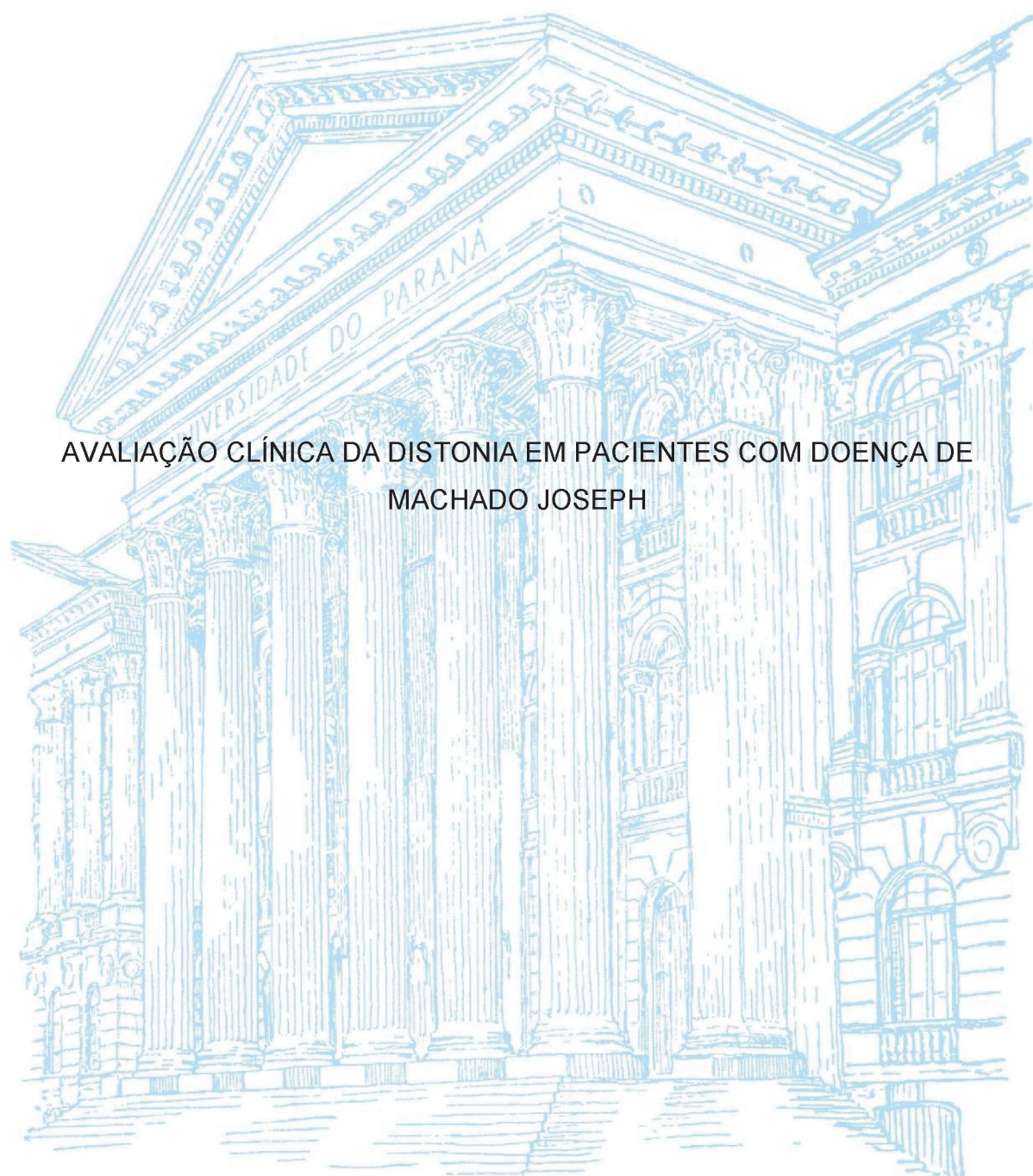


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LIGIA MARIA PERUCCI CATTAI



AVALIAÇÃO CLÍNICA DA DISTONIA EM PACIENTES COM DOENÇA DE
MACHADO JOSEPH

CURITIBA

2018

LIGIA MARIA PERUCCI CATTAI

AVALIAÇÃO CLÍNICA DA DISTONIA EM PACIENTES COM DOENÇA DE
MACHADO JOSEPH

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

Orientador: Prof. Dr. Hélio Afonso G. Teive
Co-orientador: Prof. Dr. Carlos Henrique Ferreira
Camargo

CURITIBA

2018

Cattai, Ligia Maria Perucci
Avaliação clínica da distonia em pacientes com a doença
de Machado Joseph / Ligia Maria Perucci Cattai. – Curitiba,
2018.
95 f. il.

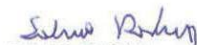
Orientador: Prof. Dr. Hélio Afonso G. Teive.
Dissertação (Mestrado) – Setor de Ciências da Saúde,
Universidade Federal do Paraná.

1. Distonia. 2. Doença de Machado Joseph. 3. Genética.
4. Ataxias espinocerebelares. I. Título.


NLM: WL 390

PARECER

Aos oito dias do mês de março do ano de dois mil e dezoito, a banca examinadora constituída pelos Professores: Dr. Salmo Raskin (PUC-Pr), Dr. Carlos Alexandre Twardowschy (PUC-Pr), e Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive (Depto. de Clínica Médica/UFPR e orientador), exarou o presente parecer sobre a dissertação de mestrado elaborada por LIGIA MARIA PERUCCI CATTAL, aluna concluinte do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna – Mestrado e Doutorado da Universidade Federal do Paraná, intitulada: “AVALIAÇÃO CLÍNICA DA DISTONIA EM PACIENTES COM DOENÇA DE MACHADO JOSEPH”. A Banca examinadora considerou que a aluna apresentou trabalho adequado para dissertação, e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas de modo a merecer a sua **aprovação**, sendo recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de **Mestre em Medicina Interna e Ciências da Saúde**. A banca considerou o trabalho de grande relevância à Saúde Pública, e recomendam a publicação de artigo em revista técnico-científica com corpo editorial depois de incorporadas às sugestões apresentadas no decurso das arguições, cumpridas outras exigências previstas em normativas da pós-graduação.


SALMO RASKIN


CARLOS ALEXANDRE TWARDOWSCHY


HELIO AFONSO GHIZONI TEIVE

Á minha família, e ao Dr. Donaldo Jorge Filho. Por me mostrarem a importância do caminho da honestidade e persistência.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Hélio Teive, pela oportunidade de realizar este trabalho, com quem pude conviver e, diariamente, aprender.

Ao meu co-orientador, Dr. Carlos Henrique Camargo, a quem admiro muito, o meu reconhecimento pela possibilidade de produzir este trabalho, com total apoio e disponibilidade; meu respeito e admiração pela sua serenidade, capacidade de análise do perfil de seus alunos, e pelo seu dom no ensino da ciência, pela amizade, e pelo exemplo.

Ao Prof. Dr. Salmo Raskin e ao Laboratório Genetika, pela gentileza em nos auxiliarem na extração do DNA, exemplo de cordialidade, ética e civilidade.

Aos colegas, professores, residentes e funcionários do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pela amizade e companheirismo.

Aos professores Aurea Maria Costin, Cláudia Fonseca e Maxel Gonçalves, pela correção da Língua Portuguesa e da Língua Inglesa.

Aos pacientes e acompanhantes que participaram deste estudo, meu respeito e sincero agradecimento.

À minha família e meu companheiro amado, Edson Luiz Ramos, pelo apoio incondicional.

Muito obrigada!

"Nada muda mais que o passado."

Napoleão Bonaparte

RESUMO

Distonia é um distúrbio do movimento caracterizado por contrações musculares sustentadas ou intermitentes, que causam posturas, movimentos ou ambos, anormais e frequentemente repetitivos. Sua prevalência ainda é difícil de ser estabelecida e seu diagnóstico é desafiador. Mesmo presente na doença de Machado Joseph (DMJ), vários aspectos clínicos ainda não são definidos. Neste estudo, avaliou-se a distonia em pacientes com esta doença, cadastrados no banco de dados de pacientes com DMJ do Serviço de Distúrbios do Movimento do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, no período entre dezembro de 2015 e dezembro de 2016. Os pacientes foram avaliados através de história clínica, exame físico e neurológico. Para classificação e graduação da distonia foram aplicadas a Classificação da Movement Disorders Society de 2013 e a escala de graduação de Burke-Fahn-Marsden, amplamente utilizadas em estudos prévios. Entre os 381 pacientes com DMJ, 14 apresentaram distonia, sendo 2 distonias generalizadas, 5 blefaroespasmos, 1 distonia cervical, 3 oromandibular, 3 multifocal. Quanto ao subtipo da distonia: 71,4% subtipo I, 28,6% subtipo II; relação masculino feminino 2,5:1; média de idade de início da doença $40 \pm 10,7$ anos; tempo de DMJ $11,86 \pm 6,13$ anos; as expansões CAG variaram de 75 a 78 repetições, os valores de gravidade da escala Fahn-Marsden-Burke (BFM) variaram de 1,0 a 40. A distonia na doença de DMJ é presente e apresenta perfis clínicos e de gravidades bastante variáveis.

Palavras-chave: Distonia. Doença de Machado-Joseph. Ataxias espinocerebelares. Genética. Distúrbios do movimento.

ABSTRACT

Dystonia is a movement disorder characterized by sustained or intermittent muscle contractions, causing abnormal, often repetitive movements, postures, or both. Its prevalence is still difficult to establish and its diagnosis is challenging. Even though present in Machado Joseph's disease (MJD), several clinical aspects are not yet defined. In this study, dystonia was evaluated in patients with this disease, enrolled in the database of patients with MJD of the Movement Disorders Unit of the Federal University of Paraná, between December 2015 and December 2016. Patients were assessed through clinical history, physical and neurological examination. The Classification of Movement Disorders Society of 2013 and the Burke-Fahn-Marsden (BFM) graduation scale, widely used in previous studies, were applied to classification and graduation of dystonia. Among the 381 patients with MJD, 14 presented dystonia, 2 generalized dystonia, 5 blepharospasm, 1 cervical dystonia, 3 oromandibular, 3 multifocal. Regarding the dystonia subtype: 71.4% subtype I, 28.6% subtype II; female male ratio 2.5: 1; mean age of onset of disease 40 ± 10.7 years; disease duration MJ 11.86 ± 6.13 years; the CAG expansions ranged from 75 to 78 repetitions, the Burke-Fahn-Marsden (BFM) severity values ranged from 1.0 to 40. Dystonia occur in MJD is and has very variable clinical and severity profiles.

Key-words: Dystonia. Machado-Joseph disease. Spinocerebellar ataxias. Genetics. Movement disorders.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - CLASSIFICAÇÃO DA DISTONIA CONFORME CARACTERÍSTICA CLÍNICA – DISTRIBUIÇÃO CORPORAL.....	18
FIGURA 2 - FENOMENOLOGIA DA DISTONIA CERVICAL.....	20
FIGURA 3 - LINHA DO TEMPO DA GENÉTICA DAS DISTONIAS	23
FIGURA 4 - DISTRIBUIÇÃO MUNDIAL DOS TIPOS DE AEC	27
FIGURA 5 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA ESTRUTURA DO GENE ATXN3.....	31
FIGURA 6 - RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA DE PACIENTE COM AEC3.....	34
FIGURA 7 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DAS CONEXÕES ENTRE GÂNGLIOS BASAIS E CEREBELO.....	36
FIGURA 8 - DISTRIBUIÇÃO DAS FAMÍLIAS COM AEC3 E DISTONIA NOS ESTADOS DE SANTA CATARINA E DO PARANÁ, BRASIL	43

LISTA DE QUADROS

QUADRO1 - FENOMENOLOGIA DAS DISTONIAS	15
QUADRO 2 - CLASSIFICAÇÃO DAS DISTONIAS	17
QUADRO 3 - ESCALA BURKE- FAHN- MARSDEN	33

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - ATAXIAS ESPINOCEREBELARES: RESUMO DOS DEFEITOS GENÉTICOS	29
TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS DOS PACIENTES COM AEC3 E DISTONIA	44
TABELA 3 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E RADIOLÓGICAS DOS PACIENTES COM AEC3 E DISTONIA	45
TABELA 4 - CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES COM AEC3 E SEUS FAMILIARES AFETADOS POR SUBTIPO DE AEC3	48
TABELA 5 - CLASSIFICAÇÃO E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DAS DISTONIAS	50

LISTA DE ABREVIATURAS

AEC	– Ataxia espinocerebelar
AEC1 a 46	– Ataxia espinocerebelar tipo 1 a 46
ATXN3	– Ataxina
BFM	– Escala Burke- Fahn- Marsden
CAG	– Citosina, Adeninda, Guanina.
CHC-UFPR	– Complexo Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná
DH	– Doença de Huntington
DMJ	– Doença de Machado-Joseph
DOM	– Distonia Oromandibular
DP	– Doença de Parkinson
DYT1-27	– Locus gênicos das distonias 1 a 27
MID	– Membro inferior direito
MIE	– Membro inferior esquerdo
MSD	– Membro superior direito
MSE	– Membro superior esquerdo
PoliQ	– Poliglutaminas
RNM	– Ressonância Nuclear Magnética
TC	– Tomografia Computadorizada

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	DISTONIA	13
1.1.1	A evolução histórica do conceito de distonia	13
1.1.2	Fenomenologia das distonias	14
1.1.3	Classificação das distonias	15
1.1.3.1	Distonias focais	18
1.1.3.1.1	Blefaroespasma	18
1.1.3.1.2	Distonia oromandibular (DOM)	19
1.1.3.1.3	Distonia cervical	19
1.1.3.1.4	Distonia de membros	21
1.1.3.2	Distonia generalizada	21
1.1.4	Escala Fahn- Marsden-Burke (BFM)	22
1.1.5	Genética das distonias	23
1.2	ATAXIAS	24
1.2.1	Ataxias espinocerebelares	25
1.2.1.1	Ataxias espinocerebelares tipo 3	30
1.3	RELAÇÃO FISIOPATOLOGICA ENTRE ATAXIA E DISTONIA	35
2	MOTIVAÇÃO E JUSTIFICATIVA PARA O ESTUDO NO CHC-UFPR	38
3	OBJETIVOS	39
3.1	OBJETIVO GERAL	39
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	39
4	METODOLOGIA	40
4.1	SELEÇÃO DOS PACIENTES	40
4.1.1	Critérios de inclusão	40
4.1.2	Critérios de exclusão	40
4.2	PROTOCOLO DE APROVAÇÃO E REGISTROS	40
4.3	AVALIAÇÃO CLÍNICA	41

4.4	AVALIAÇÃO GENÉTICA	42
4.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	42
5	RESULTADOS	43
5.1	AVALIAÇÃO CLÍNICA	43
5.1.1	Características clínicas e epidemiológicas	43
6	DISCUSSÃO	52
7	CONCLUSÕES	61
	REFERÊNCIAS	62
	ANEXO 1 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA	76
	ANEXO 2 - ESCALA DE FAHN-MARSDEN-BURKE	77
	ANEXO 3 - Artigo: <i>Dystonia in Patients with Spinocerebellar Ataxia 3 - Machado-Joseph disease: An underestimated Diagnosis?</i> submetido à publicação: <i>The Open Neurology Journal</i>	80
	ANEXO 4 - SUBMISSÃO DO ARTIGO	95

1 INTRODUÇÃO

1.1 DISTONIA

1.1.1 A evolução histórica do conceito de distonia

Embora o termo distonia tenha sido exposto pela primeira vez há mais de um século por Hermann Oppenheim em Berlim. (KLEIN; FAHN, 2013; CAMARGO; TEIVE, 2014), sua definição tem sido objeto de mudanças e extensos debates. (BROUSSOLLE et al., 2015).

Em 1911, ao relatar quatro jovens pacientes, Oppenheim introduziu o termo "distonia musculorum deformans". Ele descreveu minuciosamente seus achados semiológicos: "o tônus muscular era hipotônico por vezes e tônico com espasmos em outras, geralmente, mas não exclusivamente, induzido por movimentos voluntários". (KLEIN; FAHN, 2013). Surge, então, os conceitos de "dystonia" (i.e., tônus muscular anormal) e "dysbasia" (i.e., alteração da base de sustentação, em ortostatismo ou deambulação). (ALBANESE, 2017).

Edward Flatau e Wladyslaw Sterling descreveram a mesma condição observada em dois judeus poloneses sob o nome de "progressive torsion spasm", também em 1911. Tanto Oppenheim quanto Flatau e Sterling sublinham a natureza orgânica da doença e rejeitam o rótulo de Schwalbe-Ziehen de desordem histérica. (ALBANESE, 2017; NEWBY et al., 2017).

A categorização da distonia entre uma doença neurológica ou psiquiátrica mudou muitas vezes, sendo proposta, inclusive, a retirada da distonia como um fenômeno distinto entre os distúrbios do movimento. A etiologia emocional das distonias teve grande força na década de 1960 e o fim da discussão etiológica da distonia somente ocorreu nas décadas de 1970 e 1980, com uma série de trabalhos de Charles David Marsden, colocando-a como "um distúrbio do movimento por lesão nos gânglios da base". (CAMARGO; TEIVE, 2014).

Na área das hipercinesias, a contribuição do professor Marsden foi significativa. Os estudos sobre distonias foram extremamente relevantes. Ele "trouxe ordem ao caos que eram as distonias". (BROOKS, 1999; TEIVE et al., 2001b), sendo considerado o fundador do conceito moderno de distonia. (QUINN et al., 2012; ALBANESE, 2017). O afinco em reunir condições anteriormente consideradas

doenças distintas contribuiu grandemente para a era moderna de transtornos do movimento, mas deixou sem solução o dilema se a distonia deve ser considerada como uma única doença, uma síndrome, uma coleção de sinais físicos, ou como uma coleção heterogênea de síndromes. Não há etiologia ou fisiopatologia únicas para diferentes síndromes de distonia e, embora uma série de características se sobreponham, há que se admitir que as características clínicas, etiológicas e fisiopatológicas são heterogêneas. (JINNAH; ALBANESE, 2014; ALBANESE, 2017).

Em abril de 2013, o *International Consensus Committee* apresentou a seguinte definição revisada:

[...] distonia é um distúrbio do movimento caracterizado por contrações musculares sustentadas ou intermitentes causando posturas, movimentos, ou ambos, anormais e frequentemente repetitivos. Os movimentos distônicos são tipicamente padronizados, em torção, e podem ser em tremor. A distonia é frequentemente iniciada ou piorada por atividades voluntárias e associada com extravasamento da ativação muscular. (ALBANESE et al., 2013a).

Distonia é o terceiro distúrbio de movimento mais comum, seguindo doença de Parkinson e tremor; e ainda permanece uma condição misteriosa apesar de um aumento dramático no conhecimento. (ALBANESE, 2017).

1.1.2 Fenomenologia das distonias

Fenomenologia significa mostrar-se ou expor-se à luz, sem obscuridade. O fenômeno não ocorre em um primeiro olhar, mas paulatinamente, dá-se na busca atenta e rigorosa do sujeito que interroga e que procura ver além da aparência, instituindo na procura do característico, básico, essencial do fenômeno (aquilo que se mostra para o sujeito). (BICUDO, 1994) .

Alguns achados clínicos caracterizam e distinguem a distonia de outros distúrbios do movimento ou de pseudodistonias (QUADRO 1). (CAMARGO et al., 2014a).

QUADRO 1 – FENOMENOLOGIA DAS DISTONIAS

CARACTERÍSTICA
1. Tipicamente é influenciada por movimentos voluntários ou por uma postura voluntariamente mantida, por exemplo, apoio antigравitacional. <ul style="list-style-type: none"> - Normalmente agrava-se durante movimentos voluntários (distonia de ação); - Pode estar presente em apenas ações específicas, contudo, há algumas distonias que podem ter suas manifestações melhoradas por algumas ações; - Normalmente tem variações com mudanças de postura.
2. A velocidade de contração pode ser lenta ou rápida, mas no pico do movimento deve ser sustentada.
3. As contrações musculares quase sempre têm uma direção consistente ou uma postura característica.
4. Previsivelmente envolve uma ou mais regiões do corpo.
5. Pode progredir para outras regiões do corpo ou outras ações.
6. Um espriamento motor encontrado na distonia é uma contração muscular sem intenção que acompanha, mas é anatomicamente distinto do movimento distônico primário. <ul style="list-style-type: none"> - Comumente ocorre no pico dos movimentos distônicos.
7. Um tremor distônico caracteriza-se por ser oscilatório, rítmico, porém, frequentemente inconstante e padronizado, produzido por contrações dos músculos distônicos. <ul style="list-style-type: none"> - Frequentemente exacerbado pela tentativa de manter a posição normal; - Pode ser difícil de ser distinguido do tremor essencial.
8. A distonia em espelho é uma postura ou um movimento unilateral, que é o mesmo ou similar às características distônicas que podem ser suscitadas normalmente no lado mais gravemente afetado, quando contralateral.
9. Piora com estresse, fadiga, e melhora com descanso, sono e hipnose.
10. Os gestos antagonistas são ações voluntárias que especificamente corrigem as posturas anormais ou aliviam os movimentos distônicos.

Fonte: Bressman (2000); Albanese et al. (2013a).

1.1.3 Classificação das distonias

Classificar as distonias é uma tarefa complexa, já que o termo pode significar não somente uma doença, mas também um sintoma que faz parte de distúrbios neurológicos com uma grande variedade de causas. (FRIEDMAN; FAHN, 1986).

O termo distonia tem sido usado para descrever o transtorno de movimento hiperkinético em si; um grupo de distúrbios nos quais a distonia pode ser o único sinal ou parte de uma síndrome. Assim, a distonia pode ocorrer na ausência de

neurodegeneração; em desordens heredodegenerativas; e pode, ainda, apresentar-se como distonia paroxística. (BALINT; BHATIA, 2014).

A nova classificação sugere dois eixos principais, denominados características clínicas e etiologia. (QUADRO 2).

O Eixo I, relacionado às características clínicas, inclui idade de início, distribuição corporal, padrão temporal, coexistência de outros distúrbios do movimento e outras manifestações neurológicas.

O Eixo II, relacionado à etiologia, subdivide-se em: patologias do sistema nervoso (evidência de degeneração, lesões estruturais, como lesão cerebral perinatal, infecções, drogas) e causas hereditárias (adquiridas ou idiopáticos). (BALINT; BHATIA, 2014).

Particularidades importantes ocorrem no Eixo II. A etiologia de muitas formas de distonia ainda não é conhecida. Portanto, duas características complementares podem ser úteis na classificação das distonias e devem ser regularmente atualizadas: doenças do sistema nervoso central e padrão de herança. Como exemplo, o caso das ataxias espinocerebelares (AEC), particularmente, a doença de Machado-Joseph. (ALBANESE et al., 2013a).

Pode-se notar ainda hoje que uma história clínica adequada e o exame neurológico correto continuam sendo os pilares da neurologia clínica. (TEIVE, 2015; BEREAU; TRANCHANT, 2017). A alteração do sistema de classificação da distonia reflete, em parte, uma maior compreensão das diversas manifestações clínicas e etiologias, mas também uma opinião variada sobre os méritos e critérios utilizados para agrupar determinados distúrbios. (ALBANESE et al., 2013a).

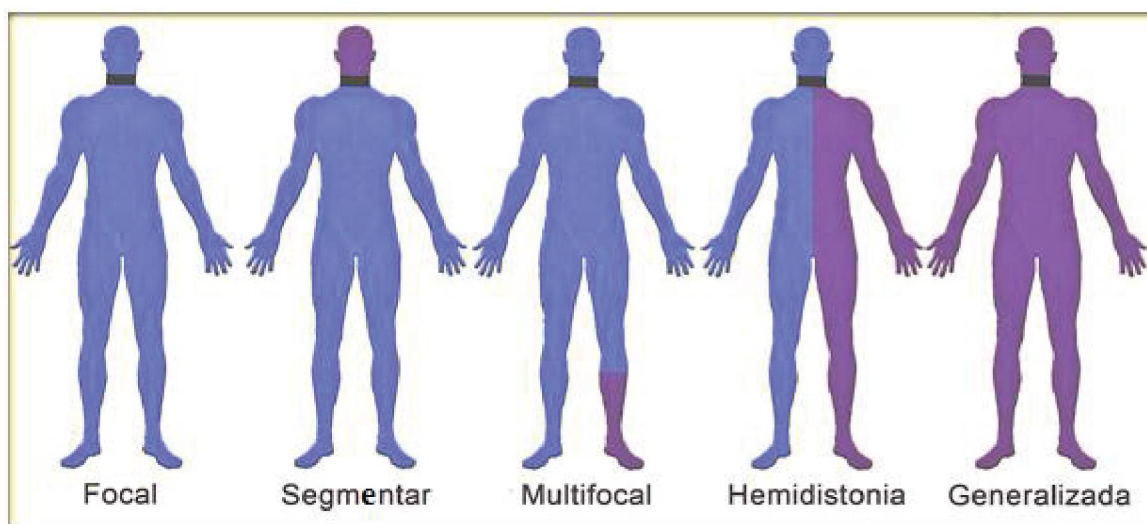
QUADRO 2 – CLASSIFICAÇÃO DAS DISTONIAS

Eixo I – Características Clínicas		
Características clínicas da distonia	Idade de início	Primeira infância (Nascimento aos 2 anos) Infância (3 – 12 anos) Adolescência (13 – 20 anos) Adulto jovem (21 – 40 anos) Adulto (> 40 anos)
	Distribuição corporal	Focal, Segmentar, Multifocal, Generalizada, Hemidistonia
	Padrão temporal	Curso da doença - Estática - Progressiva Variabilidade - Persistente - Ação-específica - Diurna - Paroxística
Achados clínicos associados	Com outros distúrbios do movimento	Distonia Isolada Distonia Combinada
	Com outras manifestações neurológicas ou sistêmicas	Lista de manifestações concomitantes
Eixo II - Etiologia		
Patologia do sistema nervoso	Evidência de degeneração	
	Evidência de lesões estruturais	Frequentemente estática
	Nenhuma evidência de degeneração ou lesão estrutural	
Herdada ou adquirida	Herdada	Autossômica dominante Autossômica recessiva Ligada ao X Mitochondrial
	Adquirida	Anóxia perinatal, Infecção, Drogas, Tóxica, Vascular, Neoplásica, Trauma encefálico, Psicogênica
	Idiopática	Esporádica Familiar

Fonte: Albanese et al. (2013a).

