os dois tipos mais comuns, a ataxia de Friedreich, de início na infância, com herança autossômica recessiva e a de Marie, que englobava todas as formas de ataxias de início tardio e com herança geralmente autossômica dominante. Outras classificações, como as de Greenfield, de Konigsmark e Weiner, de Barbeau e Colaboradores, da Federação Mundial de Neurologia, da Organização Mundial de

Saúde, de Currier e Subramony já foram utilizadas como referência [MINDLIN & MELARAGNO FILHO, 1943; TANIGUCHI & KONIGSMARK, 1971; HARDING, 1984, KLOCKGETHER, 2000a; PULST, 2003]. A classificação de Greenfield separava as ataxias cerebelares de início tardio em tipo A (chamada de Menzel, ou atrofia olivopontocerebelar dominante) e tipo B (de Holmes, com degeneração cerebello-olivar recessiva com hipogonadismo), bem como em formas com degeneração cerebello-olivar esporádica (de Marie) e atrofia olivopontocerebelar esporádica (Dejerine-Thomas). A classificação de Konismark and Weiner dividia as diferentes formas de ataxias olivopontocerebelares em tipos I (Menzel), II (Fickler-Winkler), III (com degeneração de retina), IV (Schut) e V (com demência), entre outras formas. Todas essas classificações tinham o objetivo fundamental de tentar organizar e definir este vasto e complexo grupo de enfermidades neurodegenerativas, que apresentam como principal componente a ataxia [HARDING, 1984; KLOCKGETHER, 2000 a].

Entretanto, a mais estruturada e mais conhecida de todas é a de Harding, que agrupou as ataxias hereditárias e as paraplegias em diferentes tipos, classificando-as em afecções congênitas de etiologia desconhecida, as ataxias com defeito metabólico conhecido (como a ataxia telangiectasia), as ataxias de origem desconhecida (com início precoce, como a ataxia de Friedreich, e as de início tardio, com diferentes subtipos) e as paraplegias (formas puras e complicadas) [HARDING, 1984]. (Tabela 1)

Tabela 1- Classificação das ataxias hereditárias e paraplegias, segundo Anita Harding, 1984

I. Afecções congênicas de etiologia desconhecida ou outras causas
II. Afecções atáxicas com defeito metabólico conhecido ou outras causas
afecções metabólicas
afecções por defeito de reparação do DNA
ataxia telangectasia
III. Afecções atáxicas de etiologia desconhecida
ataxia cerebelar de início precoce (<20 anos)
ataxia de Friedreich
ataxia cerebelar de início tardio (>20 anos)
ataxia cerebelar autossômica dominante
tipo 1
tipo 2
tipo 3
tipo 4
ataxia autossômica dominante periódica
IV. Paraplegia espástica hereditária
paraplegia espástica "pura"
paraplegia espástica complicada

A classificação de Harding separa as AH de início precoce (quando iniciam antes dos 20 anos), que inclui a ataxia de Friedreich, as ataxias congênicas, associadas a distúrbios metabólicos e a defeitos de reparação do DNA, como a ataxia telangiectásica, e as ataxias de início tardio, que englobam as ataxias cerebelares autossômicas dominantes (ACAD). As ACAD são subdivididas, segundo Harding, nos tipos 1, 2, 3 e 4. O tipo 1 caracteriza-se por apresentar, associada à ataxia cerebelar, atrofia óptica, oftalmoplegia, demência, amiotrofia e a sinais extrapiramidais. O tipo 2 apresenta degeneração de retina, podendo associar-se a oftalmoplegia e sinais extrapiramidais. O tipo 3 seria uma forma de ataxia cerebelar "pura", enquanto o tipo 4 estaria associada com surdez e presença de mioclonia [HARDING, 1984].

Em face da grande heterogeneidade clínica e também anátomo-patológica dos diferentes tipos de AH, todas as classificações existentes, incluindo-se a de Harding, apresentam dificuldades de aplicabilidade prática na clínica diária e não representam um consenso.

De uma forma geral, as AH podem ser separadas, de acordo com a herança genética em:

- AH Autossômicas Recessivas;
- AH Autossômicas Dominantes;
- AH ligadas ao cromossoma X;
- AH Mitocondriais.

Nos dias atuais, com o fantástico avanço das técnicas de genética molecular, com o uso da PCR (técnica da reação de cadeia em polimerase), vários *loci* genéticos, bem como genes, têm sido descobertos em cromossomas diferentes, permitindo desta forma a utilização de uma classificação mais racional, definida como clínico-genética [ARRUDA & TEIVE, 1997; TEIVE & ARRUDA, 1997 a; BASU et al., 2000; KLOCKGETHER, 2000 a,b; PULST, 2003]. (Tabela 2)

A ataxia de Friedreich (AF) é a forma de AH autossômica recessiva mais freqüentemente encontrada no mundo. A doença tem uma prevalência estimada de 1.2 a 4.7 casos para 100.000 pessoas, sendo que na população européia a prevalência estimada é de um caso em cada 50.000 pessoas [HARDING, 1984; TEIVE & ARRUDA, 1997 a; ALBIN, 2003; PULST, 2003 a].

As AEC têm uma incidência de cerca de 1 a 5 casos para cada 100.000 habitantes [GUDMUNSON, 1969; PULST, 2003 a]. A doença de Machado-Joseph, também chamada de ataxia autossômica dominante tipo 3, ou ainda como é mais conhecida ataxia espinocerebelar tipo 3 (AEC 3), é a forma de AH com herança autossômica dominante, mais comumente encontrada nos principais estudos epidemiológicos mundiais e a forma mais comum de AEC encontrada no Brasil [SILVEIRA et al., 1996; CAMARGO et al., 2000; JARDIM, 2001 a; SUBRAMONY & FILLA, 2001; PULST, 2003 a; TEIVE et al., 2004].

As AEC apresentam como manifestações clínicas mais comuns a ataxia de marcha e também apendicular (dismetria, disdiadococinesia de membros, tremor intencional), disartria e nistagmo. Outras manifestações clínicas incluem oftalmoplegia, disfagia, sinais piramidais, síndrome do neurônio motor inferior, disfunção cognitiva, epilepsia, distúrbios visuais e distúrbios do movimento (parkinsonismo, distonia, mioclonia e coréia) [HARDING, 1984; ARRUDA et al., 1991; ARRUDA & CARVALHO NETO, 1991; UITTI, 1994; KLOCKGETHER, 2000 a,b; PULST, 2003 a].

Tabela 2 - Ataxias Hereditárias:

1-Ataxias Autossômicas Recessivas:

- Ataxia de Friedreich: cromossoma 9 q13-q21.1-GAA-Frataxina.
- Ataxia Telangiectásica: cromossoma 11 q22-23-ATM
- Ataxia com Deficiência de Vitamina E: cromossoma 8qTTP.
- Ataxia de Início Precoce com Reflexos Mantidos: 9 q13-q21.1
- Ataxia Espástica Autossômica Recessiva de Charlevoix-Saguenay: cromossoma 13q12.
- Ataxia com apraxia ocular: 9p13.
- Miscelânea: - IOSCA (Ataxia espinocerebelar de início na infância): cromossoma 10q23.324.1, -xantomatose cerebro-tendinosa, -doença de Refsum, -abetalipoproteinemia, -ataxias associadas a doenças metabólicas raras.

2- Ataxias Autossômicas Dominantes:

- Tipo 1 : cromossoma: 6p23.
 - Tipo 2 : cromossoma : 12q24.
 - Tipo 3 : DMJ : cromossoma : 14q24.3-q31
 - Tipo 4 : cromossoma : 16q22.1
 - Tipo 5 : cromossoma : 11p11-q11
 - Tipo 6 : cromossoma : 19p13
 - Tipo 7 : cromossoma : 3p21.1-p12
 - Tipo 8 : cromossoma : 13q21
 - Tipo 9 : ?
 - Tipo 10: cromossoma : 22q13
 - Tipo 11 : cromossoma : 15q14-21.3
 - Tipo 12: cromossoma : 5q31-33
 - Tipo 13 : cromossoma : 19q13.3-q13.4
 - Tipo 14 : cromossoma : 19q13.4-qtr
 - Tipo 15 : cromossoma : 3p24.2-ptr
 - Tipo 16 : cromossoma : 8q22.1-24.1
 - Tipo 17 : cromossoma : 6q27
 - Tipo 18 : cromossoma : 7q22-q32
 - Tipo 19 : cromossoma : 1p21-q21
 - Tipo 20 : cromossoma : ?
 - Tipo 21 : cromossoma : 7p21-15
 - Tipo 22 : cromossoma : 1p21-q23
 - Tipo 23 : cromossoma : 20p
 - Tipo 24 : cromossoma : 1p36
 - Tipo 25 : cromossoma : 2p15-21
 - Atrofia Dentatorubropalidoluysiana : cromossoma 12q13.31
 - Ataxia Episódica 1 : cromossoma 12p13
 - Ataxia Episódica 2 : cromossoma 19p13
 - Ataxias Episódicas 3 e 4: ?
-

De uma forma geral, a maior parte das AEC é causada por mutações caracterizadas pela presença de um trinucleotídeo CAG (em pelo menos 7 tipos de AEC), repetido, expandido e instável na região codificada do gene. O produto do gene é uma proteína chamada de ataxina. Esta proteína contém amino-ácidos com

glutamina, sendo estas enfermidades conhecidas na atualidade como doenças da poliglutamina [PULST, 2003]. A proteína mutante, ataxina, tem uma função tóxica que desencadeia o processo degenerativo, com a formação de inclusões nucleares, particularmente nas células de Purkinje do cerebelo, com uma clara participação da via proteossômica da ubiquitina, bem como do sistema de proteínas conhecidas como “acompanhantes”. Em resumo, as doenças neurodegenerativas relacionadas à poliglutamina são caracterizadas pela expansão de um trato de poliglutamina dentro da proteína mutante causadora da enfermidade. A expressão da proteína mutante induz a uma perda progressiva da função neuronal e a subsequente neurodegeneração de um grupo específico de neurônios próprios de cada doença [ZOGHBI, 1998; ZOGHBI & ORR, 2000; ORR, 2003; EVERETT & WOOD, 2004].

Todo o processo neuropatológico degenerativo tem sido estudado com detalhes em modelos de AEC em camundongos transgênicos [KLOCKGETHER, 2000 a,b; PULST, 2003] ou ainda em modelos com *Drosophila* [CHAN et al., 2000].

Uma característica particular desses tipos de AEC é o fenômeno da antecipação, ou seja, o início do quadro clínico mais precoce, e mais intenso, em sucessivas gerações nas famílias afetadas. O fenômeno da antecipação está correlacionado com o número de expansões do CAG repetido [KLOCKGETHER, 2000 a,b; PULST, 2003 a].

As ataxias espinocerebelares autossômicas dominantes, hoje mais conhecidas como AEC, apresentam várias características gerais, que serão discutidas a seguir:

1) Herança autossômica dominante: ou seja, existem pacientes afetados em todas as gerações, sem distinção de sexo e com uma média de acometimento dos descendentes de um paciente afetado ao redor de 50% [KLOCKGETHER, 2000 a,b; PULST 2003 a].

2) Presença de ataxia cerebelar, predominantemente de marcha, com início, em geral, após a vida adulta (acima dos 20 anos de idade), que pode ser acompanhada de diferentes manifestações, como, por exemplo: oftalmoplegia, nistagmo, movimentos sacádicos lentos, atrofia óptica, degeneração de retina, fasciculações de face e de língua, mioquimia facial, distonia, parkinsonismo, coréia,

sinais piramidais, amiotrofia, disfunção cognitiva, neuropatia sensitiva, crises epilépticas e retração palpebral (com “bulging eyes”) [KLOCKGETHER, 2000 a,b; EVIDENTE, 2000; MARGOLIS, 2002; PULST 2003 a].

3) A origem étnica do paciente pode eventualmente ajudar na investigação das diferentes AEC, como, por exemplo, a descendência portuguesa-açoriana, na DMJ, a espanhola (na AEC do tipo 2), a italiana (na AEC do tipo 1), a japonesa (na Atrofia dentatorubropalidoluysiana) [BÜRK et al., 1996; TEIVE, 1997b, 1998; KLOCKGETHER et al., 1998; KLOCKGETHER 2000 a,b; EVIDENTE et al., 2000; MARGOLIS, 2002; PULST, 2003 a].

4) Os exames de neuroimagem, particularmente a ressonância magnética, podem demonstrar a atrofia do cerebelo, da ponte, eventualmente das olivas, ou mesmo do tronco encefálico, em graus variados. Os achados de neuroimagem, contudo, não permitem uma diferenciação correta nosológica entre os diferentes tipos de AEC [BÜRK et al., 1996; TEIVE, 1997, 1998; KLOCKGETHER et al., 1998, KLOCKGETHER, 2000 a,b; EVIDENTE et al., 2000; MARGOLIS, 2002; PULST, 2003 a].

5) O estudo anátomo-patológico também não permite, na maioria das vezes, um diagnóstico nosológico adequado entre as diferentes AEC [BÜRK et al., 1996; TEIVE, 1997, 1998; KLOCKGETHER et al., 1998; KLOCKGETHER, 2000 a,b; EVIDENTE et al., 2000; MARGOLIS, 2002; PULST, 2003 a].

6) Não há, até o momento, tratamentos definidos para as diferentes formas de AEC (excetuando-se algumas formas raras de AEC episódica que podem responder ao uso de acetazolamida), existindo, entretanto, inúmeros relatos de testes terapêuticos, com medicações colinérgicas, serotoninérgicas, gabérgicas e também dopaminérgicas [KLOCKGETHER, 2000 a,b; EVIDENTE 2000; MARGOLIS 2002; PULST, 2003 a].

7) Algumas das principais AEC já definidas geneticamente apresentam como característica básica a presença de mutações com um trinucleotídeo (CAG) repetido, expandido, e instável, na região codificada do gene específico. Sabe-se que o produto genético oriundo da mutação, em verdade uma proteína definida como *ataxina*, com a presença de tratos de glutamina, produziria um ganho de função e, subsequente, levaria a uma degeneração neuronal específica. Na atualidade, define-se este grupo de AEC como doenças do trato de poliglutamina [KLOCKGETHER, 2000 a,b; EVIDENTE 2000; MARGOLIS 2002; PULST, 2003 a].

8) Um dos aspectos de grande importância nestas doenças que apresentam um CAG expandido é o fenômeno da antecipação genética, ou seja, em gerações

sucessivas, pode ocorrer o início mais precoce da enfermidade, com um aumento da gravidade da mesma, decorrente de um aumento do número de repetições do trinucleotídeo expandido. Por razões ainda não bem conhecidas a antecipação é freqüentemente mais encontrada com a transmissão paterna do que com a materna [KLOCKGETHER, 2000 a,b; EVIDENTE 2000; MARGOLIS 2002; PULST, 2003 a].

9) A AEC do tipo 8 é uma exceção conhecida, sendo a primeira AEC dominante causada pela expansão repetida de um trinucleotídeo CTG [KLOCKGETHER, 2000 a,b; EVIDENTE 2000; MARGOLIS 2002; PULST, 2003 a].

10) A AEC do tipo 10 é uma forma de AEC causada pela expansão de um pentanucleotídeo ATTCT [KLOCKGETHER, 2000 a,b; MARGOLIS 2002; PULST, 2003 a].

11) As AEC podem ser subdivididas, na atualidade, como doenças de poliglutamina (proteínas com tratos tóxicos de poliglutamina), canalopatias (como as formas de AEC episódicas) e transtornos de expressão dos genes (expansões repetidas localizadas fora das regiões de codificação) [MARGOLIS, 2002].

12) Uma das grandes dificuldades para o estudo das AEC é a heterogeneidade fenotípica e genotípica, o que pode dificultar sobremaneira o diagnóstico clínico das diferentes tipos de AEC [BÜRK et al., 1996; TEIVE, 1997, 1998; KLOCKGETHER et al., 1998, KLOCKGETHER 2000 a,b; EVIDENTE et al., 2000; PULST, 2000; MARGOLIS, 2002; PULST, 2003 a].

A classificação genética tem propiciado um grande auxílio na avaliação dos pacientes das AEC, apesar da falta de tratamento específico destas doenças, bem como do custo dos exames de genética molecular. Subramony e Fila enfatizam as principais vantagens do teste genético das diferentes AEC: 1) elimina a procura continua pelo diagnóstico (“shopping”); 2) permite o aconselhamento genético e a realização de testes preditivos; 3) permite a identificação de pacientes com tipos de AEC específico para estudo da história natural da doença, além de correlações genótipo-fenótipo, e prognóstico; 4) seria essencial para o desenvolvimento de tratamentos específicos baseados no melhor entendimento da mutação [SUBRAMONY & FILA, 2001].

Analisar-se-ão a seguir os principais tipos de AEC conhecidos até o momento.

1.1 ATAXIA ESPINOCEREBELAR DO TIPO 1 (AEC 1):

A AEC do tipo 1 costuma ter início após a idade de 20 anos, manifestando-se com desequilíbrio de marcha, com ataxia (mais importante da marcha que dos membros), disartria, nistagmo, hiperreflexia profunda e por vezes ofalmoparesia [ORR, KLOCKGETHER, 2000; ORR, 2003]. A anormalidade do movimento ocular mais comum na AEC tipo 1 é a alteração da amplitude dos movimentos sacádicos, que é significativamente aumentado, provocando um hipermetria [RIVAUD-PECHOUX et al., 1998]. Pode eventualmente associar-se a movimentos sacádicos lentos dos olhos, paralisia bulbar, distonia, coréia e disfunção cognitiva [ORR, KLOCKGETHER, 2000; NAMEKAWA et al., 2001; ZHOU et al., 2001; ORR, 2003].

Do ponto de vista anátomo-patológico os sistemas mais comprometidos são o cerebelo (redução das células de Purkinje e do núcleo denteado), a ponte, o pedúnculo cerebelar médio e as olivas [KAMEYA et al., 1995; ORR, 2003].

A doença foi mapeada no cromossoma 6 (6p 22-23), aliás, foi o primeiro *locus* de ataxia mapeado no mundo, e a mutação genética definida como uma expansão instável de uma seqüência de CAG repetida (geralmente entre 41-81 repetições) [ORR, KLOCKGETHER, 2000; ORR, 2003].

O tamanho de CAG repetidos correlaciona-se, de forma inversa, com a idade de início e intensidade da doença. Em alguns casos tem-se encontrado uma correlação entre o padrão de transmissão (por exemplo, transmissão paterna) e um aumento maior do número de CAG repetidos, bem como com o fenômeno de antecipação da doença [ORR, KLOCKGETHER, 2000; ORR, 2003].

Essa forma de AEC corresponde à entidade descrita por Schut e Haymaker em 1951 [SCHUT & HAYMAKER, 1951; ORR, 2003].

Nas diferentes séries mundiais de AH, do tipo ACAD, a AEC do tipo 1 tem sido detectada numa freqüência variável de 4 a 19% dos casos. Em algumas séries já publicadas a AEC tipo 1 foi a mais encontrada, em 50% dos casos, como, por exemplo, em algumas regiões da Itália e do Japão. Em outros países, como a China e os EUA, a AEC do tipo tem uma freqüência bem menor [KAMEYA, et al. 1995; ZHOU et al., 2001; ORR, KLOCKGETHER, 2000; PULST, 2003 b].

Lopes-Cendes e colaboradores descreveram as características clínicas e moleculares da primeira família brasileira com AEC tipo 1 em 1996. [LOPES-CENDES et al., 1996 a].

1.2 ATAXIA ESPINOCEREBELAR DO TIPO 2 (AEC 2) :

A AEC do tipo 2 é caracterizada por apresentar ataxia cerebelar associada a disartria, tremores, hipo/arreflexia profunda dos membros superiores e também nos membros inferiores (definindo a presença de neuropatia periférica associada), fasciculações de face e de membros, e caracteristicamente pela presença de movimentos oculares sacádicos lentos [BÜRK & DICHGANS, 2000; PULST, 2003 b].

AEC tipo 2 tem como principal característica clínica a associação de ataxia cerebelar, com atrofia do cerebelo nos exames de neuro-imagem, e a presença de neuropatia periférica e de movimentos oculares sacádicos lentos. Outras manifestações clínicas são a presença de distonia, coréia, parkinsonismo, mioclonia e demência [SHAN et al., 2001; FURTADO et al., 2002; LU et al., 2002; PULST, 2003 b].

Gwinn-Hardy et al. publicaram, em 2000, um estudo sobre uma família de origem chinesa, com quadro de parkinsonismo responsivo a levodopa, com provável herança autossômica dominante. A investigação complementar revelou tratar-se de AEC do tipo 2 [GWINN-HARDY et al., 2000].

A doença foi descrita originalmente na Índia, por Wadia e Swami, em 1971, e posteriormente foi bastante estudada em Cuba (Holguín) por Orozco, em 1990 [WADIA & SWAMI, 1971; OROZCO et al., 1990]. Salem et al. estudaram, por meio da análise molecular, 42 famílias indianas com AEC e concluíram que a AEC tipo 2 é a mais freqüente, evidenciando inclusive a presença de uma mutação fundadora em comum [SALEEM et al., 2000]. Basu et al., investigando uma série de nove populações étnicas diferentes da Índia, concluíram ser a AEC tipo 2 a forma mais comum em seu meio [BASU et al., 2000]. Velazquez-Perez avaliou 125 famílias com AEC em Cuba e concluiu que a AEC tipo 2 é a forma mais comum (em 120 famílias), com alta prevalência na província de Holguin (70% dos pacientes), principalmente na cidade de Baguanos (com uma taxa

de 129.2 casos por 100.000 habitantes), representando, assim, uma das taxas mais altas de AEC de todo o mundo [VELAZQUEZ-PEREZ et al., 2001]. A AEC tipo 2 também tem sido descrita em outros países, com frequência variável [LORENZETTI et al., 1997; RIESS et al., 1997; SCHÖLS et al., 1997 b].

Neuropatologicamente a AEC do tipo 2 é caracterizada por apresentar atrofia cerebelar, com redução das células de Purkinje e das células granulares, diminuição dos neurônios olivares, da substância negra e das células do corno anterior da medula espinhal [BÜRK & DICHGANS, 2000; PULST, 2003 b].

O *locus* da AEC do tipo 2 está localizado no cromossoma 12, na posição 12q23-24.1, e já se conhece a mutação genética responsável pela doença: trata-se de uma expansão de trinucleotídeo CAG, com repetições entre 34 e 59 nos pacientes afetados [NECHIPORUK et al., 1996; PULST et al., 1996; BÜRK & DICHGANS, 2000; PULST, 2003 b]. Entretanto, existe relato de caso de AEC tipo 2, com início tardio e com a presença de 33 repetições de CAG, suficientes para causar a doença [FERNANDEZ et al., 2000].

1.3 ATAXIA ESPINOCEREBELAR DO TIPO 3 (AEC 3) – DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH :

Esta forma de ataxia hereditária autossômica dominante, conhecida como a doença de Machado-Joseph (DMJ), tem sido descrita como a forma mais comum de AEC encontrada nos diferentes estudos de genética molecular pelo mundo [SUBRAMONY, FILLA, 2001; PAULSON & SUBRAMONY, 2002, 2003].

A DMJ foi originalmente descrita entre descendentes de portugueses-açorianos, radicados no Estados Unidos da América do Norte, no período entre 1972 e 1976, nos trabalhos de Nakano et al. (doença de Machado, descrita em descendentes de emigrantes portugueses-família Machado, radicados em Massachussets), Woods e Shaumburg (degeneração nigro-espino-denteada, com oftalmoplegia nuclear - descrita na família Thomas, de origem açoriana), e Rosemberg e colaboradores (degeneração estriato-nigral autossômica dominante – descrita na família Joseph, em verdade descendentes de José Bastiana, originário

dos Açores) [NAKANO et al., 1972; WOODS, SHAUMBURG, 1972 ; ROSENBERG et al.,1976 a,b; DAWSON, 1977; ROMANUL et al., 1977, 1978; ROSENBERG et al., 1978; ROSENBERG, FOWLER, 1981; FOWLER, 1984].

Em 1977, Coutinho et al. publicaram uma nota, em uma revista médica do Porto/Portugal, sobre uma nova doença degenerativa do sistema nervoso central transmitida de modo autossômico dominante e afetando famílias originárias dos Açores. Os autores concluíram que as famílias examinadas, em número de 15 (com 40 doentes), apresentavam um quadro clínico caracterizado por ataxia cerebelar, oftalmoplegia externa progressiva, síndrome piramidal, síndrome do neurônio motor inferior, com amiotrofias e síndrome extrapiramidal do tipo distônico-rígido. Em uma das ilhas dos Açores (das Flores), a doença era conhecida como “doença da Ponta Ruiva”. Coutinho et al. concluíram que esta enfermidade seria a mesma que foi descrita previamente por Nakano, Woods e Schaumburg e Rosemberg et al. [COUTINHO et al., 1977].

Em 1977, Romanul et al. descreveram famílias de ancestrais portugueses (açorianos), com quadro progressivo de ataxia cerebelar, associado a sinais parkinsonianos, distúrbios da motilidade ocular extrínseca, fasciculações musculares, perda dos reflexos profundos, nistagmo e respostas cutâneo-plantares extensoras. Os exames neuro-patológicos demonstraram perda neuronal e gliose na substância negra, núcleos pontinos, núcleo vestibular, colunas de Clarke e cornos anteriores da medula espinhal. Os autores propuseram então que a doença por eles estudada seria a mesma descrita anteriormente por Nakano et al., Woods e Schaumburg e Rosemberg et al., como entidades diferentes, representando desta forma entidade genética única com expressão fenotípica variável, e denominaram-na doença açoriana do sistema nervoso [ROMANUL et al., 1977].

Nos anos seguintes os estudos de Coutinho et al. trouxeram maiores esclarecimentos sobre o entendimento clínico desta enfermidade, com vários trabalhos publicados [COUTINHO et al., 1980; COUTINHO & ANDRADE, 1978; LIMA & COUTINHO, 1980], enfatizando-se sempre que a doença seria uma enfermidade única, com expressão fenotípica variável. A doença foi então referida como degeneração sistêmica autossômica dominante em famílias portuguesas das ilhas dos Açores: uma nova desordem genética envolvendo os sistemas cerebelar, piramidal, extrapiramidal e da

medula espinhal; doença do sistema motor autossômica dominante dos portugueses; ataxia de causa desconhecida hereditária autossômica dominante dos portugueses; doença de Joseph; doença açoriana de Machado-Joseph e finalmente ficou conhecida como doença de Machado-Joseph (DMJ) [COUTINHO & ANDRADE, 1978; LIMA & COUTINHO, 1980; SACHDEV et al, 1982; ROSENBERG & GROSSMAN, 1988].

Outra contribuição importante foi a de Barbeau et al. com a avaliação da história natural da DMJ, a partir da análise de 138 casos examinados pessoalmente pelos autores, e redefinindo critérios diagnósticos [BARBEAU et al., 1984].

No Brasil, a DMJ foi descrita inicialmente em uma família e apresentada como pôster no Congresso Brasileiro de Neurologia, por Lisboa e Mariotto [LISBOA, MARIOTTO, 1984], sem, contudo, uma correta definição da doença, e posteriormente por Radvany et al., em 1988, 1990, também na forma de pôster, e, em 1993, como publicação [RADVANY et al, 1988, 1990, 1993]. A primeira publicação da DMJ em nosso meio coube a Teive et al. em 1991, com a descrição de cinco pacientes de uma mesma família [TEIVE et al, 1991].

Na atualidade, tem-se observado a presença da DMJ em diferentes etnias, como a japonesa, chinesa, africana, indiana, espanhola, francesa, inglesa, alemã, italiana, australiana, judia, portuguesa, não açoriana e brasileira, sendo que em muitos desses países tornou-se a AEC mais comumente encontrada [HEALTON et al., 1980; LIMA & COUTINHO, 1980; SAKAI et al., 1983; COOPER et al., 1983; YUASA et al., 1986; BHARUCHA et al., 1986; POU-SERRADELL et al., 1987; CUNHA et al., 1988; TAKIYAMA et al., 1989; JAIN & MAHESHAWARI, 1990; SUDARSKY L et al., 1992; BURT et al., 1993; GOLDBERG-STERN et al., 1994; STEVANIN et al., 1995; SCHÖLS et al., 1995, 2000 a; GIUNTI et al., 1995; SILVEIRA et al., 1996; LIMA et al., 1997; SOONG et al., 1997; LEGGO J, et al., 1997; LOPES-CENDES et al., 1997 a; CARVALHO, 1999; DURR & BRICE, 2000; KLOCKGETHER, 2000 a,b; JARDIM et al., 2001; SUBRAMONY et al., 2002 b; MARUYAMA et al., 2002; PULST, 2003 b]. Essa nova situação motivou uma acirrada discussão sobre a presença de uma mutação isolada na DMJ (*founder mutation*), com difusão da doença pelos portugueses, na época das grandes navegações, ou a presença de várias mutações em diferentes países [LIMA et al., 1997; GASPAR et al., 2001].

Em termos neuropatológicos ocorre perda neuronal associada à gliose reacional nas seguintes estruturas: substância negra, núcleo denteado do cerebelo, núcleo rubro, núcleos dos nervos pontinos e de outros nervos motores cranianos, colunas de Clarke, células dos cornos anteriores da medula espinhal, tratos

espinocerebelares, podendo acometer o globo pálido. Não é comum o acometimento das olivas bulbares e do córtex cerebelar e cerebral [COUTINHO et al., 1982; COUTINHO, 1992; SCHÖLS et al., 2000 a; PAULSON & SUBRAMONY 2003]. No Brasil existe, até o momento, um único relato de necrópsia em paciente com DMJ [TEIVE et al., 1994]. Poucos estudos têm investigado as alterações musculares na DMJ [WERNECK et al., 1992].

Os estudos com neuro-imagem demonstram a presença de atrofia cerebelar, pontina, geralmente sem o comprometimento das olivas, contudo, um estudo de Murata et al. publicado em 1998, utilizando ressonância magnética, demonstrou a presença de atrofia cerebelar, pontina, dos globos pálidos, e dos lobos frontais e temporais [MURATA, 1998; SCHÖLS et al., 2000 a; PAULSON & SUBRAMONY, 2003].

A DMJ apresenta, de maneira variável, ataxia cerebelar, associada a sinais piramidais, amiotrofia periférica, nistagmo, com oftalmoparesia e retração palpebral (“bulging eyes”, chamado também de sinal de Collier), fasciculações de face, língua e eventualmente de membros, com a presença de distonia e parkinsonismo [DAWSON, 1977; LIMA & COUTINHO, 1980; DAWSON et al., 1982; COUTINHO, 1992; SCHÖLS, et al., 2000 a; JARDIM et al., 2001; PAULSON & SUBRAMONY, 2003].

Subramony et al. avaliaram a expressão fenotípica da DMJ em diferentes pacientes com origem africana e caucasiana. Os autores observaram que a presença do fenótipo com parkinsonismo foi bem mais comum em pacientes com origem africana, sendo raro em pacientes com descendência européia [SUBRAMONY et al., 2002].

A DMJ é uma forma de AEC que não apresenta demência, contudo tem sido descrita a presença de disfunção cognitiva, do tipo disfunção executiva, bem como disfunção emocional em alguns pacientes [MARUFF, et al. 1996; ZAWACKI et al., 2002; ISHIKAWA et al., 2002]. Outras manifestações mais raras seriam a presença de síndrome das pernas inquietas, parkinsonismo (sem ataxia), polineuropatia periférica sensitivo-motora axonal, distonia palpebral e retinopatia (maculopatia atrófica), distúrbio comportamental do sono REM, paralisia de corda vocal e tremor de membros inferiores [COUTINHO, 1992; TUIE et al., 1995; ISHIDA et al., 1998; CARDOSO et al., 2000; ABELE et al., 2001; VAN ALFEN et al., 2001; GWINN-HARDY et al., 2001; ISASHIKI et al., 2001; ISOZAKI et al., 2002; FRIEDMAN, 2002].

Em 1980, Lima e Coutinho propuseram os seguintes critérios diagnósticos para a DMJ:

- a) herança autossômica dominante;
- b) sinais neurológicos maiores: ataxia cerebelar, sinais piramidais, extrapiramidais e amiotrofia;
- c) sinais neurológicos menores: oftalmoplegia externa progressiva, distonia, fasciculações e “bulging eyes” [LIMA & COUTINHO, 1980].

Em 1992, Paula Coutinho, em sua tese de doutorado, propôs os seguintes critérios para a DMJ:

- transmissão autossômica dominante;
- início na idade adulta;
- presença de ataxia, oftalmoparesia supranuclear, sinais piramidais, extrapiramidais, com acometimento do sistema nervoso periférico;
- sinais menores: fasciculações, retração palpebral;
- preservação das funções corticais superiores;
- sobrevida média de 21 anos [COUTINHO, 1992].

Coutinho apresentou durante o 3rd International Workshop on Machado-Joseph Disease, realizado em Furnas, São Miguel, nos Açores, em 1994, uma revisão acerca da variação de expressão da DMJ com a progressão da doença e da idade do paciente. Ela definiu que os sinais cerebelares e a oftalmoplegia podem aparecer em qualquer faixa etária, contudo os sinais piramidais e extrapiramidais tendem a ser menos freqüentes com o avançar da idade do paciente, enquanto os sinais de comprometimento periférico aumentam, quanto maior for a faixa etária dos pacientes. Outro aspecto ainda a se considerar é a possibilidade de variação fenotípica intrafamiliar, encontrando-se muitas vezes vários subtipos da doença na mesma família [COUTINHO, comunicação pessoal].