A classificação das distonias por distribuição anatômica/corporal é dividida em cinco grupos: focal (afeta uma parte do corpo), segmentar (afeta duas ou mais regiões adjacentes), multifocal (afeta duas ou mais regiões não adjacentes), hemidistonia (afeta o membro superior e o membro inferior ipsilateralmente), e generalizada (afeta o tronco somado a outras duas regiões) (FIGURA 1). (ALBANESE et al., 2013a).

FIGURA 1 – CLASSIFICAÇÃO DA DISTONIA CONFORME CARACTERÍSTICA CLÍNICA - DISTRIBUIÇÃO CORPORAL



Fonte : Albanese et al. (2013a).

1.1.3.1 Distonias focais

Centros de referência para o tratamento da distonia e estudos populacionais demonstram uma maior prevalência nas formas focais de distonia. Em uma análise de 135 pacientes com distonia, Fabiani et al. (1999) encontraram 71,8% de pacientes com distonia focal e segmentar e 18,6% com a forma generalizada. Andrade e Ferraz (1992), ao avaliarem 122 pacientes, observaram que, entre os 76 casos idiopáticos, o mais frequente foi o de distonia focal iniciada na idade adulta (37 pacientes), com predomínio de distonia cervical.

1.1.3.1.1 Blerafoespasmos

O blefaroespasmos é considerado uma distonia focal de início adulto. A doença é caracterizada por fechamento involuntário, espasmódico e bilateral das pálpebras, secundário a movimentos hipercinéticos do *orbicularis oculi* e outros músculos periorbitários. É quase exclusivamente binocular, embora existam alguns relatos de casos de doença monocular que eventualmente se tornam bilaterais em meses. (DEFAZIO et al., 2017). Existe uma forma primária e secundária da doença. (DEFAZIO et al., 2017; GREEN et al., 2017).

Embora originalmente se acreditasse ser apenas um distúrbio dos gânglios da base, evidências neurofisiológicas e de neuroimagem apontam para o envolvimento anatômico e funcional de várias regiões cerebrais, justificando a presença de sintomas não exclusivamente motores do quadro. (DIGRE, 2015; DEFAZIO et al., 2017). Este fechamento muscular forçado pode evoluir para uma cegueira funcional com grave limitação social, pois interfere em atividades diárias como ler, caminhar, trabalhar e cuidar dos afazeres domésticos. (JINNAH; TELLER; GALPERN, 2015).

1.1.3.1.2 Distonia oromandibular (DOM)

O tipo de distonia que envolve a cavidade oral é descrita como distonia oromandibular. É um transtorno neurológico focal raro que afeta os músculos faciais inferiores. Caracteriza-se por movimentos espásticos prolongados ou involuntários repetitivos ou repetidos da musculatura da língua, da face e mastigadora. É classificada como abertura do maxilar, fechamento do maxilar, distorção do maxilar, distonia lingual ou uma combinação destes. A prevalência de DOM foi relatada como sendo de até 6.9/100.000 casos e a incidência foi reportada até 3.3 casos por milhão. (BAKKE et al., 2013; JINNAH; TELLER; GALPERN, 2015; RAOOFI et al., 2017).

Na DOM de boca aberta, os músculos comumente acometidos são: pterigóide lateral e os submentonianos, enquanto que na DOM de boca fechada os músculos acometidos são masseter e temporal. (JANKOVIC, 2017). As manifestações craniocervicais da distonia afetam a qualidade de vida, interferindo na capacidade de falar, engolir e na interação social. (TEIVE et al., 2012; GN; NAG, 2017).

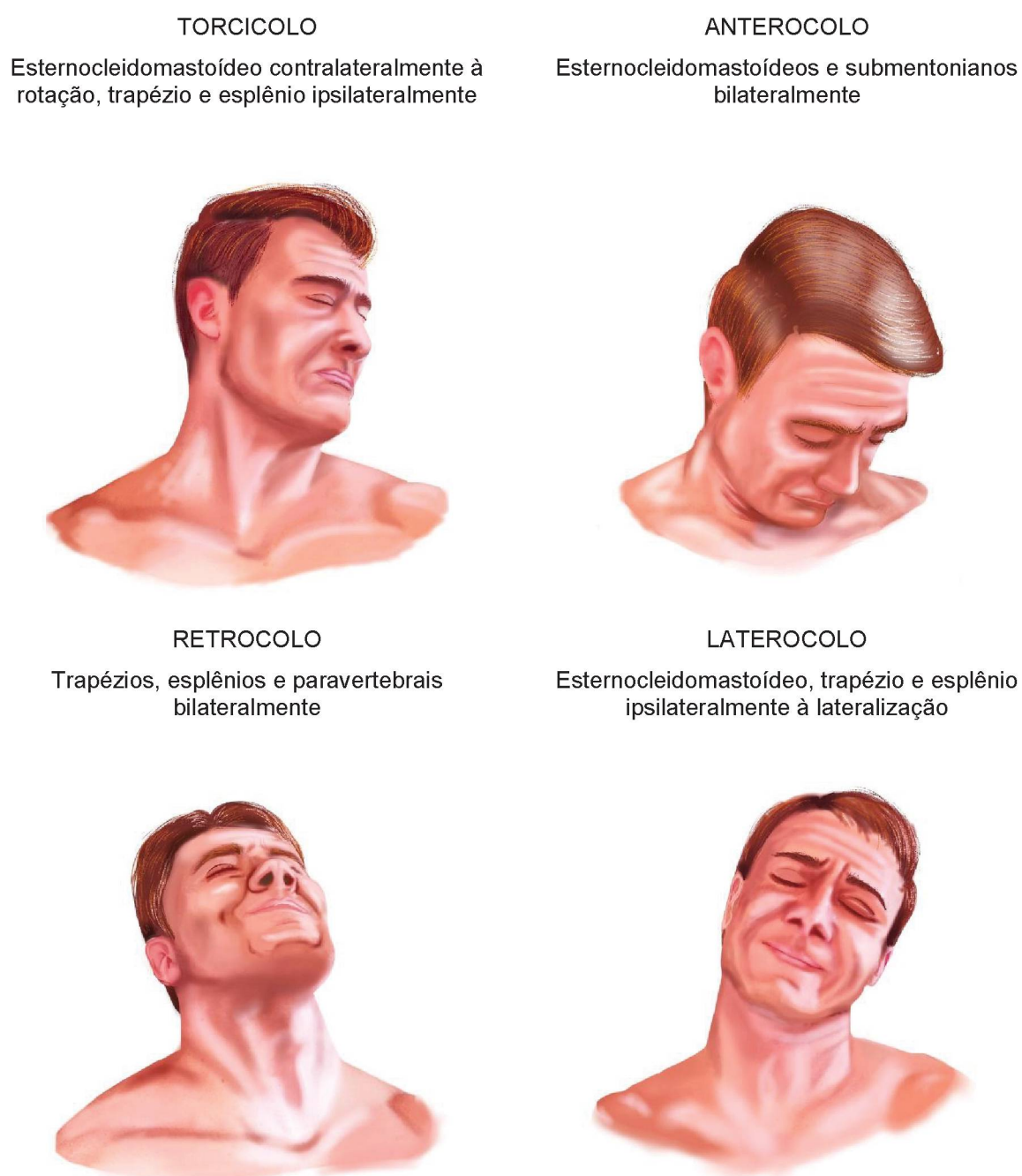
1.1.3.1.3 Distonia cervical

A distonia cervical é a forma de distonia mais usual na idade adulta e sua prevalência em relação a outras doenças neurológicas é mais comum que miastenia gravis e comparável com esclerose lateral amiotrófica e síndrome de Guillain-Barré. (CLAYPOOL et al., 1995).

A contração involuntária da musculatura do pescoço na distonia cervical leva a uma ampla variedade de posturas anormais assumidas pela cabeça (FIGURA 2). Torcicolo é a rotação do queixo através do eixo longitudinal em direção ao ombro.

Laterocolo é a rotação da cabeça no plano coronal, movendo a orelha em direção ao ombro. Anterocolo e retrocolo são rotações da cabeça no plano sagital: anterocolo leva o queixo em direção ao tórax; e retrocolo eleva o queixo e leva a região occipital em encontro ao dorso. (DAUER et al., 1998; CHARLES et al., 2014).

FIGURA 2 – FENOMENOLOGIA DA DISTONIA CERVICAL (FORMAS DE APRESENTAÇÃO CLÍNICA E RESPECTIVOS MÚSCULOS CONTRAÍDOS DE FORMA ANÔMALA, GERANDO O MOVIMENTO ANORMAL)



Características importantes da distonia cervical são os espasmos do pescoço e os *jerks* da cabeça. Os espasmos são contrações potentes e intermitentes dos músculos do pescoço e/ou ombro que temporariamente não podem ser superados. Os *jerks* são movimentos tipo puxar-empurrar, irregulares, assimétricos e de grande amplitude da cabeça. (CHAN et al., 1991). Algumas distonias focais respondem a simples truques sensitivos, gestos antagonistas, para amenizar o movimento involuntário na parte do corpo afetada. (BRESSMAN, 2000; TARSY; SIMON, 2006). No início da doença, esses gestos são úteis, mas na grande maioria dos pacientes eles perdem a efetividade com a progressão da doença. (DAUER et al., 1998; TARSY; SIMON, 2006).

1.1.3.1.4 Distonia de membros

A distonia dos membros refere-se à distonia que afeta um braço ou uma perna. Dependendo do local e da idade de início, e a etiologia, a progressão e o prognóstico serão diferentes. Normalmente, a distonia primária de início jovem afeta os membros inferiores e tende a generalizar, enquanto no início do adulto, aparece no braço e permanece focal. A distonia do membro inferior em adultos é rara como causa primária, e o parkinsonismo ou outras doenças neurológicas devem ser descartados. (PONT-SUNYER; MARTI; TOLOSA, 2010).

A distonia do membro superior é uma distonia focal que pode afetar os músculos do braço, antebraço e mão. (HAYES; YIANNIKAS, 1996; LIUZZI et al., 2016). A apresentação inicial das distonias das mãos inclui o aperto excessivo nos músculos usados para uma ação selecionada, com ativação subsequente dos músculos circundantes que produzem movimentos ou posturas anormais. Os movimentos selecionados iniciais podem ser normais, mas à medida que a atividade continua, a distonia pode se desenvolver e piorar. Os pacientes reclamam de falta de destreza, desconforto e fadiga da mão envolvida. Essas anormalidades distorcem o desempenho da tarefa. (TORRES-RUSSOTTO; PERLMUTTER, 2008).

1.1.3.2 Distonia generalizada

O tronco e pelo menos outros dois membros estão envolvidos. A distonia que começa na infância geralmente progride para o envolvimento generalizado, às vezes rapidamente. (ALBANESE et al., 2013a; ALBANESE, 2017).

1.1.4 Escala Burke-Fahn-Marsden (BFM)

A BFM é uma escala amplamente utilizada para determinar a gravidade da distonia. (BURKE et al., 1982, 1985; COMELLA et al., 2003; KRYSKOWIAK et al., 2007; ALBANESE et al., 2013b).

Comella et al. (2003), buscando uma escala de avaliação confiável para distonia, realizaram estudo multicêntrico no qual 25 médicos especializados em distonia aplicaram escalas de avaliação de distonia, incluindo a BFM. Assim, 100 pacientes foram gravados. Cada examinador aplicou as escalas para 20 pacientes. A BFM apresentou excelente validade interna e boa correlação com as outras escalas. Apesar de algumas limitações, como o questionamento da definição das áreas do corpo avaliadas e o fator de redução de 0,5 ponto para áreas como olhos, boca e pescoço, o estudo mostrou que a escala apresenta alto nível de validação interna e alto grau de confiabilidade entre as escalas estudadas.

A escala é dividida nas seguintes partes do corpo, sendo avaliadas individualmente: olhos, boca, fala e deglutição, pescoço, membro superior direito, membro superior esquerdo, tronco, membro inferior direito, membro inferior esquerdo (totalizando as 9 regiões do corpo), sendo que cada uma dessas regiões recebe um fator multiplicador designado (0,5 ou 1).

Dentro de cada uma destas regiões acima descritas, a tabela se subdivide em fator provocador (onde se avalia se a distonia é presente ou não naquela região, se for presente, em que momento, isto é, em ação específica, em muitas ações, durante o repouso) e fator de severidade (onde se avalia se para aquela região do corpo a distonia é presente, se for presente, se é desprezível, leve, moderada ou grave). A subdivisão do fator provocador é numerada de 0 a 4 e a do fator severidade da mesma forma.

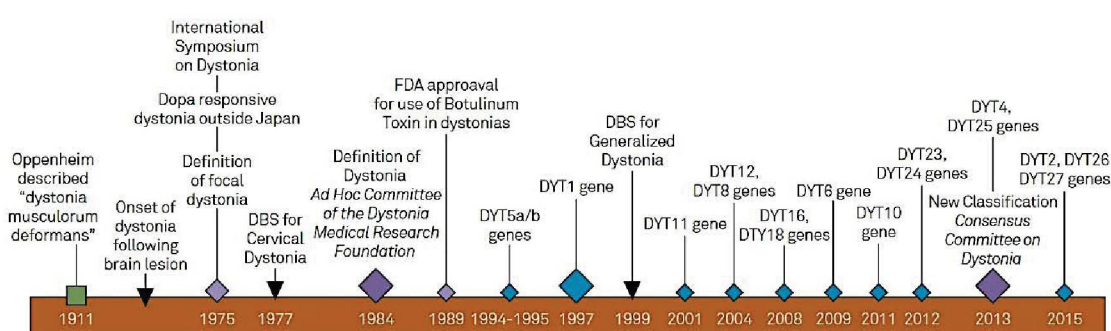
Cada conjunto formado pela região avaliada terá então uma nota (de 0 a 4) para o fator provocador, e outra (também de 0 a 4) para o fator de severidade. A multiplicação do fator provocador, do fator de severidade e do peso gera um número correspondente ao produto final daquela região avaliada. Ao final do preenchimento da escala, haverá, então, um total de 9 produtos (um de cada região); a soma destes produtos será o valor total da escala. Esse resultado pode ser de 0 a 120, de modo que quanto menor seu valor, menos grave é a distonia e quanto maior o seu valor, mais grave é a distonia.

1.1.5 Genética das distonias

A contribuição da genética para o desenvolvimento do conhecimento das distonias tem sido reconhecida há muitos anos, mas só recentemente os cromossomos, genes e mecanismos moleculares envolvidos têm sido elucidados. Os últimos anos têm sido pródigos em avanços no entendimento da genética das distonias, com novos loci e novos genes sendo identificados. (PANG et al., 2017).

A "história moderna" da genética da distonia remonta a 1994, quando o primeiro gene DYT foi descoberto. Hoje, as distonias são classificadas geneticamente em DYT1 a DYT27 (FIGURA 3). (LOHMANN; KLEIN, 2013).

FIGURA 3 – LINHA DO TEMPO DA GENÉTICA DAS DISTONIAS



Fonte: Camargos e Cardoso (2016); Camargos et al. (2016).

A base genética das distonias tem sido revisada extensivamente. (LOHMANN; KLEIN, 2013; MOGHIMI et al., 2014; BALINT; BHATIA, 2015; LEDOUX et al., 2016; WILLIAMS et al., 2017). Há evidências fortes que ligam a distonia isolada com vários genes diferentes, incluindo TOR1A, THAP1, GNAL, ANO3, CIZ1, COL6A3 e HPCA. Parece provável que genes adicionais para distonia isolada ainda não foram encontrados. Um grupo muito maior de genes foi identificado para as muitas distonias combinadas. Uma revisão recente resumiu mais de 100 diferentes distúrbios, nos quais a distonia pode ser combinada com outras características clínicas, organizadas em 18 tabelas, de acordo com a idade típica no início e as características clínicas associadas mais comuns. (ALBANESE et al., 2013a). Desde então, foram descritos vários distúrbios adicionais em que a distonia é combinada com outras características neurológicas. A maioria desses distúrbios é geneticamente determinado. (JINNAH et al., 2017a, 2017b).

Dentre as distonias DYT, a única neurodegenerativa é a DYT3, também conhecida como distonia ligada ao X ou lubag. A doença tem caráter homogêneo e foi introduzida por um efeito fundador na população filipina. No dialeto local, lubag significa torcido. Em 1976, Lee et al. identificaram 28 casos pertencentes a 25 famílias provenientes da Ilha de Panay. Todos os pacientes eram homens e a análise dos heredogramas revelou tratar-se de herança ligada ao cromossomo X. A média de idade de início foi de 31 anos, e 4 casos iniciaram-se com blefaroespasmos. (CAMARGOS, 2008; KLEIN, 2014).

Outras doenças neurodegenerativas com herança e genes conhecidos também podem cursar com distonia. No decorrer da última década, a visão da doença de Parkinson (DP) como um distúrbio de movimento puro mudou significativamente, sendo atualmente reconhecida como um processo multissistêmico com diversos sinais não motores. (TEIVE; BERTUCCI; MUNHOZ, 2016; TROSTER, 2017).

A distonia não relacionada ao tratamento da DP pode ser típica (blefaroespasmos, torcicolo), atípica ou ocorrendo na doença de Parkinson de início precoce (a denominada distonia do pé cinesigênico, considerada uma marca registrada da doença de Parkinson inicial). Distonia precoce e proeminente em pacientes não tratados com parkinsonismo deve suscitar a suspeita de outras entidades além da DP, como paralisia supranuclear progressiva, atrofia de múltiplos sistemas ou degeneração corticobasal. (RIVEST; QUINN; MARSDEN, 1990; TOLOSA; COMPTA, 2006).

A doença de Huntington (DH) é um distúrbio do movimento neurodegenerativo dominante, autossômico, tipicamente caracterizado por coreia. A distonia também é reconhecida como parte do fenótipo motor da DH. (MCCUSKER; LOY, 2017; TROSTER, 2017; VAN DE ZANDE et al., 2017). A doença de Wilson, neuroacantocitose e as ataxias espinocerebelares também podem cursar com distonias. (CZLONKOWSKA; LITWIN; CHABIK, 2017; HADZSIEV et al., 2017; JINNAH; ALBANESE, 2014).

1.2 ATAXIAS

Ataxia é definida como a perda patológica de coordenação motora e pode ser apresentada tanto como a característica principal de uma doença neurológica,

como um sinal clínico de uma doença multissistêmica. Apesar de a ataxia, na maioria das vezes, resultar da degeneração dos neurônios no cerebelo e suas conexões aferentes e eferentes (SUBRAMONY; FILLA, 2001; STEFANESCU et al., 2015), a perda de sensibilidade e da propriocepção também podem causar ataxia (ataxia sensitiva) com ou sem envolvimento de neurônios cerebelares. (MANTO; MARMOLINO, 2009; KLOCKGETHER; PAULSON, 2011; MATILLA-DUENAS et al., 2012; STEFANESCU et al., 2015).

As ataxias podem ser divididas em doenças esporádicas ou hereditárias. As ataxias hereditárias podem ser autossômicas recessivas, autossômicas dominantes, ligadas ao cromossomo X e ataxias cerebelares mitocondriais. (ARRUDA; TEIVE, 1997; KLOCKGETHER et al., 2000; PULST, 2003; MORO et al., 2017). As ataxias autossômicas dominantes são por convenção nomeadas como ataxias espinocerebelares (AECs), seguidas de um número para designar o locus cromossômico. Até o momento, já foram reconhecidos mais 30 loci, sendo nomeados de AEC tipo 1 até AEC tipo 46. (SUN et al., 2016; PANG et al., 2017).

1.2.1 Ataxias espinocerebelares

As AECs correspondem a um extenso grupo de doenças neurodegenerativas heterogêneas, de herança autossômica dominante, que apresentam algumas características em comum, como a presença de ataxia e o processo degenerativo envolvendo o cerebelo e/ou suas conexões aferentes e eferentes. (KLOCKGETHER et al., 1998). 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. (TEIVE, 2009).

Em todas as AECs, a ataxia é um sintoma proeminente, mas não único. Nesse grupo de doenças, genótipos diferentes podem apresentar fenótipos semelhantes, e genótipos semelhantes pode dar origem a fenótipos diferentes. (MOSCOVICH et al., 2012).

Além da ataxia, o quadro clínico das AECs pode cursar com achados extracerebelares, como:

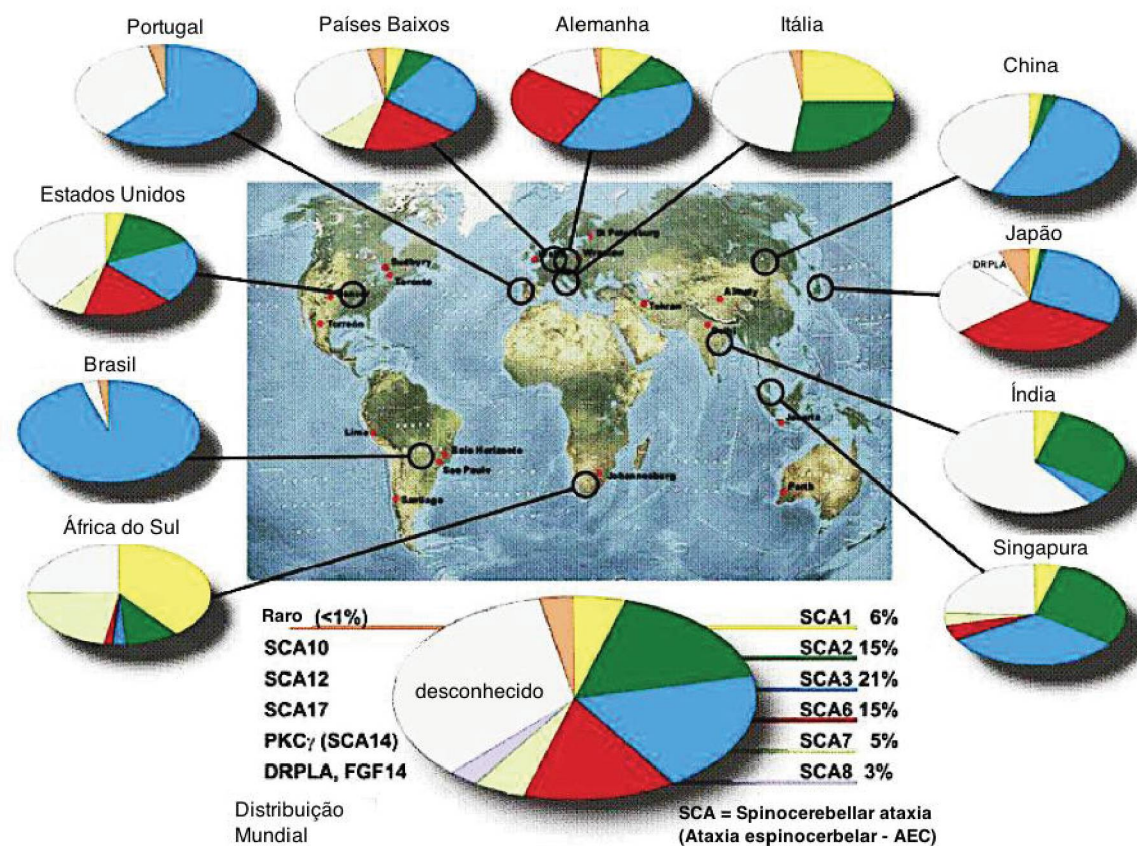
- a. sinais de tronco cerebral (déficits oculomotores, movimentos oculares lentos e paralisia ocular, atrofia facial e de língua, disfagia);

- b. sinais retinianos (perda visual, lesões maculares);
- c. sinais do neurônio motor superior (hiperreflexia, espasticidade, reflexo do cutâneo plantar em extensão);
- d. sinais do comprometimento dos gânglios da base (tremor de repouso, tremor de ação e postural, rigidez muscular, bradicinesia, distonia, coreia);
- e. sinais de envolvimento cortical (epilepsia, declínio cognitivo);
- f. sinais do neurônio motor inferior (atrofia muscular, câimbras e fasciculações);
- g. sinais de perda de células ganglionares da raiz dorsal (perda sensorial, perda de reflexos profundos). (VAN GAALEN; GIUNTI; VAN DE WARRENBURG, 2011; PEDROSO et al., 2013; MORO et al., 2014a).

A prevalência das AECs é estimada em 1 a 5 por 100.000 habitantes, no entanto, os valores podem ser muito mais elevados em algumas regiões do mundo. Em todo o mundo, AEC tipos 1, 2, 3 são as mais comuns e, dependendo da respectiva região geográfica, estas mutações são responsáveis por até 75% de todas as famílias. (SUBRAMONY; FILLA, 2001; SCHÖLS et al., 2004; SOONG; PAULSON, 2007; MANTO; MARMOLINO, 2009; DURR, 2010; MATILLA-DUENAS et al., 2012; PAULSON, 2012).

A origem étnica dos pacientes pode, eventualmente, ajudar na investigação das diferentes AECs. Ascendência portuguesa-açoriana fala a favor de Doença de Machado Joseph (DMJ); ascendência espanhola, AEC tipo 2; a italiana, AEC tipo 1; a japonesa, atrofia dentatodubropalidoluisiana; e descendentes de ameríndios estão relacionados à AEC10 (FIGURA 4). (BÜRK et al., 1996; KLOCKGETHER et al., 1998; FABIANI et al., 1999; TEIVE et al., 2016)

FIGURA 4 – DISTRIBUIÇÃO MUNDIAL DOS TIPOS DE AEC



Fonte: Bird (2016).

A base genética das AECs é amplamente heterogênea e ainda parcialmente conhecida, e o diagnóstico genético não é alcançado em aproximadamente 40 a 50% das famílias, na maioria dos países. (DURR, 2010).

Com relação ao tipo de mutação, três principais categorias podem ser identificadas. (BETTENCOURT; LIMA, 2011):

- a. AECs causadas pela repetição da expansão CAG (AECs poliglutamínicas (poliQ)): as formas mais prevalentes incluem as AEC1, AEC2, AEC3, AEC6, AEC7 e AEC17. Com exceção da AEC6, todas as AECs poliQ são desordens multissistêmicas com uma síndrome clínica sugerindo amplo envolvimento do sistema nervoso central e periférico, além do cerebelo e da medula espinhal. O processo neurodegenerativo é mais pronunciado no cerebelo e no tronco encefálico, resultando em um padrão característico de atrofia olivopontocerebelar. As primeiras manifestações clínicas ocorrem tipicamente entre os 30-40 anos, com

exceção da AEC6, que tem início mais tardio. Depois do início dos sintomas, as desordens poliQ manifestam-se com curso progressivo, levando à incapacidade considerável e à morte prematura. (SCHÖLS et al., 2004);

- b. AECs causadas por expansão de repetições não-codificantes: compreende as AECs com expansão de repetições que estão fora da região codificadora de proteína do respectivo gene: AEC8, AEC10, AEC12, AEC31 e AEC36 fazem parte dessa categoria. A patofisiologia dessas AEC não está completamente elucidada, mas acredita-se que as mesmas compartilhem um mecanismo comum de toxicidade do ácido ribonucleico. (SOONG; PAULSON, 2007);
- c. AECs causadas por mutações convencionais: é o grupo das AEC que mais tem crescido nos últimos anos, incluindo as AECs causadas por mutação missense, deleções e inserções. A triagem desses genes é dispendiosa e muitas vezes demorada. Além disso, a interpretação das alterações e a prova de sua patogenicidade podem ser difíceis. Apenas algumas famílias foram identificadas com algumas dessas mutações, o que dificulta a correlação entre o fenótipo e o genótipo dos pacientes envolvidos. (DURR, 2010). As mutações afetam genes com funções diversas, como genes codificadores para canais iônicos (AEC13), neurotransmissores (AEC23), e fatores de crescimento (AEC27), sugerindo patofisiologia heterogênea. Clinicamente, no entanto, as AECs que se devem a mutações convencionais têm um grande número de características em comum, o que as distingue das desordens poliQ. O fenótipo é geralmente de uma ataxia cerebelar pura, e, se houver disfunções cognitivas presentes, geralmente são caracterizadas por retardo mental. No geral, a progressão da doença é lenta. (KLOCKGETHER et al., 2000).

A classificação genética (TABELA 1) tem propiciado um grande auxílio na avaliação dos pacientes com AEC, apesar da falta de tratamento específico dessas doenças, bem como dos custos dos exames de genética molecular. (SUBRAMONY; FILLA, 2001).

As principais vantagens do teste genético das AEC são:

- a. elimina a procura contínua pelo diagnóstico (odisséia diagnóstica);
- b. permite o aconselhamento genético e a realização de testes preditivos;
- c. permite a identificação de pacientes com tipos específicos de AEC para estudo da história natural da doença, além de correlações genótipo-fenótipo, e prognóstico;
- d. faz-se essencial para o desenvolvimento de tratamentos específicos baseados no melhor entendimento da mutação (MORO et al., 2017).

TABELA 1 – ATAXIAS ESPINOCEREBELARES: RESUMO DOS DEFEITOS GENÉTICOS

AEC	Lócus	Gene	Proteína
AEC1	6p22.3	<i>ATXN1*</i>	Ataxina 1
AEC2	12q24.13	<i>ATXN2*</i>	Ataxina 2
AEC3	14q32.12	<i>ATXN3*</i>	Ataxina 3
AEC4	16q24-qter	<i>SCA4</i>	-
AEC5	11q13.2	<i>SPTBN2</i>	Beta-III / Spectrin
AEC6	19p13.13	<i>CACNA1A*</i>	CACNA1A
AEC7	3p14.1	<i>ATXN7*</i>	Ataxina 7
AEC8	13q21	<i>ATXN8OS</i>	Kelch-like 1
AEC10	22q13.31	<i>ATXN10</i>	Ataxina 10
AEC11	15q14-q21.3	<i>TTBK2</i>	Tau-tubulina kinase2
AEC12	5q32	<i>PPP2R2B*</i>	PPP2R2B
AEC13	19q13.33	<i>KCNC3</i>	KCNC3
AEC14	19q13.42	<i>PRKCG</i>	PRKCG
AEC15	3p26.1	<i>ITPR1</i>	ITPR1
AEC17	6q27	<i>TBP*</i>	TBP
AEC18	7q22-q32		-
AEC19	1p21-q21		KCND3
AEC20	11q12.2-11q12.3		-
AEC21	7p21.3-p15.1		-
AEC23	20p13-12.3		PDYN
AEC24	1p36		-
AEC25	2p21-p13		-
AEC26	19p13.3		-
AEC27	13q34		FGF14
AEC28	18p11.22-q11.2		AFG3-like proteína 2
AEC29	3p26		ITPR1

AEC	Lócus	Gene	Proteína
AEC30	4q34.3-q35.1		-
AEC31	16q21		BEAN
AEC32	7q32-q33		-
AEC34	6q12.3-q16.2		-
AEC35	20p13		Transglutaminase 6
AEC36	20q13		NOP56
AEC37*	1p32		-
AEC38**	6p22.2-q14.1		AA/DHA
AEC39***	11q21-11q22.3		-
AEC40****	14Q32	<i>CCDC88C</i>	MT CCDC88C
AEC41	4q27	<i>TRPC3</i>	
AEC42	17Q21.33	<i>CACNA1G</i>	
AEC43	3q25.2	<i>PLD3</i>	
AEC44	6q24.3	<i>GRM1</i>	
AEC45	5q33.1	<i>FAT2</i>	
AEC46	19q13.2		

Fonte: Teive (2009); Serrano-Munuera et al. (2013); Di Gregorio et al., 2014; Tsoi et al. (2014); Johnson et al. (2015).

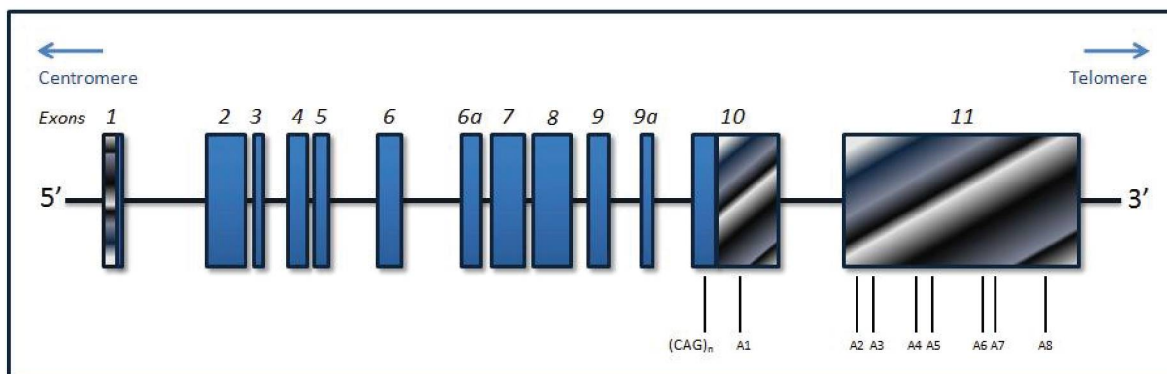
Disponível em: <http://omim.org/phenotypicSeries/PS164400?sort=phenotype&order=asc>

1.2.1.1 Ataxia espinocerebelar Tipo 3

A AEC3 ou DMJ é considerada a ataxia mais comum no mundo. (SEQUEIROS; COUTINHO, 1993; SUBRAMONY; FILLA, 2001; SOONG; PAULSON, 2007; RIESS et al., 2008; DURR, 2010; KLOCKGETHER; PAULSON, 2011). Foi descrita inicialmente em emigrantes das ilhas açorianas de São Miguel (família Machado) e Flores (família Joseph). (NAKANO et al., 1972; ROSENBERG et al., 1976). No Brasil, a primeira publicação em revista científica foi realizada por Teive, Arruda e Tevisol-Bittencourt (1991) com a descrição de cinco pacientes de uma mesma família proveniente de Santa Catarina, com ascendência açoriana.

Essa doença é causada por uma polimorfia no CAG, do gene *ATXN3*, no cromossomo 14q32.12, com um valor anormal de repetições entre 56 e 86. (SCHÖLS et al., 2004; SOONG; PAULSON, 2007; TEIVE, 2009; PAULSON, 2012; SPINA TENSINI et al., 2017). a

FIGURA 5 – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA ESTRUTURA DO GENE ATXN3



Fonte: Bettencourt e Lima (2011)

Nota: Éxons estão numerados de 1 a 11 e apresentados em blocos. A localização do (CAG)_n polimórfico está indicada no éxon número 10.

Neuropatologicamente, a AEC3 é uma ataxia diferente das outras AECs, sendo que as células de Purkinje do cerebelo e do núcleo olivar inferior estão relativamente preservadas. (SEQUEIROS; COUTINHO, 1993). Como em outras desordens de poliglutamina, a proteína da DMJ (ATXN3) acumula-se em várias regiões do cérebro. (PAULSON, 2012). Essas inclusões são frequentemente encontradas no interior dos núcleos das células em uma população específica de neurônios. (PAULSON et al., 1997; SCHMIDT et al., 1998; MUÑOZ et al., 2002), e estão presentes nos núcleos pontinos e em outras partes do tronco cerebral, tálamo e substância negra. (SUENAGA et al., 1993). Ocorre uma perda celular no núcleo denteado do cerebelo, globo pálido, substância negra, núcleos pontinos e vários núcleos de nervos cranianos, como núcleo do oculomotor, núcleo do troclear, núcleo do nervo hipoglosso e do núcleo vestibular, assim como células do corno anterior da medula espinhal e células da coluna de Clarke. (TAKIYAMA et al., 1994; TEIVE, 2009).

Dessa forma, a AEC3 é caracterizada pela grande heterogeneidade fenotípica, e normalmente o início dos sintomas ocorrem em adultos jovens com déficit de marcha e equilíbrio associado à dificuldade de fala. (PAULSON, 2012). Com a evolução da doença, outros sintomas podem aparecer: diferentes graus de ataxia até a necessidade do uso de cadeira de rodas; disfagia; oftalmoplegia; pseudoexoftalmia (*bulging eyes*), neuropatia periférica; sinais do trato piramidal e desordens de movimento, como parkinsonismo. (LIMA; COUTINHO, 1980; SCHÖLS et al., 2004; TEIVE, 2009; PAULSON, 2012; SHAKKOTTAI; FOGEL, 2013; MORO et al. 2014b ; ROSSI et al., 2014). Manifestações não motoras têm sido cada vez mais

reconhecidas nesta doença, em especial distúrbios do sono, déficit cognitivo, distúrbios do humor, déficit olfatório, problemas nutricionais e disautonomia. (TEIVE, 2009; VAN GAALEN et al., 2011; MOSCOVICH et al., 2012; PEDROSO et al., 2013; MORO et al., 2014a; TEIVE; ASHIZAWA, 2015).

De acordo com os sinais e sintomas presentes, indivíduos com DMJ podem ser divididos em subtipos fenotipicamente distintos. (RADVANY et al., 1993; BETTENCOURT; LIMA, 2011; ROSSI et al., 2014). Três fenótipos típicos foram propostos por Coutinho e Andrade (1978):

- a. tipo 1 (tipo Joseph) – tem início precoce (média 24 anos) e curso clínico mais grave associado à distonia, sinais piramidais, ataxia de marcha e apendicular;
- b. tipo 2 (tipo Thomas) – os pacientes apresentam idade de início intermediário (média 40 anos) e déficit predominantemente cerebelares ocasionalmente piramidais. Trata-se do subtipo mais frequente da AEC3.
- c. tipo 3 (tipo Machado) – apresentam início mais tardio da doença, presença de ataxia e neuropatia periférica. (BETTENCOURT; LIMA, 2011; LINDSAY; STOREY, 2017).

Além desses três fenótipos amplamente conhecidos, outras variantes foram propostas. O tipo 4, uma apresentação com a tríade parkinsoniana (tremor de repouso, bradicinesia e rigidez), é quase indistinguível da DP idiopática responsiva à levodopa. Esses pacientes apresentam ainda sinais cerebelares leves e neuropatia sensitivo-motora distal ou amiotrofia. (TUIE et al., 1995; SAKAI; KAWAKAMI, 1996; GWINN-HARDY et al., 2001; BUHMANN et al., 2003; BETTENCOURT; LIMA, 2011; BETTENCOURT et al., 2011).

Sakai e Kawakami relataram, em 1996, o caso de dois irmãos japoneses que originalmente apresentaram-se com paraplegia espástica e logo após foram descritas famílias similares, sugerindo ser este o quinto subtipo. (KANEKO et al., 1997; TEIVE et al., 2001a).

O tipo 6 foi apresentado por Ishikawa e colaboradores, também em 1996, em um paciente com ataxia cerebelar pura. Finalmente, Moro et al, em 2014, descreveram o tipo 7, uma forma mista que inclui ataxia de leve intensidade, sinais piramidais importantes com acentuada espasticidade e parkinsonismo rígido-

acinético responsivo à levodopa. O QUADRO 3 resume os diferentes subfenótipos conforme descritos acima.

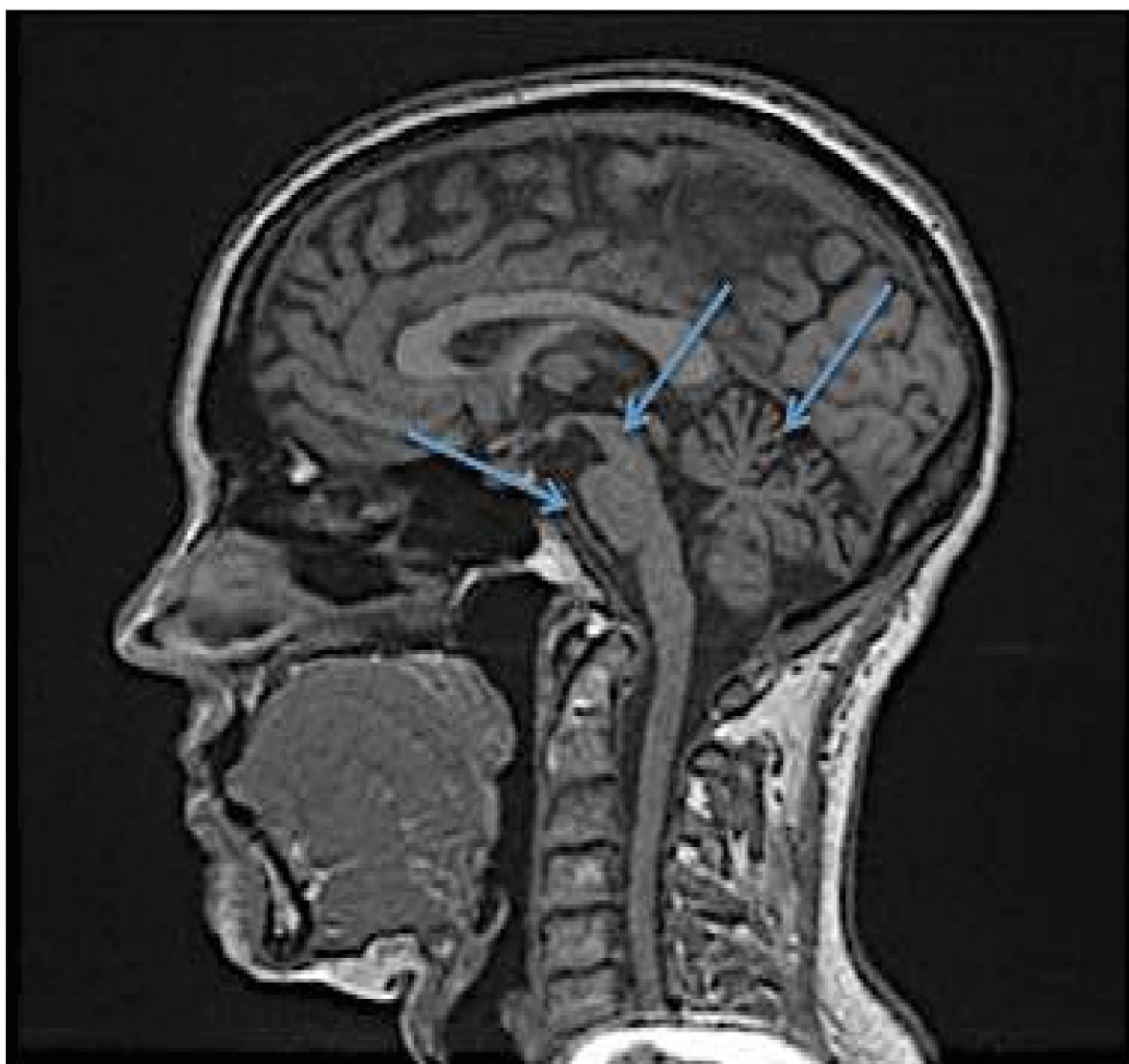
QUADRO 3 – SUBFENÓTIPOS DA ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 3

Subfenótipo	Características
Subfenótipo 1	Ataxia – parkinsonismo-distonia
Subfenótipo 2	Ataxia – sinais piramidais
Subfenótipo 3	Ataxia – sinais periféricos
Subfenótipo 4	Parkinsonismo
Subfenótipo 5	Paraplegia espástica
Subfenótipo 6	Síndrome cerebelar pura
Subfenótipo 7	Tipo misto (ataxia, sinais piramidais e parkinsonismo responsivo à levodopa)

Fonte: Moro et al. (2014a).

Estudos utilizando neuroimagem em pacientes com AEC3 mostraram a presença de atrofia pontocerebelar associada à atrofia do globo pálido interno, tálamo, substância negra e lobos frontal e temporal. (SEQUEIROS; COUTINHO, 1993; MURATA et al., 1998; SCHÖLS et al., 2004; RIESS et al., 2008; TEIVE, 2009; BETTENCOURT; LIMA, 2011). (FIGURA 6).

FIGURA 6 – RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA (RNM) DE PACIENTE COM AEC3



Fonte: Riess et al. (2007).

Nota: Imagem de RNM corte sagital, mostrando atrofia pontocerebelar mesencefálica em paciente com ataxia espinocerebelar tipo 3.

Estudos utilizando tomografia computadorizada por emissão de fóton único cerebral mostraram anormalidades da perfusão nos lobos parietais, porção inferior dos lobos frontais, porção mesial e lateral dos lobos temporais, gânglios da base, vermis e hemisférios cerebelares. (ETCHEBEHERE et al., 2001).

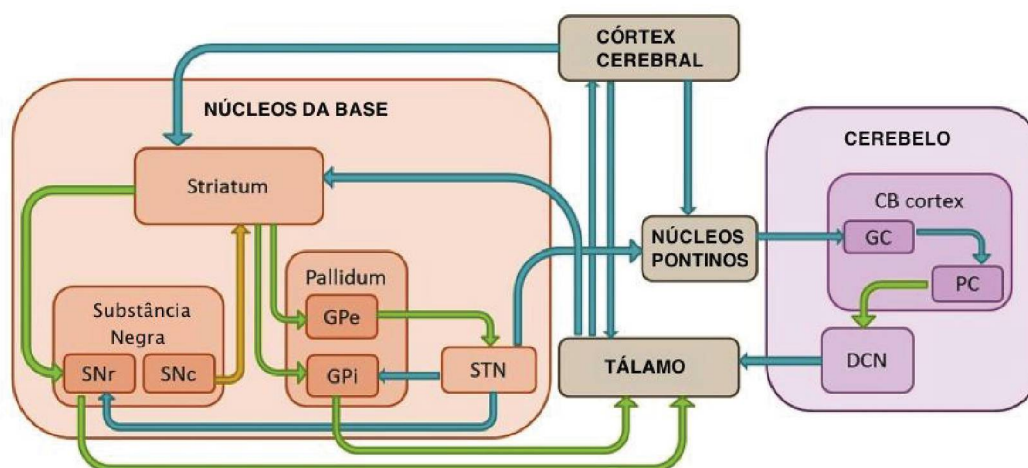
No que concerne ao tratamento da DMJ, ainda faltam medicações específicas, bem como para as outras formas de AEC. Porém, existem medidas terapêuticas que aliviam os sinais clínicos – como espasticidade. (CORREIA et al., 1995; OGAWA, 2004), parkinsonismo. (TUIE et al., 1995; BUHMANN et al., 2003), distonia, disfagia – visando uma melhor qualidade de vida para os pacientes. (NANDAGOPAL; MOORTHY, 2004; BETTENCOURT; LIMA, 2011).

1.3 RELAÇÃO FISIOPATOLÓGICA ENTRE ATAXIA E DISTONIA

As semelhanças entre as ataxias espinocerebelares e as distonias podem apresentar vias moleculares potencialmente compartilhadas, através de uma abordagem de rede de co-expressão de genes. As ataxias spinocerebelares são um grupo de distúrbios neurodegenerativos caracterizados por problemas de coordenação causados principalmente por atrofia do cerebelo. As distonias são outro grupo de distúrbios do movimento neurológico relacionados à disfunção dos gânglios basais, embora a evidência esteja agora apontando para o envolvimento cerebelar também.

Foram identificados, através de uma rede de co-expressão de genes, 99 genes compartilhados, demonstrando o envolvimento de duas vias principais: transmissão sináptica e desenvolvimento neurológico. Essas vias se sobrepõem nos dois distúrbios, com um grande papel para a sinalização GABAérgica em ambos. (NIBBELING et al., 2017). Este estudo utilizou 16 genes de distonia autossômicos dominantes e 28 genes AECs, previamente bem estabelecidos em literatura, com base no pressuposto de que os genes co-expressos são mais propensos a estarem envolvidos em caminhos biológicos semelhantes. Essa abordagem por associação permitiu-lhes avaliar quais genes geralmente tendem a ser ativados simultaneamente e, portanto, quais deles estão sob regulação transcricional similar.

FIGURA 7 – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DAS CONEXÕES ENTRE GÂNGLIOS BASAIS E CEREBELO



Fonte: Nibbeling et al. (2017).

Nota: As setas azuis representam projeções glutamatérgicas excitatórias. As setas verdes representam projeções GABAérgicas inibidoras. A flecha amarela representa projeções dopaminérgicas. CB = cerebelo; GC = células granulosas; PC = células de Purkinje; DCN = núcleos cerebelares profundos; STN = núcleo subtalâmico; SNr = substância nigra pars reticulata; SNc = substância nigra pars compacta; GPe = globus pallidus externus; GPi = globus pallidus internus.

As vias sobrepostas podem fornecer novos alvos para terapias de doenças. É necessário priorizar as variantes obtidas pelo sequenciamento completo do exoma nos genes associados a essas vias, na busca de novas variantes patogênicas, que podem ser usadas para ajudar no aconselhamento genético de pacientes e suas famílias. (LEDOUX; BRADY, 2003; BATLA et al., 2015; NIBBELING et al., 2017).

Van Gaalen (2011) apresenta uma outra possibilidade discutindo essa questão do envolvimento cerebelar e extracerebelar no fenótipo de algumas AEC's. Segundo este estudo, na maioria dos casos, a ocorrência de distúrbios do movimento nas AECs são mais prováveis devido à degeneração fora do cerebelo, incluindo outras partes do sistema motor, e que exames de imagem de cérebros de pacientes com AEC mostraram repetidamente o envolvimento da substância nigra, pálido, putamen, núcleo caudado, córtex motor e tálamo, apesar do padrão de degeneração extracerebelar ser diferente para os vários AECs, eles fornecem uma base anatômica para explicar as diferenças entre as AECs em termos de tipo de transtorno do movimento e frequência. O estudo exemplifica a degeneração da substância nigra, presente principalmente em AEC2, AEC3 e AEC17, que também são os subtipos AECs que podem apresentar um fenótipo tipo doença de Parkinson. Isso foi corroborado por imagem anormal do transportador de dopamina nessas

AECs; a degeneração neuropatológica do globus pallidus e/ou putamen, possivelmente subjacente à ocorrência de distonia e/ou parkinsonismo, demonstrado em AEC1, AEC2, AEC3 e AEC17; além de dados de imagens para apoiar o envolvimento do estriado.

Nibelling et al. (2017) reforçam que ainda permanece incerto se a disfunção de uma única área do cérebro, a disfunção combinada de múltiplas áreas ou a comunicação anormal entre várias áreas do cérebro leva à distonia.