Outro critério diagnóstico da DMJ, proposto por Teive et al. durante o IV International Workshop on MJD, realizado em Curitiba, em 1997, é o que utiliza as formas DMJ Definida, Provável e Possível [TEIVE et al., 1997].

Na **forma definida** existe a confirmação do diagnóstico pelo estudo de genética molecular. Na **forma provável**, utilizam-se os critérios de Coutinho modificados:

- herança autossômica dominante;
- início na idade adulta;
- presença de ataxia, oftalmoparesia, sinais piramidais, distonia, parkinsonismo e amiotrofia;
- sinais menores: fasciculações fácio-linguais e retração palpebral;
- ausência de demência;
- variação fenotípica intrafamiliar;
- etnia portuguesa-açoriana.

Na **forma possível** da DMJ, coloca-se qualquer tipo de ataxia hereditária, com herança autossômica dominante.

A doença pode ser classificada em três principais tipos clínicos:

- tipo 1 caracterizada pela presença de síndrome piramidal associada à extrapiramidal, particularmente distonia e eventualmente parkinsonismo, com oftalmoplegia externa progressiva;
- tipo 2 caracterizada pela associação de sinais piramidais e ataxia cerebelar;
- tipo 3 com síndrome cerebelar associado a amiotrofia periférica [LIMA & COUTINHO, 1980; COUTINHO, 1992].

Posteriormente, dois outros tipos foram acrescentados:

- tipo 4, com síndrome parkinsoniana associada à neuropatia periférica (descrita por Rosenberg);
- tipo 5, com paraplegia espástica predominante (descrita por Sakai e colaboradores) [ROSENBERG & GROSSMAN, 1989; SAKAI et al., 1996; TEIVE et al., 2001].

Ishikawa et al. publicaram um caso de DMJ, geneticamente comprovado, com quadro clínico de ataxia cerebelar “pura” [ISHIKAWA et al., 1996]. Outro relato de ataxia cerebelar “pura” como manifestação clínica da DMJ foi feito por Ogawa et al., em 2001 [OGAWA et al., 2001].

A doença é caracterizada pela presença de uma expansão de um triplete CAG, localizado no cromossoma 14, na posição q24.3-q31, numa faixa entre 56 a 86 repetições de trinucleotídeos [SCHÖLS et al., 2000 a; MACIEL et al., 2001; PAULSON & SUBRAMONY, 2003]. Entretanto, van Alfen et al. publicaram um estudo, em 2001, em que descrevem

casos de DMJ com fenótipo anormal (com síndrome das pernas inquietas, início precoce, e polineuropatia sensitivo-motora axonal e fasciculações), associados à presença de expansões de triplet CAG com repetições intermediárias (entre 53 e 54) [VAN ALFEN et al., 2001].

Schöls et al. publicaram, em 1998, interessante e polêmico estudo sobre distúrbio do sono em AEC, interrogando a possibilidade de que a mutação da AEC tipo 3 poderia ser a causa da síndrome das pernas inquietas [SCHÖLS et al., 1998].

Lopes-Cendes et al., em um estudo publicado em 1997, avaliaram as características moleculares da mutação da DMJ em 25 novas famílias brasileiras. Os autores encontraram alelos expandidos variando entre 66 e 78 CAGs, com uma média de 71.5 CAGs, existindo uma correlação negativa significativa entre a idade de início da DMJ e o tamanho da expansão (CAG) [LOPES-CENDES et al., 1997 b].

Jardim et al. publicaram um estudo sobre os achados neurológicos na DMJ, relacionando a duração da doença com os seus subtipos e com a expansão CAG. Entre as várias conclusões, os autores observaram que a presença de síndrome piramidal e distonia correlacionaram-se com expansões CAG de maior tamanho [JARDIM et al., 2001].

Stevanin et al., em 1994, publicaram uma série de pacientes (de origem não portuguesa-açoriana) com AEC, definida como tipo 3, com *locus* localizado no cromossoma 14, com mutação definida, e localizada no mesmo *locus* da DMJ, mas que os autores definiram como fenotipicamente diferente da DMJ (ausência de distonia, fasciculações fácio-linguais e de “bulging eyes”) [STEVANIN et al., 1994 a, b].

Na classificação das AEC persistiu a terminologia AEC do tipo 3/DMJ, colocando-se as duas entidades na mesma posição da classificação, mas separadas fenotipicamente [TWIST et al., 1995; HIGGINS et al., 1996]. Matilla et al., em 1995, definiram claramente que as duas entidades representavam, em verdade, a mesma doença, com a mesma mutação, apenas com variações fenotípicas [MATILLA et al., 1995].

Os mecanismos responsáveis pela variação fenotípica que ocorre na AEC do tipo 3, ou seja, a DMJ, são variados, sendo considerados os seguintes fatores:

1) o número de repetições de trinucleotídeos (quanto maior o número, o início será mais precoce e o quadro clínico pode ser mais grave);

- 2) as características do alelo normal, quanto ao número de repetições do trinucleotídeo;
- 3) o fenômeno do “imprinting” (transmissão paternal ou maternal);
- 4) mosaïcismo somático (diferenças entre os números de CAG repetidos nos diferentes tecidos);
- 5) o papel dos genes modificadores;
- 6) o polimorfismo do alelo afetado (diferentes códonos);
- 7) possíveis fatores ambientais;
- 8) presença de homozigozidase [JUNCK & FINK, 1996].

Silveira et al., em 1996, publicaram uma grande série de pacientes com AEC, incluindo casos do tipo 1, DMJ, a ADRPL, e observaram que do total de 92 pacientes, 41% apresentavam mutação para a DMJ (84% no grupo de pacientes de origem portuguesa e 17% no grupo de origem não-portuguesa) [SILVEIRA et al., 1996].

Teive et al., em diferentes estudos realizados sobre as AEC no Brasil, encontraram que a DMJ é a forma de ataxia cerebelar autossômica dominante mais comumente encontrada, representando uma freqüência média de 40% dos casos [TEIVE et al., 1991 a,b; 1994; 1996; 1997c,d; 1998; 2000; 2004 a].

Lopes-Cendes e colaboradores, em 1997, relataram a freqüência de diferentes mutações causadoras de AEC (dos tipos 1, 2, 3, e ADRPL) num grupo de 328 pacientes brasileiros, pertencentes a 90 famílias não relacionadas. A DMJ foi a AEC mais encontrada (30%) entre todos os pacientes e em 44% dos casos com herança autossômica dominante [LOPES-CENDES et al. 1997].

Na série publicada por Jardim et al., em 2001, com estudo de 66 casos de AEC, representando 52 famílias do sul do Brasil, a proporção de casos da DMJ foi muita alta, correspondendo a 92% dos casos [JARDIM et al., 2001].

1.4 ATAXIA ESPINOCEREBELAR DO TIPO 4 (AEC 4):

A AEC tipo 4 representa uma forma muito rara de AEC caracterizada pela associação de ataxia cerebelar com neuropatia periférica (sensitiva axonal) e

envolvimento do trato piramidal. Existe comprometimento da sensibilidade profunda (neuronopatia sensitiva), como uma forma de ataxia mista. Associados existem disartria, arreflexia profunda e, por vezes, resposta plantar extensora [FU et al., 2000; MIZUSAWA, 2003].

O gene responsável por esta enfermidade foi localizado no cromossoma 16 (16q22.1), em uma família originária da Escandinávia, mas residindo nos estados de Utah and Wyoming/EUA, por Gardner et al. Contudo, ainda não foi encontrada a mutação responsável pela doença [MIZUSAWA, 2003].

Os estudos de neuropatologia revelam redução das células de Purkinje do cerebelo e das células ganglionares da raiz dorsal e da coluna dorsal da medula espinhal [MIZUSAWA, 2003].

Existem descrições prévias na literatura mundial sobre esta doença, antigamente referida como ataxia de Biemond (*“la forme radiculo-cordonnale postérieure des dégénéscences spino-cérébelleuses”*, 1954). Nachamanoff et al. publicaram, em 1997, uma forma de ataxia hereditária com neuronopatia sensitiva: ataxia de Biemond, com estudo de anatomia-patológica demonstrando atrofia acentuada do cerebelo e da medula espinhal, em particular da coluna posterior, definindo como provável AEC do tipo 4 [BIEMOND, 1954; NACHAMANOFF, 1997; MIZUSAWA, 2003].

Recentemente Nagaoka et al. publicaram um estudo sobre seis famílias japonesas com ataxia cerebelar autossômica dominante pura, sendo que o *locus* está localizado na mesma região da AEC tipo 4. Os autores questionam se as duas entidades seriam alélicas, e não há ainda consenso sobre este achado [NAGAOKA, et al., 2000].

1.5 ATAXIA ESPINOCEREBELAR DO TIPO 5 (AEC 5):

É uma forma de AEC, de evolução muito lenta, sem mutação definida, e caracterizada por acometimento exclusivo do cerebelo, manifestado por ataxia cerebelar “pura”, com disartria e ataxia de marcha [SCHUT et al., 2000; RANUM et al., 2003; BURK et al., 2004]. Outros sinais que podem ocorrer são sintomas bulbares, movimentos oculares anormais e hiperreflexia profunda [RANUM et al., 2003].

Ranum et al., em 1994, descreveram a doença em uma família de descendentes do presidente americano A. Lincoln, realizando o mapeamento no cromossoma 11 (11q13), ainda sem identificação do gene [RANUM et al., 1994]. Stevanin et al. publicaram um estudo, em 1999, sobre uma família com AEC tipo 5, de origem francesa, com fenótipo similar a AEC tipo 6. O exame de ressonância magnética do crânio demonstrou acentuada atrofia cerebelar, de forma difusa [STEVANIN et al., 1999].

1.6 ATAXIA ESPINOCEREBELAR DO TIPO 6 (AEC 6):

Clinicamente esta forma de AEC caracteriza-se por apresentar ataxia cerebelar “pura”, podendo estar associados disartria, nistagmo, disfagia e mesmo comprometimento da sensibilidade profunda e distonia [SETHI & JANKOVIC, 2002; JEN, 2003]. Muitos pacientes apresentam episódios vertiginosos intensos, precedendo o início da ataxia, e em outros casos paralelamente ao quadro de ataxia cerebelar lentamente progressivo há episódios de ataxia intermitentes (semelhantes à ataxia episódica tipo 2) [BALOH & JEN, 2000; JEN, 2003].

De uma forma geral, a AEC apresenta evolução lentamente progressiva, com início dos sintomas clínicos ao redor dos 50 anos de idade [JEN, 2003].

Os estudos por neuroimagem revelam atrofia cerebelar, e o exame anátomo-patológico demonstra redução das células de Purkinje do córtex cerebelar e também gliose do complexo olivar inferior. Ishikawa et al. descreveram a presença de agregados de poliglutamina nas células de Purkinje, em nível nuclear e citoplasmático, em pacientes com AEC tipo 6 [ISHIKAWA et al., 2001].

Em termos de genética molecular, esta AEC caracteriza-se pela presença de uma expansão de um CAG repetido (entre 21 a 31) no gene responsável pelo canal de cálcio, voltagem dependente, denominado alfa 1A (CACNA1A4), que foi mapeado no cromossoma 19p13 [IKEUCHI et al., 1997; MATSUMURA et al., 1997; JEN, 2003].

A AEC do tipo 6 incide entre 10 e 30% de todas as AEC, o que representa em várias séries, como, por exemplo, no Japão, a segunda forma de AEC mais comum. [MATSUMURA et al., 1997; IKEUCHI et al., 1997; DICHGANS et al., 1999; SOONG et al., 2001]. Entretanto, em

algumas regiões específicas do Japão, como o distrito de Kinski, a AEC tipo 6 é a forma mais encontrada [MATSUMURA et al., 2003].

Do ponto de vista clínico é extremamente importante ressaltar que a mutação da AEC é alélica com a AEC episódica ou esporádica do tipo 2 e da enxaqueca hemiplégica [BALOH & JEN, 2000; JEN, 2003].

1.7 ATAXIA ESPINOCEREBELAR DO TIPO 7 (AEC 7):

Nesta forma de AEC encontra-se a associação de ataxia cerebelar com déficit visual progressivo, decorrente de degeneração da retina (degeneração macular progressiva). Podem estar associados sinais piramidais, oftalmoplegia, parkinsonismo e particularmente movimentos sacádicos lentos [STEVANIN et al., 2000 b; OH et al., 2001; LEBRE et al., 2003].

Do ponto de vista neuropatológico existe degeneração olivopontocerebelar associada à redução das células ganglionares da retina e distrofia pigmentar da mácula [STEVANIN et al., 2000 b; LEBRE et al., 2003].

O *locus* desta forma de AEC foi mapeado no cromossoma 3, na posição 3p14-p21.1 por David et al., em 1996. Uma das famílias estudadas por David et al., é oriunda da região de Crateús, no Ceará, Brasil [DAVID, 1996; STEVANIN et al., 2000 b; LEBRE et al., 2003].

Os alelos patológicos contêm entre 36 a 306 repetições de CAG. A proteína mutante, chamada de ataxina 7, de função desconhecida, expressa-se em muitos tecidos, incluindo o sistema nervoso central, provocando a morte neuronal seletiva somente no encéfalo [LEBRE et al., 2003].

O quadro clínico pode aparecer desde a infância precoce até os 60 anos de idade, com uma progressão muito mais rápida quando do início mais precoce. O fenômeno da antecipação pode estar presente nestas famílias [LEBRE et al., 2003].

Kim et al. descreveram um caso comprovado de AEC tipo 7 sem a presença de degeneração de retina [KIM et al., 2002]. Esta forma de AEC tem distribuição em vários países, sendo uma forma menos comum de AEC, mas na Suécia e na Finlândia tem

sido definida como a AEC mais freqüentemente encontrada [GU et al., 2000; STEVANIN et al., 2000 b; MODI et al., 2000; JONASSON et al., 2000].

1.8 ATAXIA ESPINOCEREBELAR DO TIPO 8 (AEC 8):

Trata-se de uma nova forma de AEC caracterizada pela presença de ataxia cerebelar “pura” com evolução lentamente progressiva, podendo estar associada a um distúrbio da motilidade ocular e disartria, e mais raramente espasticidade, tremor e distúrbio cognitivo. Os exames de imagem demonstram a presença de atrofia cerebelar, com relativa preservação do tronco encefálico [KOOB, 1999, 2003].

A AEC tipo 8 é uma entidade única dentre as diferentes AEC, tendo um padrão de herança genética muito complicado. Quanto à genética molecular, existe uma expansão de CTG (que é extremamente variável), em nível do cromossoma 13, na posição 13q21 [KOOB, 2003]. Alguns indivíduos portadores de expansões de CTG nos alelos nunca desenvolvem a enfermidade, levantando suspeitas sobre o papel patogênico desta expansão, ou seja, a verdadeira relação entre a expansão repetida no gene da AEC tipo 8 e a presença de ataxia cerebelar [SOBRIDO et al., 2001, SULEK et al., 2003].

Ikeda et al. descreveram um caso de expansão de CTG no *locus* da AEC tipo 8, associado à presença de atrofia cerebelar no exame de ressonância magnética em um paciente totalmente assintomático [IKEDA et al., 2000 a]. A AEC tipo 8 tem sido descrita em diferentes países, como Finlândia [JUVONEN et al., 2000], Japão [IKEDA et al. 2000 b], Estados Unidos da América do Norte [DAY et al., 2000], Itália [BRUSCO et al., 2002], Espanha [MAYO CABRERO, et al., 2002] e Escócia [ZEMAN et al., 2004].

1.9 ATAXIA ESPINOCEREBELAR DO TIPO 9 (AEC 9):

Ainda não há definição clínico-genética deste tipo de AEC pela HUGO (Organização do Genoma Humano) apesar de já ter sido patenteada.

Interroga-se, na realidade, se realmente esta entidade possa existir.

1.10 ATAXIA ESPINOCEREBELAR DO TIPO 10 (AEC 10):

Grewal et al. publicaram, em 1998, o primeiro relato sobre esta forma de AEC, analisando 11 pacientes de uma família mexicana que apresentava ataxia cerebelar (com disartria, ataxia de marcha e apendicular e nistagmo), com herança autossômica dominante, caracterizada como tipo III da classificação de Harding (ataxia cerebelar “pura”), sendo que dois pacientes apresentavam também epilepsia [GREWAL et al., 1998]. Nenhum dos pacientes apresentava sinais piramidais ou de comprometimento do tronco encefálico. O exame de ressonância magnética do encéfalo revelou a presença de atrofia cerebelar com relativa preservação do tronco encefálico.

A análise da idade de início através das múltiplas gerações sugeriu a ocorrência de antecipação. Após a análise de mutação genética ter excluído os tipos de AEC 1, 2, 3, 6, e 7 e após a análise genética com estudos de ligação ter também excluído as AEC tipos 4 e 5, os autores concluíram que se tratava de uma forma geneticamente distinta de AEC, com um fenótipo caracterizado por sinais e sintomas predominantemente cerebelares [GREWAL et al., 1998].

Zu et al. em 1999, mapearam o *locus* desta nova forma de AEC no cromossoma 22q13 [ZU et al., 1999]. Os autores identificaram uma família norte-americana de origem mexicana, que apresentava uma nova forma de ataxia espinocerebelar caracterizada por ataxia de marcha e apendicular, disartria e com a presença de nistagmo. Dois pacientes apresentavam também epilepsia. O estudo de ligação identificou uma região de 15-cM no cromossoma 22q13, com um *Lod score* de 4.3 obtido para D22S928 e D22S1161. O fenômeno de antecipação foi observado entre as diferentes gerações sugerindo que a doença poderia estar relacionada com um mecanismo de mutação decorrente da expansão repetida de trinucleotídeos. Esta forma distinta de AEC foi então reconhecida como AEC tipo 10 [ZU et al., 1999].

Nesse mesmo ano de 1999, Matsuura et al., de forma independente, também mapearam um gene para uma nova forma de AEC, caracterizada pela presença de sinais cerebelares puros associados com epilepsia. Os autores examinaram quatro

gerações de uma família hispânica de origem mexicana com AEC. Foram excluídas por estudo genético as AEC tipo 1, 2, 3, 6, 7, bem como as AEC tipo 4 e 5, além da atrofia dentatorubropalidoluysiana. Dos 12 pacientes afetados, oito (67%) tinham história de epilepsia generalizada e 18% tinham crises epilépticas tipo parcial complexa. Os estudos de ligação detectaram o *locus* da doença no cromossoma 22q13-qtr, em uma região de 8.8 *cM* entre D22S1177 e D22S1160, ou seja, na mesma localização descrita por Zu et al., que já haviam caracterizado este *locus* como o da AEC tipo 10 [MATSUURA et al., 1999].

Os grupos de Zu et al., liderado por Steven M-Pulst (UCLA/LA/Califórnia/USA), e o de Matsuura et al., liderado por Tetsuo Ashizawa (Baylor College of Medicine/Houston/Texas/USA), investigaram se as duas famílias descritas com AEC tipo 10, de forma independente, tinham, em verdade, um ancestral em comum, já que a origem étnica era a mesma, mexicana, e concluíram que está hipótese seria verdadeira [MATSUURA et al., 1999].

No ano 2000 os dois grupos em conjunto descobriram que a mutação genética responsável pela AEC tipo 10 se tratava de uma grande expansão de um pentanucleotídeo repetido ATTCT, localizado no intron 9 do gene AEC 10, em 5 famílias de origem mexicana com AEC tipo 10 [MATSUURA et al., 2000]. O gene denominado E45L, tem função desconhecida e apresenta a repetição ATTCT expandida e localizada em um íntron [MATSUURA & ASHIZAWA, 2002, 2003].

Matsuura et al. observaram uma correlação inversa entre o tamanho da expansão e a idade de início da doença. A análise de 562 cromossomas de indivíduos não afetados de várias origens étnicas (incluindo 242 cromossomas de pessoas com origem mexicana) demonstrou uma faixa de 10 a 22 repetições ATTCT, sem evidência de expansão [MATSUURA et al., 2000].

Rasmunssen et al., em 2001, publicaram um estudo seminal, com a análise clínica e genética de quatro famílias mexicanas com AEC do tipo 10 (dezoito pacientes estudados). Os pacientes afetados tinham uma idade média de início da doença de 26,7 anos (variando de 14 a 44 anos de idade) e o número de repetições de ATTCT variou de 920 a 4140. Os autores não observaram antecipação

significante ou correlação entre a idade de início da doença e o número de repetições ATTCT. Os dados clínicos incluíam, além de ataxia cerebelar e epilepsia (encontrada em 72,2% dos casos), polineuropatia periférica em 66% dos casos (confirmada por exame de condução nervosa), atrofia cerebelar predominante nos exames de ressonância magnética, e em alguns casos foram observados sinais piramidais leves, discinesia ocular, disfunção cognitiva e/ou transtornos comportamentais, além de disfunção hepática, cardíaca e hematológica [RASMUNSEN et al., 2001].

Grewal et al., em 2002, avaliaram duas grandes famílias com AEC tipo 10, com um total de 22 pacientes estudados. Os autores encontraram a presença de epilepsia com uma freqüência de 25 % na família 1 e de 80 % na família 2. Desta forma os autores concluíram que a presença de epilepsia é parte integral do fenótipo da AEC tipo 10 [GREWAL et al., 2002].

Assim, a AEC tipo 10 ficou caracterizada clinicamente pela presença de ataxia pan-cerebelar associada com epilepsia. A prevalência de epilepsia foi de 72,2% nas famílias estudadas por Rasmunssen et al., e variou de 25 a 80 % nas famílias avaliadas por Grewal et al., sendo que as crises eram do tipo generalizadas, bem como crises parciais complexas [PULST 2000; RASMUNSEN, 2001; GREWAL et al., 2002; MATSUURA & ASHIZAWA, 2003].

Em resumo, esta forma de AEC, descrita em famílias de origem mexicana, teria características clínicas bem definidas, quais sejam: 1) todos os pacientes são de origem mexicana; 2) os pacientes apresentam uma síndrome cerebelar “pura” freqüentemente acompanhada de convulsões epilépticas e 3) existe o fenômeno da antecipação [RASMUNSEN et al., 2001; GREWAL et al., 2002].

A AEC tipo 10 havia sido encontrada até então somente em pacientes com descendência mexicana. Diante disso, em 2002, Matsuura et al. pesquisaram a presença da mutação da AEC tipo 10 em outras populações que não a mexicana (pacientes brancos norte-americanos, franco-canadenses, italianos, espanhóis e japoneses), e não encontraram quaisquer casos adicionais [ASHIZAWA & MATSUURA, 2001; MATSUURA et al., 2002]. Da mesma forma, Fujigasaki et al. não conseguiram detectar a

presença da mutação da AEC tipo 10 em pacientes originários da França [FUJIGASAKI et al., 2002].

O teste de genética molecular (DNA) para a AEC tipo 10 define que o tamanho dos alelos expandidos pode variar entre 800 ATTCT e 4500 ATTCT, com 100% de sensibilidade e especificidade (com análise por PCR e Southern Blot) [MATSUURA & ASHIZAWA, 2003].

De uma forma geral, demonstra-se uma correlação inversa entre a idade de início da AEC tipo 10 e o tamanho da repetição expandida ATTCT [MATSUURA & ASHIZAWA, 2003].

Os estudos de neuroimagem, em particular, a ressonância magnética do encéfalo demonstram a presença de atrofia pan-cerebelar, sem anormalidades em outras regiões [MATSUURA & ASHIZAWA, 2003].

Os estudos neurofisiológicos podem mostrar anormalidades no eletroencefalograma (disfunção cortical, com ou sem descargas epileptiformes focais) e no estudo de condução nervosa (diminuição da velocidade de condução nervosa sensitiva, ou mesmo diminuição da amplitude ou perda dos potenciais de ação sensitivos) [MATSUURA & ASHIZAWA, 2003].

Não existem dados publicados sobre estudos neuropatológicos na AEC tipo 10, bem como não existem ainda estudos com modelos experimentais, e desta forma o mecanismo da doença com a expansão ATTCT ainda é totalmente desconhecido [MATSUURA & ASHIZAWA, 2003].

Recentemente Matsuura et al. publicaram estudo sobre a instabilidade somática e germinativa da repetição ATTCT na AEC tipo 10. Os autores concluíram que as repetições expandidas ATTCT são muito instáveis quando há transmissão paterna, enquanto na transmissão materna existem pequenas alterações no tamanho da repetição. Além disso, foram observados graus variáveis de mosaicismos na expansão ATTCT, e o fenômeno de antecipação está algumas vezes associado com contração intergeracional, ao invés de expansão da repetição ATTCT [MATSUURA et al., 2004].

Até o momento tem sido publicados, no total, estudos sobre seis famílias mexicanas com AEC tipo 10, e todos os pesquisadores consideram que a presença de crises epiléticas é parte integral do fenótipo da AEC tipo 10, com morbidade e

mortalidade documentadas, sendo que fatores de risco familiares devem alterar a frequência do fenótipo convulsivo [GREWAL et al., 2002; MATSUURA & ASHIZAWA, 2003].

1.11 ATAXIA ESPINOCEREBELAR DO TIPO 11 (AEC 11):

Trata-se de uma outra forma de AEC, descrita em 1999 por pesquisadores ingleses, estudando duas famílias com quadro de ataxia cerebelar autossômica dominante, “pura”, com evolução lentamente progressiva, associada em menor frequência à presença de sinais piramidais leves e de nistagmo vertical. O exame de ressonância magnética revelou atrofia cerebelar [WORTH et al., 1999].

A doença foi mapeada no cromossoma 15, na posição 15q14-21.3, sem ainda ter uma mutação definida, apenas em uma das famílias estudadas [WORTH et al., 1999; VAKHARIA et al., 2003].

1.12 ATAXIA ESPINOCEREBELAR DO TIPO 12 (AEC 12):

Esta forma de AEC foi descrita em 1999 por Holmes et al. em uma família chamada R, de origem germânica [HOLMES et al., 2003]. Os sintomas iniciam-se em geral na quarta década de vida, com tremor de extremidades superiores, e na evolução ataxia de marcha, tremor cefálico, dismetria, hipereflexia profunda e anormalidades do movimento ocular e mais tardiamente demência [HOLMES et al., 2003]. O exame de ressonância magnética revelou atrofia cerebelar e cortical cerebral [O'HEARN et al., 2001; HOLMES, 2003].

A doença foi definida como decorrente de uma expansão repetida de um trinucleotídeo CAG repetido, na região 5' do gene complexo chamado PPP2R2B (mapeado na região cromossômica 5q31-33), que codifica uma subunidade de proteína fosfatase PP2A [HOLMES et al., 1999; HOLMES et al., 2003].

Em 2001, Fujigasaki et al. publicaram o relato de uma família indiana com AEC tipo 12, e posteriormente Srivastava et al. relataram mais cinco famílias indianas com AEC tipo 12 [FUJIGASAKI et al., 2001; SRIVASTANA et al., 2001].

Por outro lado, Chofin et al. estudaram várias famílias norte-americanas com AEC e não encontraram caso de AEC tipo 12 [CHOLFIN et al., 2001].

1.13 ATAXIA ESPINOCEREBELAR DO TIPO 13 (AEC 13):

Herman-Bert et al. relataram em 2000 uma nova forma de AEC, descrita em uma única família francesa, com nove pacientes afetados, e caracterizada clinicamente pela presença de ataxia cerebelar de início na infância, lentamente progressiva, associada a disartria, retardo mental moderado e atraso do desenvolvimento motor. Em poucos casos observou-se a presença de sinais piramidais e de nistagmo. O exame de ressonância magnética do encéfalo demonstrou a presença de moderada atrofia cerebelar e pontina [HERMAN-BERT et al., 2000; FUJIGASAKI et al., 2003].

A AEC tipo 13 está relacionada ao cromossoma 19q13.3-q13.4, sem definição de mutação específica [HERMAN-BERT et al., 2000].

1.14 ATAXIA ESPINOCEREBELAR DO TIPO 14 (AEC 14):

Yamashita et al. descreveram, em 2000, uma família japonesa com doze pacientes afetados, com presença de ataxia cerebelar “pura” de início tardio. Alguns membros da mesma família com início dos sintomas mais precoce exibiam mioclonia axial e posteriormente apresentavam ataxia cerebelar. Os exames de neuroimagem revelaram atrofia restrita ao cerebelo [YAMASHITA et al., 2000].

O estudo com genética molecular descobriu o *locus* no cromossoma 19q13.4-qtr, que está muito próximo do *locus* da AEC tipo 13 [YAMASHITA et al., 2000; BRKANAC et al., 2002; FUJIGASAKI et al., 2003].

Recentemente foi descoberto que a AEC tipo 14 é causada por mutações no gene PRKCG (protein kinase C gamma), após estudos realizados em famílias dos Estados Unidos da América do Norte, com ancestrais britânicos e holandeses, e em família japonesa, descobrindo um novo mecanismo para disfunção celular e morte neuronal nas AEC e sugerindo uma via comum de neurodegeneração relacionada à

poliglutamina e proteinoquinase gama [VAN De WARRENBURG et al., 2003; YABE et al., 2003; CHEN et al., 2003].

1.15 ATAXIA ESPINOCEREBELAR DO TIPO 15 (AEC 15):

A AEC tipo 15 foi descrita por Storey et al., em 2001, como uma forma de ataxia cerebelar autossômica dominante pura, examinando apenas uma família com oito pacientes acometidos. Os autores observaram que este tipo de AEC tem uma evolução clínica muito lenta, com ataxia cerebelar de leve intensidade [STOREY et al., 2001]. Entretanto, até o presente momento não ocorreu ainda o mapeamento do *locus* desta forma de AEC, muito menos a clonagem de um gene.

Hara et al. publicaram recentemente um estudo descrevendo famílias japonesas com AEC, com um fenótipo pouco comum, com ataxia cerebelar associado à presença de tremor postural e de ação, com evolução lenta, relacionado a um *locus* que pode ser o mesmo da AEC tipo 15 [HARA et al., 2004].

1.16 ATAXIA ESPINOCEREBELAR DO TIPO 16 (AEC 16):

Esta forma de AEC foi descrita em 2001 por Miyoshi et al., estudando uma família japonesa (quatro gerações, com nove pacientes afetados pela doença), com quadro de ataxia cerebelar pura associada à presença de tremor cefálico. Os exames de neuroimagem demonstraram a presença de atrofia cerebelar [MIYOSHI et al., 2001; FUJIGASAKI et al., 2003].

A análise por *linkage* revelou o *locus* no cromossoma 8q22.1-24.1, sem definição do gene envolvido [MIYOSHI et al., 2001; FUJIGASAKI et al., 2003].

1.17 ATAXIA ESPINOCEREBELAR DO TIPO 17 (AEC 17):

A AEC do tipo 17 é uma forma rara de doença neurodegenerativa autossômica dominante causada pela expansão de um triplete CAG repetido, que codifica uma expansão de poliglutamina [TSUJI, 2003].

A doença foi descrita pela primeira vez no Japão, por Koide et al., em uma paciente do sexo feminino de 14 anos de idade, que iniciou os sintomas aos 6 anos de idade, com ataxia de marcha e posteriormente apresentou deterioração intelectual. Parkinsonismo também pode aparecer na evolução da enfermidade, bem como hiperreflexia profunda [KOIDE et al., 1999; TSUJI, 2003].

A AEC tipo 17 está relacionada à expansão de CAG repetido no gene da proteína ligada à estrutura TATA, chamada de gene TBP, que é um fator iniciador de transcrição [KOIDE et al., 1999; TSUJI, 2003].

Subseqüentemente outros grupos descreveram casos de AEC tipo 17 [FUJIGASAKI et al., 2001; NAKAMURA et al., 2001; ZÜHLKE et al., 2001].

Atualmente têm sido descritos vários casos comprovados de AEC tipo 17 com apresentações clínicas diferentes, demonstrando um fenótipo tipo doença de Huntington e com distonia focal associada à ataxia cerebelar e demência [TOYOSHIMA et al., 2004; HAGENAH et al., 2004].

1.18 ATAXIA ESPINOCEREBELAR DO TIPO 18 (AEC 18):

Brkanac et al. descreveram uma nova enfermidade neurodegenerativa, com herança autossômica dominante, estudando uma família norte-americana de origem irlandesa, com quadro de neuropatia periférica associado à presença de ataxia cerebelar (SMNA) [BRKANAC et al., 2002].

O quadro manifesta-se com ataxia cerebelar, com sinais piramidais, fraqueza muscular e perda da sensibilidade. O exame da condução nervosa revelou polineuropatia periférica sensitiva axonal e a biópsia muscular demonstrou atrofia neurogênica. A ressonância magnética demonstrou a presença de atrofia cerebelar [BRKANAC et al., 2002].

O *locus* desta forma de AEC está localizado no cromossoma 7q22-q32 [BRKANAC et al., 2002].

1.19 ATAXIA ESPINOCEREBELAR DO TIPO 19 (AEC 19):

Verbeek et al. identificaram uma nova forma de AEC, em 2002, em uma família de origem holandesa com ataxia cerebelar autossômica dominante, no cromossoma 1p21-q21 [VERBEEK et al., 2002].

Essa forma de AEC é caracterizada por uma síndrome cerebelar leve associada à presença de tremor postural, disfunção cognitiva leve, mioclonia (30% dos casos), hiporeflexia profunda e diminuição da sensibilidade vibratória. O exame de ressonância magnética demonstrou atrofia cerebelar [VERBEEK, 2002].