2 MOTIVAÇÃO E JUSTIFICATIVA PARA O ESTUDO NO CHC-UFPR

O ambulatório de ataxias do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR) é um renomado serviço de referência e conta com mais de 200 famílias de pacientes com o diagnóstico de ataxia espinocerebelar.

O estudo das ataxias espinocerebelares é uma das linhas de pesquisa consagradas do Serviço de Neurologia do CHC-UFPR. Recentemente, importantes estudos realizados demonstraram sintomas não motores em pacientes com AEC. (MOSCOVICH et al., 2012; MORO et al., 2017).

Segundo Pubmed, o número de publicações envolvendo o termo distonia cresceu 225% nos últimos 20 anos. Diversas publicações vêm demonstrando sua importância e reconhecimento nas práticas clínicas e no mundo acadêmico. (COMELLA, 2018). O ambulatório de Distúrbios do Movimento do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas do Paraná é pioneiro no estudo das distonias no Brasil, resultando em diversos artigos, mestrados e doutorados. (ARRUDA; TEIVE, 1997; TEIVE et al., 2001a,b; CAMARGO et al., 2011; TEIVE et al., 2012; CAMARGO et al., 2014a; CAMARGO et al., 2014b; CAMARGO; TEIVE, 2014; MORO et al., 2014b; CAMARGO et al., 2015a; CAMARGO; CATTAL; TEIVE, 2015; CAMARGO et al., 2015b; CAMARGOS; CARDOSO, 2016).

Em virtude do grande número de pacientes com AEC3 em nosso meio, sua prevalência relatada na literatura, o aprofundamento em questões mais abrangentes que a ataxia propriamente dita, assim como o domínio, cada dia maior, do tema distonia nas AEC, torna-se imperiosa a avaliação pormenorizada desses pacientes. Desta forma, o presente estudo pesquisou sistematicamente a presença de distonia na AEC3, a AEC mais frequentemente encontrada no meio.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar as características da distonia em pacientes com doença de Machado-Joseph (Ataxia Espinocerebelar Tipo 3 - AEC3).

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar pacientes com distonia em um grupo de pacientes com AEC3;
2. Correlacionar os pacientes com AEC3 e distonia com as outras características clínicas da AEC3;
3. Classificar os pacientes com AEC3 e distonia conforme o subtipo fenotípico de AEC3 e conforme a classificação de distonia;
4. Correlacionar a gravidade da distonia com as características clínicas e genéticas da AEC3.

4 METODOLOGIA

4.1 SELEÇÃO DOS PACIENTES

Entre os 381 pacientes de 190 famílias com AEC3 cadastrados no banco de dados de pacientes com ataxias do Serviço de Distúrbios do Movimento do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, foram selecionados 14 pacientes, de 9 famílias, que tinham registro de algum tipo de distonia. Entre os meses de dezembro de 2015 e dezembro de 2016, os pesquisadores entraram em contato com esses pacientes para convidá-los para participação deste estudo em uma avaliação clínica e neurológica no HC-UFPR. Foi possível uma avaliação presencial em 2 pacientes, ao passo que 6 pacientes não apresentaram condições clínicas para deslocamento e 6 pacientes já haviam falecido.

4.1.1 Critérios de inclusão

- a. Diagnóstico clínico de AEC3;
- b. Diagnóstico genético no paciente ou parente em primeiro grau;
- c. Presença de distonia;
- d. Condição de avaliação clínica da distonia por exame físico ou por análise de vídeo;
- e. Condições de acesso à história clínica do paciente por meio do próprio paciente, de familiares, cuidadores ou prontuários.

4.1.2 Critérios de exclusão

- a. Impossibilidade de avaliação da distonia;
- b. Doença concomitante que afete a avaliação da ataxia;

4.2 PROTOCOLOS DE APROVAÇÃO E REGISTROS

Este estudo faz parte do projeto “Estudo Clínico e Genético das Distonias”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de

Clínicas da Universidade Federal do Paraná, em 07/08/2015, sob o número: 47199715.1.0000.0096 (ANEXO 1).

4.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Os pacientes que puderam comparecer ao Ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital de Clínicas foram avaliados pelo autor através de detalhada história clínica, exame físico e neurológico. A avaliação partiu de dados epidemiológicos, como procedência, sexo, cor e idade, seguindo para história clínica, que foi relatada pelos pacientes ou por familiares, acompanhantes (quando os primeiros tinham dificuldade de linguagem ou compreensão), sendo complementadas com perguntas do autor; ainda neste momento da avaliação foi questionado sobre a história familiar e, quando possível, realizado o heredograma.

Com relação ao exame físico, foram avaliados os sinais neurológicos abrangendo a presença ou ausência dos seguintes aspectos: ataxia (marcha, axial, apedicular), nistagmo, pseudoexoftalmia, oftalmoplegia, movimento sacádico dos olhos lentos, disartria, disfagia, fasciculações em face e corpo, sinais piramidais e do sistema nervoso periférico, pé cavo, escoliose e bexiga neurogênica. (SEQUEIROS; COUTINHO, 1993; TEIVE, 2009; PAULSON, 2012; MORO et al., 2014b), além de exame detalhado da distonia, usando tanto a Classificação da Sociedade de Distúrbio de Movimento de 2013 (ALBANESE et al., 2013a), como a aplicação da escala Burke- Fahn–Marsden. (MARSDEN; SCHACHTER, 1981; ALBANESE et al., 2013b).

Para os pacientes que não puderam ser examinados, os dados foram coletados através de análise de prontuários médicos e confirmados com os próprios pacientes, familiares ou cuidadores, quando possível, por contato telefônico. Os dados sobre familiares afetados foram colhidos da mesma forma. Para o exame dos distúrbios do movimento, que foram rotineiramente gravados e arquivados, foram usados os dados extraídos da última consulta presencial encontrada no banco de vídeos do Setor de Distúrbios do Movimento. Os vídeos foram assistidos pela autora e pelo orientador em uma tela de 25 polegadas. O vídeo de cada paciente foi apresentado pelo menos duas vezes, com discussão sobre os aspectos clínicos após cada vez. Assistindo o vídeo, foi possível caracterizar e classificar a distonia.

(MARSDEN; SCHACHTER, 1981; BURKE et al., 1985; ALBANESE et al., 2013a; ALBANESE et al., 2013b).

Foi realizada a classificação de cada paciente e familiar afetado de acordo com o subtipo de AEC3 (subtipo 1,2,3,4,5,6, e 7). (SEQUEIROS; COUTINHO, 1993; TEIVE, 2009; PAULSON, 2012; MORO et al., 2014b).

Os dados foram, todos, confirmados por neurologistas especialistas em distúrbios do movimento.

4.4 AVALIAÇÃO GENÉTICA

O material para análise genética de AEC3 já havia sido realizado previamente nestes pacientes, cujo diagnóstico confirmou a hipótese clínica, tendo sido, então, adicionados ao Banco de Dados do Serviço. O DNA genômico foi extraído no Laboratório Genética (Curitiba-PR), sob coordenação do Prof. Dr. Salmo Raskin, a partir de linfócitos do sangue periférico dos pacientes, utilizando-se de técnicas padronizadas publicadas em manuais de genética. (SAMBROOK; RUSSELL, 2001).

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados foram testados quanto ao padrão de distribuição (normal ou não). As diferenças estatísticas das médias entre os grupos foram determinadas utilizando-se os testes *t de Student* uni-caudal para distribuições normais, e o teste de *Mann-Whitney* para distribuições não-normais. Para diferenças entre valores encontrados e esperados, foi utilizado o teste exato de *Fisher*. Para determinação das correlações, foi utilizado os coeficientes de correlação de *Pearson*. Os resultados estão apresentados como média \pm DP (desvio padrão). Toda a análise estatística foi realizada com os programas *Office Excel* e *Statistica for Windows* versão 99. As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

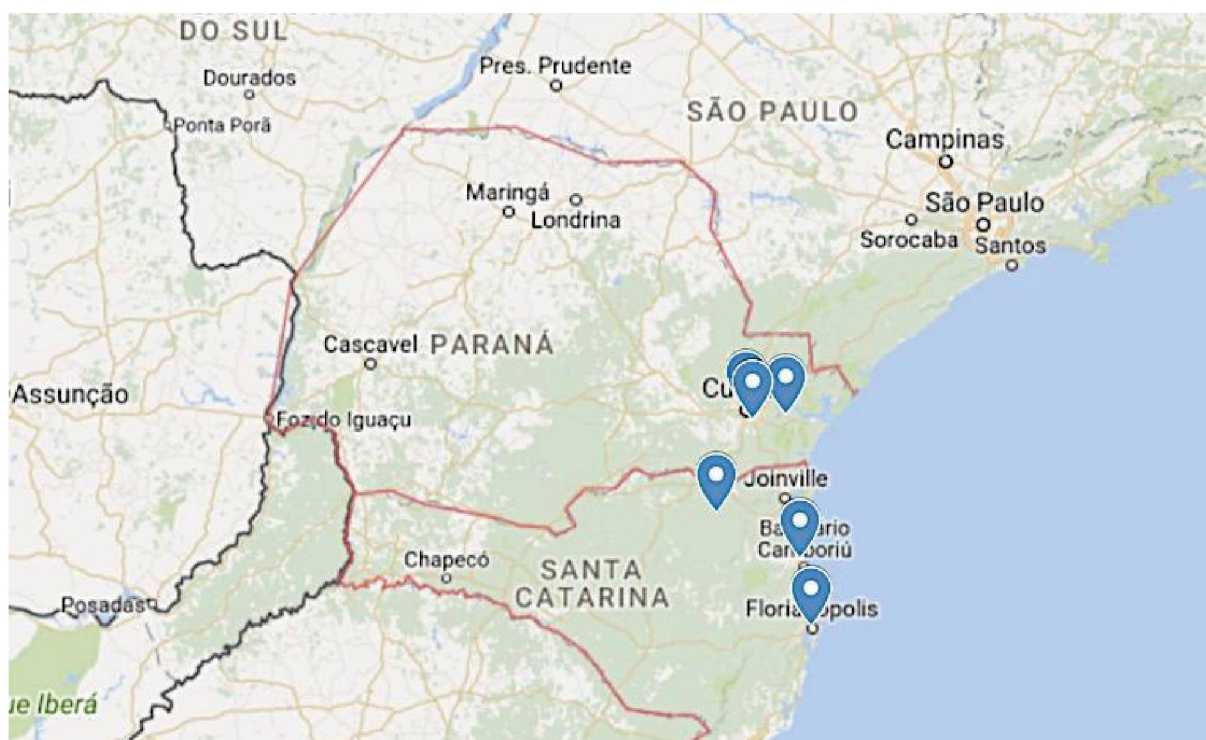
5 RESULTADOS

5.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA

5.1.1 Características clínicas e epidemiológicas

Quanto à distribuição geográfica, 6 pacientes declararam residência no estado do Paraná e 8 pacientes no estado de Santa Catarina. Em SC, se destaca a cidade de Itajaí (6 pacientes) e no PR se destaca Curitiba (4 pacientes) (FIGURA 8).

FIGURA 8 – DISTRIBUIÇÃO DAS FAMÍLIAS COM AEC3 E DISTONIA NOS ESTADOS DE SANTA CATARINA E DO PARANÁ, BRASIL



Fonte: A autora (2017).

De um total de 381 pacientes, de 190 famílias com AEC3, cadastrados no banco de dados de pacientes com ataxias do Serviço de Distúrbios do Movimento do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, 14 (3,67%) pacientes de 9 (4,74%) famílias foram registrados com distonia. A média de idade, em anos, desses pacientes foi de $40 \pm 10,74$, e o tempo de doença, em anos, foi de $11,86 \pm 6,13$. Houve predomínio do gênero masculino em uma relação

de 2,5:1 A avaliação genética foi possível em 8 pacientes, e as expansões CAG no alelo comprometido variaram entre 75 e 78 (Tabela 2).

TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS DOS PACIENTES COM AEC3 E DISTONIA

Família	Paciente	Gênero	Idade de início (em anos)	Tempo de doença (em anos)	Expansões	Situação atual em relação ao HC
1	1	M	30	14	-*	Continua acompanhamento
2	2	M	14	15	-	Acompanhamento irregular
	3	M	39	20	20/78	Acompanhamento irregular
	4	M	22	25	-	Acompanhamento irregular
3	5	M	23	4	25/77	Óbito
4	6	M	28	4	29/76	Acompanhamento irregular
5	7	F	24	8	78/23	Óbito
6	8	M	30	3	16/77	Acompanhamento irregular
7	9	F	17	16	20/75	Perdeu acompanhamento
8	10	M	30	12	22/77	Óbito
9	11	F		37	-	Óbito
	12	F	20	7	-	Óbito
	13	M	20	13	76/23	Continua acompanhamento
	14	M	12	10	-	Óbito

**resultado das expansões de tia materna (23/60) e sobrinho (14/70) de paciente 1, família 1*

Fonte: A autora (2017).

Todos os pacientes apresentaram ataxia de marcha, disartria e nistagmo. Ataxia axial foi encontrada em 10 pacientes (71,4%) e ataxia apendicular em 9 pacientes (64,3%). Além do nistagmo, quanto às alterações oculares, 12 pacientes (85,7%) apresentaram oftalmoplegia horizontal, 10 pacientes (71,4%) pseudoexoftalmia (*bulging eyes*), 4 pacientes movimento sacádico dos olhos lentos (TABELA 3).

TABELA 3 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E RADIOLÓGICAS DOS PACIENTES COM AEC3 E DISTONIA

Família	Paciente	Ataxia	Outros Distúrbios do Movimento	Alterações Oculares	Outros sintomas	Atrofia cerebelar	Tipo de AEC3
1	1	Marcha	Espasticidade, hiperreflexia, Babinski	Nistagmo, movimentos sacádicos lentos, diplopia, <i>bulging eyes</i>	Disartria, fasciculações em face, disfagia, bexiga neurogênica	sim	2
2	2	Marcha, Apendicular	Espasticidade, hiperreflexia	Nistagmo, oftalmoplegia horizontal, <i>bulging eyes</i>	Disartria, fasciculações em face	sim	1
	3	Marcha, Apendicular	Espasticidade, hiperreflexia	Nistagmo, oftalmoplegia horizontal, <i>bulging eyes</i>	Disartria, fasciculações em face	sim	2
	4	Marcha, Apendicular	Hiperreflexia, Babinski	Nistagmo, oftalmoplegia horizontal, <i>bulging eyes</i>	Disartria	sim	2
3	5	Marcha, Apendicular	Espasticidade, hiperreflexia, Babinski, parkinsonismo	Nistagmo, oftalmoplegia horizontal, <i>bulging eyes</i>	Disartria	sim	1
4	6	Marcha, Apendicular	Espasticidade, hiperreflexia	Nistagmo, oftalmoplegia horizontal, <i>bulging eyes</i>	Disartria, fasciculações em face e corpo	sim	1
5	7	Marcha, Apendicular, Axial	Espasticidade, hiperreflexia	Nistagmo, movimentos sacádicos lentos, oftalmoplegia vertical, <i>bulging eyes</i>	Disartria, disfagia, escoliose, bexiga neurogênica	sim	1
6	8	Marcha, Apendicular	Hiperreflexia	Nistagmo, oftalmoplegia horizontal, <i>bulging eyes</i>	Disartria, fasciculações em face	sim	1
7	9	Marcha, Apendicular	Hiporreflexia	Nistagmo, oftalmoplegia horizontal, <i>bulging eyes</i>	Disartria, fasciculações em face	sim	1
8	10	Marcha	Hiperreflexia, Babinski,	Nistagmo, oftalmoplegia horizontal, <i>bulging eyes</i>	Disartria, fasciculações em face e corpo, amiotrofia	sim	2

Família	Paciente	Ataxia	Outros Distúrbios do Movimento	Alterações Oculares	Outros sintomas	Atrofia cerebelar	Tipo de AEC3
9	11	Marcha, Apendicular, Axial	Espasticidade, hiperreflexia, Babinski	Nistagmo, movimento sacádico lento, oftalmoplegia horizontal	Disartria, disfunção cognitiva, disfagia e bexiga neurogênia	Sim (e tronco)	1
	12	Marcha, Axial	Espasticidade, hiperreflexia, Babinski	Nistagmo, movimentos sacádicos lentos, oftalmoplegia horizontal, perda visual	Disartria, fasciculações corpo, alteração de sensibilidade superficial/neuropática, e escoliose, bexiga neurogênica	sim	1
	13	Marcha, Apendicular, Axial	Espasticidade, hiperreflexia, Babinski	Nistagmo, oftalmoplegia horizontal, <i>bulging eyes</i>	Disartria, fasciculações em face, disfagia, pé cavo, escoliose	sim	1
	14	Marcha, Apendicular, Axial	Espasticidade, hiperreflexia, Babinski	Nistagmo, oftalmoplegia horizontal, <i>bulging eyes</i>	Disartria, fasciculações em face disfagia, pé cavo, escoliose	sim	1

Fonte: A autora (2017).

Quanto às alterações motoras, 3 pacientes apresentaram hiperreflexia, 10 pacientes espasticidade, 8 pacientes sinal de Babinski. Fasciculações na face foram encontradas em 7 pacientes e no corpo em 3 pacientes, 1 paciente apresentava amiotrofia, hipo ou arreflexia. Escoliose foi observado em 4 pacientes e pé cavo em 2. Parkinsonismo foi encontrado em 2 pacientes, e não foram encontrados outros distúrbios relacionados aos núcleos da base (TABELA 5).

Outros achados foram disfagia (3 pacientes), bexiga neurogênica (4 pacientes), alteração sensibilidade (1 paciente) e disfunção cognitiva (1 paciente). Foi encontrada atrofia cerebelar nos exames de neuroimagem de todos os pacientes. Em um paciente havia também atrofia de tronco (TABELA 5).

Quanto ao subtipo de AEC3, 10 (71,4%) pacientes eram do subtipo 1 (tipo Joseph), com pouca idade de início dos sintomas e rápida progressão, com sintomas piramidais e extrapiramidais além da ataxia; 4 pacientes (28,6%) eram do subtipo 2 (tipo Thomas), com início de idade intermediário, sintomas cerebelares e piramidais (Tabela 3). Foram obtidos dados de 30 familiares. Com relação à distribuição quanto ao subtipo de AEC, foram encontrados 1 familiar do subtipo 1, 18 familiares do subtipo 2, 7 familiares do subtipo 3, 2 familiares do subtipo 4, 1 familiares do subtipo 6 e 1 do subtipo 7. Nenhum apresentou subtipo 5 (TABELA 4).

Do total de 14 pacientes, 5 (35,7%) apresentam distonia focal do tipo blefaroespasmos, 3 (21,4%) distonia focal oromandibular, 1 (7,1%) distonia focal do tipo cervical, 2 (14,3%) distonia multifocal em mãos, 1 (7,1%) distonia multifocal em mãos e oromandibular, e 2 (14,3%) distonias generalizadas (TABELA 5).

As distonias focais oromandibulares encontradas foram 2 de padrão distônico de boca fechada e 1 de padrão distônico de boca aberta. A distonia cervical, presente em 1 paciente, foi do tipo torcicolo à esquerda (TABELA 8). Sobre as distonias multifocais, os 2 pacientes apresentavam distonias nas mãos (ambas), e 1 paciente apresentava distonia nas mãos e oromandibular, do tipo boca fechada (TABELA 5).

TABELA 4 – CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES COM AEC3 E SEUS FAMILIARES AFETADOS POR SUBTIPO DE AEC3

Família	Paciente	Subtipo AEC3	Parentes			
			Grau parentesco	Subtipo AEC3	Características clínicas	
1	1	2	Tia materna	2	ataxia, disartria, nistagmo	
			Irmão	2	<i>bulging eyes</i> , ataxia, disartria, nistagmo, oftalmoplegia horizontal e vertical, diplopia	
			Sobrinho	2	Ataxia	
2	2	1	Irmão	3	ataxia, disartria, nistagmo, oftalmoplegia vertical, amiotrofia	
			3	Primo	3	ataxia, disartria, nistagmo, tremor, espasticidade, fasciculação corpo, sensib. vibrat.
				4	Irmã	2
			Irmã		3	<i>bulging eyes</i> , ataxia disartria, nistagmo, oftalmoplegia horizontal, Babinski, hiporreflexia, amiotrofia
			Primo		2	ataxia, disartria, nistagmo, oftalmoplegia horizontal, Babinski, hiperreflexia
			Irmã		3	<i>bulging eyes</i> , ataxia, disartria, nistagmo, fasciculação em face e corpo, hiporreflexia, amiotrofia
			Irmão		3	<i>bulging eyes</i> , ataxia, disartria, nistagmo, oftalmoplegia horizontal, fasciculação face e corpo, Babinski, hiporreflexia, amiotrofia
3	5	1	Irmã	4	<i>bulging eyes</i> , ataxia, disartria, nistagmo, oftalmoplegia horizontal, parkinsonismo, hiperreflexia, espasticidade	
			Irmão	2	ataxia, disartria, nistagmo, oftalmoplegia horizontal, hiperreflexia, espasticidade	
			Irmã	7	<i>bulging eyes</i> , ataxia, disartria, nistagmo, oftalmoplegia horizontal, fasciculação, parkinsonismo, Babinski, hiperreflexia	
4	6	1	Irmão	2	<i>bulging eyes</i> , ataxia, disartria, nistagmo, oftalmoplegia horizontal, hiperreflexia	
			Irmã	2	<i>bulging eyes</i> , ataxia, disartria, nistagmo, oftalmoplegia horizontal, hiperreflexia	
			Irmão	2	<i>bulging eyes</i> , ataxia, disartria, nistagmo, Babinski, hiperreflexia	
			Pai	2	<i>bulging eyes</i> , ataxia, disartria, nistagmo, oftalmoplegia horizontal, fasciculação, hiperreflexia, espasticidade, amiotrofia	
			Irmão	3	<i>bulging eyes</i> , ataxia, disartria, nistagmo, oftalmoplegia horizontal, fasciculacao, amiotrofia	

Família	Paciente	Subtipo AEC3	Parentes		
			Grau parentesco	Subtipo AEC3	Características clínicas
			Irmã	2	ataxia, disartria nistagmo, hiperreflexia
5	7	1	Irmã	2	ataxia, disartria, hiperreflexia
6	8	1	Irmão	2	<i>bulging eyes</i> , ataxia, disartria, nistagmo, oftalmoplegia horizontal, fasciculação, hiperreflexia
7	9	1	Pai	2	<i>bulging eyes</i> , ataxia, disartria, tremor, Babinski, hiperreflexia, espasticidade, fasciculação, disfagia, bexiga neurogênica
			Irmão	2	<i>bulging eyes</i> , ataxia, disartria, nistagmo, oftalmoplegia horizontal, hiperreflexia, espasticidade, fasciculação
8	10	2	Prima	2	<i>bulging eyes</i> , ataxia, disartria, nistagmo, oftalmoplegia horizontal, hiperreflexia
			Irmão	1	ataxia, disartria, nistagmo, oftalmoplegia horizontal, fasciculação, parkinsonismo, hiperreflexia, espasticidade
			Primo	3	<i>bulging eyes</i> , ataxia, disartria, nistagmo, oftalmoplegia horizontal, fasciculação, alta sensibilidade neuropática, superficial e vibratória, hiporreflexia, amiotrofia
			Prima	2	ataxia, disartria, nistagmo, hiperreflexia
			Primo	2	ataxia, disartria, nistagmo, oftalmoplegia horizontal
			Primo	6	ataxia, nistagmo, oftalmoplegia horizontal
			Primo	4	<i>bulging eyes</i> , ataxia, disartria nistagmo, oftalmoplegia horizontal, parkinsonismo, tremor, fasciculação
9	11	1	-		
	12	1	-		
	13	1	-		
	14	1	-		

Fonte: A autora (2017).

TABELA 5 – CLASSIFICAÇÃO E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DAS DISTONIAS

Família	Paciente	Descrição da distonia	Tipo de distonia pela Classificação de 2013		Escala (parcial do local afetado e total)
			Eixo I	Eixo II	
1	1	Oromandibular (fechada) e mãos	adulto jovem, segmentar, progressiva, persistente, combinada	neurodegenerativa, hereditária autossômica dominante	21
2	2	Cervical (leve torcicolo esquerdo)	adolescente, cervical, progressiva, persistente, combinada	neurodegenerativa, hereditária autossômica dominante	1
	3	Mãos	adulto jovem, multifocal, progressiva, ação específica, combinada	neurodegenerativa, hereditária autossômica dominante	4
	4	Oromandibular (fechada)	adulto jovem, focal, progressiva, persistente, combinada	neurodegenerativa, hereditária autossômica dominante	5
3	5	Oromandibular (fechada)	adulto jovem, focal, progressiva, persistente, combinada	neurodegenerativa, hereditária autossômica dominante	5
4	6	Blefaroespasma	adulto jovem, focal, progressiva, persistente, combinada	neurodegenerativa, hereditária autossômica dominante	1,5
5	7	Blefaroespasma	adulto jovem, focal, progressiva, persistente, combinada	neurodegenerativa, hereditária autossômica dominante	1
6	8	Blefaroespasma	adulto jovem, focal, progressiva, persistente, combinada	neurodegenerativa, hereditária autossômica dominante	1,5
7	9	Oromandibular (aberta)	adolescente, focal, progressiva, persistente, combinada	neurodegenerativa, hereditária autossômica dominante	5
8	10	Mãos	adulto jovem, multifocal, progressiva, ação específica, combinada	neurodegenerativa, hereditária autossômica dominante	4
9	11	Blefaroespasma	adolescente, focal, progressiva persistente, combinada	neurodegenerativa, hereditária autossômica dominante	5
	12	Blefaroespasma	adulto jovem, focal, progressiva, persistente, combinada	neurodegenerativa, hereditária autossômica dominante	5
	13	Generalizada (olhos, boca, fala, pescoço, tronco, MSD e MSE)	adolescente, generalizada, progressiva, persistente, combinada	neurodegenerativa, hereditária autossômica dominante	4+6+12+6+2+2+1=33
	14	Generalizada (olhos, boca, fala, pescoço, tronco, MID, MIE, MSD e MSE)	adolescente, generalizada, progressiva, persistente, combinada	neurodegenerativa, hereditária autossômica dominante	4+6+16+3+4+4+1+1+1=40

Fonte: A autora (2017).

A gravidade da distonia foi medida pela escala de BFM. A média foi de $9,43 \pm 12,1$. O menor valor foi de 1 em um paciente com blefaroespasmos e o maior de 40 em um paciente com distonia generalizada (TABELA 5).

Não houve correlação significativa quando os valores da gravidade da distonia foram correlacionados com o número de expansões CAG ($r=0,3328$ IC 95% $-0,8404$ a $0,4858$, $p=0,4206$), com o gênero dos pacientes ($r=0,2838$, IC 95% $-0,2905$ a $0,7078$, $p=0,3255$), com o tempo de doença ($r=-0,02852$, IC 95% $-0,5508$ a $0,509$, $p=0,9229$), com a idade de início da doença ($r=-0,3301$, IC 95% $-0,7324$ a $0,2431$, $p=0,2491$). Também não houve diferença de gravidade da distonia quando comparados os pacientes com subtipo 1 e subtipo 2 ($p=0,4345$).

6 DISCUSSÃO

Embora o termo distonia tenha sido apresentado há mais de um século e sua definição sofrido mudanças e debates, os últimos anos vêm sendo cruciais para sua democratização no espaço científico e na prática clínica. (CAMARGO, 2014c). A nova classificação da distonia, apresentada pelo Comitê Internacional em 2013, reafirmou e esclareceu a correlação da distonia com outras doenças neurodegenerativas. Ainda que sua relevância seja bem estabelecida, a distonia não é adequadamente identificada na clínica diária, podendo ser, ainda nos dias de hoje, muitas vezes negligenciada na avaliação de rotina dos pacientes, incluindo aqueles com ataxias espino-cerebelares autossômicas dominantes. (YEH et al., 2005).

Desta forma, a atenção do clínico e do pesquisador deve estar centrada na caracterização e na quantificação da gravidade desta doença potencialmente incapacitante. O reconhecimento das diversas formas de distonias, assim como sua gravidade, é fundamental na capacitação das habilidades médicas atuais, assim como no conhecimento e desempenho de seu aprofundamento científico.

Este é o primeiro estudo que caracterizou a distonia em AEC3 nos pacientes da linha de pesquisa do estudo de ataxias do Serviço de Neurologia do CHC-UFPR, buscando não somente mais conhecimento da nossa população, como sua comparação com os achados descritos internacionalmente dessas duas doenças de baixa incidência mundial.

No total, de 381 pacientes e 190 famílias com AEC3 cadastradas no banco de dados desta pesquisa, 14 (3,67%) apresentaram distonia. Esse número esteve aquém do descrito em Schöls et al. (2000) de 12,5%, e em Nunes (2015) de 28%, entretanto, as estimativas disponíveis variam entre 5,5 e 33%. (JHUNJHUNWALA et al., 2014; MORO et al., 2014 b). Isso se deu, provavelmente, pela não atenção à distonia na avaliação rotineira do médico, ou pela dificuldade de o paciente relatar alguma queixa que diretamente seja a ela relacionada.

Steeves et al. (2012), em revisão sistemática e meta análise, mostraram que estudos epidemiológicos adotaram diferentes metodologias, resultando em prevalência amplamente diferente, provavelmente subestimada, e concluem que a tentativa de determinar uma prevalência precisa da distonia continua sendo um desafio significativo para o planejamento de serviços de saúde. Wang et al. (2016) avaliaram 1.481 chineses com distonia primária e ponderaram a dificuldade em

apresentar com precisão informações sobre a prevalência, o que seria útil para a gestão de saúde pública. Embora a compreensão da distonia tenha melhorado nos últimos anos, existe consenso entre os especialistas de distúrbios do movimento de que seu diagnóstico possa ser subestimado. (LALLI; ALBANESE, 2010). Segundo esse estudo, a distonia primária ainda é insuficientemente reconhecida e os pacientes podem não receber o correto diagnóstico.

A média de idade de início da doença da AEC3 nos pacientes da presente pesquisa foi de $40 \pm 10,74$ anos, e o tempo de doença, em anos, foi de $11,86 \pm 6,13$. Paulson (2012) relatou variação de pacientes com início da doença dos 5 aos 70 anos de idade. Schmitz-Hubsch et al. (2008) encontraram dados similares aos da presente pesquisa: idade de início de 37.1 ± 11.4 anos. No estudo em foco, não houve correlação significativa quando os valores da gravidade da distonia foram correlacionados com o tempo de doença da AEC3, ($r = -0,02852$, IC 95% $-0,5508$ a $0,509$, $p = 0,9229$), ou com a idade de início da AEC3 ($r = -0,3301$, IC 95% $-0,7324$ a $0,2431$, $p = 0,2491$).

Revisando os dados dos pacientes, não foi possível obter o momento de início dos movimentos distônicos, dificuldade que se acredita também ocorrer com outros pesquisadores, uma vez que esse tema do início dos sintomas distônicos no paciente com AEC3 não foi abordado na bibliografia estudada; por outro lado, apontam a heterogeneidade clínica da AEC3 e a sobreposição dos sintomas. (PAULSON, 2012; TEIVE et al., 2012; MORO et al., 2014b; NUNES et al., 2015; ZALTMAN et al., 2017).

Observou-se que, nas consultas, tanto médicos quanto pacientes não deram a devida atenção à distonia. Os relatos dos pacientes e os registros médicos foram superficiais, e as condutas terapêuticas, quando tomadas, foram tardias. Já em relação às distonias primárias, essa documentação está mais amplamente documentada, como se constata em Camargo et al. (2014a), que demonstraram uma significativa diferença de início dos sintomas entre distonias generalizadas 12.36 ± 9.10 anos e distonias focais 41.05 ± 16.87 anos, com uma relação indireta entre início de doença e gravidade da distonia (quanto mais cedo a distonia, maior sua gravidade).

A relação masculino:feminino encontrada neste estudo foi de 2,5:1. Não houve correlação significativa entre os valores da gravidade da distonia quando foram correlacionados com o gênero dos pacientes ($r = 0,2838$, IC 95% $-0,2905$ a

0,7078, $p=0,3255$). Essa predominância do gênero masculino, em pacientes com distonia e AEC3, já havia sido demonstrada em Nunes et al. (2015) (1,6:1), outros estudos não apresentam essa correlação. (VAN GAALEN et al., 2011). Willians et al. (2017) demonstram que nas distonias isoladas de início adulto, a relação masculino:feminino é inversa, isto é, existe um predomínio de casos femininos. Na distonia cervical 2,6:1, blefaroespasma 3,1:1; distonia focal da mão 1.2:1; oromandibular 5:1.

Ledoux et al. (2016) mostraram que dos mil pacientes com distonia cervical, 75% eram do sexo feminino, Matsumoto et al. (2003) não encontraram diferença na prevalência entre homens e mulheres, da distonia focal, da população japonesa, entretanto, sugere que os homens desenvolvem distonia em uma idade mais precoce e têm um tempo mais curto para o diagnóstico (44.5 16.1 anos vs. 52.7 15.9 anos, $p 0.0022$). Marras et al. (2007) já encontraram diferença na prevalência entre os sexos, estimada em 2,5 vezes maior nas mulheres do que nos homens (1,14 vs 0,45 por 100 000 anos-pessoa, $p = 0,0005$). A média de idade no diagnóstico foi maior nas mulheres (56 anos) do que nos homens (45 anos, $p = 0,0004$). Não houve diferença significativa na duração relatada dos sintomas antes do diagnóstico entre mulheres e homens (3,9 vs 5,3 anos).

Apesar da variabilidade do fenótipo, três achados clínicos estiveram presentes em todos os sujeitos: ataxia de marcha, disartria e nistagmo; sintomas também avaliados como muito frequentes na AEC3, em diversos estudos. (BETTENCOURT; LIMA, 2011; PAULSON, 2012).

Outros sintomas oculares como oftalmoplegia, pseudoexoftalmia e movimento sacádico lento dos olhos estiveram presentes em mais de 85% dos pacientes. (BETTENCOURT; LIMA, 2011; NUNES et al., 2015). Aqui se destaca a pseudoexoftalmia, cuja alta prevalência já foi descrita por Moro et al. (2013). Os sintomas comuns aos pacientes com AEC3 – ataxia, nistagmo, disartria, oftalmoplegia, pseudoexoftalmia, movimento sacádico lentos dos olhos – são importantes informações, facilmente identificáveis pelos profissionais da saúde. Esse conjunto de sintomas deve ser familiar aos médicos, para que as ataxias hereditárias estejam em seu repertório de hipóteses diagnósticas.

Reafirmar e divulgar sintomas comuns aos pacientes com doenças raras ainda tem cabimento nos dias atuais, baseando-se no estudo de Beghi et al. (2014), que pesquisaram a confiabilidade inter-avaliadora do diagnóstico da distonia entre

neurologistas com diferentes níveis de experiência profissional. Vinte e nove adultos (18 com distonia, 9 com outros distúrbios do movimento e 2 controles saudáveis) foram filmados enquanto passavam por exame neurológico e amanhese. Cada caso foi diagnosticado por 35 avaliadores cegos (12 neurologistas gerais, 21 residentes de neurologia e 2 especialistas em distúrbios do movimento) de diferentes hospitais. Sensibilidade e especificidade foram calculadas em confronto entre as respostas dos avaliadores com o padrão-ouro (o médico assistente). Especificidade e sensibilidade foram 95,2 e 66,7%, 76,3 e 75,2%, 84,6 e 71,6% para especialistas, neurologistas gerais e residentes, respectivamente.

A espasticidade esteve presente em 10 sujeitos neste estudo. Pedroso et al. (2013) demonstraram que, juntamente com os distúrbios de movimento, é a manifestação motora extracerebelar mais comum na DMJ (66%); e Schmitz-Hubsch et al. (2008) em 44,4%. A presença da espasticidade na AEC3 foi descrita já em 1972 (ROSENBERG, 1992), mas a estreita relação entre o sintoma e doença vem sido avaliada mais detalhadamente nos últimos anos.

A espasticidade deve e pode ser tratada, melhorando a qualidade de vida do paciente. Camargo et al. (2015a) demonstraram a resposta positiva no alívio da dor em pacientes com distonia cervical no tratamento de toxina botulínica. Por sua vez, Bettencourt e Lima (2011) discorrem sobre o uso de medicações orais na espasticidade do paciente com AEC3, proporcionando melhora da espasticidade, e conseqüentemente da marcha. Paulson (2012) descreve a relação entre espasticidade e o subtipo I da AEC3 e reforça que, dentre todas as AECs, a espasticidade tem forte relação com a AEC3, sendo importante sintoma clínico a ser levado em consideração na sugestão diagnóstica. Moro et al. (2014a) lembram que a espasticidade é marcante também no subtipo V da AEC3, conhecida como subtipo da paraparesia espástica. Teive et al. (2012) demonstraram que 31%, dos pacientes com AEC3 apresentavam espasticidade predominantemente nos membros inferiores. Estudos como de Schmitz-Hubsch et al. (2008) levantaram a hipótese de correlação entre repetições de CAG longas e a presença de espasticidade. Essa importante dupla distonia e espasticidade vem chamando a atenção como pista para possível correlação da AEC3 dentro das ataxias. (PAULSON, 2012).

Em concordância com achados deste estudo, outras alterações não motoras da AEC3 como disfagia, bexiga neurogênica, alteração de sensibilidade, disfunção cognitiva, formam descritos em prévios estudos. (PEDROSO et al., 2013; MORO et

al., 2014 b). Não houve, assim como descrito em estudos como Schmitz-Hubsch et al. (2008), a presença de outros distúrbios do movimento como mioclonia e coreia.

O subtipo mais comum na amostra desta pesquisa foi o subtipo I (tipo Joseph), com 71,4% dos sujeitos, e o subtipo II foi o segundo mais prevalente. Esses achados são compatíveis com os descritos em literatura, demonstrando a forte relação entre distonia e AEC3 subtipo I. (MORO et al., 2013).

Como esperado, subtipos 3, 4, 5, 6 e 7 não foram encontrados nos pacientes com distonia, uma vez que, pela literatura, a distonia não é um sintoma usualmente presente nestes fenótipos. (MORO et al., 2014a). Entre os familiares dos pacientes distônicos, somente um deles apresenta subtipo I, sem apresentar distonia. Esses achados reforçam a importância da classificação da AEC em seus subtipos. No presente estudo, não houve diferença de gravidade da distonia quando comparados os pacientes com subtipo 1 e subtipo 2 ($p=0,4345$).

Entretanto, alguns autores defendem que a correlação entre sintomas e subtipos de AEC3 vem caindo em desuso (JARDIM et al., 2001), talvez pelo avanço genético, que pluralizou a ideia de fenótipos e genótipos distintos em uma mesma doença. (BETTENCOURT; LIMA, 2011); talvez pela evolução inexorável da AEC3, que vai com o tempo acumulando sintomas e, caso não seja a idade de início o fator determinante para seu subtipo, possa ocorrer uma sobreposição ou mesmo confusão entre eles (KLOCKGETHER et al., 1998; RIESS et al., 2008); e, ainda, talvez pela classificação clínica não ser estritamente demarcada e alguns pacientes não se encaixam perfeitamente em um desses subtipos levando, inclusive, a alguns autores como D'abreu et al. (2010) considerá-la "subdivisão não particularmente útil".

Por outro lado, a heterogeneidade fenotípica da AEC3 ainda tem muito a ser explorada e discutida, como já demonstrado em diversos estudos. (SAKAI; KAWAKAMI, 1996; TEIVE et al., 2012; SERRANO-MUNUERA et al., 2013; MORO et al., 2014a; TEIVE et al., 2016).

Quanto à classificação, a distonia focal foi a mais prevalente neste estudo, primeiramente blefaroespasma, seguido de distonia oromandibular, representando mais da metade dos pacientes (8 sujeitos). A distonia generalizada esteve presente em 2 pacientes. Estes achados são semelhantes aos de Nunes et al. (2015), cujo estudo avaliou 21 pacientes, sendo 12 com distonia focal. A variação de apresentação clínica deve ser considerada nas avaliações médicas e futuros

estudos científicos. A necessidade de se estar preparado para reconhecer sintomas distônicos de diferentes apresentações é crucial. A sobreposição da manifestação clínica entre SCA3 e outras doenças, como distonias hereditárias, paraplegia espástica, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica motora, existe e sem o devido conhecimento pode levar a diagnósticos incorretos. (MORO et al., 2014b).

A inconstância da relação fenótipo-genótipo também está presente em outras doenças. Williams et al. (2017) descreveram essa dificuldade no estudo de 592 indivíduos com distonia focal isolada de início adulto na Irlanda, alegando que "devido à sua apresentação clínica heterogênea e o reconhecimento deficiente por médicos, a distonia está subestimada". Reforçam ainda que "as taxas de prevalência de distonia primária variam de 30 a 7320 casos por milhão; estimativas de prevalência de distonia focal isolada de início adulto de 20 a 137 casos por milhão". Defazio et al. (2014) também levantam esse importante assunto e aponta para uma verificação incompleta dos estudos de distonia e existência poucos de estudos robustos.

Reforçando a importância dos fatores ambientais na penetrância e expressão da doença distonia, Molloy et al. (2016) observaram uma marcada variação de latitude nos relatos da frequência de pacientes com blefarospasmo em relação àqueles com distonia cervical, interrogando a exposição ao sol como um fator de risco ambiental para o desenvolvimento de blefarospasmo em indivíduos geneticamente suscetíveis. No mesmo estudo, discorrem que "a heterogeneidade genética e variação no meio ambiente às exposições são possíveis explicações para este amplo intervalo de prevalência da distonia". Discutem a maior prevalência do blefarospasmo em estudos de latitudes mais baixas, com alta insolação solar, concluindo que exposições ambientais, sexo e idade de início da doença podem interagir com variantes genéticas até agora não identificadas, influenciando o fenótipo e penetrância.

Petrucci e Valente (2013) apresentam as dificuldades e limitações não somente em diagnosticar e documentar a distonia nos estudos genéticos, mas também na tarefa árdua do aconselhamento genético. O estudo defende que a maioria dos casos esporádicos de distonia, especialmente aqueles com início tardio, são provavelmente multifatoriais, com fatores genéticos e ambientais interagindo para alcançarem o limiar da doença. Além disso, as descobertas clínicas não motoras em distonias, os novos destaques na fisiopatologia da doença e a

disponibilidade de técnicas de grande porte em todo o genoma estão provando ser ferramentas úteis para entender melhor a complexidade da genética.

No presente estudo, chama atenção a variação, inclusive, dentro de indivíduos da mesma família. A família 9 tem sujeitos com distonia generalizada e outros dois que apresentam blefaroespasma. Camargo et al. (2014c) descrevem uma família com distonia DYT6 na qual um paciente apresentou quadro segmentar iniciado na adolescência e outro familiar apresentou um quadro generalizado iniciado na infância.

A marcante heterogeneidade a que se refere não se limita a casos atáxicos que apresentem distonia de diferentes fenótipos, mas também a indivíduos com AEC3 que não apresentam ataxia, ou que a ataxia não é o primeiro sintoma. Tem-se chamado a atenção para a importância de distonia focal isolada como primeiro sintoma da AEC3. Essa situação clínica já foi descrita por Nunes (2015), com 2 pacientes; por Muglan et al. (2016), com quadro de distonia focal cervical; e por Mendez-Guerreiro et al. (2017), cujo paciente apresentava câimbra de escrivão.

No presente estudo, isso também ocorreu com 2 pacientes, que, primeiramente, foram investigados para distonia generalizada, e somente com a evolução da doença e o diagnóstico de uma prima que apresentava ataxia, foi aventada e confirmada AEC3. Do mesmo modo, apresentações atípicas podem levar a uma investigação incompleta ou a um atraso do diagnóstico. Soma-se o fato de que a história familiar pode não ser facilmente relatada, especialmente em populações cujos outros familiares não apresentam distonias, ou não sabem descrever as alterações presentes em seus parentes.

Portanto, o exposto acima exige um alto nível de vigilância para a obtenção de precisa história familiar em origens étnicas suscetíveis. Demonstra-se que a distonia não só pode acontecer isoladamente, como preceder, em anos, o aparecimento da ataxia. (MUGLAN et al., 2016).

Sabe-se que a distonia é frequente na AEC3, mas importantes aspectos ainda não estão definidos, como detalhado perfil clínico, resposta a tratamento e base anatômica. (NUNES et al., 2015). Também neste estudo, como nos citados anteriormente, a história clínica familiar de ataxia pode não ser tão facilmente avaliada pela dificuldade de contato com outros membros da família e desconhecimento dos pacientes em reconhecer sintomas neurológicos.

Pela heterogeneidade dos fenótipos, optou-se pela aplicação da Escala Fanh-Marsden-Burke de gravidade da distonia, que abrange separadamente as regiões do corpo como olhos, boca, fala, tronco, membros inferiores (separadamente o direito e o esquerdo), além de avaliar tanto o fator provocador da distonia como o fator de agravamento da mesma. Assim, foram encontrados resultados sensíveis ao que se visualizava clinicamente, isto é, pacientes com distonia focal recebem pontuação menor, pacientes com distonia generalizada pontuação maior.

O fato de avaliar o fator de agravamento permite que distonias semelhantes anatomicamente recebam pontuações diferentes, como no caso do blefaroespasma leve, cuja pontuação é baixa, e nos casos em que o blefaroespasma impede o paciente de abrir os olhos a maior parte do tempo, recebendo, então, alta pontuação. Entretanto, não foi possível fazer uma relação entre estes achados e a incapacidade, uma vez que a escala não tem esse objetivo.

Com relação à gravidade, neste estudo, os 4 pacientes obtiveram baixa pontuação (1 e 1,5), apresentam distonia focal: 3 blefaroespasma e 1 distonia cervical. A gravidade intermediária (4 e 5) esteve presente nos 3 pacientes com distonia oromandibular e em 2 pacientes com blefaroespasma, o que permite documentar a diferença de gravidade dentro de uma mesma forma de distonia.

Os casos deste estudo que apresentaram pontuações maiores (21,33, e 40) são aqueles cujo comprometimento também é maior: 2 pacientes com distonia generalizada (pontuação 33 e 40) e 1 paciente com acometimento oromandibular e de ambos os membros superiores.

Krause et al. (2016) avaliaram pacientes com distonia generalizada através da mesma escala, encontrando, como neste estudo, valores altos. Raoofi et al. (2017) mostram a incidência desta rara doença de 3,3 casos por 1 milhão de habitantes. Gn e Nag (2017), em artigo sobre o manejo da distonia oromandibular, demonstram como a distonia oromandibular afeta a qualidade de vida, interferindo na capacidade de fala, deglutição e interação social. Este estudo não demonstrou correlação entre a presença de distonia e o número de repetições de CAG. Essa correlação já havia sido demonstrada em Pedroso et al. (2013), Nunes et al. (2015) e Kuo et al. (2017). Porém, como já descrito aqui, Schmitz-Hubsch et al. (2008) e Van Gaalen et al. (2011) apresentam correlação entre a repetição de CAG e distonia somente em pacientes de início precoce de doença, achado que não se repete em inícios mais tardios.

A ausência de correlações estatísticas podem ter ocorrido pelo número amostral baixo.

Neuroimagem vem trazendo interessantes informações sobre as ataxias, em especial a AEC3 e as distonias. Novas avaliações, com novos olhares, trazem em questionamento a participação das diferentes áreas cerebrais na fisiopatologia de ambas as doenças. (VAN GAALEN et al., 2011; NIBBELING et al., 2017). Paulson (2012) relembra que os achados mais comuns na RNM são atrofia pontocerebelar e dilatação de quarto ventrículo e que anormalidades nos gânglios da base estão presentes mais frequentemente na AEC3 do que outras AEC.

Todos os pacientes do presente estudo apresentaram atrofia pontocerebelar. Ainda não estão bem estabelecidas as relações entre alterações de imagem, início de doença e número de repetições de CAG. Essa foi uma das limitações do estudo, uma vez que, dentre os pacientes que realizaram RNM e TC, a avaliação não foi específica para isso.

Apesar dos aspectos clínicos e geográficos, e da metodologia, que dificultaram alguns pontos deste estudo, foi possível atingir uma amostra com dados representativos para responder aos questionamentos propostos sobre as características clínicas dos pacientes com distonia e AEC3. O maior fator facilitador para isso foi o fato de o Ambulatório de Distúrbios do Movimento do Serviço de Neurologia do Complexo Hospital da Universidade Federal do Paraná ser referência mundial em AEC3 e o único ambulatório público da região metropolitana de Curitiba, para tratamento da AEC3 e distonia.

Idealmente, este estudo poderia ser melhor conduzido com avaliação presencial dos pacientes, e a longo prazo, para que seja possível determinar, inclusive, o momento de início da distonia na AEC3, o que, clinicamente, ainda é um desafio pela constelação de sintomas da AEC3, pela necessidade de treinamento frequente no olhar do médico para identificar as diferentes formas de distonia presentes e possíveis, além de exames de imagem específicos.

Acredita-se que, mesmo assim, este trabalho possibilitou identificar a importância da presença da distonia em estudos futuros de AEC3 e alertou a procura sistemática da mesma, na prática clínica diária, além da estreita relação entre distonia e AEC, podendo, inclusive, ser a primeira manifestação clínica precedendo em anos a ataxia.

7 CONCLUSÕES

Conclusão geral:

Quanto às características da distonia em pacientes com doença de Machado-Joseph: A distonia foi um sintoma presente na Ataxia Espinocerebelar Tipo 3 (AEC3), podendo anteceder os sintomas clássicos da doença.

Conclusões específicas:

- Quanto à identificação dos pacientes com distonia no grupo de pacientes com AEC3: foram encontrados 14 pacientes com diferentes formas de distonia entre os pacientes com AEC3 estudados.

- Quanto a correlacionar os pacientes com AEC3 e distonia com as outras características clínicas da AEC3: Os pacientes com AEC3 e distonia apresentaram quadros clínicos semelhantes aos pacientes sem distonia. Dos sintomas clássicos da doença, ataxia de marcha, disartria e nistagmo foram encontrados em todos os doentes, e a maioria dos pacientes apresentou ataxia axial e apendicular, oftalmoplegia e pseudoexoftalmia.

- Quanto a classificar os pacientes com AEC3 e distonia conforme o subtipo fenotípico de AEC3 e conforme a classificação de distonia:

- Quanto ao subtipo de AEC3, 10 indivíduos foram do subtipo I (Joseph) e 4 do subtipo II (Thomas).

- Conforme a classificação da distonia: No eixo I, no item Idade de início: 9 adultos jovens, 5 adolescentes; no item distribuição corporal: 1 segmentar, 2 multifocal, 9 focal, 2 generalizadas. Todos apresentavam distonia combinada, persistente e progressiva. No eixo II, neurodegenerativa e herdada (autossômica dominante) em todos os 14 indivíduos.