Schelhaas et al. descreveram uma família holandesa com AEC tipo 19, cuja apresentação clínica demonstrava comprometimento cognitivo global, com disfunção executiva frontal [SCHELHAAS, et al., 2003].

1.20 ATAXIA ESPINOCEREBELAR DO TIPO 20 (AEC 20):

É um tipo de AEC ainda sem definição pelo comitê de nomenclatura genética da Organização do Genoma Humano (HUGO).

1.21 ATAXIA ESPINOCEREBELAR DO TIPO 21 (AEC 21):

Vuillaume et al. publicaram em 2002 o relato de uma família francesa com um novo tipo de AEC, caracterizada pela presença de ataxia cerebelar, com evolução lentamente progressiva, associada à presença de sinais de acinesia, rigidez muscular, tremor e hiporeflexia. Em um grupo de pacientes os autores identificaram a presença de disfunção cognitiva [VUILLAUME et al., 2002].

O estudo com análise de ligação (Linkage) revelou um *locus* localizado no cromossoma 7p21.3-p15.1 [VUILLAUME et al., 2002].

1.22 ATAXIA ESPINOCEREBELAR DO TIPO 22 (AEC 22):

Chung et al. descreveram em 2003 uma nova forma de AEC em uma família de origem chinesa, relacionada ao cromossoma 1p21-q23. Esta forma de AEC é caracterizada por ataxia cerebelar pura, com ataxia de marcha, disartria e hiporeflexia, com evolução lentamente progressiva. O exame de ressonância magnética do encéfalo revelou atrofia homogênea do cerebelo, sem envolvimento do tronco encefálico [CHUNG et al., 2003].

1.23 ATAXIA ESPINOCEREBELAR DO TIPO 23 (AEC 23):

Recentemente Verbeek et al. mapearam o *locus* da AEC tipo 23 na região cromossômica 20p13-12.3 [VERBEEK et al., 2004]. Os autores descreveram uma família de origem holandesa, com AEC de início tardio (com início dos sintomas após os 4º anos de idade), com evolução lentamente progressiva. O exame neurológico revelou a presença de ataxia de marcha, com disartria, e alguns pacientes apresentam também sinais piramidais, dismetria ocular e disfunção da sensibilidade profunda [VERBEEK et al., 2004].

1.24 ATAXIA ESPINOCEREBELAR DO TIPO 24 (AEC 24):

Swartz et al. descreveram recentemente uma nova forma de AEC, caracterizada pela presença de ataxia cerebelar associada à presença de intrusões sacádicas, com aumento da velocidade do movimento sacádico ocular, polineuropatia sensitiva e a presença de mioclonia [SWARTZ et al., 2002].

O *locus* da enfermidade está localizado no cromossoma 1p36 [SWARTZ et al., 2002].

1.25 ATAXIA ESPINOCEREBELAR DO TIPO 25 (AEC 25):

Stevanin et al. publicaram recentemente um estudo sobre uma grande família francesa com AEC, caracterizada pela associação de ataxia cerebelar e neuropatia periférica sensitiva. O espectro clínico variou de formas de neuropatia periférica sensitiva pura, com pequenos sinais cerebelares até o fenótipo tipo ataxia de Friedreich. Os autores mapearam a doença no cromossoma 2p, sem ainda ter sido definido o gene responsável [STEVANIN et al., 2004].

1.26 ATROFIA DENTATORUBROPALIDOLUYSIANA:

Apesar de não ser definida formalmente como uma forma específica de AEC, pode e deve ser classificada como tal. A Atrofia dentatorubropalidoluisiana (ADRPL) é uma enfermidade com grande variabilidade fenotípica, descrita inicialmente, com considerável prevalência, em japoneses e recentemente descrita em afro-americanos ("Haw River" Syndrome) e europeus [WARNER, et al., 1995; TSUJI, 2003].

A doença apresenta ataxia cerebelar associada com três diferentes formas clínicas: 1) epilepsia mioclônica, com demência; 2) coreoatetose, com demência (simulando a doença de Huntington) e 3) com psicose, parkinsonismo e sinais piramidais [TSUJI, 2003].

A idade de início desta enfermidade é inversamente proporcional ao número de repetições do CAG [TSUJI, 2003].

A forma de ADRPL que tem início na juventude costuma apresentar-se com epilepsia e demência, ao passo que as formas de início mais tardio apresentam-se com ataxia, coréia e demência. Portanto, a ADRPL pode ser confundida com quadros de epilepsia mioclônica familiar, doença de Huntington e com as AEC, em particular, com a DMJ [TSUJI, 2003].

Em termos neuropatológicos existe perda de neurônios do núcleo denteado, rubro, globo pálido e núcleo subtalâmico [TSUJI, 2003].

Os exames de neuro-imagem demonstram a presença de atrofia cerebelar, com dilatação do quarto ventrículo, acompanhadas de atrofia do tronco encefálico, particularmente da região mesencefálica, com dilatação do aqueduto cerebral [TSUJI, 2003].

A mutação encontrada na ADRPL está localizada no cromossoma 12 (12p13.31) e representa uma expansão instável de CAG (com repetições entre 49-79), que codifica poliglutamina [TSUJI, 2003].

1.27 ATAXIAS EPISÓDICAS:

Existem, até o momento, quatro tipos definidos; tipo 1 (conhecido como AE 1), tipo 2 (conhecido como AE 2), tipo 3 (AE 3) e tipo 4 (AE 4) caracterizadas pela presença de ataxia de forma episódica.

A AE do tipo 1 tem início na infância, e é caracterizada pela associação de ataxia cerebelar e mioquimias de face, com duração das crises de ataxia de segundos a poucos minutos, provocadas por estresse, alterações posturais abruptas, exercício e mesmo “sustos”. A mioquimia aparece no período interictal nas regiões dos músculos peri-orbitários ou nas mãos e podem responder ao uso de fenitoína. A doença está associada com uma mutação em um gene relacionado com uma subunidade do canal de potássio, chamado KCNA1, localizado no cromossoma 12 (12p13), e responde ao tratamento com acetazolamida [BRUNT, 2000; JEN & BALOH, 2003].

A AE do tipo 2 também pode se iniciar na infância e adolescência, com crises de ataxia com duração de horas (1-6 horas) até mesmo dias, desencadeadas por estresse e exercícios, e pode estar associada à presença de nistagmo no período interictal. A doença está relacionada a mutações genéticas em subunidades dos canais de cálcio voltagem dependente (alfa 1A: CACNL1A4), localizados no cromossoma 19 (19p13). Há de se ressaltar que o locus é alélico a AEC do tipo 6 (desta forma poderá existir ataxia cerebelar progressiva), bem como da enxaqueca hemiplégica familiar e também da doença conhecida como CADASIL. O tratamento desta forma de AE é feito com o uso de acetazolamida [BALOH & JEN, 2000; JEN & BALOH, 2003].

A AE do tipo 3 é caracterizada por episódios de vertigem, ataxia, diplopia e osciloscopia, com duração de horas, geralmente desencadeados por estresse e exercício. Por vezes está presente zumbido. Entre as crises pode-se detectar a presença de nistagmo e, em geral, na evolução clínica existe ataxia de tronco progressiva. Não há ainda definição genética desta entidade e também não há resposta ao uso de acetazolamida [JEN & BALOH, 2003].

A AE do tipo 4 caracteriza-se pelos episódios de ataxia, com vertigem e náusea, tipicamente com duração de minutos, associado a queixas de zumbido e diplopia. No período interictal observa-se a presença de mioquimia. Ainda não foi localizado o gene responsável e não há resposta ao uso de acetazolamida [JEN & BALOH, 2003].

1.28 OUTRAS AEC:

Na atualidade, outras formas de ataxia cerebelar autossômica dominante, associadas a diferentes distúrbios neurológicos, têm sido descritas e aguardam uma definição clínico-genética para a correta classificação [HEDERA et al., 2002; TAKASHIMA et al., 2002; van SWIETEN et al., 2003; SAMUEL et al., 2004]. A forma de ataxia cerebelar autossômica dominante, descrita por van Swieten et al., apesar de ter uma mutação no gene relacionado ao fator de crescimento de fibroblasto 14 já definida, ainda não teve a aprovação final pelo comitê de genética humana [van SWIETEN et al., 2003].

1.29 AEC – SÍNTESE:

Os principais tipos de AEC, *loci* cromossômico, genes, mutações e as proteínas respectivas estão arrolados na tabela 3.

De forma geral observa-se que a maior parte das AEC, que possuem genes descobertos, apresenta uma expansão de trinucleotídeos (CAG), repetidos, e mais raramente um pentanucleotídeo (ATTCT).

Margolis propõe que, com os avanços recentes na área das AEC, poder-se-ia utilizar uma subclassificação destas entidades em três grupos distintos, baseados no

principal mecanismo patogênico. O primeiro grupo seria de doenças da poliglutamina (como as AEC tipos 1, 2, 3, 7, 17), as quais resultam da ação de proteínas (ataxinas) com tratos de poliglutamina, que são tóxicos. O segundo grupo seria representado pelas canalopatias (incluindo as AEC tipos 6 e episódicas tipo 1, 2 por exemplo), as quais resultam da disfunção de canais de potássio e de cálcio. O último grupo seria representado pelos transtornos de expressão de genes (AEC tipos 8, 10 e 12), que resultam de expansões repetidas localizadas fora das regiões de codificação, mas que podem alterar a expressão gênica [MARGOLIS, 2002].

As AEC tipos 4, 5, 9, 11, 13-16, 18, 19, 21, 23, 24 e 25 são ainda consideradas de etiologia idiopática. Entre as diferentes formas de AEC já existe uma definição sobre as seqüências de nucleotídeos repetidos que são consideradas normais e aquelas que são patológicas (expansões). As tabelas 3 e 4 apresentam esses dados de forma resumida.

TABELA 3 – ATAXIAS ESPINOCEREBELARES- GENÉTICA :

AEC	CROMOSSOMA	GENE	MUTAÇÃO	PROTEÍNA
AEC 1	6p	AEC 1	CAG	Ataxina 1
AEC 2	12q	AEC 2	CAG	Ataxina-2
AEC 3	14q	AEC 3	CAG	Ataxina-3
AEC 4	16q	-	-	-
AEC 5	11p	-	-	-
AEC 6	19p	AEC 6	CAG	CACNA1A
AEC 7	3p	AEC 7	CAG	Ataxina-7
AEC 8	13q	AEC 8	CTG	-
AEC 9	?	-	-	-
AEC 10	22q	AEC 10	ATTCT	-
AEC 11	15q	-	-	-
AEC 12	5q	PPP2R2B	CAG	-
AEC 13	19q	-	-	-
AEC 14	19q	AEC 14	mut.pontual	PRKCG
AEC 15	3p	-	-	-
AEC 16	8q	-	-	-
AEC 17	6q	TBP	CAG	TATA
AEC 18	7q	-	-	-
AEC 19	1p	-	-	-
AEC 20?				
AEC 21	7p	-	-	-
AEC 22	1p	-	-	-
AEC 23	20p	-	-	-
AEC 24	1p	-	-	-
AEC 25	2p	-	-	-
ADRPL	12p	CTG-B37	CAG	Atrofina
AE 1	12p	KCNA-1	mut.pontual	canal K
AE 2	19p	CACNA-1A	mut.pontual	canal Ca
AE 3	-	-	-	-

TABELA 4 – ATAXIAS ESPINOCEREBELARES: SEQÜÊNCIA DE NUCLEOTÍDEOS REPETIDOS NORMAIS E EXPANDIDOS *

AEC	REPETIÇÃO	NORMAL	EXPANDIDO
AEC 1	CAG	6-39	40-82
AEC 2	CAG	14-31	33-64
AEC 3	CAG	12-42	54-86
AEC 6	CAG	4-18	19-30
AEC 7	CAG	4-27	37-200
AEC 8	CTG	16-91	107-127
AEC 10	ATTCT	10-21	800-4500
AEC 12	CAG	7-32	55-78
AEC 17	CAG	25-44	47-63
ADRPL	CAG	6-36	49-79

*Modificado de Pulst e também de Paulson e Subramony [PAULSON ,SUBRAMONY, 2002; PULST, 2003]

Na maior parte dos estudos publicados ao redor do mundo a AEC tipo 3, ou seja, a DMJ é a forma de AEC mais comum [SUBRAMONY & FILLA, 2001; PAULSON & SUBRAMONY, 2003]. Contudo, observa-se uma maior frequência de determinados tipos de AEC em diferentes regiões geográficas do mundo [PULST, 2003 a; BRUSCO et al., 2004]. (Tabela 5)

TABELA 5 – ATAXIAS ESPINOCEREBELARES – VARIAÇÃO GEOGRÁFICA:

AEC	PREVALÊNCIA 1	PREVALÊNCIA 2
AEC 1	Itália	Reino Unido, França
AEC 2	Cuba, Índia	Reino Unido, França, EUA
AEC 3	Portugal, Brasil	Alemanha, Japão, China
AEC 6	Austrália	Japão, Alemanha
AEC 7	Suécia, Finlândia	EUA, China
AEC 10	México	-
ADRPL	Japão	-

Essas variações geográficas, refletindo uma origem étnica, poderiam ajudar no diagnóstico clínico dos pacientes com AEC. Contudo, o diagnóstico clínico das AEC sempre representa uma árdua tarefa para o neurologista clínico.

Landau et al., estudando uma família com diagnóstico genético estabelecido de DMJ, com manifestações fenotípicas diversas, concluíram que o diagnóstico desta enfermidade, baseado apenas em dados clínicos, seria impossível [LANDAU et al., 2000].

Já Lopes-Cendes et al. publicaram, em 1996, um interessante artigo sobre os limites da avaliação clínica no diagnóstico correto da doença de Machado-Joseph. Os autores concluíram que, embora a maioria dos pacientes com AEC apresente características clínicas em comum, a ocorrência de no mínimo dois sinais diferentes, como, por exemplo, retração palpebral, distonia, fasciculações fácio-linguais, pode ajudar a fazer o diagnóstico clínico da DMJ possível. Desta forma, os autores acreditam também que em pacientes com AEC, sem estudo genético, o teste para a DMJ possa ser realizado sem considerar a origem geográfica ou étnica do paciente [LOPES-CENDES et al., 1996 b].

Diversos autores têm sugerido uma análise minuciosa dos distúrbios do movimento ocular, como um marcador semiológico das principais AEC (tipos 1, 2, 3 e 6). As principais anormalidades, tais como alterações da amplitude e da velocidade

do movimento sacádico, presença de nistagmo evocado pela miradas oculares e distúrbios do reflexo vestibulo-ocular, poderiam ser mais freqüentes em determinados tipos de AEC, como, por exemplo, os movimento sacádicos lentos que ocorreriam mais na AEC tipo 2, a presença de nistagmo evocado pela miradas oculares seria mais prevalente na AEC tipo 3, bem como a disfunção do reflexo vestibulo-ocular, e na AEC tipo 1 haveria mais comumente hipermetria ocular [SCHÖLS et al., 1997; RIVAUD-PECHOUX et al., 1998; WESSEL et al., 1998; BUTTNER et al., 1998; DURIG et al., 2002].

Schöls et al. e Garcia Ruiz et al. avaliaram a presença de transtornos do movimento ou sinais extrapiramidais em pacientes com ataxias hereditárias e concluíram que os transtornos mais comuns foram a presença de parkinsonismo, distonia e tremor postural, particularmente mais prevalentes nas formas de AEC tipos 3 e 2 [SCHÖLS et al., 2000; GARCIA RUIZ et al., 2002].

Schelhaas et al. publicaram em 2000 um estudo interessante sobre as semelhanças e diferenças fenotípicas e genotípicas e a patogênese de diferentes AEC. Os autores enfatizaram a sobreposição de fenótipos entre as várias formas de AEC, bem como a alta variabilidade de cada subtipo de AEC, e definiram que o diagnóstico deva ser feito pela análise genotípica. Entretanto, sugerem um algoritmo clínico para a investigação das diversas AEC, levando em consideração diferentes sinais e sintomas-chave, tais como: degeneração de retina, distúrbios do movimento ocular e presença de sinais piramidais [SCHELHAAS et al., 2000].

A valorização de diferentes sinais neurológicos em pacientes com AEC poderia auxiliar na avaliação clínica destes pacientes, utilizando-se desta forma um algoritmo com dados clínicos, que serviria como um instrumento de triagem para a solicitação dos testes de genética molecular para a obtenção do diagnóstico definitivo [TEIVE, et al., 2002] (tabela 6).

TABELA 6: ALGORITMO PARA TRIAGEM CLÍNICA DAS ATAXIAS ESPINO-CEREBELARES:

I – ATAXIA HEREDITÁRIA AUTOSSÔMICA DOMINANTE + DADOS CLÍNICOS ESPECÍFICOS:

- A- Ataxia episódica: AEC TIPO 1,2,3,4.
- B- Ataxia sensitiva: AEC TIPO 4.
- C- Perda visual: AEC TIPO 7.
- D- Epilepsia: AEC TIPO 10.
- E- Mioclonia+Coréia+ Demência: ADRPL.
- F- Distúrbio da motilidade ocular extrínseca: ver parte II - AEC tipos 1, 2, 3.
- G- Retardo mental: AEC 13
- H- Mioclonia axial: AEC 14
- I- Tremor cefálico: AEC 16
- J- Demência+ Parkinsonismo: AEC 17, 21
- K- Neuropatia periférica: AEC 2,3,4,18, 25
- L- Tremor postural + Mioclonia: AEC 19
- M- Intrusão sacádica: AEC 24
- N- Ataxia cerebelar pura: AEC tipos 5, 6, 8, 11,12,14,16.
- O- Outras: AEC tipos?

II –DISTÚRBIOS DA MOTILIDADE OCULAR EXTRÍNSECA:

- F1- Nistagmo, movimento sacádico hiperométrico+sinais piramidais: AEC tipo 1.
- F2- Movimentos sacádicos lentos+ Arreflexia profunda: AEC tipo 2.
- F3- Nistagmo, com oftalmoparesia+ Variação fenotípica intrafamiliar (sem demência, com um ou mais dos seguintes dados: sinais piramidais, parkinsonismo, distonia, neuropatia periférica, amiotrofia, “bulging eyes”, fasciculações de face: AEC tipo 3.

Pode-se comparar a classificação fenotípica das AEC, descrita por Harding em 1984, com a classificação genotípica atual [HARDING, 1984; PULST, 2003 a]. A tabela 7 mostra esta comparação de forma resumida.

TABELA 7 – ATAXIAS ESPINOCEREBELARES: COMPARAÇÃO DA CLASSIFICAÇÃO DE HARDING * COM O GENÓTIPO:

HARDING	FENÓTIPO	GENÓTIPO
ACAD I	Ataxia + degeneração de outros sistemas neuronais	AEC 1,2,3,4,12,13 17,18,19,21,24,25
ACAD II	Ataxia + degeneração retina	AEC 7
ACAD III	Ataxia cerebelar pura	AEC 5,6,8,11,12, 14,16
ACAD IV	Ataxia + convulsões	AEC 10, ADRPL

ACAD= ATAXIA CEREBELAR AUTOSSÔMICA DOMINANTE,

AEC= ATAXIA ESPINOCEREBELAR,

ADRPL= ATROFIA DENTATORUBROPÁLIDOLUYSIANA,

*= CLASSIFICAÇÃO DE HARDING MODIFICADA.

Pelo exposto acima, tem-se uma noção clara de todas as dificuldades que são encontradas freqüentemente na prática clínica neurológica quando da avaliação de pacientes com AEC. Existe uma grande heterogeneidade genotípica, com mais de 20 *loci* conhecidos e 10 genes já descobertos, bem como uma enorme heterogeneidade fenotípica (como, por exemplo, ocorre na DMJ).

Dessa forma faz-se mistér analisar a freqüência, bem como a correlação fenotípica e genotípica, entre as diferentes formas de AEC em nosso meio.

Ressalte-se que pelos estudos até então publicados no Brasil a AEC tipo 3 ou DMJ representa a forma de AEC mais comumente encontrada, enquanto outras formas de AEC não têm sido descritas, em particular a AEC tipo 10, que até o ano de 2002 só tinha sido encontrada em pacientes mexicanos ou norte-americanos de origem mexicana, com um total de sete famílias diagnosticadas [SILVEIRA et al., 1998; MOSELEY et al., 1998; SUGAWARA et al., 1999; TANG et al., 2000; STOREY et al., 2000; RASMUNSEN et al., 2000; SILVEIRA et al., 2002; ASHIZAWA, Comunicação pessoal, 2004].

Em 2002, Teive et al. detectaram a primeira família com AEC tipo 10 no Brasil e desde então outras famílias foram diagnosticadas, perfazendo até agora um total de oito famílias [TEIVE et al., 2002; 2003; TEIVE, 2004 a,b].

1.30 DIANÓSTICO MOLECULAR DAS AEC:

1.30.1 Reação em Cadeia da Enzima DNA Polimerase (PCR)

Em 1985 foi desenvolvida a técnica de Reação em Cadeia da enzima DNA Polimerase (PCR, Polymerase Chain Reaction). A PCR permite a produção de grandes quantidades de um determinado segmento de DNA a partir de apenas uma molécula de DNA, sem a necessidade de introduzir esta molécula de DNA em bactérias. Trata-se de um procedimento extremamente engenhoso que revolucionou sobremaneira a análise do DNA [SAIKI et al., 1985; PULST, 2000 b; PULST, 2003 c].

Dois processos tecnológicos trouxeram grande facilidade para a execução de PCR, o primeiro foi a utilização da DNA polimerase termoestável isolada de *Thermus aquaticus* (Taq DNA Polimerase) em um tampão que permite a síntese de DNA e

que permanece enzimaticamente ativa a temperatura de desnaturação do DNA. A Taq DNA Polimerase é formada por uma única cadeia polipeptídica com um peso molecular de 95 kD. O segundo processo foi o desenvolvimento do termociclador programável que permite o aquecimento e o resfriamento das amostras automaticamente e, desta forma, evita o trabalho de ter de transferir os tubos entre os blocos de aquecimento de diferentes temperaturas [SAIKI et al., 1985].

Os componentes necessários para a execução de uma reação de PCR são: DNA fita molde a ser amplificado (DNA “template”), DNA polimerase, dois oligonucleotídeos (primers) complementares às fitas opostas do DNA molde, desorribonucleotídeos trifosfato e o tampão de DNA polimerase [SAIKI et al., 1985; PULST, 2000 b; PULST, 2003 c].

A reação de PCR é baseada no fato de que os oligonucleotídeos (*primers*) hibridizam-se especificamente a uma fita molde de DNA [SAIKI et al., 1985; PULST, 2000 b; PULST, 2003 c].

As três etapas constituintes de cada ciclo necessárias para a síntese de qualquer DNA por PCR são:

- 1) Desnaturação: Em que a fita dupla do DNA molde é termicamente desnaturada em suas fitas simples;
- 2) Anelamento (hibridização): os oligonucleotídeos (*primers*) anelam-se por complementaridade às fitas do DNA molde a uma temperatura mais baixa do que a utilizada na etapa anterior;
- 3) Extensão (Alongamento, síntese): Os *primers* anelados ao DNA molde servem como ponto de partida para a DNA Polimerase sintetizar uma fita complementar a uma das fitas do DNA molde, incorporando os desoxirribonucleotídeos da mistura de reação. No final desta etapa são geradas cópias adicionais da seqüência do DNA molde situada entre os dois *primers* [SAIKI et al., 1985; PULST, 2000 b; PULST, 2003 c].

Esses três ciclos são repetidos várias vezes, e ao fim de cada ciclo ocorre a duplicação do número de DNA fita dupla que havia no ciclo anterior. Ou seja, existe uma amplificação exponencial da seqüência do DNA alvo. As quantidades dos *primers* serão altas, o que proporciona que a hibridização dos *primers* DNA molde possa ocorrer em segundos. O ácido nucléico amplificado pode então ser analisado

quanto ao tamanho, à quantidade e seqüência, ou então pode ser utilizado em protocolos experimentais [SAIKI et al., 1985; PULST, 2000 b; PULST, 2003 c].

A PCR, dessa forma, possibilita a produção de numerosas cópias de seqüências específicas de DNA.

A técnica de PCR acima descrita, de forma resumida, associada a outras técnicas, como, por exemplo, a técnica conhecida como Southern Blot, tem sido utilizada para a investigação de inúmeras doenças neurológicas heredodegenerativas, incluindo as AEC.

Os protocolos de amplificação para as diferentes expansões CAG nas AEC mais comuns, foram descritos por Orr et al., em 1993, e Kameya et al., em 1995, (AEC tipo 1), Pulst et al., em 1996 (AEC tipo 2), Kawaguchi et al., em 1994 (AEC tipo 3), Zuchenko et al., em 1996 (AEC tipo 6), David et al., em 1996 (AEC tipo 7) e Matsuura et al., em 2000 (AEC tipo 10) [ORR et al., 1993; KAMEYA et al, 1995; PULST et al, 1996; KAWAGUCHI et al, 1994; ZUCHENKO et al, 1996; DAVID et al, 1996; MATSUURA et al, 2000].

1.30.2 Southern-Blot:

A análise pela técnica conhecida como Southern-blot é tecnicamente mais difícil e demorada do que a avaliação pelo PCR e o seu uso em genética molecular é limitado quando a análise por PCR não é possível, como, por exemplo, quando a Taq polimerase não pode amplificar eficientemente expansões repetidas muito grandes [Pulst, 2003]. No diagnóstico molecular da AEC tipo 10 esta situação ocorre de maneira muito evidente, pois existem mutações com grandes expansões repetidas ATTCT [PULST, 2003 C].

Na técnica de Southern-blot realiza-se a separação de fragmentos de DNA, por meio de eletroforese, realizando-se em seguida a transferência dos fragmentos para uma membrana. Os fragmentos de DNA são separados pela ação digestiva de enzimas de restrição, e após a execução desse processo as seqüências de DNA são separadas de acordo com o tamanho pela eletroforese do gel e, assim, os fragmentos de DNA são transferidos para uma membrana de nylon, por ação capilar.

Desta forma os fragmentos de DNA relevante são detectados por hibridização, com o uso de sondas de DNA [PULST, 2003 c].

1.31 APLICAÇÃO DA INVESTIGAÇÃO MOLECULAR NO DIAGNÓSTICO DAS AEC:

As AEC são caracterizadas pela grande heterogeneidade genética (fenotípica e genotípica), e a avaliação clínica neurológica dos pacientes afetados sempre constitui um trabalho difícil e penoso [SCHELHAAS et al., 2000; SUBRAMONY & FILA, 2001].

Diferentes estudos clínicos e neuropatológicos em AEC têm demonstrado que cada entidade genética específica tem uma constelação de sinais e sintomas que estão relacionados com a duração da doença e com o tamanho da expansão repetida de CAG [STEVANIN et al., 2000]. Desta forma a combinação de dados de genética molecular e sinais clínicos pode proporcionar informações que possam servir de base para uma nova classificação das AEC [MARGOLIS, 2002; DE MICHLELE, et al., 2004].

A utilização de novos métodos de investigação complementar, como as técnicas de exame com genética molecular, incluindo a PCR e o Southern Blot, tem trazido um grande avanço no diagnóstico molecular das principais formas de AEC.

Contudo, em virtude do grande número de *loci* já mapeados (atualmente já está na AEC tipo 25), do número expressivo de genes já clonados, até o momento 11 (AEC tipos 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 17 e a ADRPL), faz-se mister a utilização de uma avaliação clínica meticulosa dos pacientes e famílias com AEC, com a utilização de critérios clínicos, que possam servir como pistas diagnósticas para a correta solicitação dos exames genéticos [STEVANIN et al., 2000; SCHELHAAS et al., 2000; TAN & ASHIZAWA, 2001].

Assim, torna-se imperiosa a avaliação e o diagnóstico clínico-genético das principais formas de AEC em nosso meio.

Foi com este objetivo que descrevemos, pela primeira vez no Brasil, a AEC tipo 10, realizando uma correlação entre os dados clínicos e os resultados dos testes de genética molecular, comparando com a AEC mais freqüentemente encontrada em nosso meio.

2 OBJETIVOS

- 1) Analisar a apresentação clínica de oito famílias brasileiras com ataxia espinocerebelar tipo 10 e comparar com a forma descrita no México.
- 2) Relacionar o fenótipo e o genótipo da AEC tipo 10.
- 3) Comparar a apresentação clínica da ataxia espinocerebelar tipo 10 com as outras formas de ataxia espinocerebelar.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 CASUÍSTICA

Foram avaliados 367 pacientes que apresentavam sintomas e sinais de ataxia cerebelar progressiva com suspeita de AH, pertencentes a 167 famílias aparentemente distintas.

Deste grupo de pacientes foram selecionados 296 pacientes, pertencentes a 104 famílias com clara e inequívoca ataxia cerebelar autossômica dominante, ou, como é melhor conhecida nos dias de hoje, ataxia espinocerebelar (AEC).

A definição de herança autossômica dominante foi baseada na presença de pacientes afetados de ambos os sexos, com uma clara transmissão vertical da doença em diferentes gerações, tendo os descendentes um risco de 50% de herdar a enfermidade [PULST, 2003].

Os pacientes foram avaliados no ambulatório de distúrbios do movimento do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR), bem como no Serviço de Neurologia do HC-UFPR, durante os anos de 1990 a 2003.

Os pacientes foram informados sobre a realização do exame de genética molecular para o diagnóstico definitivo da AEC, com a assinatura do termo de consentimento (Anexo 1). O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da UFPR (Anexo 2).

A maior parte dos pacientes avaliados neste estudo (70%) era procedente da região litorânea do Estado de Santa Catarina (principalmente as cidades de Itajaí e São Francisco do Sul), que é uma região com grande predominância de indivíduos de descendência portuguesa-açoriana. Os demais pacientes avaliados eram oriundos dos estados do Paraná (região litorânea e interior do estado) e Rio Grande do Sul, com poucos casos procedentes dos estados de São Paulo, Rio de Janeiro, Mato Grosso do Sul, Pernambuco e Bahia.

Do grupo total de pacientes foram avaliadas as AEC do tipo 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 17 e ADRPL.

O grupo com 296 pacientes com AEC foi investigado com o auxílio das técnicas de genética molecular para os tipos, AEC 1, 2, 3, 6, 7 e ADRPL (em 100 % dos casos), 8 e 10 (em todo o grupo que não teve mutação definida), 12 e 17 (em 25 % dos casos do grupo sem mutação definida).

Encontrou-se uma mutação definida em 150 pacientes pertencentes a 69 famílias com AEC. Ou seja, foi encontrada uma mutação responsável pelos sintomas das AEC em 66,34% e em 33,66% não foi detectada nenhuma das mutações conhecidas. A AEC do tipo 3 (doença de Machado-Joseph) foi a mais freqüente, sendo identificada em 72,46% dos casos com mutação definida (48,07% do total de casos testados). A ataxia tipo 10 representou a segunda forma mais comum com 11,60% dos casos com mutação definida (7,70% do total de casos testados), seguido pela AEC tipo 2 (7,25%), AEC tipo 7 (4,34%), AEC tipo 1 (2,90%) e a AEC tipo 6 (1,45%), respectivamente.

3.2 MÉTODOS

Todos os pacientes (296) realizaram exame neurológico geral, com o preenchimento de um protocolo de avaliação de AEC, desenvolvido especificamente para este estudo (Anexo 3). Neste protocolo eram registrados os principais dados do exame neurológico, bem como o possível diagnóstico clínico da AEC.

No protocolo de avaliação das AEC constam os dados de identificação do paciente, idade, sexo, origem étnica da família, tipo de herança, cidade de origem, presença de consangüinidade, número de parentes afetados, além de dados clínicos, incluindo a presença de ataxia de marcha, axial, apendicular (incluindo os sinais de dismetria, disdiadococinesia, decomposição de movimentos, tremor intencional e manobra do rechaço positiva), disartria, oftalmoparesia/oftalmoplegia, nistagmo, dismetria ocular, movimentos sacádicos anormais, presença de retração palpebral ("bulging eyes" ou sinal de Collier), alterações de pares cranianos, disfunção cognitiva, sinais piramidais, hiperreflexia profunda, espasticidade, sinal de Babinski, distúrbios do movimento (coréia, distonia, balismo, mioclonia, estereotipia, acatisia, parkinsonismo, bradicinesia, tremor de repouso, rigidez muscular, instabilidade

postural), hipoestesia táctil e dolorosa, hipopalestesia, alteração da noção de posição segmentar, hipo/arreflexia profunda, fasciculações, amiotrofia, disfunção autonômica.

Após avaliação clínica neurológica, foram realizados exames complementares, que incluíam: hemograma, VHS, glicemia de jejum, sódio, potássio, creatinina, uréia, VDRL, TSH, tomografia computadorizada do crânio e/ou ressonância magnética do encéfalo (exames de rotina). Em casos específicos foram realizados eletromiografia, estudo de condução nervosa, eletroencefalografia e exame do líquido cefalorraqueano completo. Alguns pacientes foram também avaliados pelo miniexame do estado mental, escala de depressão de Hamilton e testes neuropsicológicos (Escala de inteligência de adultos de Wechsler-WAIS-, WAIS III, WMS e COWAT).

Após a avaliação clínica neurológica e a realização dos exames complementares de rotina, foi realizada a coleta de sangue periférico para posterior extração de DNA e realização dos exames de genética molecular, por meio da técnica de PCR (Reação em Cadeia de Polimerase).

Foram utilizados tubos “vacutainer” com EDTA, com a coleta total de 10ml de sangue, por meio de venopunção periférica, de todos os pacientes que consentiram em participar do estudo (casos índice e demais pacientes).