- Quanto a correlacionar a gravidade da distonia com as características clínicas e genéticas da AEC3: Não houve correlação significativa quando os valores da gravidade da distonia foram correlacionados com o número de expansões CAG, subtipo de AEC3, gênero, tempo de doença, idade de início da doença.

REFERÊNCIAS

- ALBANESE A. E. A. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. **Eur. J. Neurol.**, Oxford, v. 18, n. 1, p. 5-18, 2011. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03042.x.
- ALBANESE, A. et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. **Mov. Disord.**, New York, v. 28, n. 7, p. 863-873, 2013a. doi: 10.1002/mds.25475.
- ALBANESE, A. et al. Dystonia rating scales: critique and recommendations. **Mov. Disord.**, New York, v. 28, n. 7, p. 874-883, 2013b. doi: 10.1002/mds.25579.
- ALBANESE, A. How many dystonias? clinical evidence. **Front. Neurol.**, Lausanne, v. 8, p. 18, 2017. doi: 10.3389/fneur.2017.00018. eCollection 2017.
- ANDRADE, L. A.; FERRAZ, H. B. Idiopathic dystonia. Clinical profile of 76 Brazilian patients. **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 50, n. 4, p. 426-432, 1992.
- ARRUDA, W. O.; TEIVE, H. A. Hereditary cerebellar ataxias: from hammer to genetics. **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 55, n. 3B, p. 666-676, 1997.
- BAKKE, M. et al. Oromandibular dystonia-functional and clinical characteristics: a report on 21 cases. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.**, St. Louis, v. 115, n. 1, p. e21-26, 2013.
- BALINT, B.; BHATIA, K. P. Dystonia: an update on phenomenology, classification, pathogenesis and treatment. **Curr. Opin. Neurol.**, Philadelphia, v. 27, n. 4, p. 468-476, 2014. doi: 10.1097/WCO.0000000000000114.
- BALINT, B.; BHATIA, K. P. Isolated and combined dystonia syndromes – an update on new genes and their phenotypes. **Eur. J. Neurol.**, Oxford, v. 22, n. 4, p. 610-617, 2015. doi: 10.1111/ene.12650. Epub 2015 Jan 29.
- BATLA, A. et al. The role of cerebellum in patients with late onset cervical/segmental dystonia?- evidence from the clinic. **Parkinsonism Relat. Disord.**, Kidlington, 21, n. 11, p. 1317-1322, 2015. doi: 10.1016/j.parkreldis. 2015.09.013. Epub 2015 Sep 5.
- BEGHI, E. et al. Reliability of clinical diagnosis of dystonia. **Neuroepidemiology**, Basel, v. 43, n. 3-4, p. 213-219, 2014. Disponível em: < <http://www.karger.com/DOI/10.1159/000367628> >. Acesso em: 12 abr.2017.
- BEREAU, M.; TRANCHANT, C. Movement disorders: An update. **Rev. Med. Interne**, Paris, Oct. 16, S0248-8663(17)30634-3 2017. doi: 10.1016/j.revmed.2017.09.001.
- BETTENCOURT, C.; LIMA, M. Machado-Joseph disease: from first descriptions to new perspectives. **Orphanet J. Rare Dis.**, London, v. 6, p. 35, Jun. 2011. doi:10.1186/1750-1172-6-35.

BETTENCOURT, C. et al. Parkinsonian phenotype in Machado-Joseph disease (MJD/SCA3): a two-case report. **BMC Neurol.**, London, v. 11, p. 131, Oct. 2011. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22023810> >. Acesso em: 12 jan. 2017.

BICUDO, M. **Pesquisa qualitativa em educação: um enfoque fenomenológico**. Piracicaba: Unimep, 1994.

BIRD, T. D. Hereditary ataxia overview. In: ADAM, M. P. et al. (Ed.). **GeneReviews((R))**. Seattle (WA): University of Washington, 2016.

BRESSMAN, S. B. Dystonia update. **Clin. Neuropharmacol.**, New York, v. 23, n. 5, p. 239-251, 2000.

BROOKS, D. Professor C David Marsden 1938-98. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, New York, v. 66, n. 1, p. 2, 1999.

BROUSSOLLE, E. et al. Early illustrations of geste antagoniste in cervical and generalized dystonia. **Tremor Other Hyperkinet Mov.** New York, v. 5, p. 332, 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26417535> >. Acesso em: 12 abr.2017.

BUHMANN, C.; BUSSOPULOS, A.; OECHSNER, M. Dopaminergic response in Parkinsonian phenotype of Machado-Joseph disease. **Mov. Disord.**, New York, v. 18, n. 2, p. 219-221, Feb. 2003. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12539220> >. Acesso em: 12 abr.2017.

BURKE, R. E. et al. Tardive dystonia: late-onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs. **Neurology**, New York, v. 32, n. 12, p. 1335-1346, Dec. 1982.

BURKE, R. E. et al. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. **Neurology**, New York, v. 35, n. 1, p. 73-77, 1985.

BÜRK, K. et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I clinical features and MRI in families with SCA1, SCA2 and SCA3. **Brain**, London, v. 119, pt.5, p. 1497-1505, Oct. 1996. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8931575> >. Acesso em: 12 mar.2017.

CAMARGO, C. H. F. et al. Botulinum toxin type A and cervical dystonia: a seven-year follow-up. **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 69, n. 5, p. 745-750, 2011.

CAMARGO, C. H.; TEIVE, H. A. Evolution of the concept of dystonia. **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 72, n. 7, p. 559-561, 2014.

CAMARGO, C. H. et al. Cervical dystonia: about familial and sporadic cases in 88 patients. **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 72, n. 2, p. 107-113, 2014a.

CAMARGO, C. H. et al. DYT6 in Brazil: genetic assessment and clinical characteristics of patients. **Tremor Other Hyperkinet Mov.**, New York, v. 4, p. 226,

2014b. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24757586> >. Acesso em: 12 abr.2017.

CAMARGO, C. H. et al. Genetic evaluation for TOR1-A (DYT1) in Brazilian patients with dystonia. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 72, n. 10, p. 753-756, 2014c. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25337725> >. Acesso em: 12 abr.2017.

CAMARGO, C. H.; CATTAL, L.; TEIVE, H. A. Pain relief in cervical dystonia with botulinum toxin treatment. **Toxins**, Basel, v. 7, n. 6, p. 2321-2335, 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26110508> >. Acesso em: 12 abr.2017.

CAMARGO, C. H. et al. Dysphagia in dystonia. In: **Seminars in dysphagia**. Rijeka: InTech, 2015a. Cap. 11. ISBN 978-953-51-2151-0.

CAMARGO, C. H. et al. The genetics of the dystonias -a review based on the new classification of the dystonias. **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 73, n. 4, p. 350-358, 2015b. doi: 10.1590/0004-282X20150030. Epub 2015 Apr 1.

CAMARGOS, S. **Caracterização fenotípica e genotípica de parkinsonismo e distonia familiares no ambulatório de distúrbios de movimento do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais**. 179 p. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2008.

CAMARGOS, S.; CARDOSO, F. Understanding dystonia: diagnostic issues and how to overcome them. **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 74, n. 11, p. 921-936, 2016. doi:10.1590/0004-282X20160140.

CAMARGOS, S. et al. Understanding dystonia: diagnostic issues and how to overcome them. **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 74, n. 11, p. 921-936, 2016.

CHAN, J.; BRIN, M. F.; FAHN, S. Idiopathic cervical dystonia: clinical characteristics. **Mov. Disord.**, New York, v. 6, n. 2, p. 119-126, 1991.

CHARLES, P. D. et al. Cervical dystonia and pain: characteristics and treatment patterns from CD PROBE (Cervical Dystonia Patient Registry for Observation of OnabotulinumtoxinA Efficacy). **J. Neurol.**, v. 261, n. 7, p. 1309-1319, Jul. 2014. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24752807> >. Acesso em: 12 abr.2017.

CLAYPOOL, D. W. et al. Epidemiology and outcome of cervical dystonia (spasmodic torticollis) in Rochester, Minnesota. **Mov. Disord.**, New York, v. 10, n. 5, p. 608-614, 1995.

COMELLA, C. L. et al. Rating scales for dystonia: a multicenter assessment. **Mov. Disord.**, New York, v. 18, n. 3, p. 303-312, Mar. 2003. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12621634> >. Acesso em: 12 abr.2017.

COMELLA, C. L. Dystonia: Then and now. **Parkinsonism Relat. Disord.**, Kidlington, v. 46, Suppl 1, p. S66-s69, Jan. 2018.

CORREIA, M. et al. Evaluation of the effect of sulphamethoxazole and trimethoprim in patients with Machado-Joseph disease. **Rev. Neurol.**, Paris, v. 23, n. 121, p. 632-634, 1995. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8597984> >. Acesso em: 12 abr.2017.

CZLONKOWSKA, A.; LITWIN, T.; CHABIK, G. Wilson disease: neurologic features. **Handb. Clin. Neurol.**, v. 142, p. 101-119, 2017. doi: 10.1016/B978-0-444-63625-6.00010-0.

D'ABREU, A. et al. Caring for Machado-Joseph Disease: current understanding and how to help patients. **Parkinsonism Relat. Disord.**, Kidlington, v. 16, n. 1, p. 2-7, Jan. 2010. 1873-5126. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2818316/> >. Acesso em: 12 fev.2017.

DAUER, W. T. et al. Current concepts on the clinical features, aetiology and management of idiopathic cervical dystonia. **Brain**, London, v. 121, pt. 4, p. 547-460, 1998.

DEFAZIO, G. et al. Epidemiology of primary dystonia. **Lancet Neurol.**, London, v. 3, n. 11, p. 673-678, 2014. Disponível em: < [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00907-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00907-X) >. Acesso em: 19 dez. 2016.

DEFAZIO, G. et al. Blepharospasm 40 years later. **Mov. Disord.**, New York, v. 32, n. 4, p. 498-509, abr. 2017. doi: 10.1002/mds.26934.

DI GREGORIO, E. et al. ELOVL5 mutations cause spinocerebellar ataxia 38. **Am. J. Hum. Genet.**, Chicago, v. 95, n. 2, p. 209-217, Aug. 2014.

DIGRE, K. B. Benign essential blepharospasm--there is more to it than just blinking. **J. Neuroophthalmol.**, New York, v. 35, n. 4, p. 379-381, Dec. 2015. doi: 10.1097/WNO.0000000000000316.

DURR, A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. **Lancet Neurol.**, London, v. 9, n. 9, p. 885-894, 2010. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20723845> >. Acesso em: 12 abr.2017.

ETCHEBEHERE, E. C. et al. Brain single-photon emission computed tomography and magnetic resonance imaging in Machado-Joseph disease. **Arch. Neurol.**, Chicago, v. 58, n. 8, p. 1257-1263, 2001.

FABIANI, G. et al. Aspectos clínicos e terapêuticos em 135 pacientes com distonia: experiência do Setor de Distúrbios do Movimento do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 57, p. 610-614, 1999.

FRIEDMAN, A.; FAHN, S. Spontaneous remissions in spasmodic torticollis. **Neurology**, New York, v. 36, n. 3, p. 398-400, 1986.

GN, S.; NAG, A. Management of oromandibular dystonia: a case report and literature update. **Case Rep. Dent.**, v. 2017, p. 3514393, 2017. doi: 10.1155/2017/3514393.

GREEN, K. E.; RASTALL, D.; EGGENBERGER, E. Treatment of blepharospasm/hemifacial spasm. **Curr. Treat. Options Neurol.**, Philadelphia, v. 19, n. 11, p. 41, Sep., 2017. doi: 10.1007/s11940-017-0475-0.

GWINN-HARDY, K. et al. Spinocerebellar ataxia type 3 phenotypically resembling parkinson disease in a black family. **Arch. Neurol.**, Chicago, v. 58, n. 2, p. 296-299, 2001.

HADZSIEV, K. et al. Neuroacanthocytosis diagnosis with new generation whole exome sequencing. **Orv. Hetil.**, Budapest, v. 158, n. 42, p. 1681-1684, Oct. 2017. doi: 10.1556/650.2017.30880.

HAYES, M. W.; YIANNIKAS, C. Treatment of upper limb dystonia with botulinum toxin. **J. Clin. Neurosci.**, Melbourne, v. 3, n. 2, p. 124-128, 1996.

ISHIKAWA, K. et al. Pure cerebellar ataxia phenotype in Machado-Joseph disease. **Neurology**, New York, v. 46, n. 6, p. 1776-1777, 1996.

JANKOVIC, J. An update on new and unique uses of botulinum toxin in movement disorders. **Toxicon**, Oxford, set. 6 2017. doi: 10.1016/j.toxicon.2017.09.003.

JARDIM, L. B. et al. Neurologic findings in machado-joseph disease: Relation with disease duration, subtypes, and (cag)n. **Arch. Neurol.**, Chicago, v. 58, n. 6, p. 899-904, 2001.

JHUNJHUNWALA, K. et al. Profile of extrapyramidal manifestations in 85 patients with spinocerebellar ataxia type 1, 2 and 3. **J. Clin. Neurosci.**, Melbourne, v. 21, n. 6, p. 1002-6, June 2014. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24602359> >. Acesso em: 12 abr.2017.

JINNAH, H. A.; ALBANESE, A. The new classification system for the dystonias: why was it needed and how was it developed? **Mov. Disord. Clin. Pract.**, v.1, n. 4, p. 280-284, Dec. 2014. doi 10.1002/mdc312100.

JINNAH, H. A.; TELLER, J. K.; GALPERN, W. R. Recent developments in dystonia. **Curr. Opin. Neurol.**, Philadelphia, v. 28, n. 4, p. 400-405, Aug. 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26110799> >. Acesso em: 12 abr.2017.

JINNAH, H. A. et al. Treatable inherited rare movement disorders. **Mov. Disord.**, New York, set., 2017a. doi: 10.1002/mds.27140.

JINNAH, H. A. et al. Deep brain stimulation for dystonia: a novel perspective on the value of genetic testing. **J. Neural Transm.**, Vienna, v. 124, n. 4, p. 417-430, 2017b. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28160152> >. Acesso em: 12 abr.2017.

JOHNSON, J. O. et al. A 7.5-Mb duplication at chromosome 11q21-11q22.3 is associated with a novel spastic ataxia syndrome. **Mov. Disord.**, New York, v. 30, n. 2, p. 262-256, 2015. doi: 10.1002/mds.26059. Epub 2014 Dec 27.

KANEKO, A. et al. A case of Machado-Joseph disease presenting with spastic paraparesis. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, New York, v. 62, n. 5, p. 542-543, May 1997.

KLEIN, C.; FAHN, S. Translation of Oppenheim's 1911 paper on dystonia. **Mov. Disord.**, New York, v. 28, n. 7, p. 851-862, 2013. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/mds.25546> >. Acesso em: 12 abr.2017.

KLEIN, C. Genetics in dystonia. **Parkinsonism Relat. Disord.**, Kidlington, v. 20, supl.1, p. S137-42, Jan. 2014. doi: 10.1016/S1353-8020(13)70033-6.

KLOCKGETHER, T. et al. The natural history of degenerative ataxia: a retrospective study in 466 patients. **Brain**, v. 121, pt.4, p. 589-600, Apr.1998. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9577387> >. Acesso em: 12 abr.2017.

KLOCKGETHER, T. et al. The molecular biology of the autosomal-dominant cerebellar ataxias. **Mov. Disord.**, New York, v. 15, n. 4, p. 604-612, 2000. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10928570> >. Acesso em: 12 abr.2017.

KLOCKGETHER, T.; PAULSON, H. Milestones in ataxia. **Mov. Disord.**, New York, v. 26, n. 6, p. 1134-1141, May 2011.

KRAUSE, P. et al. Long-term results of deep brain stimulation in a cohort of eight children with isolated dystonia. **J. Neurol.**, Berlin, v. 263, n. 11, p. 2319-2326, Nov. 2016. doi: 10.1007/s00415-016-8253-6.

KRYSTKOWIAK, P. et al. Reliability of the Burke-Fahn-Marsden scale in a multicenter trial for dystonia. **Mov. Disord.**, New York, v. 22, n. 5, p. 685-689, 2007. doi: 10.1002/mds.21392.

KUO, P. H. et al. Dystonia and ataxia progression in spinocerebellar ataxias. **Parkinsonism Relat. Disord.**, Kidlington, 2017. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.10.007. Epub 2017 Oct 23.

LALLI, S.; ALBANESE, A. The diagnostic challenge of primary dystonia: Evidence from misdiagnosis. **Mov. Disord.**, New York, v. 25, n. 11, p. 1619-1626, 2010. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/mds.23137> >.

LEDOUX, M. S.; BRADY, K. A. Secondary cervical dystonia associated with structural lesions of the central nervous system. **Mov. Disord.**, New York, v. 18, n. 1, p. 60-69, Jan. 2003. doi: 10.1002/mds.10301.

LEDOUX, M. S. et al. Clinical and genetic features of cervical dystonia in a large multicenter cohort. **Neurol. Genet.**, v. 2, n. 3, p. e69, 2016. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27123488> >. Acesso em: 12 abr.2017.

LIMA, L.; COUTINHO, P. Clinical criteria for diagnosis of Machado-Joseph disease: report of a non-Azorena Portuguese family. **Neurology**, New York, v. 30, n. 3, p. 319-322, 1980.

LINDSAY, E.; STOREY, E. Cognitive changes in the spinocerebellar ataxias due to expanded polyglutamine tracts: a survey of the literature. **Brain Sci.**, v. 7, n. 7, July 14 2017. doi: 10.3390/brainsci7070083.

LIUZZI, D. et al. The anatomical basis of upper limb dystonia: lesson from secondary cases. **Neurol. Sci.**, Milano, v. 37, n. 9, p. 1393-1398, 2016. doi: 10.1007/s10072-016-2598-6. Epub 2016 May 12.

LOHMANN, K.; KLEIN, C. Genetics of dystonia: what's known? What's new? What's next? **Mov. Disord.**, New York, v. 28, n. 7, p. 899-905, 2013. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/mds.25536> >. Acesso em: 12 abr.2017.

MANTO, M.; MARMOLINO, D. Cerebellar ataxias. **Curr. Opin. Neurol.**, Philadelphia, v. 22, n. 4, p. 419-429, Aug. 2009.

MARRAS, C. et al. Minimum incidence of primary cervical dystonia in a multiethnic health care population. **Neurology**, New York, v. 69, n. 7, p. 676-680, Aug. 14 2007.

MARSDEN, C. D.; SCHACHTER, M. Assessment of extrapyramidal disorders. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, London, v. 11, n. 2, p. 129-151, 1981.

MATILLA-DUENAS, A. et al. The spinocerebellar ataxias: clinical aspects and molecular genetics. **Adv. Exp. Med. Biol.**, New York, v. 724, p. 351-374, 2012. doi: 10.1007/978-1-4614-0653-2_27.

MATSUMOTO, S. et al. Epidemiology of primary dystonias in Japan: comparison with Western countries. **Mov. Disord.**, New York, v. 18, n. 10, p. 1196-1198, Oct 2003. doi: 10.1002/mds.10480.

MCCUSKER, E. A.; LOY, C. T. Medical management of motor manifestations of Huntington disease. **Handb. Clin. Neurol.**, v. 144, p. 141-150, 2017. doi: 10.1016/B978-0-12-801893-4.00012-2.

MOGHIMI, N.; JABBARI, B.; SZEKELY, A. M. Primary dystonias and genetic disorders with dystonia as clinical feature of the disease. **Eur. J. Paediatr. Neurol.**, London, v. 18, n. 1, p. 79-105, 2014. doi:10.1016/j.ejpn.2013.05.015. Epub 2013 Jul. 30.

MOLLOY, A. et al. Sun exposure is an environmental factor for the development of blepharospasm. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, London, v. 87, n. 4, p. 420-424, Apr. 2016. doi: 10.1136/jnnp-2014-310266.

MORO, A. et al. Clinical relevance of "bulging eyes" for the differential diagnosis of spinocerebellar ataxias. **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 71, n. 7, p. 428-430, 2013.

MORO, A. et al. Spinocerebellar ataxia type 3: subphenotypes in a cohort of Brazilian patients. **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 72, n. 9, p. 659-662, 2014a.

MORO, A. et al. Movement disorders in spinocerebellar ataxias in a cohort of Brazilian patients. **Eur. Neurol.**, Basel, v. 72, n. 5-6, p. 360-362, 2014b. doi: 10.1159/000365285.

MORO, A. et al. Nonmotor symptoms in patients with spinocerebellar ataxia type 10. **Cerebellum**, London, June. 2017. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28589261> >. Acesso em: 12 abr.2017.

MOSCOVICH, M. et al. Olfactory impairment in familial ataxias. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, London, v. 83, n. 10, p. 970-974, Oct. 2012. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22791905> >. Acesso em: 12 abr.2017.

MUGLAN, J. A.; MENON, S.; JOG, M. S. Pearls & Oysters: Spinocerebellar ataxia type 3 presenting with cervical dystonia without ataxia. **Neurology**, New York, v. 86, n. 1, p. e1-3, Jan. 2016. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26712833> >. Acesso em: 12 fev.2017.

MUÑOZ, E. et al. Intranuclear inclusions, neuronal loss and CAG mosaicism in two patients with Machado-Joseph disease. **J. Neurol. Sci.**, Amsterdam, v. 200, n. 1-2, p. 19-25, 2002. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12127671> >. Acesso em: 12 abr.2017.

MURATA, Y. et al. Characteristic magnetic resonance imaging findings in Machado-Joseph disease. **Arch. Neurol.**, Chicago, v. 55, n. 1, p. 33-37, 1998.

NAKANO, K. K.; DAWSON, D. M.; SPENCE, A. Machado disease. A hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. **Neurology**, New York, v. 22, n. 1, p. 49-55, 1972.

NANDAGOPAL, R.; MOORTHY, S. G. Dramatic levodopa responsiveness of dystonia in a sporadic case of spinocerebellar ataxia type 3. **Postgrad. Med. J.**, London, v. 80, n. 944, p. 363-365, June 2004. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15192175> >. Acesso em: 12 abr.2017.

NEWBY, R. E. et al. A history of dystonia: ancient to modern. **Mov. Disord. Clin. Pract.**, New York, v. 4, n. 4, p. 478-485, July-Aug. 2017.

NIBBELING, E. A. et al. Using the shared genetics of dystonia and ataxia to unravel their pathogenesis. **Neurosc. Biobehav. Rev**, v. 75, p. 22-39, Apr. 2017. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.01.033. Epub 2017 Jan 28.

NUNES, M. B. et al. Dystonia in Machado-Joseph disease: Clinical profile, therapy and anatomical basis. **Parkinsonism Relat. Disord.**, Kidlington v. 21, n. 12, p. 1441-1447, Dec. 2015.

OGAWA, M. Pharmacological treatments of cerebellar ataxia. **Cerebellum**, London, v. 3, n. 2, p. 107-111, 2004. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15233578> >. Acesso em: 12 mar.2017.

PANG, S. Y. et al. The role of gene variants in the pathogenesis of neurodegenerative disorders as revealed by next generation sequencing studies: a review. **Transl. Neurodegener.**, v. 6, p. 27, 2017. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29046784> >. Acesso em: 12 abr.2017.

PAULSON, H. L. et al. Machado-Joseph disease gene product is a cytoplasmic protein widely expressed in brain. **Ann. Neurol.**, Boston, v. 41, n. 4, p. 453-462, 1997.

PAULSON, H. Machado-Joseph disease/spinocerebellar ataxia type 3. **Handb. Clin. Neurol.**, v. 103, p. 437-449, 2012. doi: 10.1016/B978-0-444-51892-7.00027-9.

PEDROSO, J. L. et al. Nonmotor and extracerebellar features in Machado-Joseph disease: a review. **Mov. Disord.**, New York, v. 28, n. 9, p. 1200-1208, 2013. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775899> >. Acesso em: 12 abr.2017.

PETRUCCI, S.; VALENTE, E. M. Genetic issues in the diagnosis of dystonias. **Front. Neurol.**, Lausanne, v. 4, p. 34, 2013. doi: 10.3389/fneur.2013.00034.

PONT-SUNYER, C.; MARTI, M. J.; TOLOSA, E. Focal limb dystonia. **Eur. J. Neurol.**, Oxford, v. 17, supl. 1, p. 22-27, July 2010. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03046.x.

PULST, S. M. Neurogenetics: single gene disorders. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, New York, v. 74, n. 12, p. 1608-1614, Dec. 2003. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14638875> >. Acesso em: 12 abr.2017.

QUINN, N.; ROTHWELL, J.; JENNER, P. CHARLES DAVID MARSDEN: 15 April 1938 — 29 September 1998. **Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society**, v. 58, p. 203-228, 2012. Disponível em: < <http://www.jstor.org/stable/23359954> >. Acesso em: 12 abr.2017.

RADVANY, J. et al. Machado-Joseph disease of Azorean ancestry in Brazil: the Catarina kindred. Neurological, neuroimaging, psychiatric and neuropsychological findings in the largest known family, the "Catarina" kindred. **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 51, n. 1, p. 21-30, 1993.

RAOOFI, S.; KHORSHIDI, H.; NAJAFI, M. Etiology, diagnosis and management of oromandibular dystonia: an update for stomatologists. **J. Dent.**, Shiraz, v. 18, n. 2, p. 73-81, Jun. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28620630>. Acesso em: 12 abr.2017.

RIESS, O. et al. SCA3: neurological features, pathogenesis and animal models. **Cerebellum**, London, v. 7, n. 2, p. 125-137, 2008. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18418689> >. Acesso em: 12 abr.2017.

RIVEST, J.; QUINN, N.; MARSDEN, C. D. Dystonia in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. **Neurology**, New York, v. 40, n. 10, p. 1571-158, Oct. 1990.

ROSENBERG, R. N. et al. Autosomal dominant striatonigral degeneration. A clinical, pathologic, and biochemical study of a new genetic disorder. **Neurology**, New York, v. 26, n. 8, p. 703-714, Aug. 1976.

ROSSI, M. et al. Autosomal dominant cerebellar ataxias: a systematic review of clinical features. **Eur. J. Neurol.**, Oxford, v. 21, n. 4, p. 607-615, 2014. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24765663> >. Acesso em: 12 abr.2017.

SAKAI, T.; KAWAKAMI, H. Machado-Joseph disease: A proposal of spastic paraplegic subtype. **Neurology**, New York, v. 46, n. 3, p. 846-847, 1996.

SAMBROOK, J. F.; RUSSELL, D. W. (Ed.). **Molecular cloning: a laboratory manual** (3-Volume Set). 2001. ISBN 978-087969577-4.

SCHMIDT, T. et al. An isoform of ataxin-3 accumulates in the nucleus of neuronal cells in affected brain regions of SCA3 patients. **Brain Pathol.**, Zurich, v. 8, n. 4, p. 669-679, 1998. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9804376> >. Acesso em: 12 abr.2017.

SCHMITZ-HÜBSCH, T. et al. Spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: disease severity and nonataxia symptoms. **Neurology**, New York, v. 71, n. 13, p. 982-989, 2008. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18685131> >. Acesso em: 12 fev.2017.

SCHÖLS, L. et al. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. **Lancet Neurol.**, London, v. 3, n. 5, p. 291-304, 2004. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15099544> >. Acesso em: 12 abr.2017.

SEQUEIROS, J.; COUTINHO, P. Epidemiology and clinical aspects of Machado-Joseph disease. **Adv. Neurol.**, New York, v. 61, p. 139-153, 1993. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8421964> >. Acesso em: 12 abr.2017.

SERRANO-MUNUERA, C. et al. New subtype of spinocerebellar ataxia with altered vertical eye movements mapping to chromosome 1p32. **JAMA Neurol.**, Chicago, v. 70, n. 6, p. 764-771, 2013. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.2311.

SHAKKOTTAI, V. G.; FOGEL, B. L. Clinical neurogenetics: autosomal dominant spinocerebellar ataxia. **Neurol. Clin.**, Philadelphia, v. 31, n. 4, p. 987-1007, Nov. 2013. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24176420> >. Acesso em: 12 abr.2017.

SOONG, B. W.; PAULSON, H. L. Spinocerebellar ataxias: an update. **Curr. Opin. Neurol.**, Philadelphia, v. 20, n. 4, p. 438-446, Aug. 2007. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17620880> >. Acesso em: 12 abr.2017.

SPINA TENSINI, F. et al. A comparative optical coherence tomography study of spinocerebellar ataxia types 3 and 10. **Cerebellum**, London, v. 16, n. 4, p. 797-801, 2017. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28401494> >. Acesso em: 12 abr.2017.

STEFANESCU, M. R. et al. Structural and functional MRI abnormalities of cerebellar cortex and nuclei in SCA3, SCA6 and Friedreich's ataxia. **Brain**, London, v. 138, pt. 5, p. 1182-1197, May 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25818870> >. Acesso em: 12 abr.2017.

STEEVES, T. D. et al. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. **Mov. Disord.**, New York, v. 27, n. 14, p. 1789-1796, Dec. 2012. doi: 10.1002/mds.25244. Epub 2012 Oct 31.

SUBRAMONY, S. H.; FILLA, A. Autosomal dominant spinocerebellar ataxias ad infinitum? **Neurology**, New York, v. 56, n. 3, p. 287-289, 2001.

SUENAGA, T. et al. Ubiquitin-immunoreactive inclusions in anterior horn cells and hypoglossal neurons in a case with Joseph's disease. **Acta Neuropathol.**, v. 85, n. 3, p. 341-344, 1993. (Print)0001-6322.

SUN, Y. M.; LU, C.; WU, Z. Y. Spinocerebellar ataxia: relationship between phenotype and genotype - a review. **Clin. Genet.**, Copenhagen, v. 90, n. 4, p. 305-3014, 2016. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27220866> >. Acesso em: 12 abr.2017.

TAKIYAMA, Y. et al. A clinical and pathologic study of a large Japanese family with Machado-Joseph disease tightly linked to the DNA markers on chromosome 14q. **Neurology**, New York, v. 44, n. 7, p. 1302-1308, 1994.

TARSY, D.; SIMON, D. K. Dystonia. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 355, n. 8, p. 818-829, Aug. 24 2006.

TEIVE, H. A.; ARRUDA, W. O.; TREVISOL-BITTENCOURT, P. C. Machado-Joseph disease: description of 5 members of a family. **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 49, n. 2, p. 172-179, 1991.

TEIVE, H. A. et al. Machado-Joseph disease versus hereditary spastic paraplegia: case report. **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 59, n. 3-B, p. 809-811, 2001a.

TEIVE, H. A. et al. As contribuições de Charcot e de Marsden para o desenvolvimento dos distúrbios do movimento nos séculos XIX e XX. **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 59, n. 3-A, p. 633-636, 2001b.

TEIVE, H. A. Spinocerebellar ataxias. **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 67, n. 4, p. 1133-1142, 2009.

TEIVE, H. A. et al. Jaw-opening oromandibular dystonia secondary to Wilson's disease treated with botulinum toxin type A. **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 70, n. 6, p. 407-409, 2012.

TEIVE, H. A. et al. Neurological examination: history, problems and facts in the 21st century. **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 73, n. 2, p. 77-78, 2015.

TEIVE, H. A.; ASHIZAWA, T. Primary and secondary ataxias. **Curr. Opin. Neurol.**, Philadelphia, v. 28, n. 4, p. 413-422, Aug. 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26132530> >. Acesso em: 12 abr.2017.

TEIVE, H. A.; BERTUCCI, D. C.; MUNHOZ, R. P. Unusual motor and non-motor symptoms and signs in the early stage of Parkinson's disease **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 74, n. 10, p. 781-784, 2016. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27759801> >. Acesso em: 12 abr.2017.

TEIVE, H. A. et al. Itajaí, Santa Catarina - Azorean ancestry and spinocerebellar ataxia type 3. **Arq. Neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 74, n. 10, p. 858-860, 2016. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27759814> >. Acesso em: 12 abr.2017.

TOLOSA, E.; COMPTA, Y. Dystonia in Parkinson's disease. **J. Neurol.**, Berlin, v. 253, supl. 7, p. VII7-13, Dec. 2006. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17131231> >. Acesso em: 12 abr.2017.

TORRES-RUSSOTTO, D.; PERLMUTTER, J. S. Focal dystonias of the hand and upper extremity. **J. Hand Surg. Am.**, Philadelphia, v. 33, n. 9, p. 1657-1658, 2008. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhsa.2008.09.001> >. Acesso em: 12 abr.2017.

TROSTER, A. I. Introduction to the special issue on clinical neuropsychology of movement disorders. **Arch. Clin. Neuropsychol.**, New York, v. 32, n. 7, p. 767-768, Nov.1, 2017. doi: 10.1093/arclin/acx087.

TSOI, H. et al. A novel missense mutation in CCDC88C activates the JNK pathway and causes a dominant form of spinocerebellar ataxia. **J. Med. Genet.**, v. 51, n. 9, p. 590-595, 2014. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102333. Epub 2014 Jul 25.

TUITE, P. J. et al. Dopa-responsive parkinsonism phenotype of Machado-Joseph disease: confirmation of 14q CAG expansion. **Ann. Neurol.**, Boston, v. 38, n. 4, p. 684-687, Oct.1995.

VAN DE ZANDE, N. A. et al. Clinical characterization of dystonia in adult patients with Huntington's disease. **Eur. J. Neurol.**, Oxford, v. 24, n. 9, p. 1140-1147, 2017. doi: 10.1111/ene.13349. Epub 2017 Jun 29.

VAN GAALEN, J.; GIUNTI, P.; VAN DE WARRENBURG, B. P. Movement disorders in spinocerebellar ataxias. **Mov. Disord.**, New York, v. 26, n. 5, p. 792-800, 2011. doi: 10.1002/mds.23584. Epub 2011 Mar 2.

WANG, L. et al. Late-onset primary dystonia in Zhejiang province of China: a service-based epidemiological study. **Neurol. Sci.**, v. 37, n. 1, p. 111-116, Jan. 2016. doi: 10.1007/s10072-015-2366-z. Epub 2015 Aug 26.

WILLIAMS, L. et al. Epidemiological, clinical and genetic aspects of adult onset isolated focal dystonia in Ireland. **Eur. J. Neurol.**, Oxford, v. 24, n. 1, p. 73-81, 2017.

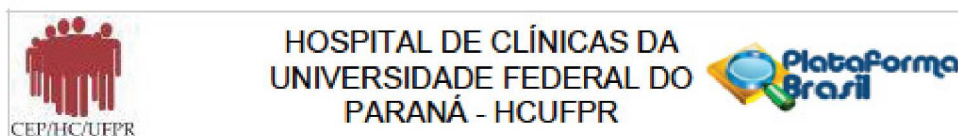
Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27647704> >. Acesso em: 12 abr.2017.

YEH, T. H. et al. Autonomic dysfunction in Machado-Joseph disease. **Arch. Neurol., Chicago**, v. 62, n. 4, p. 630-636, Apr. 2005. doi: 10.1001/archneur.62.4.630.

ZALTZMAN, R. et al. Spinocerebellar ataxia type 3 in Israel: phenotype and genotype of a Jew Yemenite subpopulation. **J. Neurol.**, Berlin, v. 263, n. 11, p. 2207-2214, Nov. 2016. doi: 10.1007/s00415-016-8251-8.

ANEXOS

ANEXO 1 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Distonia: Estudo clínico e genético

Pesquisador: Iglia Maria Perucci Cattai

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 1

CAAE: 47199715.1.0000.0098

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.175.670

Data da Relatoria: 27/07/2015

Apresentação do Projeto:

Distonias são contraturas musculares sustentadas ou intermitentes que provocam posturas e/ou movimentos anormais, que podem ter diversas causas, mas já foram descritos diversos tipos de distonias hereditárias. A identificação de padrões fenotípicos e genéticos dos pacientes com distonia é o motivo do estudo, que pretende incluir todos os pacientes em tratamento no Ambulatório de Distúrbios de Movimentos do HC UFPR no período de agosto 2015 a agosto de 2016 (aproximadamente 200 casos). Será realizada uma avaliação clínica detalhada e colhido material para teste genético (extração DNA no Laboratório Genética e análise genética na UFMJ. Serão comparados os achados clínicos dos casos com história familiar com os sem história familiar de distonia.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Identificar os aspectos clínicos e genéticos dos pacientes com diagnóstico de Distonia.

Objetivo Secundário:

- 1) Descrever as diferenças clínicas entre pacientes com Distonia com história familiar e sem história familiar.
- 2) Associar as características clínicas dos pacientes com distonia com a presença de mutações genéticas.
- 3) Associar mutações genéticas com outros distúrbios do movimento.

Endereço: Rua Gal. Camello, 181	CEP: 80.060-900
Bairro: Alto da Glória	
UF: PR	Município: CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041	Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br

ANEXO 2 - ESCALA BURKE -FAHN-MARSDEN

Produto = Fator provocador X Fator de severidade X peso

Olhos

Fator provocador	Fator de severidade	Peso	Produto
<input type="checkbox"/> 0 Sem distonia ao repouso ou ação	<input type="checkbox"/> 0 Nenhuma distonia presente	0,5	— — — — —
<input type="checkbox"/> 1 Distonia em ação específica	<input type="checkbox"/> 1 Desprezível. Piscamento ocasional		
<input type="checkbox"/> 2 Distonia em muitas ações	<input type="checkbox"/> 2 Leve. Piscamento frequente sem espasmos prolongados de fechamento dos olhos		
<input type="checkbox"/> 3 Distonia em ação em uma parte distante do corpo ou intermitentemente ao repouso	<input type="checkbox"/> 3 Moderado. Espasmos prolongados de fechamento dos olhos, mas os olhos abrem a maioria do tempo		
<input type="checkbox"/> 4 Distonia em repouso	<input type="checkbox"/> 4 Severo. Espasmos prolongados do fechamento dos olhos com os olhos fechados pelo menos 30% dos tempo		

Boca

Fator provocador	Fator de severidade	Peso	Produto
<input type="checkbox"/> 0 Sem distonia ao repouso ou ação	<input type="checkbox"/> 0 Nenhuma distonia presente	0,5	— — — — —
<input type="checkbox"/> 1 Distonia em ação específica	<input type="checkbox"/> 1 Desprezível. Mímica ocasional ou outros movimentos da boca (abrir ou apertar a mandíbula, movimentos de língua)		
<input type="checkbox"/> 2 Distonia em muitas ações	<input type="checkbox"/> 2 Leve. Movimentos presentes menos que 50% do tempo		
<input type="checkbox"/> 3 Distonia em ação em uma parte distante do corpo ou intermitentemente ao repouso	<input type="checkbox"/> 3 Movimentos distônicos moderados ou presente na maior parte do tempo		
<input type="checkbox"/> 4 Distonia em repouso	<input type="checkbox"/> 4 Movimentos distônicos severos ou contrações presentes na maior parte do tempo		

Fala e deglutição

Fator provocador	Fator de severidade	Peso	Produto
<input type="checkbox"/> 0 -	<input type="checkbox"/> 0 Normal	1	— — — — —
<input type="checkbox"/> 1 Um ou ambos ocasionalmente	<input type="checkbox"/> 1 Envolvimento desprezível: fala de fácil compreensão ou engasgamento ocasional		
<input type="checkbox"/> 2 Um frequente	<input type="checkbox"/> 2 Alguma dificuldade em compreender a fala ou engasgamento frequente		
<input type="checkbox"/> 3 Um frequente e outro ocasionalmente	<input type="checkbox"/> 3 Marcada dificuldade em compreender a fala ou incapacidade para deglutir sólidos		
<input type="checkbox"/> 4 Ambos frequentes	<input type="checkbox"/> 4 Completa ou parcial anartria ou marcada dificuldade para deglutir sólidos e líquidos		

Pescoço

Fator provocador		Fator de severidade		Peso	Produto
<input type="checkbox"/> 0	Sem distonia ao repouso ou ação	<input type="checkbox"/> 0	Nenhuma distonia presente	0,5	— — — — —
<input type="checkbox"/> 1	Distonia em ação específica	<input type="checkbox"/> 1	Desprezível. Lateralização ocasional		
<input type="checkbox"/> 2	Distonia em muitas ações	<input type="checkbox"/> 2	Torcicolo presente, mas		
<input type="checkbox"/> 3	Distonia em ação em uma parte distante do corpo ou intermitentemente ao repouso	<input type="checkbox"/> 3	Moderada lateralização		
<input type="checkbox"/> 4	Distonia em repouso	<input type="checkbox"/> 4	Severa lateralização		

MSD

Fator provocador		Fator de severidade		Peso	Produto
<input type="checkbox"/> 0	Sem distonia ao repouso ou ação	<input type="checkbox"/> 0	Nenhuma distonia presente	1	— — — — —
<input type="checkbox"/> 1	Distonia em ação específica	<input type="checkbox"/> 1	Distonia desprezível. Clinicamente insignificante		
<input type="checkbox"/> 2	Distonia em muitas ações	<input type="checkbox"/> 2	Leve. Presença de distonia mas sem inaptidão		
<input type="checkbox"/> 3	Distonia em ação em uma parte distante do corpo ou intermitentemente ao repouso	<input type="checkbox"/> 3	Moderado. Hábil para apertar a mão, com alguma função manual		
<input type="checkbox"/> 4	Distonia em repouso	<input type="checkbox"/> 4	Severo. Sem controle manual		

MSE

Fator provocador		Fator de severidade		Peso	Produto
<input type="checkbox"/> 0	Sem distonia ao repouso ou ação	<input type="checkbox"/> 0	Nenhuma distonia presente	1	— — — — —
<input type="checkbox"/> 1	Distonia em ação específica	<input type="checkbox"/> 1	Distonia desprezível. Clinicamente insignificante		
<input type="checkbox"/> 2	Distonia em muitas ações	<input type="checkbox"/> 2	Leve. Presença de distonia mas sem inaptidão		
<input type="checkbox"/> 3	Distonia em ação em uma parte distante do corpo ou intermitentemente ao repouso	<input type="checkbox"/> 3	Moderado. Hábil para apertar a mão, com alguma função manual		
<input type="checkbox"/> 4	Distonia em repouso	<input type="checkbox"/> 4	Severo. Sem controle manual		

Tronco

Fator provocador		Fator de severidade		Peso	Produto
<input type="checkbox"/> 0	Sem distonia ao repouso ou ação	<input type="checkbox"/> 0	Nenhuma distonia presente	1	— — — — —
<input type="checkbox"/> 1	Distonia em ação específica	<input type="checkbox"/> 1	Flexão desprezível. Clinicamente insignificante		
<input type="checkbox"/> 2	Distonia em muitas ações	<input type="checkbox"/> 2	Flexão definida mas sem alteração quando na posição ortostática ou deambulando		
<input type="checkbox"/> 3	Distonia em ação em uma parte distante do corpo ou intermitentemente ao repouso	<input type="checkbox"/> 3	Flexão moderada interferindo na posição ortostática ou deambulação		
<input type="checkbox"/> 4	Distonia em repouso	<input type="checkbox"/> 4	Extrema flexão do tronco impedindo a posição ortostática ou deambulação		

MID

Fator provocador		Fator de severidade		Peso	Produto
<input type="checkbox"/> 0	Sem distonia ao repouso ou ação	<input type="checkbox"/> 0	Nenhuma distonia presente	1	—
<input type="checkbox"/> 1	Distonia em ação específica	<input type="checkbox"/> 1	Distonia desprezível. Clinicamente insignificante		
<input type="checkbox"/> 2	Distonia em muitas ações	<input type="checkbox"/> 2	Leve. Caminha rapidamente e sem auxílio		
<input type="checkbox"/> 3	Distonia em ação em uma parte distante do corpo ou intermitentemente ao repouso	<input type="checkbox"/> 3	Moderado. Marcha prejudicada severamente ou necessita auxílio		
<input type="checkbox"/> 4	Distonia em repouso	<input type="checkbox"/> 4	Severo. Inábil para caminhar ou ficar em pé		

MIE

Fator provocador		Fator de severidade		Peso	Produto
<input type="checkbox"/> 0	Sem distonia ao repouso ou ação	<input type="checkbox"/> 0	Nenhuma distonia presente	1	—
<input type="checkbox"/> 1	Distonia em ação específica	<input type="checkbox"/> 1	Distonia desprezível. Clinicamente insignificante		
<input type="checkbox"/> 2	Distonia em muitas ações	<input type="checkbox"/> 2	Leve. Caminha rapidamente e sem auxílio		
<input type="checkbox"/> 3	Distonia em ação em uma parte distante do corpo ou intermitentemente ao repouso	<input type="checkbox"/> 3	Moderado. Marcha prejudicada severamente ou necessita auxílio		
<input type="checkbox"/> 4	Distonia em repouso	<input type="checkbox"/> 4	Severo. Inábil para caminhar ou ficar em pé		

Olhos + Boca + Fala + Pescoço + MSD+ MSE + Tronco + MID + MIE	Total = _____
---	---------------

Fonte: Burke et al. (1985); Krystkowiak et al. (2007).

**ANEXO 3 – ARTIGO submetido à publicação: *The Open Neurology Journal* -
ISSN1874-205X, QUALIS B2**

**Dystonia in Patients with Spinocerebellar Ataxia 3 - Machado-Joseph disease:
An underestimated Diagnosis?**

Ligia Maria Perrucci Catai, MD,
Botulinum Toxin Unit, Hospital Universitário, State University of Ponta Grossa, Ponta
Grossa, Brazil.
Movement Disorders Unit, Neurology Service, Internal Medicine Department,
Hospital de Clínicas, Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil
clinicacattai@gmail.com

Carlos Henrique Ferreira **Camargo**, MD, PhD
Neurology Service, Hospital Universitário, State University of Ponta Grossa, Ponta
Grossa, Brazil. chcamargo@uol.com.br

Adriana **Moro**, MD, PhD
Paraná Association for Parkinson's Disease, Curitiba, Brazil
moro_adriana@yahoo.com.br

Gustavo **Ribas**, MD
Movement Disorders Unit, Neurology Service, Internal Medicine Department,
Hospital de Clínicas, Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil
gustavoribas9@gmail.com

Salmo **Raskin**, MD, PhD
Group for Advanced Molecular Investigation, Graduate Program in Health Sciences,
School of Medicine, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, Brazil.
Genetika-Centro de Aconselhamento e Laboratório de Genética, Curitiba, Brazil.
genetika@genetika.com.br

Hélio Afonso Ghizoni **Teive**, MD, PhD
Movement Disorders Unit, Neurology Service, Internal Medicine Department,
Hospital de Clínicas, Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil
hagteive@mps.com.br

Corresponding author:

Carlos Henrique Ferreira Camargo

Hospital Universitário – Universidade Estadual de Ponta Grossa

[Al Nabuco de Araújo, 601 - Uvaranas](#)

[84031-510 Ponta Grossa, PR, Brazil](#)

chcamargo@uol.com.br +5542-30262627

Funding agencies: None.

Relevant conflicts of interest/financial disclosures: Nothing to report.

ABSTRACT

Background Spinocerebellar ataxia type 3 (AEC3) or Machado-Joseph disease (MJD) is characterized by cerebellar, central and peripheral symptoms, including movement disorders. Dystonia can be classified as hereditary and neurodegenerative when present in AEC3/MJD. **Objective** The objective of this study was to evaluate the dystonia characteristics in patients with MJD. **Method** From the patients' database with MJD of Movement Disorders Clinic of the Neurology Service of the Clinical Hospital of the Federal University of Paraná, between December of 2015 and 2016, patients who presented dystonia were evaluated. Standardized evaluation was carried out through the classification of Movement Disorders Society of 2013 and graduation by Fahn-Marsden scale-Burke (BFM). **Results** Of the 381 patients with MJD, 14 (3.7%) subjects presented generalized dystonia, 5 blepharospasm, 1 cervical dystonia, 3 oromandibular, 3 multifocal. Regarding the subtype of dystonia, 71.4% had MJD-subtype I and 28.6% MJD-subtype II. The average age of the disease onset was 40 ± 10.7 years; the MJD disease time 11.86 ± 6.13 years; the CAG expansions ranged from 75 to 78 repetitions, and the values of the BFM severity ranged from 1.0 to 40. There was no correlation between the dystonia severity and CAG expansions or the MJD clinical evolution. **Conclusion** Dystonia in MJD is frequent and presents clinical and severities profiles really variable. Dystonia was a symptom present in MJD, which may precede the disease classic symptoms. The attention to the dystonia evaluation is failure in patients with MJD.

Keywords: dystonia, Machado-Joseph disease, spinocerebellar ataxias, genetics, movement disorders

The spinocerebellar ataxias (SCAs) correspond to a large group of neurodegenerative heterogeneous diseases, with autosomal dominant inheritance, which have some characteristics in common, such as the presence of ataxia and the degenerative process involving the cerebellum and/or its afferent and efferent connections ¹. Other structures of the nervous system tend to be affected, including the basal ganglia, nuclei of the brainstem, pyramidal tracts, posterior spine, in addition to the anterior horn of the spinal cord ².

The SCA3 or Machado-Joseph disease (MJD) is considered the most common ataxia in the world ^{3,4}. This disease is caused by a mutation in the unstable CAG expansion of the gene *ATXN3* at chromosome 14q32.12, with an abnormal amount of repetitions between 56 and 86 ^{2,5-7}. It is characterized by the wide phenotypic heterogeneity and the onset of symptoms usually occurs in young adults with a deficit of gait and balance associated with speech difficulty ⁶. With the evolution of the disease other symptoms may appear: different degrees of ataxia until the necessity of the use of wheelchairs; dysphagia; ophthalmoplegia; pseudoexoftalmia (bulging eyes), peripheral neuropathy; signs of pyramidal tract and movement disorders ^{2,5,6,8}. According to the signs and symptoms present, individuals with SCA3/ MJD can be divided into seven distinct subtypes phenotypically ⁹.

The movement disorders are common in SCA3/MJD. Dystonia is a movement disorder characterized by sustained or intermittent muscle contractions causing abnormal and often repetitive postures, movements, or both. The dystonic movements are typically standardized, in torsion, and may be in tremors. Dystonia is often initiated or worsened by voluntary activities and associated with muscle activation extravasation ¹⁰. The similarities among the SCAs and dystonia and may have potentially shared molecular pathways, through a network approach of co-expression of genes ¹¹, reinforce that still remain uncertain whether the dysfunction of one area of the brain, the combined dysfunction of multiple areas or abnormal communication among different areas of the brain leads to dystonia.

Even though its relevance is well established, dystonia is not properly identified in daily clinical practice, and it may be, still today, often be neglected in the patients' routine assessment, including those with SCAs ¹². Therefore, the attention of the medical practitioner and researcher should be centered on the characterization and quantification of the severity of this disease potentially incapacitating. The recognition

of the various forms of dystonia, as well as their severity, is fundamental in the qualification of current medical skills, as well as in knowledge and performance of their scientific deepening.

The objective of this study was to evaluate the characteristics of the dystonia in patients with MJD/SCA3.