O material foi enviado para estudo de genética molecular por meio do laboratório Genetika em Curitiba, Paraná (sob supervisão do Dr. Salmo Raskin), onde foi feita a extração do DNA e posteriormente todo DNA extraído foi encaminhado ao Baylor DNA Diagnostic Laboratory (Baylor College of Medicine, Houston, Texas, EUA) para a pesquisa da mutação da AEC tipo 10, pelo grupo do Dr. Tetsuo Ashizawa, com a participação dos Dr. Ben Roa, Ping Fang e Eric Schimidt, conforme definem documentos em anexo (Anexos 4, 5, 6, 7).

Os testes genéticos das demais AEC foram realizados em diferentes serviços, relacionados abaixo.

Entre os anos de 1994 a 1998 todos os testes foram encaminhados ao Centre for Research in Neuroscience, The Montreal General Hospital Research Institute, McGill University, Montreal, Quebec, Canadá (Serviço do Professor Guy Roleau), sob

os cuidados das doutoras Isabel Silveira e Iscia Lopes-Cendes. Foi firmado então um convênio entre o Serviço do Professor Rouleau e o Serviço de Neurologia do HC-UFPR, sem quaisquer custos para a instituição (Anexo 8, 9). Todo o material foi encaminhado por meio da empresa Federal Express (Fedex), sendo os tubos de sangue acondicionados em isopor, sem uso de gelo.

A partir do ano de 1998 até o ano de 2000 os exames de genética molecular passaram a ser realizados pela Professora Iscia Lopes-Cendes, no Departamento de Genética Médica, da Universidade Estadual de Campinas, mediante a utilização de um protocolo de avaliação, com termo de consentimento para pesquisa médica previamente aprovado (Anexo 10).

Após o ano de 2001, o sangue periférico colhido dos pacientes com AEC foi encaminhado ao laboratório de Biologia Molecular do Serviço de Neurologia/Doenças Neuromusculares do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (Dr. Lineu César Werneck), onde foi realizada a extração do DNA, e encaminhado para um banco de DNA. A partir do ano de 2003 foram realizados neste laboratório os exames de genética molecular para a AEC tipo 3.

Vários outros exames foram encaminhados ao laboratório “Genetika” (Dr. Salmo Raskin), onde, após a extração do DNA do sangue periférico, realizou-se o envio do material genético para exames nos laboratórios de Houston e Galveston, EUA (Anexo 4).

Nos casos suspeitos de AEC tipo 10, pelo menos um paciente afetado de cada família foi genotipado para a pesquisa da expansão repetida do pentanucleotídeo ATTCT localizado no intron 9 do gene da AEC tipo 10, também chamado de E46L [MATSUURA, 2000; RASMUNSEN, 2001].

Em relação às demais formas de AEC, pelo menos um paciente afetado de cada família foi genotipado para a pesquisa das diferentes expansões repetidas do tripleto CAG localizadas nos genes AEC 1, 2, 3, 6, 7, PPP2R2B (da AEC tipo 12), TBP (da AEC tipo 17) e CGT-B37 (da ADRPL). Foi realizada também a pesquisa de expansões repetidas do tripleto CTG localizada no gene AEC 8.

3.2.1 Extração do DNA

O DNA genômico foi extraído de leucócitos do sangue periférico, utilizando-se de técnicas *standard* publicadas em manuais como o de Sambrook e colaboradores (1989): *Molecular Cloning: a laboratory manual*, New York, Cold Spring Harbor Laboratory Press [SAMBROOK, 1989].

3.2.2 Análise por PCR

Foi realizada a análise para detectar a repetição ATTCT no gene da AEC tipo 10 por meio da amplificação da reação de cadeia em polimerase (PCR) utilizando-se primers attct-L (5'-AGAAAACAGATGGCAGAATGA-3') e attct-R (5'-GCCTGGGCAACATAGAGAGA-3') em HotStar Taq Master Mix (Qiagen, Chatsworth, CA), incluindo dimetil sulfoxido a 10%, como descrito previamente [MATSUURA et al., 2000]. As amostras de DNA dos pacientes que mostraram apenas um alelo AEC 10 normal foram avaliadas pela técnica de PCR e por meio de Southern blot para a verificação de grandes expansões, utilizando 10 ug de DNA genômico EcoR1-digest e uma sonda AEC 10 intron 9 de 800 bp [MATSUURA et al., 2000].

A reação de cadeia em polimerase foi executada com um volume total de 12,5 ul, com 100ng de DNA genômico, 1uM de cada *primer*, 200uM de dGTP, dCTP, dTTP, 01 unidade de Taq polimerase e 2 % de formamida. As amostras foram processadas por meio de 30 a 32 ciclos de desnaturação, anelamento (hibridização) e alongamento (extensão), em diferentes temperaturas, como descrito previamente em vários trabalhos [SILVEIRA et al., 1996; LOPES-CENDES et al., 1997a, LOPES-CENDES et al., 1997b].

O produto da PCR foi separado em gel a 6% de poliacrilamida e posteriormente transferido para membranas de nylon Hybond N+ e hibridizados com uma sonda rotulada como P32 3" (CAG)¹⁵. O tamanho dos alelos foi determinado pela migração comparada relativa à corrida de seqüenciamento M13. Os pacientes previamente identificados com as mutações AEC 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 17 e ADRPL

foram utilizados como controles positivos em todas as análises [SILVEIRA et al., 1996; LOPES-CENDES et al., 1997a, LOPES-CENDES et al., 1997b].

Foram utilizadas as seqüências de *primer* publicadas para a detecção das mutações de AEC do tipo 1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 17 e ADRPL, respectivamente Rep 1 e Rep 2, UH10, UH13, MJD25 e MJD52, S-5-F1, S-5-R1, 4U1024, 4U716, SCA8-F3, SCA8-R4, PPP2R2B, TBP e B37 CAG [SILVEIRA et al., 1996; LOPES-CENDES et al., 1997a, LOPES-CENDES et al., 1997b].

Os *primers* utilizados para a amplificação dos genes para as AEC mais freqüentes estão descritos na tabela 8:

Tabela 8: PRIMERS UTILIZADOS PARA AVALIAÇÃO DAS EXPANSÕES CAG/ATTCT NAS AEC:

Gene	Primers
AEC TIPO 1	1F-AACTGGAAATGTGGACGTAC 1R-CAACATGGGCAGTCTGAG
AEC TIPO 2	2F-GGGCCCCTCACCATGTCTG 2R-CGGGCTTGCGGACATTGG
AEC TIPO 3	3F-CCAGTCACTACTTTGATTTC 3R-GGCTGGCCTTTACATGGAT
AEC TIPO 6	6F-CACGTGTCCTATTCCCCTGTCATCC 6R-TGGGTACCTCCGGAGGGCCGCTGGTG
AEC TIPO 7	7F-TGTTACATTGTAGGAGCGGAA 7R-CACGACTGTCCCAGCATCACT
AEC TIPO 10	ATTCT-L (5'- AGAAAACAGATGGCAGAATGA-3') ATTCT-R (5'- GCCTGGGCAACATAGAGAGA-3')

A determinação do tamanho dos alelos normais e os expandidos foram baseados nos relatos prévios da literatura, que definem que na AEC tipo 10 os alelos normais variam entre 10 e 21 e os expandidos entre 800 e 4500 [MATSUURA, 2000; RASMUNSEN, 2001]. Em relação às demais AEC, a determinação do tamanho dos alelos normais e dos expandidos foi, da mesma forma, baseada nos relatos prévios da literatura, como, por exemplo: Para o gene da AEC do tipo 1, os alelos normais variam entre 6-39 repetições de CAG, e os alelos afetados entre 40-82 repetições de CAG; na AEC tipo 2, os alelos normais variam entre 14 e 31 e os alelos afetados

entre 33-64 repetições de CAG; na AEC do tipo 3, os alelos normais contêm 12 a 42 repetições de CAG, enquanto nos pacientes afetados as repetições variam entre 54-86; na AEC tipo 6, os alelos normais variam entre 4-18 repetições de CAG, enquanto os alelos afetados entre 19-30; na AEC tipo 7, os alelos normais variam entre 4-27 repetições de CAG e os alelos expandidos entre 37-306; na AEC tipo 8, os alelos normais variam entre 16-91 e os alelos afetados entre 107-127; na AEC tipo 12, os alelos normais variam entre 7-32 e os afetados entre 55-78; na AEC tipo 17, os alelos normais variam entre 25-44 e os alelos afetados entre 47-63 e finalmente na ADRPL os alelos normais variam de 6 a 36 repetições de CAG e os alelos afetados entre 49 a 79 repetições de CAG [SILVEIRA et al., 1996; LOPES-CENDES et al., 1997a, LOPES-CENDES et al., 1997b; PULST, 2003 a].

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados do estudo foram avaliados por meio de estatística descritiva, e várias variáveis estudadas foram estimadas pelo coeficiente de correlação (r), o qual foi testado por meio do teste de t de Student. Foi também utilizado o teste do Qui-quadrado na avaliação comparativa da AEC tipo 10, com a ataxia tipo 3 e com as demais formas de AEC (excluída a AEC tipo 3). Em alguns casos foi utilizada a correção de Yates [BEIGUELMAN, 1988].

4 RESULTADOS

Das oito famílias com AEC tipo 10 avaliadas encontrou-se um total de 71 membros afetados. Deste grupo total, 47 pacientes foram examinados, enquanto 24 pacientes foram identificados por meio da história familiar obtida de múltiplos membros das famílias.

Pode-se verificar que das oito famílias estudadas, cinco são do Estado de Santa Catarina (duas famílias de São Francisco do Sul, uma família de Itajaí, uma família de Florianópolis e uma família de Blumenau) e três do Estado do Paraná (uma família de Morretes e duas de Curitiba). Contudo, a avaliação mais detalhada com a pesquisa da origem real da família demonstrou que todas as famílias estudadas são originárias do Estado de Santa Catarina, sendo Itajaí a cidade com maior número de famílias (quatro), seguida por São Francisco do Sul com três famílias e Florianópolis com uma família.

A história genealógica e as características físicas destes pacientes sugerem uma mistura de ancestrais portugueses (açorianos) com índios sul-americanos em seis das oito famílias estudadas.

Entre os pacientes afetados examinados, a relação sexo masculino *versus* feminino foi de 1,4: 1, a idade de início variou de 22 a 46 anos com idade média de 35 anos +/- 6.2 anos e a duração da doença foi de 13.60 +/- 10.7 anos (com variação de 1 ano a 32 anos).

Em todas as famílias evidenciou-se uma herança autossômica dominante, conforme pode ser verificado nos heredogramas, que são apresentados nas figuras 1 até a 8 (figuras 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8).

Figura 1 – AEC Tipo 10

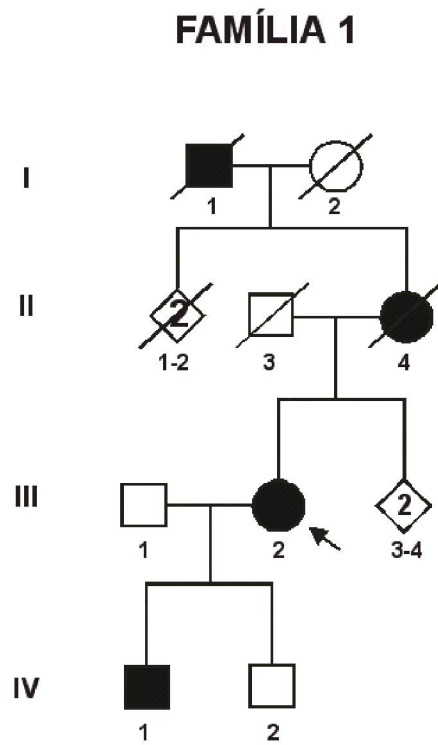


Figura 2 – AEC Tipo 10

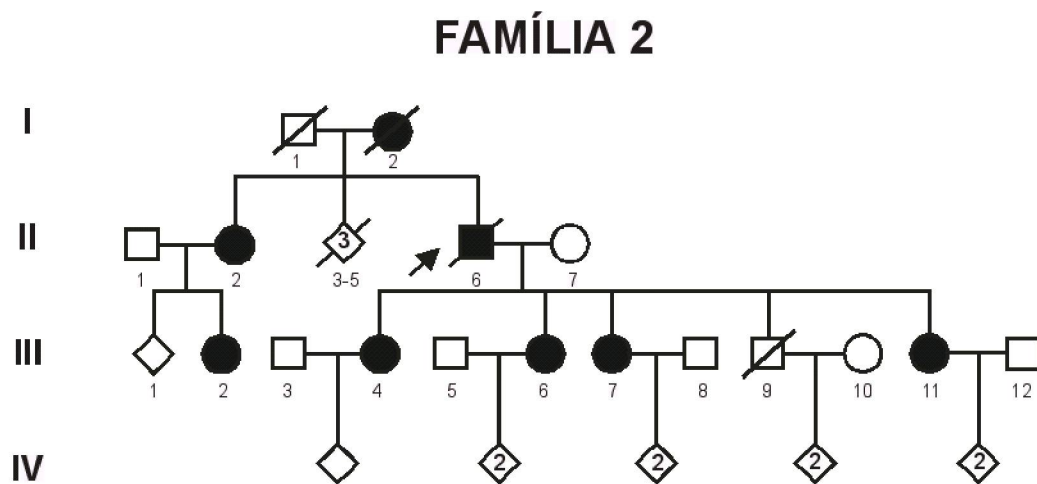


Figura 3 – AEC Tipo 10

FAMÍLIA 3

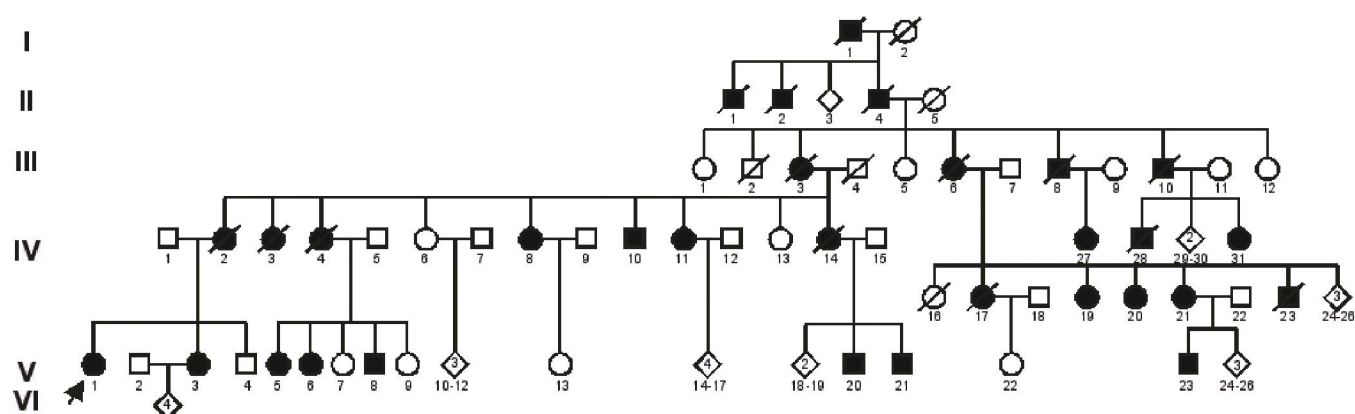


Figura 4 – AEC Tipo 10

FAMÍLIA 4

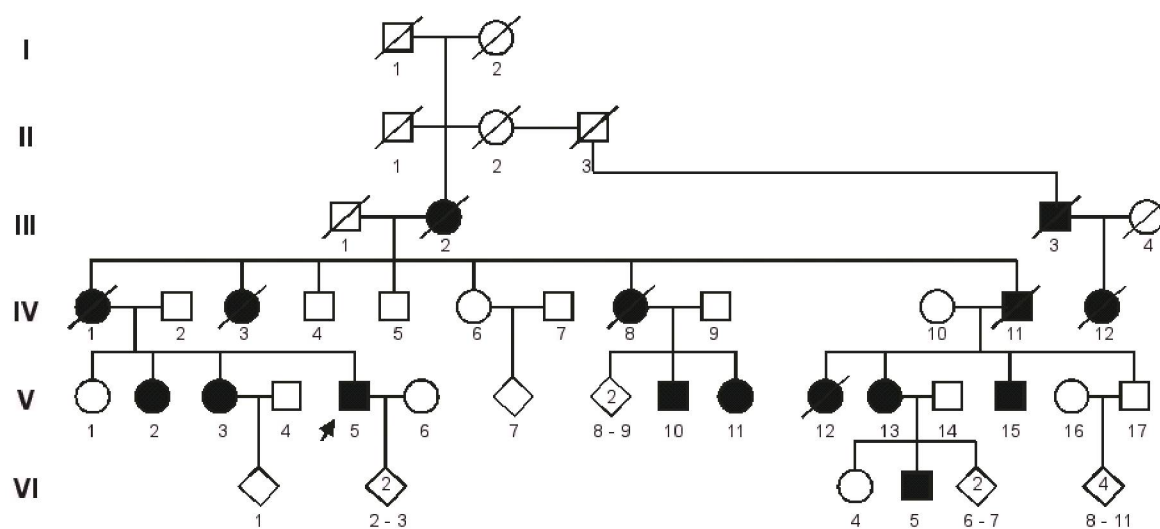


Figura 5 – AEC Tipo 10

FAMÍLIA 5

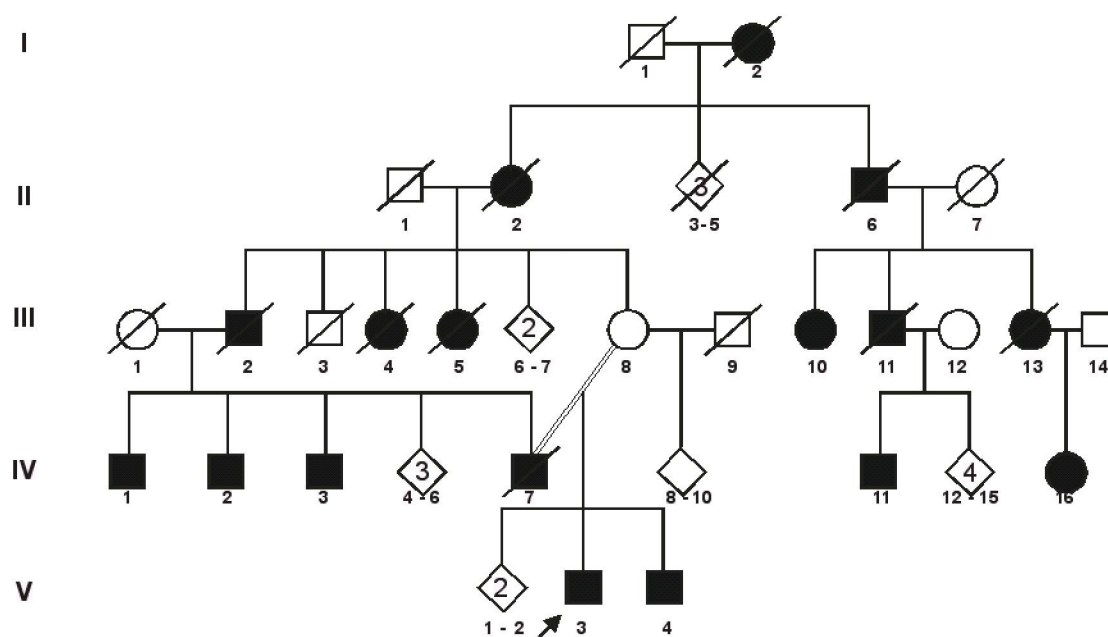


Figura 6 – AEC Tipo 10

FAMÍLIA 6

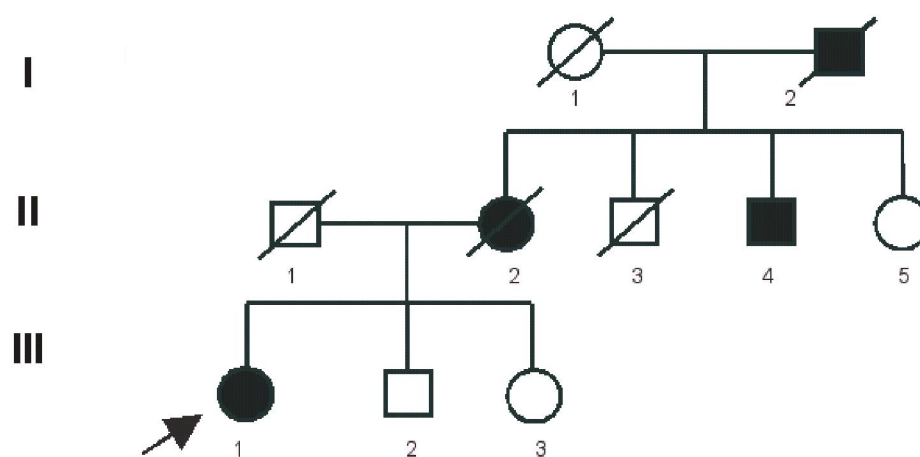


Figura 7 – AEC Tipo 10

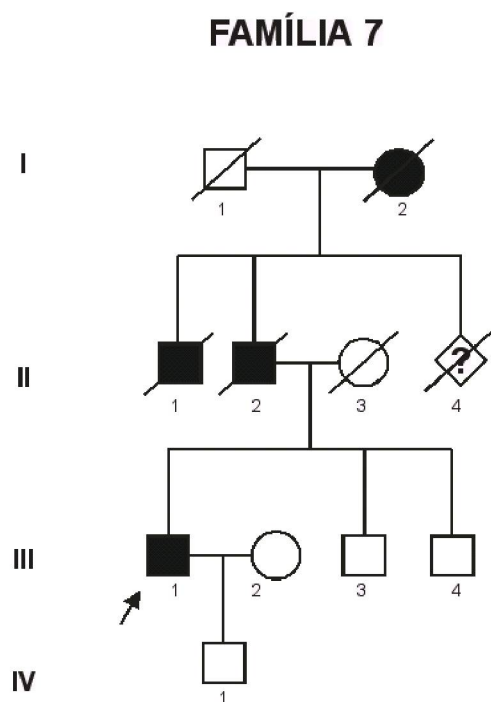
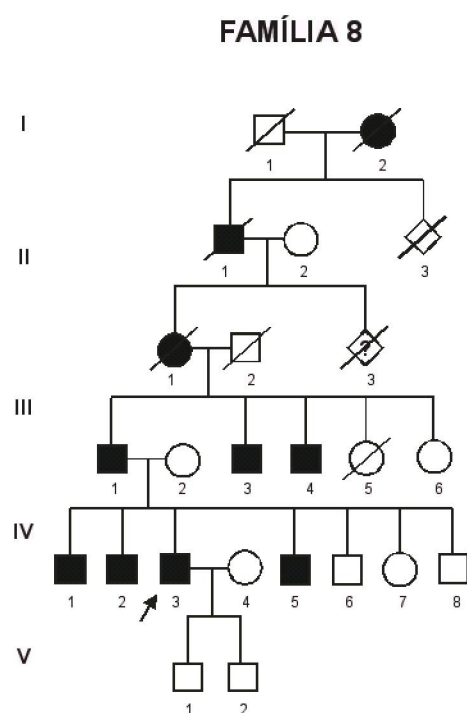


Figura 8 – AEC Tipo 10



Todos os pacientes avaliados (em número de 47) apresentaram uma síndrome cerebelar, com ataxia de marcha, dismetria, disdiadococinesia associada com a presença de nistagmo evocado pelas miradas horizontal ou vertical e de disartria, com fala tipo escandida (em 100% dos casos). Em 76,59% dos casos encontrou-se a presença de dismetria do movimento sacádico ocular e em apenas três casos (6,38%) detectou-se a presença de retração palpebral. Em nenhum dos casos avaliados foi encontrado oftalmoparesia ou mesmo oftalmoplegia. Em cinco pacientes (10,63%) foi encontrada a presença de hiperreflexia leve e em três pacientes foi observada discreta espasticidade em membros inferiores (6,38%). Em seis casos observou-se queixa de disfagia (12,76%).

Nenhum dos pacientes estudados apresentou evidência de epilepsia, tanto do tipo parcial como do tipo generalizada.

Da mesma forma nenhum dos pacientes avaliados apresentou sinais de neuropatia periférica ou doença de do neurônio motor inferior, distúrbios do movimento e/ou disfunção cognitiva caracterizada como demência. A frequência dos sinais neurológicos nas oito famílias com AEC tipo 10 está demonstrada na tabela 9. Os dados completos estão apresentados no anexo 11 (tabelas a, b, c, d, e, f, g, h, i).

Tabela 9: AEC Tipo 10 – Frequência dos sinais neurológicos em 8 famílias (47 pacientes):

Dados Clínicos	%
Sexo	F=49 %, M=51 %
Idade de início da doença	35 anos (média)
Duração da doença	13,59 anos (média)
Disfunção Cerebelar	
Ataxia de marcha	100 % (47 pacientes)
Ataxia apendicular	91,48 % (43 pacientes)
Disartria	100 % (47 pacientes)
Disfunção do Movimento Ocular	
Nistagmo	100 % (47 pacientes)
Dismetria ocular	76,59 % (36 pacientes)
Disfunção do movimento sacádico	0 %
Oftalmoplegia	0 %
Diplopia	0 %
Retração palpebral	6,38 % (3 pacientes)
Transtorno do Movimento	
Parkinsonismo	0 %
Distonia	0 %
Tremor	0%
Mioclonia	0%
Coréia	0%
Disfunção Piramidal	
Sinal de Babinski	0 %
Hiperreflexia profunda	10,63 % (5 pacientes)
Espasticidade	6,38 % (3 pacientes)
Neuropatia Periférica	
Hipo/Arreflexia	0 %
Amiotrofia	0 %
Paresia	0 %
Disfunção da sensibilidade superficial	0 %
Disfunção da sensibilidade profunda	0 %
Disfunção Cognitiva	0 % (QI < = 12,5 %, 2 pacientes)
Outros	
Fasciculações de Face/Língua	0 %
Disfagia	12,76 % (6 pacientes)
Epilepsia	0 %

QI < = Coeficiente Intelectual reduzido.

Os exames de neuro-imagem (TC ou RM) demonstraram a presença de atrofia cerebelar em todos os casos índices examinados (27 pacientes= 100 %). Em apenas um caso (paciente III-7 da família 2) encontrou-se a presença de atrofia de tronco encefálico associada (2,12 %). A figura 9 demonstra o exame de ressonância magnética do pacientes III-2 da família 1.

Figura 9 - Ressonância Magnética ponderada em T1, plano sagital, demonstrando atrofia cerebelar.



Os exames complementares de rotina (incluindo hemograma completo, velocidade de hemossedimentação, glicemia de jejum, creatinina, dosagens de sódio e potássio e cálcio séricos, VDRL, TSH e transaminases) foram normais em todos os 27 pacientes avaliados.

O exame eletroencefalográfico, realizado em 23 pacientes, foi normal em 22 deles (95,65 %) e somente um único paciente (4,34 %) apresentou atividade elétrica lentificada na região temporal esquerda.

Os exames de eletromiografia e o estudo de condução nervosa foram também normais em todos os 18 casos em que foi realizado.

O exame do líquido cefalorraqueano foi normal em todos os nove casos em que foi realizado.

Os testes neuropsicológicos (incluindo miniexame do estado mental, Escala de inteligência de adultos de Wechsler, com variantes WAIS III, WMS III e COWAT) foram realizados em 16 pacientes, sendo normal em quatorze pacientes. Dois pacientes (12,5%) apresentaram coeficiente intelectual reduzido (73) e nenhum paciente teve o diagnóstico de demência. O Teste de Hamilton (realizado em 16 pacientes) foi sugestivo de depressão em quatro pacientes (25,0%). Todos os resultados dos exames complementares estão resumidos na tabela 10. Os resultados completos de todos os exames complementares encontram-se no anexo 11 (tabela j).

Tabela 10: AEC tipo 10 – Exames Complementares e Testes Neurofisiológicos:

Exames	ELR	TC/RM	EEG	ECN	EMG	LCR	TNP
Família 1	N	AC(100%)	LAT (1 caso)	N	N	N	N (D=1 caso)
Família 2	N	AC(100%)	N	N	N	N	N (D=1 caso)
Família 3	N	AC(100%)	N	N	N	N	QI< (1 caso) (D= 1 caso)
Família 4	N	AC(100%)	N	N	N	N	N
Família 5	N	AC(100%)	N	N	N	N	QI< (1 caso) (D= 1 caso)
Família 6	N	AC(100%)	N	N	N	N	N
Família 7	N	AC(100%)	N	N	N	N	N
Família 8	N	AC(100%)	N	N	N	N	N

ELR= Exames laboratoriais de rotina; TC/RM= Tomografia computadorizada/Ressonância magnética; EEG= Eletroencefalograma; ECN= Estudo de condução nervosa; EMG= Eletromiografia; LCR= Exame de Líquido Cefalorraqueano; TNP= Testes neuropsicológicos (Mini-Exame do Estado Mental, WECHSLER-WAIS III, WMS III, COWAT, incluindo o teste de Hamilton); D= Depressão; N= Normal; AC= Atrofia cerebelar; LAT= Lentificação da atividade elétrica na região temporal; QI <= Coeficiente intelectual reduzido.

A idade de início da doença foi determinada pela história minuciosa tomada de 47 pacientes, enquanto a informação dos demais 24 pacientes afetados foi obtida mediante o relato verbal de vários membros das oito famílias. Estes pacientes compreenderam 49 pares de pais-filhos com idades conhecidas de início da enfermidade. Foi avaliada a presença de antecipação pela subtração da idade de início dos pais afetados pela idade de início dos filhos afetados. A idade de início da doença foi mais precoce nos filhos do que nos pais em 43 pares, foi igual em três pares e superior em três pares. A variação intergeracional foi maior que cinco anos em 32 pares e menor que cinco anos em 11 pares. Foi estimada a correlação entre idade de início da doença nos pais e nos filhos, para a avaliação de antecipação, e encontrou-se um $r = 0,55293$, com $t = 4,5494$ (significativo a 1%).

O teste diagnóstico por meio do DNA dos pacientes com AEC tipo 10, com análise das mutações expandidas, foi realizado em 27 pacientes das oito famílias estudadas (em primeiro lugar de oito pacientes index e posteriormente de mais 19 pacientes). Os exames demonstraram a presença de alelos expandidos que variaram de aproximadamente 1350 até 2370 repetições de ATTCT, com uma média de 1820 repetições. A tabela 11 demonstra estes resultados.

A figura 10 mostra os exames de PCR e Southern blot representativos de dois dos pacientes estudados (paciente III-2 da família 1 e II-5 da família 2), os quais demonstram expansões de aproximadamente 1600 e 1500 repetições, respectivamente.

A correlação entre a idade de início da doença e o tamanho das expansões ATTCT da AEC tipo 10 neste grupo de pacientes estudados demonstrou um $r = -0,4491$, com $t = 2,5175$ (significativo a 5 %). Desta forma encontrou-se uma correlação inversa entre a idade de início da doença e o tamanho da expansão ATTCT (quanto maior a expansão, mais precoce a idade de início da doença) (figura 11).

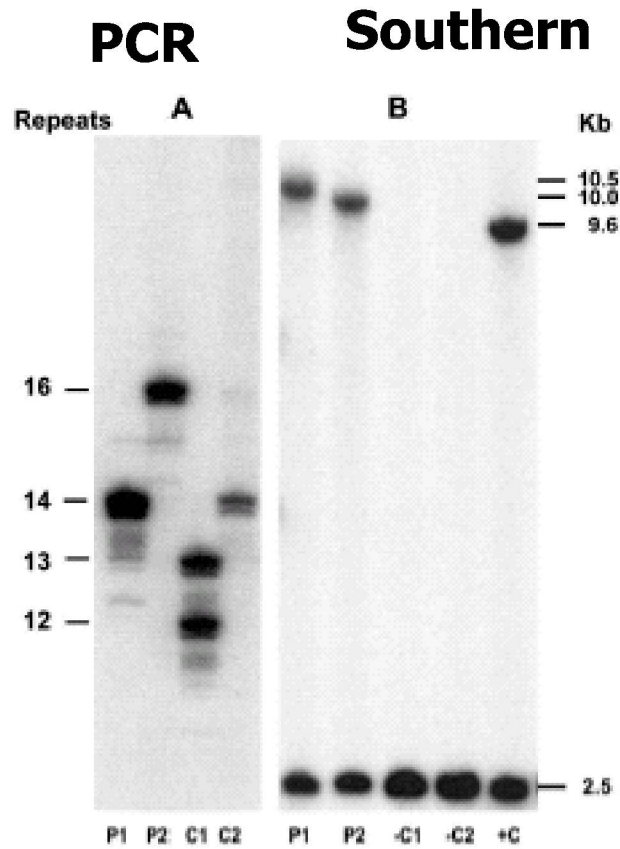
Foram avaliadas as alterações intergeracionais do tamanho do alelo expandido em seis pares de pais e filhos. O tamanho das repetições ATTCT foi maior em todos os filhos dos seis pares examinados por meio da genética molecular

(pacientes III-2/IV-1 da família 1, II-6/III-4/III-6/III-7/III-11 da família 2 e IV-21/V-23 da família 3). Todos os seis pares de pais-filhos apresentaram idade de início da doença mais precoce nos filhos.