METHOD

1 Patients Selection

Among the 381 patients from 190 families with SCA3 registered in the patients' database with Movement Disorders Ataxias of the Service of Neurology of the Clinical Hospital of the Federal University of Paraná (HC-UFPR), 14 of them were selected (3.67%) patients, 9 (4.74%) families, who had some type of dystonia. These patients had a clinical diagnosis of SCA3, diagnosis confirmed by genetic test or first-degree relative with genetic evidence of SCA3, conditions of having a movement disorders assessment through physical examination or video analysis, and a condition of access to clinical history by means of anamnesis with the patient, family members, caregivers, or by clinical records.

Between the months of December 2015 and December 2016 researchers came into contact with these patients to invite them to participate in this study in a clinical and neurological evaluation at HC-UFPR. An assessment in-person was possible in two patients. Seven patients presented no clinical conditions for displacement, and six patients had already died.

This study was approved by the Human Research Ethics Committee at Clinical Hospital of Federal University of Paraná (47199715.1.0000.0096).

2 CLINICAL ASSESSMENT

The patients who were able to attend the Movement Disorders Clinic of the Clinical Hospital were evaluated through clinical history, physical and neurological examination. For the dystonia assessment the classification of Movement Disorders Society (MDS) ¹⁰, and the scale of Burke-Fahn-Marsden (BFM) ¹³, for severity of movements, were used.

For patients who could not be examined, the data were collected through analysis of medical records and confirmed with the patients themselves, family members or caregivers, when possible, by telephone contact. The data about the affected family members were collected in the same way. For the movement disorders examination, the audiovisual data recorded from the last face-to-face consultation found in the sector's videos of movement disorders were used. The videos were watched by at least two researchers in a 32-inch screen. The video of each patient was presented at least twice with discussion on the clinical aspects after each time. By watching the video, it was possible to characterize and classify the dystonia.

The classification was performed for each affected patient and family member according to the subtype of SCA 3: (1) Type Joseph - Ataxia and parkinsonism; (2) Type Thomas - Ataxia and pyramidal signs; (3) Type Machado - Ataxia and peripheral signals; (4) Parkinsonism; (5) Spastic paraplegia; (6) Pure cerebellar syndrome; (7) Mixed type with ataxia, pyramidal signs and parkinsonism responsive to levodopa³.

The data were all confirmed by neurologists specialists in movement disorders.

The neuroimaging examinations data (computed tomography and/or magnetic resonance imaging of the brain) were collected from the last examination recorded in the database. Results of computed tomography were available (CT) of all patients and magnetic resonance imaging (MRI) of three patients.

3 STATISTICAL ANALYSIS

All data were tested for distribution pattern (normal or not). Statistical differences among the groups were determined using the one-sided Student's t-test to normal distributions and the Mann-Whitney test for non-normal distributions. For differences among the values found and expected, the Fisher exact test was used. For determination of the correlations, the Pearson correlation coefficients results were used. All the statistical analysis was performed with the Programs *Office Excel* and *Statistica for Windows*, version 99. Differences were considered significant when $p < 0.05$.

RESULTS

The mean age, in years of patients was 40 ± 10.74 , and the disease duration (MJD), in years, was 11.86 ± 6.13 . There was a predominance of males in a ratio of 2.5:1 (Table 1). Record of genetic evaluation was found in eight patients, and the expansions GAG in the allele compromised ranged between 75 and 78 (Table 1).

All patients presented gait ataxia, dysarthria and nystagmus. Axial ataxia was found in 10 patients (71.4%) and appendicular ataxia in nine patients (64.3%). Besides nystagmus, concerning the ocular alterations, 12 patients (85.7%) presented horizontal ophthalmoplegia, ten patients (71.4%) pseudoexoftalmia (*bulging eyes*), four patients saccade of slow eyes. Regarding the motor changes, three patients showed hyperreflexia, ten patients spasticity, eight patients Babinski sign. Face fasciculation were found in 7 patients and in the body in three, one patient presented amyotrophy, hyporeflexia or areflexia. Scoliosis was observed in four of the patients and pes cavus in two. Parkinsonism was found in two patients, and other disorders were not found related to the basal nuclei. Other findings were dysphagia (three patients), neurogenic bladder (four patients), sensitivity change (one patient) and cognitive dysfunction (one patient). Cerebellar atrophy was found in neuroimaging examinations of all patients. In one patient there was also trunk atrophy.

Concerning the subtype of SCA3, ten (71.4%) patients were subtype 1 (Joseph), with little age of onset of symptoms and rapid progression, with pyramidal extrapyramidal symptoms in addition of ataxia. Four patients (28.6%) were the subtype 2 (Thomas type), with intermediary beginning of age, and cerebellar and pyramidal symptoms (Table 2). Data were obtained from 30 family members. Regarding the distribution, as well as to the subtype of SCA, the following were found: a family member of subtype 1, 18 of subtype 2, seven of subtype 3, two of subtype 4, one of subtype 6 and one of subtype 7. None presented subtype 5 (Table 2).

Of the total of 14 patients, 5 (35.7%) had focal dystonia type blepharospasm, 3 (21.4%) focal oromandibular dystonia, 1 (7.1%) focal dystonia cervical type, 2 (14.3%) multifocal dystonia in hands, 1 (7.1%) multifocal dystonia in hands and oromandibular and 2 (14.3%) generalized dystonia (Table 3).

The focal oromandibular dystonia were two dystonic pattern of closed mouth and one open-mouthed dystonic standard. The cervical dystonia, present in a patient was the type left torticollis (Table 3). About the multifocal dystonia, the two patients presented hands dystonia (both). One patient presented hands and oromandibular dystonia, the type closed mouth (Table 3).

From the BFM scale, the means for severity was 9.43 ± 12.1 . The lowest value was 1 in a patient with blepharospasm and the greatest was 40 in a patient with generalized dystonia (Table 3).

There was no significant correlation when the values of the severity of the dystonia were correlated with the number of expansions CAG ($r=0.3328$ CI 95% -0,8404 to 0.4858, $p=0.4206$), with the gender of patients ($r=0.2838$, CI 95% -0,2905 to 0.7078, $p=0.3255$), with time of disease ($r=-0,02852$, CI 95% -0,5508 to 0.509, $p=0.9229$), with the age of onset of the disease ($r=95$, 95% -0,3301 -0,7324 to 0.2431, $p=0.2491$). There was also no difference in severity of dystonia when compared to the patients with subtype 1 and subtype 2 ($p=0.4345$).

DISCUSSION

In total, 381 patients and 190 families with SCA3, indexed in our database, 14 (3.67%) had dystonia. This number was lower than that described in 12.5%⁵ and in 28%,¹⁴ however, available estimates vary between 5.5 and 33%⁸⁻¹⁴. This was probably due to lack of attention to dystonia in the physician's routine evaluation, or the patient's difficulty reporting any complaint that is directly related to it. Steeves *et al.*¹⁵ in a systematic review showed that epidemiological studies adopted different methodologies, resulting in prevalence widely different, probably underestimated, and conclude that the attempt to determine an accurate prevalence of dystonia remains a significant challenge for the health services planning. Although understanding the dystonia has improved in recent years, there is consensus among movement disorders specialists that its diagnosis may be underestimated¹⁶. According to this study, the primary dystonia is still insufficiently recognized and patients may not receive the correct diagnosis. Williams *et al.*¹⁷ described this same difficulty in a study with 592 subjects with isolated focal dystonia from adult onset in Ireland by reinforcing that the prevalence rates of primary dystonia can vary from 30

to 7320 cases per million, and estimates of prevalence of focal dystonia isolated from adult onset from 20 to 137 cases per million.

Through the patients' reports and the medical records, we also reported that the approach to dystonia was superficial, and therapeutic procedures, when performed, were late though. Beghi *et al.*¹⁸ investigated the inter-observer reliability of dystonia diagnosis among neurologists with different levels of professional experience. Twenty-nine (18 adults with dystonia, 9 with other movement disorders and 2 healthy controls) were filmed while passed by neurological examination and anamnesis. Each case was diagnosed by 35 blind raters (12 general neurologists, 21 residents of neurology, and 2 specialists in movement disorders) in different hospitals. Sensitivity and specificity were 95.2 and 66.7%, 76.3 and 75.2%, 84.6 and 71.6% for specialists, general neurologists and residents, respectively.

The average onset of disease of SCA3 in our patients was 40 ± 10.74 , and the disease duration, in years, was 11.86 ± 6.13 . Paulson⁶ reported variation of patients with disease onset from 5 to 70 years of age. Schmitz- Hubsch *et al.*¹⁹ found similar data to ours: age of onset of 37.1 ± 11.4 years. In our study, there was no significant correlation when the values of the severity of the dystonia were correlated with the disease duration of SCA3, ($r = -0.02852$, $p = 0.9229$), or with the age of onset of the SCA3 ($r = -0.3301$, $p = 0.2491$). Reviewing the patients' data, we could not obtain the time of onset of dystonic movements. Difficulty which we believe have also occurred with other researchers who proposed to perform similar work, since the beginning of the dystonic symptoms in patients with SCA3 has not been addressed, or was justified with a clinical heterogeneity of the SCA3, or an overlap of symptoms^{6,8,14,20}.

Regardless of the dystonia location, or its generalization, our patients had little amplitude at the age of onset of the disease, therefore, also of the dystonia. This information was the opposite of what was observed in relation to the primary dystonia in which there is a significant difference in onset of symptoms between generalized dystonia (12.36 ± 9.10 years) and focal dystonia (41.05 ± 16.87 years), with an indirect relationship between onset of disease and severity of the dystonia (the sooner the dystonia, the greater its severity)²¹.

Despite the phenotype variability, three clinical findings were present in all subjects: Gait ataxia, dysarthria and nystagmus; symptoms also evaluated as very frequent in SCA3 in several studies^{6,22}. Other ocular symptoms as ophthalmoplegia, pseudoexoftalmia and saccade slow movement of the eyes were present in more

than 85% of the patients. The common symptoms for patients with SCA3, ataxia, nystagmus, dysarthria, ophthalmoplegia, pseudoexoftalmia, saccade slow movement of the eyes, are important information, easily identifiable by health professionals. This set of symptoms should be familiar to physicians, so that the hereditary ataxias are in their repertoire of diagnosis hypotheses^{14,22}.

In agreement with the findings of this study, other non-motor changes of the SCA3 as dysphagia, neurogenic bladder, changes in sensitivity, cognitive dysfunction, were described in previous studies^{8,23}. There was no, as described in studies as of Schmitz-Hubsch *et al.*¹⁹, the presence of other movement disorders as myoclonus and chorea.

The most common MJD-subtype in our sample was the subtype type I (Joseph) with 71.4% of the subjects, and the subtype II was the second most prevalent. These findings are consistent with those described in the literature, demonstrating the strong relationship between dystonia and SCA3 subtype I²⁴. As expected, subtypes 3, 4, 5, 6 and 7 were not found in patients with dystonia⁸. In our study, there was also no difference in severity of dystonia when compared to the patients with subtype 1 and subtype 2 ($p=0.4345$). Some authors argue that the correlation between symptoms and subtypes of SCA3 is now deprecated²⁵. Perhaps due to genetic breakthrough that pluralized the idea of distinct phenotypes and genotypes in a same disease²²; perhaps due to the inexorable progression of the SCA3 as time goes by accumulate symptoms and, if this is not the age of onset the determinant factor for its subtype, there may be an overlay or even confusion among them¹. On the other hand, the phenotypic heterogeneity of the SCA3, still has much to be explored and discussed^{6,26}. Regarding the classification, the focal dystonia was the most prevalent in our study, and the generalized dystonia was present in 2 patients. These findings were similar to those of Nunes *et al.*¹⁴ whose study evaluated 21 patients being 12 with focal dystonia. The variation of clinical presentation should be considered in the medical evaluations and future scientific studies.

In the present study, it is drawn attention to this important variation of the dystonia clinical presentation, including, within individuals of the same family. The family 9 had subjects with generalized dystonia and two others that have blepharospasm. Camargo *et al.*²⁷ demonstrate this possibility also in a family with

dystonia DYT6 in which a patient presented segmental clinical signs initiated in adolescence and another, a generalized clinical signs with onset on childhood.

The striking heterogeneity that we mentioned is not limited to cases of ataxic dystonia presenting different phenotypes, but also to individuals with SCA3 that do not have ataxia, or that the ataxia is not the first symptom. It has been called attention to the importance of focal dystonia isolated as first symptom of SCA3. This clinic situation has already been described by Nunes *et al.*¹⁴ with two patients, Muglan *et al.*²⁸ with cervical focal dystonia and Mendez-Guerreiro *et al.*²⁹ whose patient had a writer's cramp. In our study this also occurred in two patients who were investigated for generalized dystonia and only with the evolution of the disease and the diagnosis of another member of the family with ataxia SCA3 was confirmed. As happened to us, atypical presentations can lead to an incomplete investigation, or a delay in diagnosis. In addition to the fact that the family history may not be easily reported, especially in populations whose other relatives do not exhibit dystonia, or do not know how to describe the alterations present in their relatives²⁸. It is demonstrated that dystonia can not only happen in isolation, as precede, in years, the onset of ataxia²⁸.

Our study showed no correlation between the presence of dystonia and the number of repetitions of CAG. This correlation had been demonstrated in studies of Pedroso *et al.*²³ and Nunes *et al.*¹⁴. Schmitz-Hubsch *et al.*¹⁹ present a correlation between the CAG repetition, and dystonia only in patients with early onset of disease; finding that was not repeated in cases with late onset.

A limitation of the study in relation to the method helps us to conclude that in spite of this, the attention to the dystonia evaluation is failure in patients with AEC3/MJD. Future studies should be designed for a better understanding of the clinic and the pathophysiology of other movement disorders in the SCAs context.

References

- 1.Klockgether T, Lüdtke R, Kramer B, Abele M, Bürk K, Schöls L, *et al.* The natural history of degenerative ataxia: a retrospective study in 466 patients. *Brain* 1998;121(Pt 4):589-600.
- 2.Teive HA. Spinocerebellar ataxias. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67(4):1133-42.
- 3.Sequeiros J, Coutinho P. Epidemiology and clinical aspects of Machado-Joseph disease. *Adv Neurol* 1993;61:139-53.

4. Klockgether T, Paulson H. Milestones in ataxia. *Mov Disord* 2011;26(6):1134-41.
5. Schöls L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2004;3(5):291-304.
6. Paulson H. Machado-Joseph disease/spinocerebellar ataxia type 3. *Handb Clin Neurol* 2012;103:437-49.
7. Spina Tensini F, Sato MT, Shiokawa N, Ashizawa T, Teive HAG. A comparative optical coherence tomography study of spinocerebellar ataxia types 3 and 10. *Cerebellum*. 2017;16(4):797-801.
8. Moro A, Munhoz RP, Moscovich M, Arruda WO, Raskin S, Teive HA. Movement disorders in spinocerebellar ataxias in a cohort of Brazilian patients. *Eur Neurol*. 2014;72(5-6):360-2.
9. Radvány J, Camargo CH, Costa ZM, Fonseca NC, Nascimento ED. Machado-Joseph disease of Azorean ancestry in Brazil: the Catarina kindred. Neurological, neuroimaging, psychiatric and neuropsychological findings in the largest known family, the "Catarina" kindred. *Arq Neuropsiquiatr* 1993;51(1):21-30.
10. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VS, *et al.* Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord* 2013;28(7):863-73.
11. Marsden CD, Schachter M. Assessment of extrapyramidal disorders. *Br J Clin Pharmacol* 1981;11(2):129-51.
12. Nibbeling EA, Delnooz CC, de Koning TJ, Sinke RJ, Jinnah HA, Tijssen MA, *et al.* Using the shared genetics of dystonia and ataxia to unravel their pathogenesis. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;75:22-39. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.01.033.
13. Albanese A, Sorbo FD, Comella C, Jinnah HA, Mink JW, Post B, *et al.* Dystonia rating scales: critique and recommendations. *Mov Disord* 2013;28(7):874-83.
14. Nunes MB, Rezende TJ, Friedman JH, Lopes-Cendes I, D'Abreu A, França MC Jr. *et al.* Dystonia in Machado-Joseph disease: Clinical profile, therapy and anatomical basis. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21:1441-7.
15. Steeves TD, Day L, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2012;27:1789-96. doi: 10.1002/mds.25244. 31.
16. Lalli S, Albanese A. The diagnostic challenge of primary dystonia: Evidence from misdiagnosis. *Mov Disord* 2010;25:1619-26. doi: 10.1002/mds.23137.
17. Williams L, McGovern E, Kimmich O, Molloy A, Beiser I, Butler JS, *et al.* Epidemiological, clinical and genetic aspects of adult onset isolated focal dystonia in Ireland. *Eur J Neurol* 2017; 24:73-81. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27647704> >.

18. Beghi E, Regio V, Papantonio A, Bentivoglio AR, Fasano A, Fogli D, *et al.* Reliability of clinical diagnosis of dystonia. *Neuroepidemiology* 2014; 43:213-9, Available: <http://www.karger.com/doi/10.1159/000367628> >.
19. Schmitz-Hübsch T, Coudert M, Bauer P, Giunti P, Globas C, Baliko L, *et al.* Spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: disease severity and nonataxia symptoms. *Neurology* 2009; 71:982-9, 2008. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18685131>.
20. Teive HA, Munhoz RP, Becker N, Müller PR, Werneck LC, *et al.* Jaw-opening oromandibular dystonia secondary to Wilson's disease treated with botulinum toxin type A. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70:407-9.
21. Camargo CH, Camargos ST, Becker N, Munhoz RP, Raskin S, Cardoso FE, Teive HA, *et al.* Cervical dystonia: about familial and sporadic cases in 88 patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2014;72:107-13. doi: 10.1590/0004-282X20130225.
22. Bettencourt C, Lima M. Machado-Joseph disease: from first descriptions to new perspectives. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:35. doi:10.1186/1750-1172-6-35.
23. Pedroso JL, França MC Jr, Braga-Neto P, D'Abreu A, Saraiva-Pereira ML, Saute JA *et al.* Nonmotor and extracerebellar features in Machado-Joseph disease: a review. *Mov Disord* 2013; 28:1200-8. doi: 10.1002/mds.25513.
24. Moro A, Munhoz RP, Arruda WO, Oleschko W, Raskin S, Teive HAG, *et al.* Clinical relevance of "bulging eyes" for the differential diagnosis of spinocerebellar ataxias. *Arq Neuropsiquiatr* 2013; 71:428-30.
25. Jardim LB, Pereira ML, Silveira I, Ferro A, Sequeiros J, Giugliani R, *et al.* Neurologic findings in machado-joseph disease: Relation with disease duration, subtypes, and (cag)n. *Arch Neurol* 2001;58:899-904.
26. Teive HA. *et al.* Itajaí, Santa Catarina - Azorean ancestry and spinocerebellar ataxia type 3. *Arq Neuropsiquiatr* 2016; 74(10):855-860. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27759814> >.
27. Camargo CH, Camargos ST, Raskin S, Cardoso FE, Teive HA. DYT6 in Brazil: genetic assessment and clinical characteristics of patients. *Tremor Other Hyperkinet Mov* 2014;4:226. doi: 10.7916/D83776RC.
28. Muglan JA, Menon S, Jog MS. Pearls & Oysters: Spinocerebellar ataxia type 3 presenting with cervical dystonia without ataxia. *Neurology* 2016; 86:e1-3. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26712833>.
29. Méndez-Guerrero A, Uriarte-Pérez de Urabayen D, Llamas-Velasco S. Spinocerebellar ataxia type 3 presenting with writer's cramp without ataxia. *Int J Neurosci* 2017; 4:1-2. doi: 10.1080/00207454.2017.1408621.
30. Molloy A, Williams L, Kimmich O, Butler JS, Beiser I, *et al.* Sun exposure is an environmental factor for the development of blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87:420-4. doi: 10.1136/jnnp-2014-310266.

TABLES

Table 1. Clinical and epidemiological characteristics of patients with SCA3 and dystonia.

Family	Patient	Gender	Age of onset (In years)	Time of disease (In years)	Expansions	Current situation regarding HC
1	1	M	30	14	-	Continues the follow-up
2	2	M	14	15	-	Irregular follow-up
	3	M	39	20	20/78	Irregular follow-up
	4	M	22	25	-	Irregular follow-up
3	5	M	23	4	25/77	death
4	6	M	28	4	29/76	Irregular follow-up
5	7	F	24	8	78/23	death
6	8	M	30	3	16/77	Irregular follow-up
7	9	F	17	16	20/75	Missed follow-up
8	10	M	30	12	22/77	death
9	11	F		37		death
	12	F	20	7	-	death
	13	M	20	13	?	Continues the follow-up
	14	M	12	10	-	death

Table 2. Classification of patients with SCA3 and their siblings affected by subtype of SCA3.

Family	Patient	Type of AEC3	Other family members
1	1	2	Maternal Aunt; subtype 2 Broter:subtype 2 Nephew:subtype 2
2	2	1	Broter:subtype 3
	3	2	Cousin:subtype 3
	4	2	Broter:subtype 2 Sister:subtype 3 Male Cousin:subtype 2
3	5	1	Sister:subtype 4 Broter:subtype 2
4	6	1	Broter:subtype 2 Sister:subtype 2 Broter:subtype 2 Father:subtype 2 Brother:subtype 2 Sister:subtype 2
5	7	1	Sister:subtype 2
6	8	1	Broter:subtype 2
7	9	1	Father:subtype 2
8	10	7	Female Cousin:subtype 2 Male Cousin:subtype 3 Female Cousin:subtype 2 Male Cousin:subtype 2 Male Cousin:subtype 6
9	11	1	
	12	1	
	13	1	
	14	1	

Table 3. Clinical classification and characteristics of dystonia.

Family	Patient	Dystonia Description	Type of Dystonia By Classification from 2013		Scale (partial of the affected site and total)	
			Axle 1:	Axle 2:		
1	1	Oromandibular (closed) and hands	Young adult, progressive, combined	segmenting, persistent,	Neurodegenerative, autosomal dominant hereditary	21
2	2	Cervical (mild left torticollis)	Adolescent, progressive, combined	cervical, persistent,	Neurodegenerative, autosomal dominant hereditary	1
	3	Hands	Young adults, progressive, combined	multifocal, specific action	Neurodegenerative, autosomal dominant hereditary	4
	4	Oromandibular (closed)	Young adult, progressive, combined	focal, persistent,	Neurodegenerative, autosomal dominant hereditary	5
3	5	Oromandibular (closed)	Young adult, progressive, combined	focal, persistent,	Neurodegenerative, autosomal dominant hereditary	5
4	6	Blepharospasm	Young adult, progressive, combined	focal, persistent,	Neurodegenerative, autosomal dominant hereditary	1.5
5	7	Blepharospasm	Young adult, progressive, combined	focal, persistent,	Neurodegenerative, autosomal dominant hereditary	1
6	8	Blepharospasm	Young adult, progressive, combined	focal, persistent,	Neurodegenerative, autosomal dominant hereditary	1.5
7	9	Oromandibular (open)	Adolescent, progressive, persistent, combined	focal, progressive,	Neurodegenerative, autosomal dominant hereditary	5
8	10	Hands	Young adults, progressive, combined	multifocal, specific action	Neurodegenerative, autosomal dominant hereditary	4
9	11	Blepharospasm	Adolescent, progressive, persistent, combined	focal, progressive,	Neurodegenerative, autosomal dominant hereditary	5
	12	Blepharospasm	Young adult, progressive, combined	focal, persistent,	Neurodegenerative, autosomal dominant hereditary	5
	13	Generalized (eyes, mouth, neck, trunk, Upper Limbs)	Adolescent, progressive, combined	generalized, persistent,	Neurodegenerative, autosomal dominant hereditary	-- + -- =33
	14	Generalized (eyes, mouth, neck, trunk, Upper Limbs and Lower Limbs)which parts?	Adolescent, progressive, combined	generalized, persistent,	Neurodegenerative, autosomal dominant hereditary	----40

ANEXO 4 - SUBMISSÃO DO ARTIGO

Dystonia in Patients with Spinocerebellar Ataxia 3 - Machado-Joseph disease: An underestimated Diagnosis? "The Open Neurology Journal" ISSN1874-205X, QUALIS B2.

De: "The Open Neurology Journal" <toneuj@benthamopen.org>

Enviada: 2018/02/17 21:47:16

Para: chcamargo@uol.com.br

Cc: toneuj@benthamopen.org, ghazal@benthamscience.org

Assunto: Submission acknowledgement | BMS-TONEUJ-2018-3

Reference#: BMS-TONEUJ-2018-3

Submission Title: Dystonia in Patients with Spinocerebellar Ataxia 3 - Machado-Joseph disease: An underestimated Diagnosis?

Dear Dr. Carlos Henrique Camargo,

Thank you for your submission to "The Open Neurology Journal". It will be sent to the Editor in Chief for his approval, and once this is obtained for peer-reviewing, on the understanding that the manuscript contains original work that has neither been published earlier nor has simultaneously been submitted elsewhere. In case this is not so, please let us know immediately.

Please note that Bentham Open uses CrossCheck's iThenticate software to check for similarities between the submitted and already published material to minimize any chances of plagiarism.

Further, as per Bentham Open's Ethical Guidelines for Publication, all manuscript are processed with the understanding that all authors and co-authors have reviewed and accordingly approved the manuscript before final submission to avoid any conflicts of interest later. Our ethical policies can be viewed at: <https://benthamopen.com/publishing-ethics.php>.

In case of any doubt or conflict please contact us immediately.

Your manuscript has been assigned to the following Editor/Manager, to whom all correspondence is to be addressed:

Name: George Perry

Affiliation: University of Texas at San Antonio, Department Of Biology

Country: USA

Email: George.Perry@utsa.edu