Tabela 11: AEC Tipo 10 – Idade de Início e Número de Repetições (ATTCT):

Variáveis		Idade de Início (anos)	Número de Repetições (ATTCT)
Família 1			
Paciente	III-2	40	1600
	IV-1	30	1900
Família 2			
Paciente	II-6	45	1500
	III-4	36	1770
	III-6	39	1620
	III-7	37	1620
	III-11	40	1770
Família 3			
Paciente	IV-10	38	1850
	IV-11	36	1700
	IV-17	30	1770
	IV-20	30	1700
	IV-21	33	1850
	V-1	30	2370
	V-3	40	1930
	V-5	25	2000
	V-6	22	2000
	V-20	35	1900
	V-21	24	1900
	V-23	30	2000
Família 4			
Paciente	V-5	43	1350
Família 5			
Paciente	V-3	27	1800
Família 6			
Paciente	III-1	25	1600
Família 7			
Paciente	III-1	36	1700
Família 8			
Paciente	V-1	38	2000
	V-2	38	1980
	V-3	35	1980
	V-5	31	2000

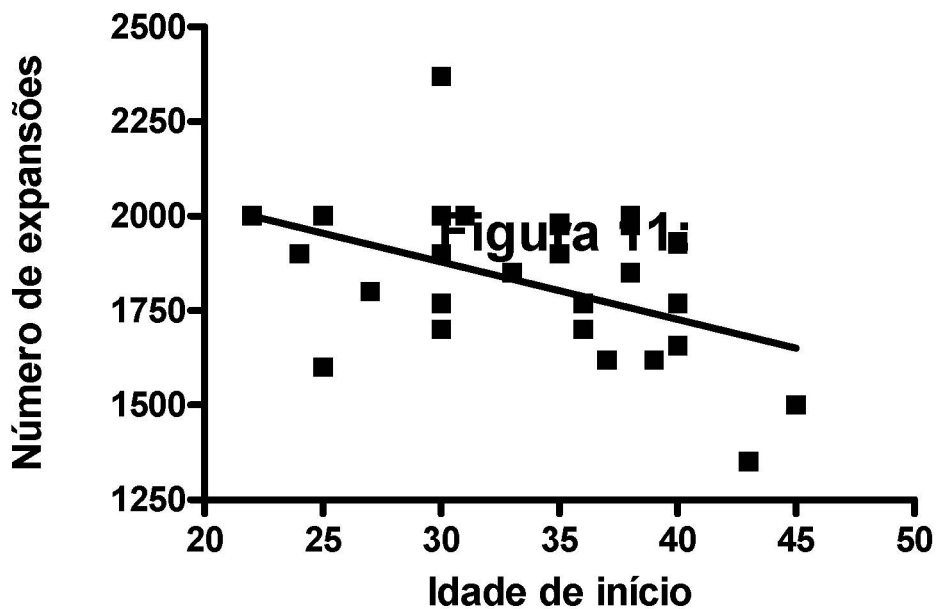
Figura 10: ANÁLISE MOLECULAR AEC TIPO 10



Paciente 1 (~1600, 14 repetições)

Paciente 2 (~1500, 16 repetições)

Correlação entre o número de expansões ATTCT e a idade de início dos sintomas



A tabela 12 apresenta de forma resumida os dados clínicos e de neuro-imagem das AEC tipos 1, 2, 3, 6, 7, 10 e de um grupo total de AEC, excluindo-se a AEC tipo 10. A tabela incluiu também o número de pacientes em cada tipo de AEC, o sexo, a idade de início e a duração da doença, além do tamanho das expansões (em média).

Tabela 12: AEC Tipos 1, 2, 3, 6, 7, 10- Dados Clínicos/Neuro-imagem:

Dados Clínicos/Neuroimagem X Tipo AEC :	AEC1	AEC2	AEC3	AEC6	AEC7	AEC10	Total AEC
Expansão CAG (média)	48,5	45,66	70,27	24	64,8	1820	50,64
Número de Pacientes	4	12	101	1	5	27	123
Sexo							
Masculino	4	7	41	0	3	14	55
Feminino	0	5	60	1	2	13	68
Idade de Início (média)	33,75	34,17	34,87	43,0	28,4	35,00	34,83
Duração da doença (média)	7,65	6,16	8,65	9,0	7,80	13,60	7,85
Disfunção Cerebelar							
Ataxia de Marcha	4	12	100	1	5	27	122
Ataxia Apendicular	1	11	92	1	1	19	106
Disartria	4	12	96	1	5	27	118
Distúrbio do Movimento Ocular							
Nistagmo	4	7	98	1	3	27	112
Dismetria Ocular	2	2	14	0	1	20	19
Movimento Sacádico lento	0	12	6	0	1	0	19
Oftalmoplegia/paresia	4	6	90	0	5	0	105
Diplopia	2	4	61	0	4	0	71
Fasciculações face	1	1	42	0	1	0	45
Retração palpebral	2	4	88	0	2	3	96
Perda visual	0	0	0	0	5	0	0
Distúrbios do Movimento							
Parkinsonismo	0	1	8	0	0	0	9
Distonia	0	1	12	0	1	0	14
Mioclonia	0	0	0	0	0	0	0

Coréia	0	0	0	0	0	0	0
Disfunção Piramidal							
Sinal de Babinski	2	0	20	0	1	0	23
Hiperreflexia	4	0	69	0	3	5	76
Espasticidade	4	0	32	0	1	3	37
Nervo Periférico							
Hipo/arreflexia	0	12	22	0	0	0	34
Amiotrofia	0	2	17	0	0	0	19
Paresia	0	0	0	0	0	0	0
Fasciculações	0	2	22	0	0	0	24
Disfunção de sensibilidade	0	4	12	0	0	0	16
Superficial							
Disfunção de sensibilidade	0	2	5	0	0	0	7
Profunda							
Disfunção Cognitiva	0	3	0	0	1	2	4
Epilepsia	0	0	0	0	0	0	0
Neuroimagem: Atrofia cerebelar:	4	12	96	1	5	27	118
NI: Atrofia cerebelar + TE:	0	1	2	0	0	1	3
Outros: Disfagia	1	2	44	0	1	6	48

AEC= Ataxia Espinocerebelar; NI= Neuroimagem; TE= Tronco Encefálico; Total AEC= Todas as AEC sem a AEC tipo 10.

Utilizando-se do teste de Qui quadrado (por vezes associado ao uso da correção de Yates) realizou-se uma comparação entre todos os dados clínicos e de neuro-imagem da AEC tipo 10, em relação a AEC tipo 3, a mais freqüente em nosso meio, bem como a comparação entre a AEC tipo 10 e o grupo contendo todas as demais AEC somadas, excluindo-se a AEC tipo 3.

Na comparação entre a AEC tipo 10 e a AEC tipo 3, encontrou-se uma relação altamente significativa ($p < 0,01$) com a presença de ataxia apendicular, dismetria ocular, presença de oftalmoplegia/paresia, diplopia, fasciculações de face, retração palpebral, hiperreflexia profunda, hipo/arreflexia profunda e fasciculações musculares. Uma relação significativa ($p < 0,05$) também foi encontrada com a presença do sinal de Babinski, espasticidade e amiotrofia. A presença de ataxia apendicular, oftalmoplegia/paresia, diplopia, fasciculações de face, retração palpebral, hiperreflexia profunda, sinal de Babinski, espasticidade hipo/arreflexia profunda, amiotrofia e fasciculações musculares, são sinais mais encontrados na AEC tipo 3, enquanto dismetria ocular foi mais freqüente na AEC tipo 10.

Quanto à comparação da AEC tipo 10 com o grupo das outras AEC (excluída a AEC tipo 3), pode-se observar uma relação significativa com a presença de

nistagmo, dismetria ocular, movimentos sacádicos lentos, oftalmoplegia/paresia, diplopia e hipo/arreflexia. A presença de nistagmo e de dismetria ocular foi mais encontrada em pacientes com AEC tipo 10, enquanto a presença de oftalmoplegia/paresia, diplopia e hipo/arreflexia é mais encontrada nas outras formas de AEC (AEC tipos 1, 2 e 7). Já a presença de movimento sacádico lento é sugestiva da AEC tipo 2. Os resultados encontraram-se na tabela 13.

Tabela 13: Análise estatística comparativa entre os dados clínicos e de neuro-imagem da AEC Tipo 10 com a AEC Tipo 3 e da AEC Tipo 10 com as demais AEC:

AEC 10 X 3, AEC 10 X OUTRAS (X ² , p)	AEC 10	AEC 3	X ²	P	AEC 10	OUTRAS AEC	X ²	P
Número de pacientes	27	101	-	-	27	22	-	-
Disfunção cerebelar								
Ataxia de marcha	27	100	0,27	0.6037	27	22	-	-
Ataxia apendicular	19	92	7,94	0.0048	19	14	0,25	0.6171
Disartria	27	96	1,39	0.2383	27	22	-	-
Distúrbio do Movimento Ocular								
Nistagmo	27	98	0.82	0.3648	27	14	11,73	0.0006
Dismetria ocular	20	14	39,60	0.0000	20	5	12,79	0.0003
Movimento sacádico lento	0	6	1,68	0.1946	0	13	21,72	0.0000
Oftalmoplegia/paresia	0	90	81,04	0.0000	0	15	26,53	0.0000
Diplopia	0	61	31,15	0.0000	0	10	15,42	0.0001
Retração palpebral	3	88	59,91	0.0000	3	8	Y 3,11	0.0779
Fasciculações de face	0	42	16,71	0.0000	0	3	Y 1,91	0.1672
Perda visual	0	0	-	-	0	0	-	-
Distúrbios do Movimento								
Parkinsonismo	0	8	2,28	0.1310	0	1	1,25	0.2631
Distonia	0	12	3,54	0.0599	0	2	2,56	0.1097
Mioclonia	0	0	-	-	0	0	-	-
Coréia	0	0	-	-	0	0	-	-
Disfunção Piramidal								
Sinal de Babinski	0	20	6,34	0.0118	0	3	Y 1,91	0.1672
Hiperreflexia	5	69	21,66	0.0000	5	7	1,16	0.2816
Espasticidade	3	32	4,54	0.0332	3	5	1,20	0.2739
Nervo Periférico								
Hipo/arreflexia	0	22	7,10	0.0077	0	12	19,50	0.0000
Amiotrofia	0	17	5,24	0.0221	0	2	2,56	0.1097
Paresia	0	0	-	-	0	0	-	-
Fasciculações	0	22	7,10	0.0077	0	2	2,56	0.1097
Disfunção de sensibilidade superficial	0	12	3,54	0.0599	0	4	Y 3,20	0.0739
Disfunção de sensibilidade profunda	0	5	1,39	0.2383	0	2	2,56	0.1097
Disfunção Cognitiva	2	0	Y 3,55	0.0557	2	4	1,31	0.2525
Epilepsia	0	0	-	-	0	0	-	-
NI: Atrofia cerebelar	27	96	1,39	0.2383	27	22	-	-
NI: Atrofia cerebelar +TE	1	2	0,28	0.5990	1	1	0,02	0.8822
Outros:Disfagia	6	44	Y 3,23	0.0723	6	4	0,12	0.7271

X² Teste do Qui-Quadrado; Y= Correção de Yates; NI=Neuro-imagem; TE=Tronco encefálico.

Os sinais neurológicos mais encontrados na AEC tipo 10, na AEC tipo 3 e no grupo que engloba as outras AEC (AEC tipos 1, 2, 6 e 7) estão resumidos na tabela 14.

Tabela 14: Sinais neurológicos mais encontrados na AEC tipo 10, na AEC tipo 3 e em outras AEC:

Sinais Neurológicos	AEC 10	AEC 3	Outras AEC
Ataxia apendicular	-	+	-
Nistagmo	-	-	-
Dismetria ocular	+	-	-
Movimento sacádico lento	-	-	+
Oftalmoplegia/paresia	-	+	+
Diplopia	-	+	+
Retração palpebral	-	+	-
Fasciculações de face	-	+	-
Sinal de Babinski	-	+	-
Hiperreflexia profunda	-	+	-
Espasticidade	-	+	-
Hipo/Arreflexia profunda	-	+	+
Amiotrofia	-	+	-
Fasciculações musculares	-	+	-

5 DISCUSSÃO

A AEC do tipo 10 é uma forma rara de AEC e que era considerada de ocorrência exclusiva no México. Sem considerar as famílias descritas nesta série, estima-se que existam até agora apenas sete famílias no mundo com AEC do tipo 10 (5 delas no México e 2 nos EUA, mas em famílias de ascendência mexicana) [ASHIZAWA-Comunicação Pessoal, 2003].

No Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, foram avaliadas 104 famílias com AEC, tendo sido detectada a presença de mutação em 69 famílias (66,34%), sendo a AEC do tipo 3 (DMJ) a forma de AEC mais freqüente, verificada em 50 famílias (72,46 %). A AEC do tipo 10 foi a segunda mais freqüente, tendo sido identificada em oito famílias (11,60%).

De um modo geral, em diferentes estudos realizados em todo o mundo, encontram-se mutações específicas em cêrca de 25-50%, em algumas séries até 75%, dos casos de AEC. Desta forma, $\frac{1}{4}$ a $\frac{1}{2}$ dos casos de AEC persistem sem um diagnóstico definido, apesar dos grandes avanços dos testes genéticos [MOSELEY et al., 1998; PAULSON & SUBRAMONY, 2002; KLOCKGETHER, 1998, 1999, 2000 a, b,c; TAN & ASHIZAWA, 2001].

Dentre as diferentes formas de AEC, a do tipo 3, melhor conhecida como doença de Machado-Joseph, representa de uma forma geral a AEC mais encontrada em todo o mundo [MOSELEY et al., 1998; SUBRAMONY & FILA 2001, PULST, 2003].

Jardim et al. publicaram, em 2001, um estudo sobre as AEC no sul do Brasil. Os autores avaliaram 66 novos casos, incluindo 52 famílias com AEC e 14 casos esporádicos. Deste grupo de pacientes com AEC, Jardim et al. identificaram a presença de mutações em 94% dos casos, sendo a AEC do tipo 3 (DMJ) encontrada em 92% dos casos, com 2% dos casos de AEC do tipo 7. Entre os caso esporádicos foi encontrado um paciente com AEC do tipo 8 [JARDIM et al, 2001]. Neste estudo registrou-se uma freqüência de AEC tipo III (DMJ) muito elevada, mas, por outro lado, não foram encontrados casos de AEC dos tipos 1, 2, 6, sendo que a AEC tipo 10 não foi pesquisada nesta série de pacientes

A freqüência da AEC tipo 10 verificada em nossa série de pacientes com AEC representa uma grande surpresa, se compararmos com outras séries de pacientes

com AEC publicadas na literatura mundial. Além disso, trata-se da primeira descrição no mundo de famílias com AEC tipo 10 sem origem mexicana.

Matsuura et al. demonstraram que a AEC do tipo 10 não foi ainda detectada em outras populações que não mexicanas. Os autores estudaram pacientes de origem norte-americana (caucasianos), francesa, canadense, italiana, japonesa, espanhola, com AEC sem mutação definida, e não encontraram um só caso de AEC do tipo 10 [MATUSUURA et al., 2002]. O mesmo resultado foi obtido com pacientes franceses [FUJIGASAKI et al., 2002] e portugueses [ASHIZAWA - Comunicação Pessoal, 2003].

Há de se ressaltar que a maioria destes pacientes com AEC tipo 10 vive em regiões litorâneas do Estado de Santa Catarina, principalmente nas cidades de São Francisco do Sul, Itajaí e Florianópolis, nos mesmos locais onde a frequência de pacientes com AEC tipo 3 (DMJ) é muito alta e a origem portuguesa-açoriana é prevalente. Contudo, observamos em nossa série de famílias com AEC que a maior parte delas tinha também uma herança indígena, fato este que necessita da realização de estudos com haplótipos para que se possa definir a possibilidade de uma origem única, indígena, nos casos de AEC tipo 10 existentes no México e no Brasil.

Os pacientes com AEC tipo 10 identificados no Brasil apresentam um fenótipo muito peculiar, com ataxia cerebelar “pura”, caracterizada pela presença de disartria, do tipo fala escandida, ataxia de marcha e de membros, nistagmo evocado nas miradas horizontais e verticais, associado à presença, por vezes, de dismetria ocular, e que pode ser definida como ataxia cerebelar autossômica dominante (ACAD) do tipo III na clássica classificação de Anita Harding. Uma outra característica deste tipo de ataxia (ACAD tipo III) é que o quadro clínico costuma ser uniforme mesmo em diferentes gerações [HARDING, 1984].

Um aspecto de grande importância é que o fenótipo da AEC tipo 10 em nosso meio é inespecífico, podendo ser facilmente confundido com o fenótipo das AEC tipos 1, 6 e mesmo a AEC tipo 3 nos estágios iniciais, ou quando não se pode examinar um maior número de pacientes de uma determinada família (para se definir a presença da variabilidade fenotípica intrafamiliar, tão comum na AEC tipo 3).

A idade de início da AEC tipo 10 nos pacientes brasileiros variou de 22 a 46 anos, com idade média de início de 35 anos. O tempo de duração da doença foi em média de 13,60 anos (variando de 1 ano a 32 anos). Rasmunssen e colaboradores encontraram na série de pacientes com AEC tipo 10 mexicanos uma idade média de início de 26,7 anos, com duração média da doença de 18,5 anos [RASMUNSSSEN et al., 2001].

Nesta série de pacientes com AEC tipo 10, observou-se sempre o mesmo fenótipo, isto é, de ataxia cerebelar pura, caracterizado pela presença de ataxia de marcha, disartria, com fala escandida, e nistagmo em 100% dos casos. Ataxia apendicular foi encontrada em 70,3% dos casos. Foram identificadas hiperreflexia profunda, de forma discreta, em membros inferiores, em apenas cinco pacientes (10,63%), e espasticidade leve em três pacientes (6,38%). Na série de Rasmunssen et al., com 18 pacientes estudados, apenas dois tinham sinais piramidais, com hiperreflexia profunda, hipertonia espástica e presença de sinal de Babinski. Em seis pacientes os autores encontraram sinais piramidais “leves”, representados pela presença de um ou dois dos sinais acima citados [RASMUNSSSEN et al., 2001].

Nenhum dos pacientes brasileiros com AEC tipo 10 apresentava crises epiléticas, bem como sinais de neuropatia periférica, ou de doença do neurônio motor inferior e distúrbios do movimento. Da mesma forma, nenhum dos pacientes desta série apresentou evidência de disfunção hepática, cardíaca ou mesmo anormalidades hematológicas, conforme foi demonstrado na publicação inicial de Rasmussen et al. [RASMUNSSSEN et al., 2001].

A apresentação clínica de AEC tipo 10 como ataxia cerebelar pura, observada nesta série de pacientes brasileiros, é um achado peculiar e muito interessante. Desde a definição desta forma de AEC, pelos estudos de Rasmunssen e colaboradores, em 2001, a entidade foi sempre descrita em pacientes mexicanos e com a associação de ataxia cerebelar, com epilepsia (72,2%), além de polineuropatia periférica (em 66% dos casos) [RASMUNSSSEN et al., 2001].

Do total de 18 pacientes avaliados por Rasmunssen et al., 13 tinham crises convulsivas do tipo generalizadas motoras, enquanto seis pacientes tinham crises

convulsivas parciais simples ou parciais complexas, com grande frequência [RASMUNSEN et al, 2001].

Em nosso grupo de pacientes com AEC tipo 10 não foram verificados, de uma forma geral, casos de demência, ou de transtornos comportamentais, sinais estes encontrados em alguns pacientes mexicanos com AEC tipo 10 no estudo de Rasmussen et al. [RASMUNSEN et al., 2001]. Foi detectada a presença de coeficiente intelectual reduzido em apenas dois pacientes e quadro de depressão em quatro pacientes, fatos estes que não podem ser correlacionados com a AEC tipo 10, sendo que o quadro de depressão pode ser apenas decorrente de reação psíquica comum em pacientes portadores de doenças neurodegenerativas.

Outro aspecto de interesse foi o fato de não se encontrar nos pacientes com AEC tipo 10 a presença de oftalmoparesia ou mesmo oftalmoplegia, sinal este encontrado em outras formas de AEC, em particular na AEC tipo 3. Ressalte-se que mesmo quando foram examinados pacientes mais idosos e com maior tempo de evolução da doença, observou-se a presença de nistagmo horizontal e também vertical, além de dismetria do movimento sacádico ocular, observado em 76,59% dos casos, sem evidência de paralisia dos movimentos oculares e de diplopia.

A presença de retração palpebral (“bulging eyes”) foi observada em três pacientes (6,38%), sendo um sinal neurológico inespecífico, que pode ser encontrado em qualquer AEC, apesar de ser mais encontrado em pacientes com ACE tipos 3 e 2 [SCHÖLS et al, 1997 a].

Fasciculações de face e de língua não foram observadas nesta série de pacientes com AEC tipo 10.

A queixa de disfagia foi encontrada em seis pacientes (12,76 %), sendo também um sinal neurológico inespecífico, tendo sido observado nesta série, principalmente em pacientes com maior tempo de duração da doença (pacientes com média de 26 anos de evolução da doença).

Os exames de neuro-imagem (tomografia computadorizada e ressonância magnética) demonstraram a presença de atrofia cerebelar, em graus variados, em todos os pacientes afetados, sendo que em um único caso foi encontrada a presença

de leve atrofia de tronco encefálico. Apesar de a atrofia cerebelar constituir-se em um marcador das AEC, principalmente nas fases mais avançadas da enfermidade, não existe correlação entre os achados de neuro-imagem, particularmente ressonância magnética e o tamanho da expansão. Da mesma forma, é impossível fazer um diagnóstico diferencial preciso das diferentes AEC utilizando-se de achados de neuro-imagem. Schöls et al. avaliaram 77 famílias com AEC, com confirmação diagnóstica por meio de genética molecular, por exame de ressonância magnética, e concluem que as AEC tipos 1 e 2 apresentam atrofia pontina e cerebelar, enquanto a AEC tipo 3 tem mais comumente dilatação do quarto ventrículo e a AEC tipo 6 apresenta atrofia cerebelar pura. Entretanto, os autores concluem que existe muita sobreposição entre os principais subtipos de AEC [SCHÖLS et al, 1997 a].

Da mesma forma, os exames neurofisiológicos, incluindo eletromiografia, estudo de condução nervosa e eletroencefalograma foram todos normais nos pacientes estudados. Em apenas um caso foi registrada lentificação da atividade elétrica na região temporal esquerda, achado este de natureza totalmente inespecífica. O exame do líquido cefalorraquidiano, nos casos realizados, mostrou-se dentro da normalidade.

Comparando-se 49 pares de pais/filhos com AEC tipo 10 em relação à idade de início da doença, observou-se uma alteração intergeracional significativa, pois a idade de início foi mais precoce nos filhos do que nos pais em 43 pares avaliados. Uma alteração intergeracional maior que cinco anos foi encontrada em 32 pares de pais/filhos. A correlação estatística entre a idade de início da doença nos pais, comparada com a dos filhos (antecipação), foi positiva.

A avaliação com genética molecular, realizada em 27 pacientes das oito famílias com AEC tipo 10, revelou a presença de expansões repetidas (ATTCT) no gene da AEC 10 entre 1350 e 2370, com uma média de 1820.

Em nossa série de pacientes com AEC tipo 10 encontrou-se correlação inversa entre a idade de início do quadro clínico e o tamanho de expansões ATTCT, ou seja, quanto mais precoce a idade de início da doença, maior o tamanho da expansão encontrada.

Esses achados são freqüentes em diferentes tipos de AEC, com as AEC tipos 1, 2, e 3, contudo nos dois relatados prévios sobre AEC tipo 10, publicados, com análise de famílias mexicanas, os resultados foram contraditórios. Matsuura et al. demonstraram uma correlação inversa entre o tamanho da expansão e a idade de início (com $r^2 = 0,34$, $p = 0,018$) estudando cinco famílias mexicanas com AEC tipo 10, enquanto Rasmussen et al., estudando quatro famílias mexicanas com AEC tipo 10, não detectaram correlação entre o tamanho da repetição e a idade de início, sem haver desta forma significativa antecipação [MATSUURA et al., 2000; RASMUNSEN et al., 2001].

Quando foram comparados os dados clínicos e de neuro-imagem dos pacientes com AEC tipo 10 com os dos pacientes com AEC tipo 3 (A AEC mais comum em nosso meio), por meio do teste de Qui quadrado, observou-se que determinados sinais clínicos foram altamente significativos (com $p < 0,01$ e também $p < 0,05$), quais sejam: ataxia apendicular, dismetria ocular, oftalmoplegia/paresia, diplopia, retração palpebral, fasciculações de face, hiperreflexia e hipo/arreflexia profunda, fasciculações musculares em membros, além do sinal de Babinski, espasticidade e amiotrofia. Destes sinais, sabe-se que a associação de oftalmoplegia/paresia, com diplopia, retração palpebral e a presença de fasciculações de face são muito característicos da AEC tipo 3 (Doença de Machado-Joseph), bem como a presença dos sinais piramidais, como hiperreflexia profunda, sinal de Babinski e espasticidade (no subtipo 2) e de sinais de disfunção do neurônio motor inferior, como hipo/arreflexia profunda, amiotrofia e fasciculações musculares (subtipo 3). A presença de dismetria do movimento sacádico ocular foi mais encontrada, proporcionalmente, na AEC tipo 10, enquanto a presença de ataxia apendicular, apesar de ter significância estatística ($p < 0,0048$), pode não ser um sinal clínico de relevância na distinção entre as diferentes formas de AEC, contudo, foi mais encontrado em pacientes com AEC tipo 3.

Já a comparação entre os dados clínicos e de neuro-imagem dos pacientes com AEC tipo 10 com um grupo total dos demais pacientes (AEC tipos 1, 2, 6, 7, com exceção daqueles com AEC tipo 3) revelou dados também interessantes. Encontrou-se uma correlação estatística entre os sinais: nistagmo, dismetria ocular, lentificação

do movimento sacádico, presença de oftalmoplegia/paresia, diplopia e hipo/arreflexia. Há que se ressaltar que a lentificação do movimento sacádico é um sinal muito sugestivo da AEC tipo 2. A presença de oftalmoplegia/paresia, de diplopia e de hipo/arreflexia não foi detectada no grupo de pacientes com AEC tipo 10 e o oposto ocorreu em relação à presença de dismetria ocular, que foi mais encontrada na AEC tipo 10. Encontrou-se uma associação estatística significativa da presença de nistagmo (mais comum na AEC tipo 10, nesta comparação com as demais AEC), contudo, este dado não parece ter importância clínica prática, visto que se trata de sinal muito comum entre as diversas formas de AEC.

Dessa forma, pode-se concluir que o fenótipo mais encontrado nos pacientes com AEC tipo 10, caracterizou-se pela presença de ataxia de marcha, com disartria, nistagmo e pela presença de dismetria do movimento ocular. Já os sinais de ataxia de marcha e apendicular, disartria, nistagmo, juntamente com a presença de fasciculações de face e de língua, retração palpebral, associados ou não à presença de sinais piramidais ou de neuropatia periférica, foram bem mais prevalentes no grupo de pacientes com AEC tipo 3 (Doença de Machado-Joseph).

Finalizando o presente estudo trata-se da descrição clínica de oito famílias brasileiras com AEC tipo 10, que apresentam diferente fenótipo. Todos os pacientes apresentam quadro clínico de ataxia cerebelar “pura”, sem a presença de epilepsia e de polineuropatia periférica, sendo a primeira descrição mundial da AEC tipo 10 em outro país que não o México, onde a doença foi originalmente descrita [TEIVE et al., 2004 b].

Uma possível explicação para o achado de ataxia cerebelar pura, predominante, nesta série de pacientes brasileiros com SCA 10, poderia ser o tamanho médio de expansões encontradas nesta série de pacientes. Se compararmos o valor médio das expansões do pentanucleotideo ATTCT em nossa série (de 1820, com uma variação de 1350 a 2370), com aquelas encontradas nas famílias mexicanas (que vão de 800 a 4500, com média de 2838), observamos uma menor média de expansões na série de pacientes brasileiros, o que poderia explicar este fenótipo, sem epilepsia e sem polineuropatia periférica. Entretanto, Teive et al.

avaliaram o grupo de pacientes com AEC tipo 10 estudados no México e puderam observar que, separando-se os pacientes mexicanos em subgrupos com e sem epilepsia, não se encontrou correlação entre esses subgrupos com o tamanho das expansões de ATTCT [TEIVE et al., 2004 b].

6 CONCLUSÕES

1) A idade de início da AEC tipo 10 é maior nos pacientes brasileiros (idade média de 35 anos) que nos mexicanos (idade média de 26,7 anos).

2) As oito famílias brasileiras com AEC tipo 10 estudadas apresentaram em 100% dos casos um fenótipo único, com ataxia cerebelar “pura”, sem epilepsia e sem neuropatia periférica.

3) Nos pacientes brasileiros com AEC tipo 10, foi rara a presença de sinais piramidais, com hiperreflexia profunda e espasticidade em membros inferiores.

4) O fenótipo encontrado nesse estudo é diferente daquele descrito em famílias mexicanas com AEC pela ausência de epilepsia e neuropatia periférica.

5) O tamanho das expansões repetidas de ATTCT nos pacientes brasileiros (1820) é bem menor que aquele das dos mexicanos (2838).

6) Existe correlação entre a idade de início da AEC tipo 10 e o tamanho da expansão ATTCT.

7) O fenótipo encontrado nos pacientes com AEC tipo 10 difere da AEC tipo 3 (mais comum no Brasil).

REFERÊNCIAS

- ABELE M, BURK K, LACCONE F, DICHGANS J, KLOCKGETHER T. Restless legs syndrome in spinocerebellar ataxia types 1, 2, and 3. *J Neurol* 2001; 248: 311-314.
- ALBIN RL. Dominant ataxias and Friedreich ataxia: an update. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 507-514.
- ARRUDA WO, PETZL-ERLER ML, CARDOSO MA, LEHNER T, Ott J. *Late onset autosomal dominant cerebellar ataxia*. A family description and linkage analysis with the HLA system. *Arq Neuropsiquiatr* 1991; 49: 285-291.
- ARRUDA WO, CARVALHO NETO A. Late onset autosomal dominant cerebellar ataxia. *Neurobiol* 1991; 54: 35-44.
- ARRUDA WO, TEIVE HAG. Ataxias cerebelares hereditárias: do martelo ao gen. *Arq Neuropsiquiatr* 1997; 55: 666-676.
- ASHIZAWA T, MATSUURA T. Spinocerebellar ataxia type 10 (SCA 10): a disease caused by a novel pentanucleotide repeat expansion. *Rinsho Shinkeigaku* 2001; 41: 1120-1122.
- BALOH RW, JEN JC. Episodic ataxia type 2 and spinocerebellar ataxia type 6. In: Klockgether T. *Handbook of ataxia disorders*. Marcel Dekker, New York, 2000, p.447-467.
- BARBEAU A, ROY M, CUNHA L et al. The natural story of Machado-Joseph disease: analysis of 138 personally examined patients. *Can J Neurol Sci* 1984; 11: 510-525.
- BASU P, CHATTOPADHYAY B, GANGOPADHAYA PK, et al. Analysis of CAG repeats in SCA 1, SCA 2, SCA 3, SCA 6, SCA 7, and DRPLA loci in spinocerebellar ataxia patients and distribution of CAG repeats at the SCA 1, SCA 2 and SCA 6 loci in nine ethnic populations of eastern India. *Hum Genet* 2000; 106: 597-604.
- BEIGUELMAN B. *Curso Prático de Bioestatística*. Sociedade Brasileira de Genética. Campinas, SP, 1988.
- BHARUCHA NE, BARUCHA EP, BHABHA SK. Machado-Joseph in India. *Arch Neurol* 1986; 43: 142-144.
- BIEMOND A. La forme radiculo-cordonnale posterieure des degenerescences spinocerebelleuse. *Rev Neurol* 1954; 91: 2-21.
- BRESSMAN SB, LYNCH T, ROSEMBERG RN. Hereditary ataxias. In: Rowland LP. *Merritt's Neurology*. Tenth edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000, p. 645-655.
- BRKANAC Z, BYLENOK L, FERNANDEZ M, et al. A new dominant spinocerebellar ataxia linked to chromosome 19q13.4-qtr. *Arch Neurol* 2002; 59: 1291-1295.
- BRKANAC Z, FERNANDEZ M, MATSUSHITA M, et al. Autosomal dominant sensory/motor neuropathy with ataxia (SMNA): Linkage to chromosome 7q22-q32. *Am J Med Genet* 2002; 114: 450-457.
- BRUNT ER. Episodic ataxia type 1. In: Klockgether T. *Handbook of ataxia disorders*. Marcel Dekker, New York, 2000, p. 487-515.

- BRUSCO A, CAGNOLI C, FRANCO A, et al. Analysis of SCA 8 and SCA 12 loci in 134 Italian ataxic patients negative for SCA 1-3, 6 and 7 CAG expansions. *J Neurol* 2002; 249: 923-929.
- BRUSCO A, GELLERA C, CAGNOLI C, et al. Molecular genetics of hereditary spinocerebellar ataxias. Mutation analysis of spinocerebellar ataxia genes and CAG/CTG repeat expansion detection in 225 Italian families. *Arch Neurol* 2004; 61: 727-733.
- BURK K, ABELE M, FETTER M, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I. Clinical features and MRI in families with SCA1, SCA2 and SCA3. *Brain* 1996; 119: 1497-1505.
- BURK K, DICHGANS J. Spinocerebellar ataxia type 2. In: Klockgether T. *Handbook of ataxia disorders*. Marcel Dekker, New York, 2000, p.363-384.
- BURK K, ZÜHLKE C, KÖNIG IR, et al. Spinocerebellar ataxia type 5. Clinical and molecular genetic features of a German kindred. *Neurology* 2004; 62: 327-329.
- BURT T, BLUMBERGS P, CURRIE B. A dominant hereditary ataxia resembling Machado-Joseph disease in Arnhem Land, Australia. *Neurology* 1993; 43: 1750-1752.
- BUTTNER N, GESCHWIND D, JEN JC, PERLMAN S, PULST SM, BALOH RW. Oculomotor phenotypes in autosomal dominant ataxias. *Arch Neurol* 1998; 55: 1353-1357.
- CAMARGO MFAG, COSTA FC, VIANA MA, et al. O diagnóstico molecular das ataxias espinocerebelares em uma grande amostra de pacientes brasileiros. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 58 (Suplemento II): p.21.
- CARDOSO F, OLIVEIRA JT, PUCCIONI-SOHLER M, FERNANDES AR, MATTOS JP, LOPES-CENDES I. Eyelid dystonia in Machado-Joseph disease. *Mov Disord* 2000; 15: 1028-1030.
- CARVALHO SMP. Doença de Machado-Joseph: Estudo clínico e bioquímico. Tese de Mestrado, Universidade de Coimbra, 1999.
- CASSA E. Ataxia cerebelar autossômica dominante no Brasil: Análise de 270 anos de história e genealogia, incluindo a caracterização molecular de uma grande família com doença de Machado-Joseph. Tese de Doutorado, USP-RP, Ribeirão Preto, 1996.
- CHAN HY, WARRICK JM, GRAY-BOARD GL, PAULSON HL, BONINI NM. Mechanisms of chaperone suppression of polyglutamine disease: selectivity, synergy and modulation of protein solubility in *Drosophila*. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 2811-2820.
- CHEN DH, BRKANAC Z, VERLINDE CLMJ, et al. Missense mutations in the regulatory domain of PKC γ : A new mechanism for dominant nonepisodic cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 839-849.
- CHOFIN JA, SOBRIDO MJ, PERLMAN S, PULST SM, GESCHWIND DH. The SCA 12 mutation as a rare cause of spinocerebellar ataxia. *Arch Neurol* 2001; 58: 1833-1835.
- CHUNG MY, LU YC, CHENG NC, SOONG BW. A novel autosomal dominant spinocerebellar ataxia (SCA 22) linked to chromosome 1p21-q23. *Brain* 2003; 126: 1293-1299.
- COOPER JA, NAKADA T, KNIGHT RT, FRIEDLAND RP. Autosomal dominant motor system degeneration in a black family. *Ann Neurol* 1983; 14: 585-587.

COUTINHO P, CALHEIROS JM, ANDRADE C. Sobre uma nova doença degenerativa do sistema nervoso central transmitida de modo autossômico dominanter e afectando famílias originárias dos Açores. *O Médico* 1977; 82: 446-448.

COUTINHO P, ANDRADE C. Autosomal dominant system degeneration in Portuguese families of the Azorean islands: a new genetic disorder involving cerebellar, pyramidal, extrapyramidal and spinal cord motor functions. *Neurology* 1978; 28: 703-709.

COUTINHO P, ALMEIDA R, ANDRADE C. Estudo clínico e genético de 25 famílias dos Açores com uma forma particular de heredoataxia. Livro de homenagem ao Professor Arnaldo Sampaio. Ed. Escola Nacional de Saúde Pública, Lisboa, 1980, p. 287-300.

COUTINHO P, GUIMARÃES A, SCARAVILLI F. The pathology of Machado-Joseph disease: report of a possible homozygous case. *Acta Neuropath (Berlin)* 1982; 58: 48-54.

COUTINHO P. Doença de Machado-Joseph. Tentativa de definição. Tese de Doutoramento, Porto, Portugal, 1992.

CUNHA L, GONÇALVES A, DINIS M, et al. Dominantly inherited ataxias in Portugal. *Can J Neurol Sci* 1988; 15: 397-401.

DALMAU JO, POSNER JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration. In: Klockgether T. Handbook of ataxia disorders. Marcel Dekker, Inc, New York, 2000, p. 607-631.

DAVID G, GIUNTI P, ABBAS N, et al. The gene for Dominant Cerebellar Ataxia type II is located in a 5-cM region in 3p12-p13: Genetic and physical mapping of the SCA 7 locus. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 1328-1336.

DAWSON DM. Ataxia in families from the Azores. *N Engl J Med* 1977; 296: 1529-1530.

DAWSON DM, FEUDO P, ZUBICK HH, ROSEMBERG RN, FOWLER H. Electro-oculographic findings in Machado-Joseph disease. *Neurology* 1982; 32: 1272-1276.

DAY JW, SCHUT LJ, MOSELEY ML, DURAND AC, RANUM LPW. Spinocerebellar ataxia type 8. Clinical features in a large family. *Neurology* 2000; 55: 649-6657.

DE MICHELE G, COPPOLA G, COCOZZA S, FILLA A. A pathogenetic classification of hereditary ataxias: Is the time ripe? *J Neurol* 2004; 251: 913-922.

DICHGANS M, SCHÖLS L, HERZOG J, et al. Spinocerebellar ataxia type 6: Evidence for a strong founder effect among Germans families. *Neurology* 1999; 52: 849-851.

DURIG JS, JEN JC, DEMER JL. Ocular motility in genetically defined autosomal dominant cerebellar ataxia. *Am J Ophthalmol* 2002; 133: 718-721.

DURR A & BRICE A. Clinical and genetic aspects of spinocerebellar degeneration. *Current Opinion in Neurology* 2000; 13: 407-413.

EVERETT CM & WOOD NW. Trinucleotide repeats and neurodegenerative disease. *Brain* 2004; 127: 2385-2405.

EVIDENTE VGH, GWINN-HARDY KA, CAVINESS JN, GILMAN S. Hereditary ataxias. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 475-490.

FERNANDEZ M, McCLAIN ME, MARTINEZ RA, et al. Late-onset SCA 2: 33 CAG repeats are sufficient to cause disease. *Neurology* 2000; 55: 569-572.

FOWLER HI. Machado-Joseph-Azorean disease: A ten-year study. *Arch Neurol* 1984; 41: 921-925.

FRIEDMAN JH. Presumed rapid eye movement behavior disorder in Machado-Joseph disease (spinocerebellar ataxia type 3). *Mov Disord* 2002; 17: 1350-1353.

FU YH, ABELE M, PTÁČEK LJ. Spinocerebellar ataxia type 4. In: Klockgether T. *Handbook of ataxia disorders*. Marcel Dekker, New York, 2000, p. 425-433.

FUJIGASAKI H, MARTIN JJ, De DEYN PP, et al. CAG repeat expansion in the TATA box-binding protein gene causes autosomal dominant cerebellar ataxia. *Brain* 2001; 124: 1939-1947.

FUJIGASAKI H, TARDIEU S, CAMUZAT A, et al. Spinocerebellar ataxia type 10 in the French population. *Ann Neurol* 2002; 51: 408-409.

FUJIGASAKI H, DURR A, STEVANIN G, BRICE A. Spinocerebellar ataxia 13, 14, 16. In: Pulst S-M. *Genetics of Movement Disorders*. Academic Press, Orlando, FL, USA, 2003, p. 133-138.

FURTADO S, FARRER M, TSUBOI Y, et al. SCA-2 presenting as parkinsonism in an Alberta family. Clinical, genetic and PET findings. *Neurology* 2002; 59: 1625-1627.

GARCIA RUIZ PJ, MAYO D, HERNANDEZ J et al. Movement disorders in hereditary ataxias. *J Neurol Sci* 2002; 202: 59-64.

GASPAR C, LOPES-CENDES I, HAYES S, et al. Ancestral origins of the Machado-Joseph disease mutation: a worldwide haplotype study. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 523-528.

GILMAN S. Clinical features and treatment of cerebellar disorders. In: Watts RL, Koller WC. *Movement Disorders. Neurologic principles and practice*. McGraw-Hill, New York, 1997, p. 577-585.

GIUNTI P, SWEENEY MG, HARDING AE. Detection of the Machado-Joseph disease/spinocerebellar ataxia three trinucleotide repeat expansion in families with autosomal dominant motor disorders, including the Drew family of Walworth. *Brain* 1995; 118: 1077-1085.

GOLDBERG-STERN H, D'JALDETTI R, MELAMED E, GADOTH N. Machado-Joseph (Azorean) disease in a Yemenite Jewish family in Israel. *Neurology* 1994; 44: 1298-1301.

GREWAL RP, TAYAG E, FIGUEROA KP, et al. Clinical and genetic analysis of a distinct autosomal dominant spinocerebellar ataxia. *Neurology* 1998; 51: 1423-1426.

GREWAL RP, ACHARI M, MATSUURA T, et al. Clinical features and ATTCT repeat expansion in spinocerebellar ataxia type 10. *Arch Neurol* 2002; 59: 1285-1290.

GU W, WANG Y, LIU X, ZHOU B, ZHOU Y, WANG G. Molecular and clinical study of spinocerebellar ataxia type 7 in Chinese kindreds. *Arch Neurol* 2000; 57: 1513-1518.

GUDMUNDSON KR. Prevalence e occurrence of some rare neurological diseases in Iceland. *Acta Neurol Scand* 1969; 45: 114-118.

GWINN-HARDY K, CHEN JY, LIU H.-C, et al. Spinocerebellar ataxia type 2 with parkinsonism in ethnic Chinese. *Neurology* 2000; 55: 800-805.

- GWINN-HARDY K, SINGLETON A, O'SUILLEABHAIN P, et al. Spinocerebellar ataxia type 3 phenotypically resembling Parkinson disease in a black family. *Arch Neurol* 2001; 58: 296-299.
- HADJISSILIOU M, GRÜNEWALD RA. Cerebellar Encephalitis. In: Klockgether T. Handbook of ataxia disorders. Marcel Dekker, Inc, New York, 2000, p. 649-665.
- HAERER AF. DeJong's. The Neurologic examination. Fifth Edition. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1992, p. 393-401.
- HAGENAH JM, ZUHLKE C, HELLENBROICH Y, et al. Focal dystonia as a presenting sign of spinocerebellar type 17. *Mov Disord* 2004; 19: 217-220.
- HAMMANS SR. The inherited ataxias and the new genetics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 327-332.
- HARA K, FUKUSHIMA T, SUZUKI T, et al. Japanese SCA families with an unusual phenotype linked to a locus overlapping with SCA 15 locus. *Neurology* 2004; 62: 648-651.
- HARDING AE. The Hereditary Ataxias and Related Disorders. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1984, p. 1-4, p. 57-103, p. 129-165.
- HEALTON EB, BRUST JCM, KERR DL, RESOR DL, PENN A. Presumably Azorean disease in a presumably non-portuguese family. *Neurology* 1980; 30: 1084-1089.
- HEDERA P, RAINIER S, ZHAO XP, et al. Spastic paraplegia, ataxia, mental retardation (SPAR) : a novel genetic disorder. *Neurology* 2002; 58: 411-416.
- HERMAN-BERT A, STEVANIN G, NETTER JC, et al. Mapping of spinocerebellar ataxia 13 to chromosome 19q13.3-q13.4 in a family with autosomal dominant cerebellar ataxia and mental retardation. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 229-235.
- HIGGINS JJ, NEE LE, VASCONCELOS SE, et al. Mutations in American families with spinocerebellar ataxia (SCA) type 3: SCA 3 is allelic to Machado-Joseph disease. *Neurology* 1996; 46: 208-213.
- HOLMES SE, O'HEARN EE, McINNIS MG, et al. Expansion of a novel CAG trinucleotide repeat in the 5' region of PPP2R2B is associated with SCA 12. *Nat Genet* 1999; 23: 391-392.
- HOLMES SE, CHOUDHRY S, ROSS CA, et al. Spinocerebellar ataxia 12 (SCA 12). In: Pulst SM. Genetics of Movement disorders. Academic Press, Amsterdam, 2003, p.121-132.
- IKEDA Y, SHIZUKA M, WATANABE M, OKAMOTO K, SHOJI M. Molecular and clinical analyses of spinocerebellar ataxia type 8 in Japan. *Neurology* 2000; 54: 950-955.
- IKEDA Y, SHIZUKA-IKEDA M, WATANABE M, SCHMITT M, OKAMOTO K, SHOJI M. Asymptomatic CTG expansion at the SCA8 locus is associated with cerebellar atrophy on MRI. *J Neurol Sci* 2000; 182: 76-79.
- IKEUCHI T, TAKANO H, KOIDE R, et al. Spinocerebellar ataxia type 6: CAG repeat expansion in @1A voltage-dependent calcium channel gene and clinical variations in Japanese population. *Ann Neurol* 1997; 42: 879-884.

ISASHIKI Y, KII Y, OHBA N, NAKAGAWA M. Retinopathy associated with Machado-Joseph disease (Spinocerebellar ataxia 3) with CAG trinucleotide repeat expansion. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 808-810.

ISHIDA C, SAKAJIRI K, YOSHIKAWA H, et al. Lower limb tremor in Machado-Joseph disease. *Neurology* 1998; 51: 1225-1226.

ISHIKAWA K, MIZUSAWA H, IGARASHI S, et al. Pure cerebellar ataxia phenotype in Machado-Joseph disease. *Neurology* 1996; 46: 1776-1777.

ISHIKAWA K, OWADA K, ISHIDA K, et al. Cytoplasmic and nuclear polyglutamine aggregates in SCA6 Purkinje cells. *Neurology* 2001; 56: 1753-1756.

ISHIKAWA A, YAMADA M, MAKINO K, et al. Dementia and delirium in 4 patients with Machado-Joseph disease. *Arch Neurol* 2002; 59: 1804-1808.

ISOZAKI E, NAITO R, KANDA T, MIZUTANI T, HIRAI S. Different mechanism of vocal cord paralysis between spinocerebellar ataxia (SCA 1 and SCA 3) and multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 2002; 197: 37-43.

JAIN S, MAHESHWARI MC. Eight families with Joseph's disease in India. *Neurology* 1990; 40: 128-131.

JARDIM LB, PEREIRA ML, SILVEIRA I, FERRO A, SEQUEIROS J, GIUGLIANI R. Neurologic findings in Machado-Joseph disease. Relation with disease duration, sybtypes, and (CAG)_n. *Arch Neurol* 2001a; 58: 899-904.

JARDIM LB, SILVEIRA I, PEREIRA ML et al. A survey of spinocerebellar ataxia in South Brazil - 66 new cases with Machado-Joseph disease, SCA 7, SCA 8, or unidentified disease-causing mutations. *J Neurol* 2001b; 248: 870-876.

JEN JC, BALOH RW. Episodic and intermitent ataxias. In: Pulst SM. *Genetics of Movement disorders*. Academic Press, Amsterdam, 2003, p. 205-212.

JEN JC. Spinocerebellar ataxia 6 (SCA 6). In: Pulst SM. *Genetics of Movement disorders*. Academic Press, Amsterdam, 2003, p. 81-84.

JONASSON J, JUVONEN V, SISTONEN P, et al. Evidence for a common Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA 7) founder mutation in Scandinavia. *Eur J Hum Genet* 2000; 12: 918-922.

JUVONEN V, HIETALA M, PÄIVÄRINTA M, et al. Clinical and genetic findings in Finnish ataxia patients with the spinocerebellar ataxia 8 repeat expansion. *Ann Neurol* 2000; 48: 354-361.

JUNCK L, FINK JK. Machado-Joseph disease and SCA 3: The genotype meets the phenotypes. *Neurology* 1996; 46: 4-8.

KAMEYA T, ABE K, AOKI M, et al. Analysis of spinocerebellar ataxia type 1 (SCA 1)- related CAG trinucleotide expansion in Japan. *Neurology* 1995; 45: 1587-1594.

KAWAGUCHI Y, OKAMOTO T, TANIWAKI M, et al. CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nat Genet* 1994; 8: 221-228.

KIM BC, KIM MK, CHO KH, JEON BS. Spinocerebellar ataxia type 7 without retinal degeneration: a case report. *J Korean Med Sci* 2002; 17: 577-579.

- KLOCKGETHER T, LÜDTKE R, KRAMER B, et al. The natural history of degenerative ataxia: a retrospective study of 466 patients. *Brain* 1998; 121: 589-600.
- KLOCKGETHER T, DICHGANS J. Genotype-Phenotype correlation in spinocerebellar ataxias (SCA). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999; 50: 195-201.
- KLOCKGETHER T, WULLNER U, SPAUSCHUS A, EVERT B. The molecular biology of the autosomal-dominant cerebellar ataxias. *Mov Disord* 2000a; 15: 604-612.
- KLOCKGETHER T. Clinical approach to ataxic patients. In: Klockgether T. *Handbook of ataxia disorders*. Marcel Dekker, New York, 2000b, p.101-114.
- KLOCKGETHER T. Recent advances in degenerative ataxias. *Current Opinion in Neurology* 2000c; 13: 451-455.
- KOIDE R, KOBAYASHI S, SHIMOHATA T, et al. A neurological disease caused by an expanded CAG trinucleotide repeat in the TATA-binding protein gene: a new polyglutamine disease? *Hum Mol Genet* 1999; 8: 2047-2053.
- KOOB MD, MOSELEY ML, SCHUT LJ, et al. An untranslated CTG expansion causes a novel form of spinocerebellar ataxia (SCA 8). *Nat Genet* 1999; 21: 379-384.
- KOOB MD. Spinocerebellar ataxia type 8 (SCA 8). In : Pulst SM. *Genetics of Movement disorders*. Academic Press, Amsterdam, 2003, p. 95-102.
- LANDAU WM, SCHMIDT RE, McGLENNEN RC, REICH SG. Hereditary spastic paraplegia and hereditary ataxia, Part 2: A family demonstrating various phenotypic manifestations with the SCA 3 genotype. *Arch Neurol*. 2000; 57: 733-739.
- LEBRE AS, STEVANIN G, BRICE A. Spinocerebellar 7 (SCA 7). In: Pulst SM. *Genetics of Movement disorders*. Academic Press, Amsterdam, 2003, p. 85-94.
- LEGGO J, DALTON A, MORRISON PJ, et al. Analysis of spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6, dentatorubral-pallidoluysian atrophy, and Friedreich's ataxia genes in spinocerebellar ataxia patients in the UK. *J Med Genet* 1997; 34: 982-985.
- LIMA L, COUTINHO P. Clinical criteria for diagnosis of Machado-Joseph disease : report of a non-azorean Portuguese family. *Neurology* 1980; 30: 319-322.
- LIMA M, MAYER F, COUTINHO P, ABADE A. Prevalence, geographic distribution, and genealogical investigation of Machado-Joseph disease in the Azores (Portugal). *Hum Biol* 1997; 69:383-391.
- LISBOA MFS, MARIOTTO GSS. Síndrome de Joseph: observação de uma família. *Arq Neuropsiquiatr* 1984 (Suplemento, Resumo), p. 45.
- LOPES-CENDES I, SILVEIRA I, MACIEL P, et al. Limits of clinical assessment in the accurate diagnosis of Machado-Joseph disease. *Arch Neurol* 1996a; 53: 1168-1174.
- LOPES-CENDES I, STEINER CE, SILVEIRA I, PINTO Jr W, MACIEL JA, ROULEAU GA. Clinical and molecular characteristics of a Brazilian family with spinocerebellar ataxia type 1. *Arq Neuropsiquiatr* 1996b; 54:412-418.

LOPES-CENDES I, TEIVE HAG, CALCAGNOTTO ME, et al. Frequency of the different mutations causing spinocerebellar ataxia (SCA 1, SCA 2, SCA 3/MJD and DRPLA) in a large group of Brazilian patients. *Arq Neuropsiquiatr* 1997a; 55: 519-529.

LOPES-CENDES I, TEIVE HAG, CARDOSO F, et al. Molecular characteristics of Machado-Joseph disease mutation in 25 newly described Brazilian families. *Brazilian Journal of Genetics* 1997b; 20: 717-724.

LORENZETTI D, BOHLEGA S, ZOGHBI HY. The expansion of the CAG repeat in ataxin-2 is a frequent cause of autosomal dominant spinocerebellar ataxia. *Neurology* 1997; 49: 1009-1013.

LU CS, CHOU W, YEN TC, TSAI CH, CHEN RS, CHANG HC. Dopa-responsive parkinsonism phenotype of spinocerebellar ataxia type 2. *Mov Disord* 2002; 17: 1046-1051.

MACIEL P, COSTA MC, FERRO A, et al. Improvement in the molecular diagnosis of Machado-Joseph disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 1821-1827.

MARGOLIS RL. The Spinocerebellar ataxias: order emerges from chaos. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002; 2: 447-456.

MARSDEN CD, THOMPSON P. Toward a nosology of gait disorders: Descriptive classification. In: Masdeau JC, Sudarsky L, Wolfson L. *Gait disorders of aging. Falls and therapeutic strategies.* Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, p. 135-146.

MARUFF P, TYLER P, BURT T, CURRIE B, BURNS C, CURRIE J. Cognitive deficits in Machado-Joseph disease. *Ann Neurol* 1996; 40: 421-427.

MARUYAMA H, IZUMI Y, MORINO H, et al. Difference in disease-free survival curve and regional distribution according to subtype of spinocerebellar ataxia: a study of 1,286 Japanese patients. *Am J Med Genet* 2002; 114: 578-583.

MATILLA T, McCALL A, SUBRAMONY SH, ZOGHBI HY. Molecular and clinical correlations in spinocerebellar type 3 and Machado-Joseph disease. *Ann Neurol* 1995; 38: 68-72.

MATSUMURA R, FUTAMURA N, FUJIMOTO Y, et al. Spinocerebellar ataxia type 6. Molecular and clinical features of 35 Japanese patients including one homozygous for the CAG repeat expansion. *Neurology* 1997; 49: 1238-1243.

MATSUURA T, ACHARI M, KHAKAVI M, BACHINSKI LL, HUDA ZY, ASHIZAWA T. Mapping of the gene for a novel spinocerebellar ataxia with pure cerebellar signs and epilepsy. *Ann Neurol* 1999; 45: 407-411.

MATSUURA T, YAMAGATA T, BURGESS DL, et al. Large expansions of the ATTCT pentanucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 10. *Nat Genet* 2000; 26: 191-194.

MATSUURA T, ASHIZAWA T. Polymerase chain reaction amplification of expanded ATTCT repeat in spinocerebellar ataxia type 10. *Ann Neurol* 2002a; 51: 271-272.

MATSUURA T, RANUM LPW, VOLPINI V, et al. Spinocerebellar ataxia type 10 is rare in populations other than Mexicans. *Neurology* 2002b; 58: 983-984.

MATSUURA T, ASHIZAWA T. Spinocerebellar ataxia 10 (SCA 10). In: Pulst SM. *Genetics of Movement Disorders.* Academic Press, Amsterdam, 2003a, p. 103-116.

MATSUMURA R, FUTAMURA N, ANDO N, UENO S. Frequency of spinocerebellar ataxia mutations in the Kinki district of Japan. *Acta Neurol Scand* 2003b; 107: 38-41.

MATSUURA T, FANG P, LIN X, et al. Somatic and germline instability of the ATTCT repeat in spinocerebellar ataxia type 10. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 1216-1224.

MAYO-CABRERO D, SANCHEZ MIGALLON M, CANTARERO S, et al. Spinocerebellar ataxia type 8: the case of a Spanish family. *Rev Neurol* 2002; 35: 442-445.

MINDLIN HS, MELARAGNO Filho R. Considerações sobre as heredo-degenerações espinho-cerebelares. A propósito de dois casos de heredo-ataxia cerebelar de Pierre Marie em duas irmãs. *Arq Neuropsiquiatr* 1943; 1: 26-42.

MISUZAWA H. Spinocerebellar ataxia 4 (SCA 4). In: Pulst S-M. . *Genetics of Movement Disorders*. Academic Press, Orlando, FL, USA, 2003, p. 71-73.

MIYOSHI Y, YAMADA T, TANIMURA M, et al. A novel autosomal dominant spinocerebellar ataxia (SCA 16) linked to chromosome 8q22.1-24.1. *Neurology* 2001; 57: 96-100.

MODI G, MODI M, MARTINUS I, RODDA J, SAFFER D. The clinical and genetic characteristics of spinocerebellar ataxia type 7 (SCA 7) in three black South African families. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 177-182.

MORI M, ADACHI Y, KUSUMI M, NAKASHIMA K. A genetic epidemiological study of spinocerebellar ataxias in Tottori prefecture, Japan. *Neuroepidemiology* 2001; 20: 144-149.

MOSELEY ML, BENZOV KA, SCHUT LJ et al. Incidence of dominant spinocerebellar ataxias and Friedreich triplet repeats among 361 ataxia families. *Neurology* 1998; 51: 1666-1671.

MURATA Y, YAMAGUCHI S, KAWAKAMI H. Characteristic magnetic resonance imaging findings in Machado-Joseph disease. *Arch Neurol* 1998; 55: 33-37.

NACHAMANOFF DB, SEGAL RA, DAWSON DM, BROWN RB, De GIROLAMI U. Hereditary ataxia with sensory neuronopathy : Biemond's ataxia. *Neurology* 1997; 48: 273-275.

NAGAOKA U, TAKASHIMA M, ISHIKAWA K, et al. A gene on SCA 4 locus causes dominantly inherited pure cerebellar ataxia. *Neurology* 2000; 54: 1971-1975.

NAKAMURA K. SCA 17, a novel polyglutamine disease caused by the expansion of polyglutamine tracts in TATA-binding protein. *Rinsho Shinkeigaku* 2001; 41: 1123-1125.

NAKANO KK, DAWSON DM, SPENCE A. Machado Disease: A hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. *Neurology* 1972; 22: 49-55.

NAMEKAWA M, TAKIYAMA Y, ANDO Y, et al. Choreiform movements in spinocerebellar ataxia type 1. *J Neurol Sci* 2001; 187: 103-106.

NECHIPORUK A, LOPES-CENDES I, NECHIPORUK T, et al. Genetic mapping of the spinocerebellar ataxia type 2 gene on human chromosome 12. *Neurology* 1996; 46: 1731-1735.

O'HEARN E, HOLMES SE, CALVERT PC, ROSS CA, MARGOLIS RL. SCA-12 Tremor with cerebellar and cortical atrophy is associated with a CAG repeat expansion. *Neurology* 2001; 56: 299-303.

OGAWA K, SUZUKI Y, OISHI M, MIZUTANI T, NAKAYAMA T. A case of Machado-Joseph disease presenting pure cerebellar ataxia. *Rinsho Shikengaku* 2001; 41: 512-514.

OH AK, JACOBSON KM, JEN JC, BALOH RW. Slowing of voluntary and involuntary saccades: An early sign in spinocerebellar ataxia type 7. *Ann Neurol* 2001; 49: 801-804.

OROZCO G, NODARSE FLEITES A, CORDOVÉS SAGAZ R, AUBURGER G. Autosomal dominant cerebellar ataxia: clinical analysis of 263 patients from a homogeneous population in Holguin, Cuba. *Neurology* 1990; 40: 1369-1375.

ORR HT, CHUNG MY, BANFI S, et al. Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nat Genet* 1993; 4: 221-226.

ORR HT, KLOCKGETHER T. Spinocerebellar ataxia type 1. In: Klockgether T. *Handbook of Ataxia Disorders*. Marcel Dekker, New York, 2000, p.343-361.

ORR HT. Spinocerebellar ataxia 1 (SCA 1). In: Pulst SM. *Genetics of Movement Disorders*. Academic Press, Amsterdam, 2003, p. 35-44.

PAULSON HL, SUBRAMONY SH. Ataxia: The whats and hows of acquired and genetic disease. American Academy of Neurology, Education Program Syllabus, Denver, 2002.

PAULSON H, SUBRAMONY SH. Spinocerebellar ataxia 3-Machado-Joseph disease (SCA 3). In: Pulst SM. *Genetics of Movement Disorders*. Academic Press, Amsterdam, 2003, p. 57-70.

PERLMAN SL. Diagnostic evaluation of ataxic patients. In: Pulst SM. *Genetics of Movement Disorders*. Academic Press, Amsterdam, 2003, p. 254-272.

POLO JM, CALLEJA J, COMBARROS O, BERCIANO J. Hereditary ataxias and paraplegias in Cantabria, Spain. An epidemiological and clinical study. *Brain* 1991; 114: 855-866.

POU-SERRADEL A, RUSSI A, FERRER I, GALOFRE E, ESCUDERO D. Maladie de Machado-Joseph dans une famille d'origine espagnole. *Rev Neurol (Paris)* 1987; 143: 520-525.

PULST SM, NECHIPORUK A, NECHIPORUK T, et al. Moderate expansion of a normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 2. *Nat Genet* 1996; 14: 269-276.

PULST SM. Molecular genetic tools. In: Pulst SM. *Neurogenetics*. Oxford University Press, Oxford, 2000a, p. 25-44.

PULST SM, PERLMAN SL. Hereditary ataxias. In: Pulst SM. *Neurogenetics*. Oxford University Press, Oxford, 2000b, p. 231-264.

PULST SM. Spinocerebellar ataxia type 10. In: Klockgether T. *Handbook of ataxia disorders*. Marcel Dekker, New York, 2000c, p. 517-521.

PULST SM. Introduction to medical genetics and methods of DNA testing. In: Pulst SM. *Genetics of Movement Disorders*. Academic Press, Orlando, 2003a, p. 01-18.

PULST SM. Inherited Ataxias: An Introduction. In: Pulst SM. *Genetics of Movement Disorders*. Academic Press, Orlando, 2003b, p. 19-34.

PULST SM. Spinocerebellar ataxia 2 (SCA 2). In: Pulst SM. *Genetics of Movement Disorders*. Academic Press, Amsterdam, 2003c, p. 45-56.

RADVANY J, AVILA JO, GABBAI AA, BACHESCHI LA. Doença de Machado-Joseph: as duas primeiras famílias relatadas no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr* 1988; 46 (Suplemento, Resumo): p. 152.

RADVANY J, FONSECA NC, CAMARGO CHP. Doença de Machado-Joseph: descrição da terceira família no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr* 1990; 48B (Suplemento, Resumo), p. 423.

RADVANY J, CAMARGO CHP, COSTA ZM, FONSECA NC, NASCIMENTO ED. Machado-Joseph disease of Azorean ancestry in Brazil: The Catarina Kindred. Neurological, Neuroimaging, Psychiatry and Neuropsychological findings in the largest known family, the "Catarina" kindred. *Arq Neuropsiquiatr* 1993; 51: 21-30.

RANUM LPW, SCHUT LJ, LUNDGREN JK, ORR HT, LIVINGSTON DM. Spinocerebellar ataxia type 5 in a family descended from the grandparents of President Lincoln maps to chromosome 11. *Nat Genet* 1994; 8: 280-284.

RANUM LPW, DICK KA, DAY JW. Spinocerebellar 5 (SCA 5). In: Pulst S-M. *Genetics of Movement Disorders*. Academic Press, Orlando, 2003, p. 75-80.

RASMUNSEN A, MATSUURA T, RURANO L, et al. Clinical and Genetic analysis of four Mexican families with spinocerebellar ataxia type 10. *Ann Neurol* 2001; 50: 234-239.

RIESS O, LACCONE FA, GISPERT S, et al. SCA 2 trinucleotide expansion in German SCA patients. *Neurogenetics* 1997; 1: 59-64.

RIVAUD-PECHOUX S, DURR A, GAYMARD B, et al. Eye movement abnormalities correlate with genotype in autosomal dominant cerebellar ataxia type I. *Ann Neurol* 1998; 43: 297-302.

ROMANUL FCA, FOWLER HL, RADA VANY J, FELDMAN RG, FEINGOLD M. Azorean disease of the Nervous System. *N Eng J Med* 1977; 296: 1505-1508.

ROMANUL FCA, RADVANY J, FOWLER HL, TARSY D. Azorean disease of the nervous system: report of additional six families. *Trans Am Neurol Assoc* 1978; 103: 269-273.

ROSEMBERG RN, NYHAM WL, BAY C, SHORE P. Autosomal dominant striatonigral degeneration: a clinical, pathological and biochemical study of a new genetic disorder. *Neurology* 1976a; 26: 703-714.

ROSEMBERG RN, NYHAM WL, BAY C. Autosomal dominant striatonigral degeneration: A clinical, pathological and biochemical study of a new genetic disorder. *Trans Am Neurol Assoc* 1976b; 101: 1-3.

ROSEMBERG RN, NYHAM WL, COUTINHO P, BAY C. Joseph's disease: an autosomal dominant neurological disease in the Portuguese of the United the States and the Azorean islands. *Adv Neurol* 1978; 21: 33-57.

ROSEMBERG RN, FOWLER HL. Autosomal dominant motor system disease of the Portuguese: A review. *Neurology* 1981; 31: 1124-1126.

ROSEMBERG RN, GROSSMAN A. Molecular genetics of Joseph disease. In: Rosemberg RN, Harding AE. *The molecular biology of neurological disease*. Butterworths, London, 1988, p. 153-162.

ROSEMBERG RN, GROSSMAN A. Hereditary ataxia. In: Johnson WG. Neurologic Clinics. Neurogenetic diseases, 1989, p. 25-36.

SACHDEV HS, FORNO LS, KANE CA. Joseph disease: a multisystem degenerative disorder of the nervous system. Neurology 1982; 32:192-195.

SAKAI T, OTA M, ISHINO H. Joseph disease in a non-portuguese family. Neurology 1983; 33: 74-80.

SAIKI RK, et al. Enzymatic amplification of beta-globin sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. Science 1985; 230: 1350-1354.

SAKAI T, KAWAKAMI H. Machado-Joseph disease: A proposal of spastic paraplegic subtype. Neurology 1996; 46: 846-847.

SALEEM Q, CHOUDHRY S, MUKERJI M, et al. Molecular analysis of autosomal dominant hereditary ataxias in the Indian population: high frequency of SCA 2 and evidence for a common founder mutation. Hum Genet 2000; 106: 179-187.

SAMBROOK J, FRITSCH EF, MANIATIS T. Molecular cloning: A Laboratory Manual. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 1989.

SAMUEL M, TORUN N, TUIITE PJ, et al. Progressive ataxia and palatal tremor (PAPT): Clinical and MR assessment with review of palatal tremors. Brain 2004; 127: 1252-1268.

SCHELHAAS HJ, IPPEL PF, BEEMER FA, HAGEMAN G. Similarities and differences in the phenotype, genotype and pathogenesis of different spinocerebellar ataxias. European Journal of Neurology 2000; 7: 309-314.

SCHELHAAS HJ, van de WARRENBURG BP, HAGEMAN G, et al. Cognitive impairment in SCA-19. Acta Neurol Belg 2003; 103: 199-205.

SCHÖLS L, VIEIRA-SAECKER AMM, SCHÖLS S, PRZUNTEK H, EPPLEN JT, RIESS O. Trinucleotide expansion within the MJD1 gene presents clinically as spinocerebellar ataxia and occurs most frequently in German SCA patients. Human Molecular Genetics 1995; 4: 1001-1005.

SCHÖLS L, AMOIRIDIS G, BÜTTNER T, PRZUNTEK H, EPPLEN JT, RIESS O. Autosomal dominant cerebellar ataxia: Phenotype differences in genetically defined subtypes? Ann Neurol 1997; 42: 924-932.

SCHÖLS L, GISPERT S, VORGERD M, et al. Spinocerebellar ataxia type 2. Genotype and phenotype in German kindreds. Arch Neurol 1997; 54: 1073-1080.

SCHÖLS L, HAAN J, RIESS O, et al. Sleep disturbance in spinocerebellar ataxias: is the SCA3 mutation a cause of restless legs syndrome? Neurology 1998; 51: 1603-1607.

SCHÖLS L, PAULSON H, RIESS O. Spinocerebellar ataxia type 3. In: Klockgether T. Handbook of ataxia disorders. Marcel Dekker, New York, 2000, p.385-423.

SCHÖLS L, PETERS S, SZYMANSKI S, et al. Extrapiramidal motor signs in degenerative ataxias. Arch Neurol 2000; 57: 1495-1500.

SCHÖLS L, BAUER P, SCHMIDT T, SCHULTE T, RIESS O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. The Lancet Neurology 2004; 3: 291-304.

SCHUT JW, HAYMAKER W. Hereditary ataxia: A pathologic study of five cases of common ancestry. *J Neuropathol Clin Neurol* 1951; 1: 183-213.

SCHUT LJ, DAY JW, CLARK B, KNOOB MD, RANUM LPW. Spinocerebellar ataxia type 5. In: Klockgether T. *Handbook of ataxia disorders*. Marcel Dekker, New York, 2000, p.435-445.

SETHI K, JANKOVIC J. Dystonia in spinocerebellar ataxia type 6. *Mov Disord* 2002; 17: 150-153.

SHAN DE, SOONG BW, SUN CM, LEE SJ, LIAO KK, LIU RS. Spinocerebellar ataxia type 2 presenting as familial levodopa-responsive parkinsonism. *Ann Neurol* 2001; 50: 812-815.

SILVEIRA I, LOPES-CENDES I, KISH S, et al. Frequency of spinocerebellar ataxia type 1, dentatorubropallidoluysian atrophy, and Machado-Joseph disease mutations in a large group of spinocerebellar ataxia patients. *Neurology* 1996; 46: 214-218.

SILVEIRA I, COUTINHO P, MACIEL P, et al. Analysis of SCA 1, DRPLA, MJD, SCA2, and SCA6 CAG repeats in 48 Portuguese ataxia families. *Am J Med Genet* 1998; 81: 134-138.

SILVEIRA I, MIRANDA C, GUIMARÃES L, et al. Trinucleotide repeats in 202 families with ataxia: a small expanded (CAG)_n allele at the SCA 17 locus. *Arch Neurol* 2002; 59: 623-629.

SOBRIDO MJ, CHOLFIN JA, PERLMAN S, PULST SM, Geschwind DH. SCA 8 repeat expansions in ataxia: A controversial association. *Neurology* 2001; 57: 1310-1312.

SOONG B, CHENG C, LIU R, SHAN D. Machado-Joseph disease: Clinical, Molecular, and Metabolic Characterization in Chinese Kindreds. *Ann Neurol* 1997; 41: 446-452.

SOONG BW, LU YC, CHOO KB, LEE HY. Frequency analysis of autosomal dominant cerebellar ataxias in Taiwanese patients and clinical and molecular characterization of spinocerebellar ataxia type 6. *Arch Neurol* 2001; 58: 1105-1109.

SRIVASTAVA AK, CHOULDHRY S, GOPINATH MS, et al. Molecular and clinical correlation in five Indian families with spinocerebellar ataxia 12. *Ann Neurol* 2001; 50: 796-800.

STEVANIN G, SOUSA PS, CANCEL G, et al. The gene for Machado-Joseph disease maps to the same 3-cM interval as the spinal cerebellar ataxia 3 gene on chromosome 14q. *Neurobiol Dis* 1994a; 1: 79-82.

STEVANIN G, Le GUERN E, RAVISE N, et al. A third locus for autosomal dominant cerebellar ataxia type I maps to chromosome 14q24.3-qter: evidence for the existence of a fourth locus. *Am J Hum Genet* 1994b; 54: 11-20.

STEVANIN G, CASSA E, CANCEL G, et al. Characterisation the unstable expanded CAG repeat in the MJD1 gene in four Brazilian families of Portuguese descent with Machado-Joseph disease. *J Med Genet* 1995; 32: 827-830.

STEVANIN G, HERMAN A, BRICE A, DÜRR A. Clinical and MRI findings in spinocerebellar ataxia type 5. *Neurology* 1999; 53: 1355-1357.

STEVANIN G, DÜRR A, BRICE A. Clinical and molecular advances in autosomal dominant cerebellar ataxias: from genotype to phenotype and physiopathology. *Eur J Hum Genet* 2000a; 8: 4-18.

- STEVANIN G, DÜRR A, BRICE A. Spinocerebellar ataxia type 7. In: Klockgether T. Handbook of ataxia disorders. Marcel Dekker, New York, 2000b, p. 469-486.
- STEVANIN G, BOUSLAM N, THOBOIS S, et al. Spinocerebellar ataxia with sensory neuropathy (SCA 25) maps to chromosome 2p. *Ann Neurol* 2004; 55: 97-104.
- STOREY E, du SART D, SHAWJH, et al. Frequency of spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, 6, and 7 in Australian patients with spinocerebellar ataxia. *Am J Med Genet* 2000; 95: 351-357.
- STOREY E, GARDNER RJM, KNIGHT MA, et al. A new autosomal dominant pure cerebellar ataxia. *Neurology* 2001; 57: 1913-1915.
- SUBRAMONY SH. Inherited ataxias: Clinical Aspects. American Academy of Neurology, Annual Meeting, Minneapolis, Syllabus, 1998a.
- SUBRAMONY SH. The Inherited ataxias. In: Jankovic J, Tolosa E. Parkinson's disease and Movement disorders. Third edition, Williams & Wilkins, Baltimore, 1998b, p. 887-907.
- SUBRAMONY SH, FILLA A. Autosomal dominant spinocerebellar ataxias ad infinitum? *Neurology* 2001; 56: 287-289.
- SUBRAMONY SH, FILLA A. Ataxias. Seminar 12. 7th International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders. Miami, Florida, USA, 2002a.
- SUBRAMONY SH, HERNANDEZ D, ADAM A, et al. Ethnic differences in the expression of neurodegenerative disease: Machado-Joseph disease in Africans and Caucasians. *Mov Disord* 2002b; 17: 1068-1071.
- SUDARSKY L, CORWIN L, DAWSON DM. Machado-Joseph disease in New England: Clinical description and distinction from the olivopontocerebellar atrophies. *Mov Disord* 1992; 7: 204-208.
- SUGAWARA M, TOYOSHIMA I, KATO K, et al., Hereditary ataxias in Akita prefecture. *Rinsho Shinkeigaku* 1999; 39: 763-766.
- SULEK A, HOFFMAN-ZACHARSKA D, ZDZIENICKA E, ZAREMBA J. SCA 8 repeat expansion coexists with SCA 1 – Not only with SCA 6. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 972-974.
- SWARTAZ BE, BURMEISTER M, SOMERS JT, et al. A form of inherited cerebellar ataxia with saccadic intrusions, increased saccadic speed, sensory neuropathy, and myoclonus. *Ann NY Acad Sci* 2002; 956: 441-444.
- TAKASHIMA H, BOERKOEL CF, JOHNS, et al. Mutation of TDP1 encoding a topoisomerase I-dependent DNA damage repair enzyme in spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy. *Nat Genet* 2002; 32: 267-272.
- TAKIYAMA Y, IKEMOTO S, TANAKA Y, MIZUNO Y, YOSHIDA M, YASUDA N. A large Japanese family with Machado-Joseph disease: clinical and genetic studies. *Acta Neurol Scand* 1989; 79:214-222.
- TAN EK, ASHIZAWA T. Genetic testing in spinocerebellar ataxias: defining a clinical role. *Arch Neurol* 2001; 58: 191-195.

TANG B, LIU C, SHEN L, et al. Frequency of SCA 1, SCA 2, SCA 3/MJD, SCA 6, SCA 7, and DRPLA CAG trinucleotide repeat expansion in patients with hereditary spinocerebellar ataxia from Chinese kindreds. *Arch Neurol* 2000; 57: 540-544.

TANIGUCHI R, KONIGSMARK HH. Dominant spino-pontine atrophy: report of a family through three generations. *Brain* 1971; 94: 349-358.

TEIVE HAG, ARRUDA WO, TREVISOL BITTENCOURT PC. Doença de Machado-Joseph: descrição de cinco membros de uma família. *Arq Neuropsiquiatr* 1991a; 49: 172-179.

TEIVE HAG, ARRUDA WO, TREVISOL BITTENCOURT PC. Doença de Machado-Joseph: Relato de 11 casos. In: VIII Congresso Panamericano de Neurologia (Resumos), Montevideu, 1991b.

TEIVE HAG, ARRUDA WO, TREVISOL BITTENCOURT PC. Ataxias cerebelares autossômicas dominantes, incluindo a doença de Machado-Joseph, no sul do Brasil: Estudo de 44 pacientes. *Arq Neuropsiquiatr* 1994a; 52 (Suplemento, Resumo): p. 292.

TEIVE HAG, TOTSUGUI J, TORRES LFB, WERNECK LC. Doença de Machado-Joseph. Relato de caso com estudo de necropsia. *Arq Neuropsiquiatr* 1994b; 52 (Suplemento, Resumo): p. 170.

TEIVE HAG, ARRUDA WO, TREVISOL BITTENCOURT PC, LOPES-CENDES I, SILVEIRA I, ROULEAU G. Ataxias Espinocerebelares: Avaliação preliminar de 20 famílias através de estudo com genética molecular. *Arq Neuropsiquiatr* 1996; 54 (Suplemento, Resumo): p. 252.

TEIVE HAG, ARRUDA WO, TREVISOL BITTENCOURT PC, LOPES-CENDES I, ROULEAU GA, WERNECK LC. Spinocerebellar Ataxias: A study of Brazilian families. IV International Workshop on Machado-Joseph Disease (Abstracts), 1997a, Curitiba, Brazil, p. 17.

TEIVE H, ARRUDA WO, TREVISOL BITTENCOURT PC, LOPES-CENDES I, ROULEAU GA, WERNECK LC. Spinocerebellar ataxia: A Genetic Study in 30 Brazilian families. *Neurology* 1997b; 48 (Suppl 3, Abstract): p. A177.

TEIVE HAG, ARRUDA WO. Ataxias espinocerebelares autossômicas recessivas. Como classificá-las? *Rev. Bras Neurol* 1997c; 33: 273-276.

TEIVE HAG. Ataxias Espinocerebelares. *Rev Neurociências* 1997d; 5: 7-15.

TEIVE H, SÁ D, ARRUDA W, TREVISOL BITTENCOURT PC, WERNECK L, LOPES-CENDES I, ROULEAU G. Pode-se diferenciar a doença de Machado-Joseph de outras ataxias espinocerebelares baseado em critérios clínicos? *Arq Neuropsiquiatr* 1998a; 56 (Suplemento 1, Resumo): p. 29.

TEIVE HAG, ARRUDA WO, TREVISOL BITTENCOURT PC, WERNECK LC, LOPES-CENDES I, ROULEAU G. Is it possible to differentiate Machado-Joseph Disease from others spinocerebellar ataxias based on clinical grounds? *Mov Disord (Supplement, Abstract)* 1998b; 13: p. 85.

TEIVE HAG. Ataxias Espinocerebelares. In: Gagliardi RJ, Reimão R. *Clínica Neurológica*. Lemos Editorial, São Paulo, 1998c, 179-193.

TEIVE HAG, ARRUDA WO, WERNECK LC. An algorithm for investigation of spinocerebellar ataxias. *Mov Disord* 2000; 15 (Supplement 3, Abstract): p. 160.

TEIVE HAG, IWAMOTO FM, CAMARGO CHF, LOPES-CENDES I, WERNECK LC. Machado-Joseph disease versus hereditary spastic paraplegia. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59: 809-811.

TEIVE HAG, ASHIZAWA T, RASKIN S, ARRUDA WO, CORREA NETO Y, WERNECK LC. Ataxia Espinocerebelar tipo 10: Descrição de duas famílias com diferente fenótipo. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60 (Suplemento 1, Resumo): p. 116.

TEIVE HAG, ASHIZAWA T, ROA B, et al. SCA 10: Description of 4 families with different phenotype. *Neurology* 2003; 60 (Suppl 1, Abstract): p. A438.

TEIVE HAG, ARRUDA WO, RASKIN S, et al. Genotype-Phenotype correlation in 100 families with spinocerebellar ataxias. *Neurology* 2004a (Suppl 5, Abstract): 62: p. A31.

TEIVE HAG, ROA B, RASKIN S, et al. Clinical phenotype of Brazilian families with spinocerebellar ataxia 10. *Neurology* 2004b; 63: 1509-1512.

TOYOSHIMA Y, YAMADA M, ONODERA O, et al. SCA 17 homozygote showing Huntington's disease-like phenotype. *Ann Neurol* 2004; 55: 281-286.

TSUJI S. Dentatorubral-Pallidoluysian atrophy (DRPLA). In: Pulst SM. *Genetics of Movement disorders*. Academic Press, Amsterdam, 2003a, p. 143-150.

TSUJI S. Spinocerebellar ataxia 17 (SCA 17). In: Pulst SM. *Genetics of Movement disorders*. Academic Press, Amsterdam, 2003b, p. 139-142.

TUITE PJ, ROGAEVA EA, St GEORGE-HYSLOP PH, LANG AE. Dopa-responsive parkinsonism phenotype of Machado-Joseph disease: confirmation of 14q CAG expansion. *Ann Neurol* 1995; 38: 684-687.

TWIST EC, CASAUBON LK, RUTTLEDGE MH, et al. Machado-Joseph disease maps to the same region of chromosome 14 as the spinocerebellar ataxia type 3 locus. *J Med Genet* 1995; 32: 25-31.

UITTI RJ. Cerebellar degenerations. In: Calne DB. *Neurodegenerative diseases*. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1994, p. 787-806.

VAKHARIA H, OH MK, PULST S-M. Spinocerebellar ataxia 11 (SCA 11). In: Pulst S-M. *Genetics of Movement Disorders*. Academic Press, Orlando, FL, USA, 2003, p. 117-119.

van ALFEN N, SINKE RJ, ZWARTS MJ, et al. Intermediate CAG repeat lengths (53, 54) for MJD/SCA 3 are associated with an abnormal phenotype. *Ann Neurol* 2001; 49: 805-808.

van de WARREMBURG BP, SINKE RJ, VERSCHUUREN-BEMELMANS CC. Spinocerebellar ataxias in the Netherlands: prevalence and age at onset variance analysis. *Neurology* 2002; 58: 702-708.

van de WARREMBURG BP, VERBECK DS, PIERSMA SJ, et al. Identification of a novel SCA 14 mutation in a Dutch autosomal dominant cerebellar ataxia family. *Neurology* 2003; 61:1760-1765.

van SWIETEN JC, BRUSSE E, de GRAFF BM, et al. A mutation in the fibroblast growth factor 14 gene is associated with autosomal dominant cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 191-199.

VELAZQUEZ-PEREZ L, GARCIA R, SANTOS FN, PANEQUE HM, MEDINA HE, HECHAVARRIA PR. Hereditary ataxias in Cuba. Historical, epidemiological, clinical, electrophysiological and quantitative neurological features. *Rev Neurol* 2001; 32 : 71-76.

VERBEECK DS, SCHELHAAS JH, IPPEL EF, BEEMER FA, PEARSON PL, SINKE RJ. Identification of a novel SCA locus (SCA 19) in a Dutch autosomal dominant cerebellar ataxia family on chromosome region 1p21-q21. *Hum Genet* 2002; 111: 388-393.

VERBEECK DS, van de WARRENBURG BP, WESSELING P, PEARSON PL, KREMER HP, SINKE RJ. Mapping of the SCA23 locus involved in autosomal dominant cerebellar ataxia to chromosome region 20p13-12.3. *Brain* 2004; 127: 2551-2557.

VUILLAUME I, DEVOS D, SCHRAEN-MASCHKE S, et al. A new locus for spinocerebellar ataxia (SCA 21) maps to chromosome 7p21.3-p15.1. *Ann Neurol* 2002; 52: 666-670.

WADIA NH, SWAMI RK. A new form of heredo-familial spinocerebellar degeneration with slow eye movements (nine families). *Brain* 1971; 94: 359-374.

WARNER TT, WILLIAMS LD, WALKER RWH, et al. A clinical and molecular genetic study of dentatorubropallidoluysian atrophy in four European families. *Ann Neurol* 1995; 37: 452-459.

WERNECK LC, TEIVE HAG, SCOLA RH, CORREA NETO Y. Biópsia muscular na doença de Machado-Joseph. *Arq Neuropsiquiatr* 1992; 50 (Suplemento, Resumo): p. 197.

WESSEL K, MOSCHNER C, WANDINGER KP, KÖMPF D, HEIDE W. Oculomotor testing in the differential diagnosis of degenerative ataxic disorders. *Arch Neurol* 1998; 55: 949-956.

WOODS BT, SCHAUMBURG HH. Nigro-spinal-dentatal degeneration with nuclear ophthalmoplegia: a unique and partially treatable clinico-pathological entity. *J. Neurol Sci* 1972; 17:149-166.

WORTH PF, GIUNTI P, GARDNER-THORPE C, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia type III: Linkage in a large British family to a 7.6-cM region on chromosome 15q14-21.3. *Am J. Hum. Genet.* 1999; 65: 42-426.

YAMASHITA I, SASAKI H, YABE I, et al. A novel locus for dominant cerebellar ataxia (SCA 14) maps to a 10.2 cM interval flanked by D19S206 and D19S605 on chromosome 19q13.4-qter. *Ann Neurol* 2000; 48: 156-163.

YABE I, SASAKI H, CHEN DH, et al. Spinocerebellar ataxia type 14 caused by a mutation in protein kinase C gamma. *Arch Neurol* 2003; 60: 1749-1751.

YUASA T, OHAMA E, HARAYAMA H et al. Joseph disease: clinical and pathological studies in a Japanese family. *Ann Neurol* 1986; 19:152-157.

ZAWACKI TM, GRACE J, FRIEDMAN JH, SUDARSKY L. Executive and emotional dysfunction in Machado-Joseph disease. *Mov Disord* 2002; 17: 1004-1010.

ZEMAN A, STONE J, PORTEOU M, BURNS E, BARRON L, WARNER J. Spinocerebellar ataxia type 8 in Scotland: genetic and clinical features in seven unrelated cases and a review of published reports. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 459-465.

ZHOU YX, QIAO WH, GU WH, et al. Spinocerebellar ataxia type 1 in China. *Arch Neurol* 2001; 58: 789-794.

ZOGHBI HY. Genetic aspects of ataxias. American Academy of Neurology, Annual Meeting, Minneapolis, Syllabus, 1998.

ZOGHBI HY, ORR HT. Glutamine repeats and neurodegeneration. *Annu Rev Neurosci.* 2000; 23:217-247.

ZU L, FIGUEROA KP, GREWAL R, PULST S-M. Mapping of a new autosomal dominant spinocerebellar ataxia to chromosome 22. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 594-599.

ZUCHENKO O, BAILEY J, BONNEM P, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the alpha 1 A-voltage-dependent calcium channel. *Nat Genet* 1996; 15: 62-69.

ZÜHLKE C, HELLENBROICH Y, DALSKI A, et al. Different types of repeat expansion in the TATA-binding protein gene are associated with a new form of inherited ataxia. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 160-164.

ANEXOS

Anexo 1

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO – GRUPO ESTUDO

Título do Projeto: ESTUDO MOLECULAR DAS ATAXIAS CEREBELARES.

Investigador: Lineu César Werneck

Local da Pesquisa: Serviço de Neurologia, Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Endereço e telefone: Rua Gal. Carneiro, 161 – Sala 310 –
Fone 360-1800, Ramal 6261.

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa, coordenada por um profissional de saúde agora denominado pesquisador. Para poder participar, é necessário que você leia este documento com atenção. Ele pode conter palavras que você não entende. Por favor peça aos responsáveis pelo estudo para explicar qualquer palavra ou procedimento que você não entenda claramente.

O propósito deste documento é dar a você as informações sobre a pesquisa e, se assinado, dará a sua permissão para participar no estudo. O documento descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e eventuais riscos ou desconfortos caso queira participar. Você só deve participar do estudo se você quiser. Você pode se recusar a participar ou se retirar deste estudo a qualquer momento.

INTRODUÇÃO

As ataxias cerebelares são doenças hereditárias degenerativas, que afetam o cerebelo (órgão do sistema nervoso central que coordena os movimentos) ou suas conexões, determinando dificuldades na execução dos movimentos, marcha ou palavra.

Quando existe lesão do cerebelo ou se suas conexões, o indivíduo não consegue andar normalmente, perde o equilíbrio e tem quedas freqüentes. Com a progressão da doença, algumas pessoas não conseguem mais andar. Ao afetar os movimentos, a pessoa tem dificuldades nas atividades da vida diária, como por exemplo comer, beber em um copo, escrever, se vestir, etc.

Isso ocorre porque surgem tremores durante o movimento e o sistema nervoso central perde a sua capacidade automática de calcular a força e amplitude do movimento. O mesmo ocorre com a palavra, modificando a voz.

Não existe um tratamento definitivo para essas doenças e ainda faltam conhecimentos para compreender como os sintomas são produzidos. Mesmo não sabendo como os sintomas são produzidos, hoje temos o conhecimento que as alterações estão relacionados com modificações do ácido desoxiribonucleico (DNA), que é o responsável pela síntese das proteínas no corpo humano. As alterações no DNA são variáveis, existindo repetições de segmentos do DNA, que pode variar na população normal. Quando estas repetições estão acima do normal, determinam sintomas, que variam conforme a família e o

tipo de ataxia cerebelar. Essas repetições podem ter relação com a intensidade dos sintomas e a época do aparecimento da doença. Para que as repetições dos segmentos do DNA sejam valorizadas, é necessário que exista uma correlação dos sintomas com tipo de alteração, comparando com uma população normal.

PROPÓSITO DO ESTUDO

Pretende verificar o número de repetições de um determinado segmento do DNA, a fim de estudar qual é a sua relação com os sintomas, comparando com as repetições de uma população normal.

Ao mesmo tempo pretende organizar uma biblioteca de DNA (banco de DNA), que poderá ser utilizado no futuro, caso não seja encontrada no momento uma alteração no seu exame e possibilite novos testes, a medida que a ciência for se desenvolvendo. Possivelmente no futuro deverá existir um tratamento para cada tipo de ataxia e é necessário conhecermos exatamente o tipo que você é portador.

SELEÇÃO

Para que você seja elegível para o estudo, deverá ser portador de uma ataxia cerebelar progressiva comprovada por história clínica e exame neurológico, ter investigação neurológica e por neuroimagem (tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética) negativa (normal) para outras causas de ataxia, devendo ser excluídas as doenças tóxico-infecciosas que determinem sintomas semelhantes.

PROCEDIMENTOS

Após concordar em participar voluntariamente do estudo e ter assinado este termo de consentimento informado livre e esclarecido, será submetido aos seguintes procedimentos:

1. Inicialmente será realizada uma avaliação clínica com exame neurológico por um dos membros da equipe ou do Serviço de Neurologia, com registro de seus dados.
2. Investigação laboratorial para afastar outras doenças que podem simular ataxia cerebelar degenerativa, como exames de sangue rotineiros, neuroimagem, líquido cefalorraquidiano ou testes eletrofisiológico, dependendo dos dados colhidos na avaliação clínica.
3. Em seguida serão colhidos 20 ml (centímetros cúbicos) de sangue, que será propriamente identificado para controle do laboratório.
4. Esse sangue será enviado ao Laboratório de Biologia Molecular da Neurologia, de onde será extraído o seu DNA.
5. O DNA será armazenado em "freezer" com a devida identificação.
6. Posteriormente serão feitas as ampliações e classificação de segmentos do DNA que interessam ao estudo, através de métodos de laboratório específicos para as diversas ataxias cerebelares degenerativas.
7. O restante do DNA será armazenado para futuras análises e pesquisas, pois eventualmente é possível que nenhuma das ataxias testadas no momento seja positiva e você possua uma forma diferente ainda não descrita. Acompanhando a literatura, conforme forem sendo descritas, será feito o teste em seu material.

Este procedimento não determinará nenhum dano, além do desconforto da picada da agulha para retirada do sangue, que será realizado com técnicas padrões e com material estéril.

Participando desse estudo, teremos condições de saber com segurança o tipo de ataxia da qual é portador, estará ajudando a conhecer a incidência desta doença na população Brasileira, bem como eventualmente ajudar na elucidação do mecanismo de produção dos sintomas e talvez no desenvolvimento de um tratamento.

Cumpre salientar que este tipo de teste, qualquer que seja o resultado, não lhe trará nenhum benefício, mesmo que seja encontrada uma alteração, pois essas doenças genéticas ainda não possuem tratamento.

Se desejar, poderemos fornecer os dados encontrados, mediante solicitação por escrito.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA:

Sua decisão em participar deste estudo é voluntária. Você pode decidir não participar no estudo. Uma vez que você decidiu participar do estudo, você pode retirar seu consentimento e participação a qualquer momento. Para tanto, deverá comunicar por escrito, solicitando o restante da amostra do DNA existente e que não foi utilizado. Se você decidir não continuar no estudo e retirar sua participação, você não será punido ou perderá qualquer benefício ao qual você tem direito.

CUSTOS

Não haverá nenhum custo a você relacionado aos procedimentos previstos no estudo.

PAGAMENTO PELA PARTICIPAÇÃO

Sua participação é voluntária, portanto você não será pago por sua participação neste estudo.

PERMISSÃO PARA REVISÃO DE REGISTROS, CONFIDENCIALIDADE E ACESSO AOS REGISTROS:

O Investigador responsável pelo estudo e sua equipe irão coletar informações sobre você. Em todos esses registros um código substituirá seu nome. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial. Os dados coletados serão usados para a avaliação do estudo, membros das Autoridades de Saúde ou do Comitê de Ética, podem revisar os dados fornecidos. Os dados também podem ser usados em publicações científicas sobre o assunto pesquisado. Porém, sua identidade não será revelada em qualquer circunstância.

Você tem direito de acesso aos seus dados. Você pode discutir esta questão mais adiante com seu médico do estudo.

CONTATO PARA PERGUNTAS

Se você ou seus parentes tiver (em) alguma dúvida com relação ao estudo, direitos do paciente, ou no caso de danos relacionados ao estudo, você deve contatar o Investigador do estudo ou sua equipe no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, telefone 360-1800, Ramal 6261 ou 6154.

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital de Clínicas da

Universidade Federal do Paraná, pelo telefone: 360-1896 ou 360-1865 ou E-mail: cep@hc.ufpr.br . O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para o mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO PACIENTE:

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que eu posso interromper minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito.

Eu entendi a informação apresentada neste termo de consentimento. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Documento de Consentimento Informado.

_____	_____	_____
NOME DO PACIENTE	ASSINATURA	DATA
_____	_____	_____
NOME DO RESPONSÁVEL (Se menor ou incapacitado)	ASSINATURA	DATA
_____	_____	_____
NOME DO INVESTIGADOR (Pessoa que tomou o TCLE)	ASSINATURA	DATA

Anexo 2:

06/03/2004 10:12 8612265453

CONEP

PAGE 01



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

PARECER Nº 890/2004

Registro CONEP: 9752 (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Registro CEP: 775.005/2004-01

Processo nº 25000.018134/2004-40

Projeto de Pesquisa: "Estudo molecular das ataxias cerebelares"

Pesquisador Responsável: Dr. Lineu César Werneck

Instituição: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Área Temática Especial: Genética Humana

Ao proceder a análise das respostas ao parecer 565/2004 da CONEP o relator considera que:

1. os antecedentes científicos e as justificativas para a realização do estudo foram apresentados de maneira satisfatória em resposta do pesquisado. Entretanto, devem fazer parte do corpo do projeto;
2. a formação de banco de material genético está plenamente justificada com descrição detalhada das normas e regulamentos para armazenamento, tempo de armazenamento e definição de responsabilidades de uso e guarda do material. O pesquisador informa que qualquer nova utilização do material será precedida de um novo projeto de pesquisa, submetido ao CEP local ou a CONEP, mas estas informações não estão contempladas no TCLE dos portadores de ataxia ou controles;
3. os benefícios e riscos da pesquisa estão descritos na resposta do pesquisador e fazem parte do novo TCLE;
4. as modificações sugeridas para o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido quanto aos objetivos, benefícios e riscos foram providenciadas na nova versão. O TCLE dos indivíduos controle poderia enfatizar a necessidade de comparação das modificações moleculares detectadas em portadores de ataxia com a população normal e salientar que os sujeitos estão sendo convidados por esta razão - para fazerem parte do grupo controle;
5. não foi enviada nova folha de rosto para verificação das adequações de datas referidas em parecer anterior.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta - se por aprovar o projeto de pesquisa proposto, com as seguintes recomendações a serem acompanhadas, ser acompanhada pelo CEP:

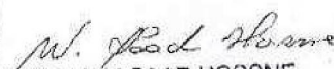
1. adequar as datas na folha de rosto;
2. incluir no corpo do protocolo os antecedentes científicos apresentados;

Cont. Parecer CONEP n.º 890/2004.

3. descrever, no TCLE, que as novas pesquisas realizadas com o material armazenado serão submetidas ao CEP e exigirão outra solicitação de consentimento,
4. salientar no TCLE de sujeitos controle a sua condição de não portador de doença.

Situação: Projeto aprovado com recomendação.

Brasília, 31 de maio de 2004.


WILLIAM SAAD HOSSNE
Coordenador da CONEP/CNS/MS

Anexo 3:



HOSPITAL DE CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

Serviço de Neurologia- Setor de Distúrbios do Movimento

PROTOCOLO DE ATAXIA ESPINOCEREBELAR

Nome			Registro-
Data	Data de Nascimento	Sexo	Raça
Profissão	Endereço		
			Telefone
Idade	Idade de início dos sintomas		

HISTÓRIA FAMILIAR

Pais consanguíneos: - sim - não

Etnia: avós maternos _____ / _____ avós paternos _____ / _____

Antecedentes familiares:

sim não não sabe

Heredograma

HERANÇA: autossômica dominante - autossômica recessiva -outra _____

Comorbidades _____

Uso de medicamentos? _____

EXAMES COMPLEMENTARES

Tomografia de Crânio : realizada em _____

- normal - alterada _____ - não realizada

Ressonância Nuclear Magnética Encefálica : realizada em _____

-normal - alterada _____ - não realizada

Ceruloplasma Sérica realizada em _____

-normal - alterada _____ - não realizada

VDRL _____

-normal - alterada _____ - não realizada

Eletromiografia realizada em _____

-normal - não realizada

- alterada _____



HOSPITAL DE CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

Serviço de Neurologia- Setor de Distúrbios do Movimento

MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS	INÍCIO
<input type="checkbox"/> Ataxia	
<input type="checkbox"/> de marcha	
<input type="checkbox"/> axial	
<input type="checkbox"/> apendicular	
<input type="checkbox"/> Tremor cerebelar	
<input type="checkbox"/> Disartria	
<input type="checkbox"/> Disfunção cognitiva	
<input type="checkbox"/> Distúrbios da motricidade ocular	
<input type="checkbox"/> Oftalmoparesia/plegia horizontal	
<input type="checkbox"/> Oftalmoparesia/plegia vertical	
<input type="checkbox"/> Movimentos sacádicos lentos	
<input type="checkbox"/> Nistagno	
<input type="checkbox"/> Horizontal	
<input type="checkbox"/> Vertical	
<input type="checkbox"/> Outro	
<input type="checkbox"/> Outros distúrbios da motricidade ocular	
<input type="checkbox"/> Comprometimento de pares cranianos	
<input type="checkbox"/> "bulging eyes"	
<input type="checkbox"/> Sinais pirâmides <input type="checkbox"/> MMSS <input type="checkbox"/> MMII	
<input type="checkbox"/> Hiperreflexia	
<input type="checkbox"/> Espasticidade	
<input type="checkbox"/> Sinal de Babinski	
<input type="checkbox"/> Distúrbios do movimento	
<input type="checkbox"/> Movimentos coreicos	
<input type="checkbox"/> Dystonia	
<input type="checkbox"/> Mioclonia	
<input type="checkbox"/> Tremor	
<input type="checkbox"/> Balismo	
<input type="checkbox"/> Atetose	
<input type="checkbox"/> Estereotipia	
<input type="checkbox"/> Acatisia	
<input type="checkbox"/> Parkinsonismo	
<input type="checkbox"/> Tremor de repouso	
<input type="checkbox"/> Rigidez	
<input type="checkbox"/> Bradicinesia	
<input type="checkbox"/> Instabilidade postural	
<input type="checkbox"/> Outro distúrbio do movimento	
<input type="checkbox"/> Comprometimento da sensibilidade	
<input type="checkbox"/> Superficial tipo neuropático	
<input type="checkbox"/> Profunda- Ataxia sensitiva	
<input type="checkbox"/> Sinais de NMI	
<input type="checkbox"/> Amiotrofia periférica	
<input type="checkbox"/> Arreflexia profunda	
<input type="checkbox"/> Fasciculações	
<input type="checkbox"/> Face	
<input type="checkbox"/> MMII	
<input type="checkbox"/> MMSS	
<input type="checkbox"/> Tronco	
<input type="checkbox"/> Distúrbios autonômicos	


DIAGNÓSTICO CLÍNICO

- AEC1 - AEC2 - AEC3 - AEC4 - AEC5 - AEC6
 - AEC7 - AEC8 - AEC9 - AEC10 - AEC11 - AEC12
 - AEC13 - ADPRL - AEC episódica - A. Friedreich - outras _____

ESTUDO GENÉTICO

TRATAMENTO INSTITUÍDO _____

Anexo 4




DECLARAÇÃO

Curitiba, 03 de Junho de 2004.

Declaro para os devidos fins que o Prof. Dr. Hélio Teive, HC-UFPR, faz estudos colaborativos, Pesquisas Genéticas, em Ataxias Espinosocerebelares, juntamente com o Centro de Aconselhamento e Laboratório de Genética, **GENETIKA**.

Salmo Raskin
Dr. Salmo Raskin
Médico Geneticista
CRM- 11.162



GENETIKA É O PRIMEIRO LABORATÓRIO DE GENÉTICA DO BRASIL CERTIFICADO PELA NORMA ISO 9001:2000

Al. Augusto Krollfeld, 10-16 - Bigorrilho - CEP: 80730-150 - Curitiba - PR - Brasil
Tel. 00 52 (41) 232.6036 - Fax. 00 52 (41) 232.5205 - SAC. 0800.41.6838
e-mail: cae@genetika.com.br - site: www.genetika.com.br

Anexo 5



SCHOOL OF MEDICINE

DEPARTMENT OF NEUROLOGY

June 7, 2004

Hélio Teive
Professor of Neurology
Serviço de Neurologia
Hospital de Clínicas
Universidade Federal do Paraná
Curitiba, Pr, Brazil


RE: SCA 10 Collaboration

Dear Dr. Teive:

I am writing this letter to describe our collaborative research on patients with spinocerebellar ataxia type 10 (SCA10). SCA10 is an autosomal dominant neurodegenerative disorder with ataxia. The disease is usually of adult onset, and the severity of the disease relentlessly progresses to total disability. We have identified a large expansion of a segment of DNA, which consists of hundreds and thousands of pentanucleotide repeat units, in a gene on chromosome 22, as the mutation causing this disease, in 2000. Recently, you found several Brazilian families with this disease. This was an important discovery because SCA10 had been found only in Mexicans until your discovery of Brazilian families. It turned out that SCA10 is the second most common dominantly inherited ataxia after Machado-Joseph disease in the southeastern regions of Brazil. Furthermore, Mexican SCA10 patients frequently exhibit epilepsy, whereas your Brazilian patients seldom have seizures.

Our collaborative studies are for (1) documenting the clinical and genetic characteristics of Brazilian families with SCA10, (2) finding genetic factors that regulate the epilepsy phenotype expression, and (3) studying the mechanism by which the unusual mutation causes the disease. I have obtained a research grant from the National Institute of Health (NIH) in the United States. Your collaboration is essential since you have the sole access to Brazilian SCA10 families. Clinical information, tissue materials and DNA samples of these families are critical for our collaborative studies. We have obtained approval of the protocol from our Institutional Review Board (IRB). To protect confidentiality of patients, clinical information and samples will be sent to me with encrypted codes without information that can lead to disclosure of the patient's identity.

Sincerely yours,



Tetsuo Ashizawa, M.D.
Professor and Chairman
John Sealy Chair of Neurology

Anexo 6



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E DO DESPORTO

HOSPITAL DE CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

Curitiba, July 09, 2002.

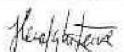
To:
 Professor Tetsuo Ashizawa
 Chairman, Department of Neurology
 UTMB at Galveston
 301 University Boulevard
 Galveston, Texas 77555-0539, USA
 (409) 772-2466
 (409) 772-6940

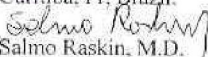
Re : **Collaborative Genetic Study in Spinocerebellar Ataxias.**

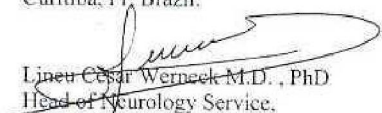
Dear Professor Ashizawa,

Neurology Service of Hospital de Clínicas of Federal University of Paraná (NS-HC-FUP), and Genetika (Genetic Laboratory of Dr. Salmo Raskin), Curitiba, Paraná, Brazil and Department of Neurology of UTMB at Galveston (Professor Tetsuo Ashizawa), Texas, USA, are collaborating regarding molecular genetics studies in Spinocerebellar Ataxias (SCA), particularly SCA type 10, in the Brazilian families. These genetics tests are not available in Brazil and could impact on the health care and management of these patients with SCA.

Looking forward to hearing from you soon,
 Sincerely yours,


 Hélio Peive M.D.
 Coordinator of Movement Disorders Unit
 Neurology Service, Hospital de Clínicas,
 Federal University of Paraná
 Curitiba, Pr, Brazil.


 Salmo Raskin, M.D.
 Laboratório Genetika
 Curitiba, Pr, Brazil.


 Lineu César Werneck M.D., PhD
 Head of Neurology Service,
 Hospital de Clínicas, Federal University of Paraná
 Curitiba, Pr, Brazil.

Anexo 7

07/06/2004

09:44

BAYLOR DNA DIAGNOSTIC LAB + 041 2445060

NO. 069 0002

July 3, 2004



BAYLOR
COLLEGE OF
MEDICINE

Medical Genetics Laboratories
Biochemical Genetics
Cytogenetics/FISH Diagnostics
DNA Diagnostics
DNA Sequencing

Hélio A. G. Teive
Professor of Neurology
Serviço de Neurologia
Hospital de Clínicas
Universidade Federal do Paraná
Curitiba, Pr, Brazil

Marketing Office
One Baylor Plaza NAB 2015
Houston, Texas 77030
Telephone: (713) 798-6555
Toll Free: (800) 411-GENE (4363)
Fax: (713) 798-4187
Email: medgen@bcm.tmc.edu
Website: www.bcmgenetclabs.org

Dear Dr. Teive,

This letter is written regarding our collaborative research on the clinical and genetic characteristics of Brazilian families with SCA10. The SCA10 molecular diagnostic testing was performed on patients who were referred to our laboratory by yourself, or Dr. Tetsuo Ashizawa (formerly of the Department of Neurology at Baylor College of Medicine, and currently chairman of Neurology at the University of Texas Medical Branch in Galveston). Dr. Ashizawa is the principal investigator listed on the appropriate Institutional Review Board protocols for these studies.

Sincerely,

Benjamin B. Roa, Ph.D. FACMG
Director of DNA Diagnostics
Baylor Medical Genetic Laboratories
Assistant Professor
Dept. of Molecular and Human Genetics
Baylor College of Medicine
One Baylor Plaza, NAB2015
Houston, TX 77030

Cc: Dr. Tetsuo Ashizawa

Anexo 8



Centre de Recherches en Neurosciences - Centre for Research in Neuroscience
McGill University

The Montreal General Hospital Research Institute

1650 CEDAR AVENUE, MONTREAL, P.Q. H3G 1A4

TEL: (514) 934-8084 / 937-6011

FAX: (514) 934-8265



Dr. Helio Teive
R. Padre Idefonso, 105
Batel
80240-16 Curitiba, Parana
Brazil

006-514-934-8265

**Re: Call for collaborations for linkage studies of Machado-Joseph disease,
and other dominant ataxias, in non-Portuguese kindreds.**

16 December 1993

Dear Dr. Teive

UniGENe (IBMC)/Laboratory of Medical Genetics (ICBAS), University of Porto, Portugal, and the Institute of Neurosciences, Montreal General Hospital, are collaborating regarding molecular genetics studies of Machado-Joseph disease and other dominant ataxias, in the Portuguese-Azorean and Portuguese-American families ascertained by Dr. Paula Coutinho, and by Drs. Roger Rosenberg and Patrick MacLeod, with the participation of the International Joseph Diseases Foundation.

We would now like to extend this study to other non-Portuguese families, who have been diagnosed or presumed to have Machado-Joseph disease. Dr. Isabel Silveira, from UniGENe, will be in charge of this project at the Institute of Neurosciences in Montreal.

In case your families are still not being studied for linkage, and if you would like to enter this collaboration, we would be most pleased to receive at this time blood samples from those families. We would be particularly interested in multi-generational families with many affected individuals, in order to be able to establish or exclude linkage to the ataxia loci that have already been found and any others that may come along.

The source of the families and samples will be acknowledged at all times, and you would be a co-author of any publication that may result from the materials sent to us. Please refer to the instructions enclosed regarding sampling and mailing of blood samples. Samples should be addressed to Dr. Silveira at the address above, according to the instructions enclosed. Appropriate tubes, if needed, will be provided. In case you have any questions please do not hesitate to contact her or any of us.

Looking forward to begin a new collaboration with you,

Yours sincerely,

Jorge Sequeiros, M.D., Ph.D.

Guy Rouleau, M.D., Ph.D.

Anexo 9



Centre de Recherches en Neurosciences - Centre for Research in Neuroscience
McGill University

The Montreal General Hospital Research Institute
1650 CEDAR AVENUE, MONTREAL, PQ. H3G 1A4
TEL: (514) 934-8094
FAX: (514) 934-8265



Montreal,
29 de março de 1995.

Esta tem como objetivo informar que os Drs Helio Teive e Walter Arruda enviarão amostras de sangue humano, não infecciosas ao endereço abaixo:

**Centre for Research in Neuroscience
The Montreal General Hospital Research Institute
1650 Cedar Ave.,
Montreal, Quebec
CANADA
H3G 1A4**

Estas amostras serão utilizadas para estudos de genética molecular "in vitro" somente.

Para agilizar a entrada das amostras no Canadá o pacote deverá conter, em lugar visível os dizeres abaixo:

NON INFECTIOUS HUMAN BLOOD, FOR RESEARCH PURPOSES ONLY

O pacote deverá ser mantido a temperatura ambiente durante todo o percurso e deverá chegar a seu destino até no máximo 72 horas após ser enviado.

Para maiores informações contactar:

Dras. Isabel Silveira ou Iscia Lopes-Cendes
Centre for Research in Neuroscience
The Montreal General Hospital Research Institute
1650 Cedar Ave.,
Montreal, Quebec
CANADA
H3G 1A4
Telefone: (514) 9376011. ramal 4519
FAX: (514) 934 8265

Anexo 10

FROM : GENÉTICA MÉDICA FCM-UNICAMP,

PHONE NO. : 55+019+7888909

Jun. 09 2004 11:25AM P2



Universidade Estadual de Campinas
Departamento de Genética Médica

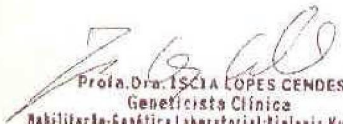
Cidade Universitária "Zeferino Vaz"
08 de junho de 2004

Prezados Senhores:

Esta tem por finalidade comprovar a estreita e profícua colaboração que vem se desenvolvendo entre a Disciplina de Neurologia do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná, na pessoa do **Prof. Hélio A.G. Teive** e o Laboratório de Genética Molecular do Departamento de Genética Médica da FCM-UNICAMP sob a minha coordenação. Tal colaboração teve início em 1997 com o objetivo de trocar experiências e gerar dados na área de genotipagem das mutações responsáveis pelas formas hereditárias das ataxias espinocerebelares. Com esse objetivo nosso laboratório ofereceu os testes moleculares referidos acima assim como serviu como consultor na implantação do laboratório de genotipagem da UFPR.

Sem mais para o momento, coloco-me a disposição para qualquer esclarecimento adicional necessário.

Atenciosamente,



Prof. Dra. ISCIA LOPES MENDES
Geneticista Clínica
Habilitação Genética Laboratorial/Biologia Molecular
CRM- 59.934

Professora Associada
Livre Docente em Genética Médica
Faculdade de Ciências Médicas
UNICAMP

Anexo 11

Tabela a: AEC Tipo 10 – Dados Clínicos – Família 1:

Dados Clínicos	III-2	IV-1
Sexo	F	M
Idade de início da doença(anos)	40	30
Duração da doença(anos)	18	6
Disfunção Cerebelar		
Ataxia de marcha	+	+
Ataxia apendicular	+	+
Disartria	+	+
Disfunção do Movimento Ocular		
Nistagmo	+	+
Dismetria ocular	+	-
Movimento sacádico lento	-	-
Oftalmoplegia	-	-
Diplopia	-	-
Retração palpebral	-	-
Transtorno do Movimento		
Parkinsonismo	-	-
Distonia	-	-
Tremor	-	-
Mioclonia	-	-
Coréia	-	-
Disfunção Piramidal		
Sinal de Babinski	-	-
Hiperreflexia profunda	-	-
Espasticidade	-	-
Neuropatia Periférica		
Hipo/arreflexia profunda	-	-
Amiotrofia	-	-
Paresia	-	-
Disfunção sensibilidade superficial	-	-
Disfunção sensibilidade profunda	-	-
Disfunção Cognitiva	-	(D)
Outros		
Fasciculações de face/língua	-	-
Disfagia	-	-
Epilepsia	-	-

Sexo: F= Feminino, M= Masculino, D=Depressão.

Tabela b: AEC Tipo 10 – Dados Clínicos – Família 2:

Dados Clínicos	II-2	II-6	III-2	III-4	III-6	III-7	III-11
Sexo	F	M	F	F	F	F	F
Idade de início da doença(anos)	45	45	35	36	39	37	40
Duração da doença(anos)	15	30	12	5	9	7	6
Disfunção Cerebelar							
Ataxia de marcha	+	+	+	+	+	+	+
Ataxia apendicular	+	+	+	+	+	+	+
Disartria	+	+	+	+	+	+	+
Disfunção do Movimento Ocular							
Nistagmo	+	+	+	+	+	+	+
Dismetria ocular	+	+	+	+	+	+	+
Movimento sacádico lento	-	-	-	-	-	-	-
Oftalmoplegia	-	-	-	-	-	-	-
Diplopia	-	-	-	-	-	-	-
Retração palpebral	-	-	-	-	-	-	-
Transtorno do Movimento							
Parkinsonismo	-	-	-	-	-	-	-
Distonia	-	-	-	-	-	-	-
Tremor	-	-	-	-	-	-	-
Mioclonia	-	-	-	-	-	-	-
Coréia	-	-	-	-	-	-	-
Disfunção Piramidal							
Sinal de Babinski	-	-	-	-	-	-	-
Hiperreflexia profunda	-	-	-	-	-	+	-
Espasticidade	-	-	-	-	-	-	-
Neuropatia Periférica							
Hipo/arreflexia profunda	-	-	-	-	-	-	-
Amiotrofia	-	-	-	-	-	-	-
Paresia	-	-	-	-	-	-	-
Disf.sens.superficial	-	-	-	-	-	-	-
Disf. sens. Profunda	-	-	-	-	-	-	-
Disfunção Cognitiva	-	-	-	-	-	-	(D)
Outros							
Fasciculações de face/ língua	-	-	-	-	-	-	-
Disfagia	+	+	-	-	-	-	-
Epilepsia	-	-	-	-	-	-	-

Sexo: F= Feminino, M= Masculino, Disf. sens. superficial= Disfunção da sensibilidade superficial, Disf. sens. profunda= Disfunção da sensibilidade profunda, D=Depressão.

Tabela c: AEC Tipo 10 – Dados Clínicos – Família 3:

Dados Clínicos	IV-8	IV-10	IV-11	IV-17	IV-19	IV-20	IV-21	IV-23
Sexo	F	M	F	F	F	F	F	M
Idade de início da doença	30	38	36	30	27	30	33	30
Duração da doença	22	9	10	32	32	14	19	5
Disfunção Cerebelar								
Ataxia de marcha	+	+	+	+	+	+	+	+
Ataxia apendicular	+	+	+	+	+	+	+	+
Disartria	+	+	+	+	+	+	+	+
Disfunção do Movimento Ocular								
Nistagmo	+	+	+	+	+	+	+	+
Dismetria ocular	+	-	-	+	+	+	+	+
Movimento sacádico								
lento	-	-	-	-	-	-	-	-
Oftalmoplegia	-	-	-	-	-	-	-	-
Diplopia	-	-	-	-	-	-	-	-
Retração palpebral	-	+	-	-	-	-	-	-
Transtorno do Movimento								
Parkinsonismo	-	-	-	-	-	-	-	-
Distonia	-	-	-	-	-	-	-	-
Tremor	-	-	-	-	-	-	-	-
Mioclonia	-	-	-	-	-	-	-	-
Coréia	-	-	-	-	-	-	-	-
Disfunção Piramidal								
Sinal de Babinski	-	-	-	-	-	-	-	-
Hiperreflexia								
Profunda	-	-	+	-	-	-	-	-
Espasticidade	-	-	+	-	-	-	-	-
Neuropatia Periférica								
Hipo/arreflexia								
Profunda	-	-	-	-	-	-	-	-
Amiotrofia	-	-	-	-	-	-	-	-
Paresia	-	-	-	-	-	-	-	-
Disf.sens.superficial	-	-	-	-	-	-	-	-
Disf.sens.profunda	-	-	-	-	-	-	-	-
Disfunção Cognitiva	-	-	-	-	-	-	QI<	-
Outros								
Fasciculações de face/ língua	-	-	-	-	-	-	-	-
Disfagia	-	-	-	+	+	-	-	-
Epilepsia	-	-	-	-	-	-	-	-

Sexo: F= Feminino, M= Masculino, Idade de início/Duração da doença(anos), Disf. sens.superficial= Disfunção da sensibilidade superficial, Disf. sens.profunda= Disfunção da sensibilidade profunda, QI < = Coeficiente intelectual reduzido, D=Depressão.

Tabela d: AEC Tipo 10 – Dados Clínicos – Família 3 (continuação):

Dados Clínicos	IV-27	V-1	V-3	V-5	V-6	V-20	V-21	V-23
Sexo	F	F	F	F	F	M	M	M
Idade de início da doença	24	30	40	25	22	35	24	30
Duração da doença	14	11	4	1	1	5	14	1
Disfunção Cerebelar								
Ataxia de marcha	+	+	+	+	+	+	+	+
Ataxia apendicular	+	+	+	-	-	-	+	-
Disartria	+	+	+	+	+	+	+	+
Disfunção Movimento Ocular								
Nistgamo	+	+	+	+	+	+	+	+
Dismetria ocular	+	+	+	-	-	+	-	-
Movimento sacádico								
Lento	-	-	-	-	-	-	-	-
Oftalmoplegia	-	-	-	-	-	-	-	-
Diplopia	-	-	-	-	-	-	-	-
Retração palpebral	-	-	-	-	-	-	-	-
Transtorno do Movimento								
Parkinsonismo	-	-	-	-	-	-	-	-
Distonia	-	-	-	-	-	-	-	-
Tremor	-	-	-	-	-	-	-	-
Mioclonia	-	-	-	-	-	-	-	-
Coréia	-	-	-	-	-	-	-	-
Disfunção Piramidal								
Sinal de Babinski	-	-	-	-	-	-	-	-
Hiperreflexia								
Profunda	+	+	-	-	-	-	-	-
Espasticidade	+	-	-	-	-	-	-	-
Neuropatia Periférica								
Hipo/arreflexia								
Profunda	-	-	-	-	-	-	-	-
Amiotrofia	-	-	-	-	-	-	-	-
Paresia	-	-	-	-	-	-	-	-
Disf.sens.superficial	-	-	-	-	-	-	-	-
Disf.sens.profunda	-	-	-	-	-	-	-	-
Disfunção Cognitiva	(D)	-	-	-	-	-	-	-
Outros								
Fasciculações de face/ Língua	-	-	-	-	-	-	-	-
Disfagia	-	-	-	-	-	-	-	-
Epilepsia	-	-	-	-	-	-	-	-

Sexo: F= Feminino, M= Masculino, Idade de início/Duração da doença(anos), Disf. sens.superficial= Disfunção da sensibilidade superficial, Disf. sens.profunda= Disfunção da sensibilidade profunda.

Tabela e: AEC Tipo 10 – Dados Clínicos - Família 4:

Dados Clínicos	V-2	V-3	V-5	V-10	V-11	V-13	V-15	VI-5
Sexo	F	F	M	M	F	F	M	M
Idade de início da doença	45	40	43	46	45	42	40	32
Duração da doença	10	20	15	9	15	26	15	6
Disfunção Cerebelar								
Ataxia de marcha	+	+	+	+	+	+	+	+
Ataxia apendicular	+	+	+	+	+	+	+	+
Disartria	+	+	+	+	+	+	+	+
Disfunção do Movimento Ocular								
Nistagmo	+	+	+	+	+	+	+	+
Dismetria ocular	+	+	+	+	+	+	+	+
Movimento sacádico								
Lento	-	-	-	-	-	-	-	-
Oftalmoplegia	-	-	-	-	-	-	-	-
Diplopia	-	-	-	-	-	-	-	-
Retração palpebral	-	-	-	+	-	-	-	-
Transtorno do Movimento								
Parkinsonismo	-	-	-	-	-	-	-	-
Distonia	-	-	-	-	-	-	-	-
Tremor	-	-	-	-	-	-	-	-
Mioclonia	-	-	-	-	-	-	-	-
Coréia	-	-	-	-	-	-	-	-
Disfunção Piramidal								
Sinal de Babinski	-	-	-	-	-	-	-	-
Hiperreflexia profunda	-	-	-	-	-	-	-	-
Espasticidade	-	-	-	-	-	-	-	-
Neuropatia Periférica								
Hipo/arreflexia Profunda	-	-	-	-	-	-	-	-
Amiotrofia	-	-	-	-	-	-	-	-
Paresia	-	-	-	-	-	-	-	-
Disf.sens.superficial	-	-	-	-	-	-	-	-
Disf.sens.profunda	-	-	-	-	-	-	-	-
Disfunção Cognitiva	-	-	-	-	-	-	-	-
Outros								
Fasciculações de face/língua	-	-	-	-	-	-	-	-
Disfagia	-	-	-	-	-	+	-	-
Epilepsia	-	-	-	-	-	-	-	-

Sexo: F= Feminino, M= Masculino, Idade de início/Duração da doença(anos), Disf. sens.superficial= Disfunção da sensibilidade superficial, Disf. sens.profunda= Disfunção da sensibilidade profunda.

Tabela f: AEC Tipo 10 – Dados Clínicos - Família 5:

Dados Clínicos	IV-1	IV-2	IV-3	IV-11	V-3	V-4
Sexo	M	M	M	M	M	M
Idade de início da doença(anos)	40	43	31	38	27	26
Duração da doença(anos)	21	9	20	27	11	14
Disfunção Cerebelar						
Ataxia de marcha	+	+	+	+	+	+
Ataxia apendicular	+	+	+	+	+	+
Disartria	+	+	+	+	+	+
Disfunção do Movimento Ocular						
Nistagmo	+	+	+	+	+	+
Dismetria ocular	-	-	-	+	+	+
Movimento sacádico lento	-	-	-	-	-	-
Oftalmoplegia	-	-	-	-	-	-
Diplopia	-	-	-	-	-	-
Retração palpebral	-	-	-	-	+	-
Transtorno do Movimento						
Parkinsonismo	-	-	-	-	-	-
Distonia	-	-	-	-	-	-
Tremor	-	-	-	-	-	-
Mioclonia	-	-	-	-	-	-
Coréia	-	-	-	-	-	-
Disfunção Piramidal						
Sinal de Babinski	-	-	-	-	-	-
Hiperreflexia profunda	-	-	-	-	-	-
Espasticidade	-	-	-	-	-	-
Neuropatia Periférica						
Hipo/arreflexia profunda	-	-	-	-	-	-
Amiotrofia	-	-	-	-	-	-
Paresia	-	-	-	-	-	-
Disf.sens. superficial	-	-	-	-	-	-
Disf.sens. profunda	-	-	-	-	-	-
Disfunção Cognitiva	-	-	-	(D)	-	QI<
Outros						
Fasciculações de face/ língua	-	-	-	-	-	-
Disfagia	-	-	-	+	-	-
Epilepsia	-	-	-	-	-	-

Sexo: F= Feminino, M= Masculino, Disf. sens. superficial= Disfunção da sensibilidade superficial, Disf. sens. profunda= Disfunção da sensibilidade profunda, D=Depressão, QI<= Coeficiente intelectual reduzido.

Tabela g: AEC Tipo 10 – Dados Clínicos - Família 6:

Dados Clínicos	III-1
Sexo	F
Idade de início da doença(anos)	25
Duração da doença(anos)	14
Disfunção Cerebelar	
Ataxia de marcha	+
Ataxia apendicular	+
Disartria	+
Disfunção do Movimento Ocular	
Nistagmo	+
Dismetria ocular	+
Movimento sacádico lento	-
Oftalmoplegia	-
Diplopia	-
Retração palpebral	-
Transtorno do Movimento	
Parkinsonismo	-
Distonia	-
Tremor	-
Mioclonia	-
Coréia	-
Disfunção Piramidal	
Sinal de Babinski	-
Hiperreflexia profunda	-
Espasticidade	-
Neuropatia Periférica	
Hipo/arreflexia profunda	-
Amiotrofia	-
Paresia	-
Disfunção da sensibilidade superficial	-
Disfunção da sensibilidade profunda	-
Disfunção Cognitiva	-
Outros	
Fasciculações de face/língua	-
Disfagia	-
Epilepsia	-

Sexo: F= Feminino, M= Masculino.

Tabela h: AEC Tipo 10 – Dados Clínicos – Família 7:

Dados Clínicos	III-1
Sexo	M
Idade de início da doença(anos)	36
Duração da doença(anos)	13
Disfunção Cerebelar	
Ataxia de marcha	+
Ataxia apendicular	+
Disartria	+
Disfunção do Movimento Ocular	
Nistagmo	+
Dismetria ocular	-
Movimento sacádico lento	-
Oftalmoplegia	-
Diplopia	-
Retração palpebral	-
Transtorno do Movimento	
Parkinsonismo	-
Distonia	-
Tremor	-
Mioclonia	-
Coréia	-
Disfunção Piramidal	
Sinal de Babinski	-
Hiperreflexia profunda	-
Espasticidade	-
Neuropatia Periférica	
Hipo/arreflexia profunda	-
Amiotrofia	-
Paresia	-
Disfunção da sensibilidade superficial	-
Disfunção da sensibilidade profunda	-
Disfunção Cognitiva	-
Outros	
Fasciculações de face/língua	-
Disfagia	-
Epilepsia	-

Sexo: F= Feminino, M= Masculino.

Tabela i: AEC Tipo 10 – Dados Clínicos - Família 8:

Dados Clínicos	IV-1	IV-3	V-1	V-2	V-3	V-5
Sexo	M	M	M	M	M	M
Idade de início da doença(anos)	38	35	38	38	35	31
Duração da doença(anos)	27	28	14	6	7	10
Disfunção Cerebelar						
Ataxia de marcha	+	+	+	+	+	+
Ataxia apendicular	+	+	+	+	+	+
Disartria	+	+	+	+	+	+
Disfunção do Movimento Ocular						
Nistagmo	+	+	+	+	+	+
Dismetria ocular	+	+	+	+	+	+
Movimento sacádico lento	-	-	-	-	-	-
Oftalmoplegia	-	-	-	-	-	-
Diplopia	-	-	-	-	-	-
Retração palpebral	-	-	-	-	-	-
Transtorno do Movimento						
Parkinsonismo	-	-	-	-	-	-
Distonia	-	-	-	-	-	-
Tremor	-	-	-	-	-	-
Mioclonia	-	-	-	-	-	-
Coréia	-	-	-	-	-	-
Disfunção Piramidal						
Sinal de Babinski	-	-	-	-	-	-
Hiperreflexia profunda	-	-	-	+	-	-
Espasticidade	-	-	-	+	-	-
Neuropatia Periférica						
Hipo/arreflexia profunda	-	-	-	-	-	-
Amiotrofia	-	-	-	-	-	-
Paresia	-	-	-	-	-	-
Disfunção da sensibilidade						
Superficial	-	-	-	-	-	-
Disfunção sensibilidade						
Profunda	-	-	-	-	-	-
Disfunção Cognitiva	-	-	-	-	-	-
Outros						
Fasciculações de face/ Língua	-	-	-	-	-	-
Disfagia	-	-	-	-	-	-
Epilepsia	-	-	-	-	-	-

Sexo: F= Feminino, M= Masculino.

Tabela j: AEC Tipo 10 – Exames Complementares e Testes Neuropsicológicos:

Exames/Testes	ELR	TC/RM	EEG	ECN	EMG	LCR	TNP
Família 1							
Paciente	III-2	N	AC	LAT	N	N	N
	IV-1	N	AC	N	N	N	N (D)
Família 2							
Paciente	II-2	N	AC	N	N	N	NR
	II-6	N	AC	N	N	N	NR
	III-2	N	AC	NR	NR	NR	NR
	III-4	N	AC	N	N	N	NR
	III-6	N	AC	N	NR	NR	NR
	III-7	N	AC	N	N	N	N
	III-11	N	AC	N	NR	NR	NR
Família 3							
Paciente	IV-8	N	AC	NR	NR	NR	NR
	IV-10	N	AC	NR	NR	NR	NR
	IV-11	N	AC	NR	NR	NR	NR
	IV-17	N	AC	NR	NR	NR	NR
	IV-19	N	AC	NR	NR	NR	NR
	IV-20	N	AC	NR	NR	NR	NR
	IV-21	N	AC	N	N	N	QI<
	IV-23	N	AC	NR	NR	NR	NR
	IV-27	N	AC	N	N	N	N (D)
	V-1	N	AC	N	N	N	N
	V-3	N	AC	N	N	N	N
	V-5	N	AC	N	NR	NR	NR
	V-6	N	AC	NR	NR	NR	NR
	V-20	N	AC	NR	NR	NR	NR
	V-21	N	AC	NR	NR	NR	NR
	V-23	N	AC	N	NR	NR	NR
Família 4							
Paciente	V-2	N	AC	NR	NR	NR	NR
	V-3	N	AC	NR	NR	NR	NR
	V-5	N	AC	N	N	N	N
	V-10	N	AC	NR	NR	NR	NR
	V-11	N	AC	NR	NR	NR	NR
	V-13	N	AC	NR	NR	NR	NR
	V-15	N	AC	NR	NR	NR	NR
	VI-5	N	AC	N	N	N	NR
Família 5							
Paciente	IV-1	N	AC	NR	NR	NR	NR
	IV-2	N	AC	N	N	N	NR
	IV-3	N	AC	NR	NR	NR	NR
	IV-11	N	AC	NR	NR	NR	NR
	V-3	N	AC	N	N	N	NR
	V4	N	AC	N	NR	NR	NR
Família 6							
Paciente	III-1	N	AC	N	N	N	NR
Família 7							
Paciente	III-1	N	AC	N	N	N	NR
Família 8							
Paciente	IV-1	N	AC	NR	NR	NR	NR
	IV-3	N	AC	NR	NR	NR	NR
	V-1	N	AC	NR	NR	NR	NR
	V-2	N	AC	N	N	N	NR
	V-3	N	AC	N	N	N	N
	V-5	N	AC	NR	NR	NR	NR

ELR= Exames laboratoriais de rotina, TC/RM= Tomografia computadorizada/Ressonância magnética, EEG= Eletroencefalograma, ECN= Estudo de condução nervosa, EMG= Eletromiografia, LCR= Exame de Líquido Cefalorraqueano, TNP= Testes neuropsicológicos (Mini-Exame do Estado Mental, WECHSLER-WAIS III, WMS III, COWAT, incluindo o Teste de Hamilton), D= Depressão, N= Normal, AC= Atrofia cerebral, LAT= Lentificação da atividade elétrica na região temporal, QI <= Coeficiente intelectual reduzido, NR= Não realizado.