



capítulo 26

Ataxias hereditárias

Jonas Alex Morales Saute
Laura Bannach Jardim

As formas hereditárias estão entre as causas mais freqüentes de ataxia e se manifestam pela incoordenação da marcha, das mãos, da fala e do movimento ocular. As ataxias hereditárias classificam-se pelo modo de herança, como veremos a seguir. Entretanto, é de auxílio também apresentá-las conforme a faixa etária de início de suas manifestações. Para isso, há uma visão geral das ataxias hereditárias na Tabela 26.1.

A ataxia é um sinal comum a diversas categorias de doenças genéticas. Na infância, em especial, a ataxia pode dever-se a malformações cerebelares, a erros inatos do metabolismo (EIM) intermediário, a EIM que levam a depósitos progressivos ou a defeitos genéticos no reparo do DNA. Cada uma dessas classes etiológicas tem fisiopatologias, critérios diagnósticos e manejos específicos e complexos, que fogem aos objetivos da presente revisão.

A seguir, revisaremos as formas recessivas e dominantes das ataxias que se manifestam da idade escolar em diante.

Formas recessivas das ataxias hereditárias

O modo de herança é uma informação muito simples de ser obtida e que fornece pistas sobre a patogênese celular. Quando uma doença é recessiva, ela é determinada pela presença de mutações nos

dois alelos do gene em questão. Isso quer dizer que a homeostasia celular somente foi quebrada na deficiência total de um produto gênico, a também chamada “perda recessiva de função”. Um único alelo mutante (no caso dos heterozigotos – dos pais do doente, por exemplo) é bem tolerado, sugerindo que o alelo normal pode ser suficiente em si ou ter sua expressão “aumentada” para compensar a situação de heterozigose. Esse panorama é comum à grande maioria das deficiências enzimáticas: elas passam inadvertidas em heterozigose, por mecanismos tanto enzimológicos como moleculares.

Assim, as ataxias recessivas aparecem em indivíduos portadores de mutações nos dois alelos – homozigotos ou heterozigotos compostos –, filhos de heterozigotos saudáveis. É comum o paciente ser o primeiro afetado de uma família em que nenhuma ocorrência prévia sugere que a condição seja genética. Nas famílias urbanas atuais, em que a prole é pequena, o paciente portador de uma condição recessiva é mais comumente o único afetado da família. Isso faz dele um “caso isolado” – o que pode dificultar bastante o reconhecimento diagnóstico. Outras vezes, a história familiar dá pistas muito fortes, como a consangüinidade e especialmente a recorrência entre irmãos, e o neurologista deve ficar atento a elas. Dois ou mais irmãos atáxicos devem ser forçosamente interpretados como uma condição recessiva, até que se pro-

Tabela 26.1

AS ATAXIAS HEREDITÁRIAS CONFORME A IDADE DE INÍCIO DOS SINTOMAS

Idade de apresentação	Características	Condições	Detalhes	Tipo de herança
Congênita	Não progressivas, associadas a retardo mental, espasticidade e distúrbios do movimento ocular	Síndrome de Joubert	Hipoplasia ou ausência do verme do cerebelo, alterações do pedúnculo cerebelar superior (sinal do “dente molar” na RM)	AR
		Outras ataxias congênicas com retardo mental	Ataxia ligada a mutações no gene da oligofrenina OPHN1, no cromossomo X; ataxia associada a aniridia parcial; síndrome de Marinesco-Sjögren; síndrome de Behr; apraxia oculomotora congênita de Cogan	AD, recessiva e/ou ligX
Na infância	Apresentações agudas ou episódicas; quadros tóxicos, associados a febre ou irregularidades alimentares	Deficiência de piruvato desidrogenase	EIM do aproveitamento oxidativo da glicose, ou da gliconeogênese	AR
		Deficiência de piruvato carboxilase		AR
		Síndrome de Leigh		AR, ligX ou mitocondrial
		Deficiência de frutose 1,6-difosfatase		AR
		EIM da oxidação mitocondrial de ácidos graxos		AR
		Doença da urina do xarope de bordo	Aminoacidopatias	AR
		Hartnup		
Na infância	Apresentações progressivas, com outros achados associados	Gangliosidose GM2	Doenças lisossômicas de depósito (causadas por deficiências específicas de hidrolases lisossômicas), de cofatores ou de transportadores transmembrana; o diagnóstico é bioquímico	AR
		Doença de Niemann-Pick		
		Leucodistrofia metacromática		

[Continua]

Tabela 26.1 (continuação)

AS ATAXIAS HEREDITÁRIAS CONFORME A IDADE DE INÍCIO DOS SINTOMAS

Idade de apresentação	Características	Condições	Detalhes	Tipo de herança
		Doença de Krabbe Lipofuscinoses ceróides Sialidose Doença de Austin	Caracterizam-se por megalencefalia, por leucodistrofia na RM, por visceromegalias ou por outros achados sistêmicos; o transplante de medula óssea (TMO) pode estar indicado em algumas delas	
		Abeta e hipobeta-proteinemia	Podem ser eventualmente tratadas: o retardo diagnóstico é danoso	AR
		Adrenoleucodistrofia		ligX
		Doença de Wilson		AR
		Ataxia de Charlevoix-Saguenay		AR
Na infância	Progressivas com outros achados associados	Ataxia telangiectasia	Associadas a quebras cromossômicas, secundárias a defeitos no reparo do DNA (ver Tabela 26.3)	AR
		Xeroderma pigmentoso		AR
		Síndrome de Cockayne		AR
Na juventude: da idade escolar até os 20 anos, em geral	Sem herança vertical	Ataxia de Friedreich	Ver texto e Tabelas 26.2 e 26.3	AR
		Ataxia com deficiência de vitamina E		AR
		Ataxia com oculoapraxia tipo 1 e tipo 2		AR
Na vida adulta	Com herança vertical	As ataxias espinocerebelares, ou SCAs	Ver texto e Tabela 26.4	AD

AR, herança autossômica recessiva; AD, herança autossômica dominante; ligX, herança ligada ao X.

ve o contrário. O neurologista deve ficar atento, portanto, às duas situações: casos isolados de ataxias e casos com recorrência na irmandade sempre devem ser investigados no sentido de uma ataxia hereditária.

As ataxias isoladas têm muitas causas, como o glúten, os acidentes vasculares cerebrais e as manifestações paraneoplásicas. Para auxiliar o trabalho diagnóstico de uma ataxia isolada, sugere-se que um protocolo diagnóstico seja seguido, tal como o apresentado na Figura 26.1.

As formas mais importantes de ataxias hereditárias recessivas que costumam se iniciar da idade escolar em diante são a ataxia de Friedreich, a ataxia com deficiência de vitamina E, a ataxia-telangiectasia e as ataxias com oculoapraxia. Elas serão vistas detalhadamente a seguir.

Ataxia de Friedreich

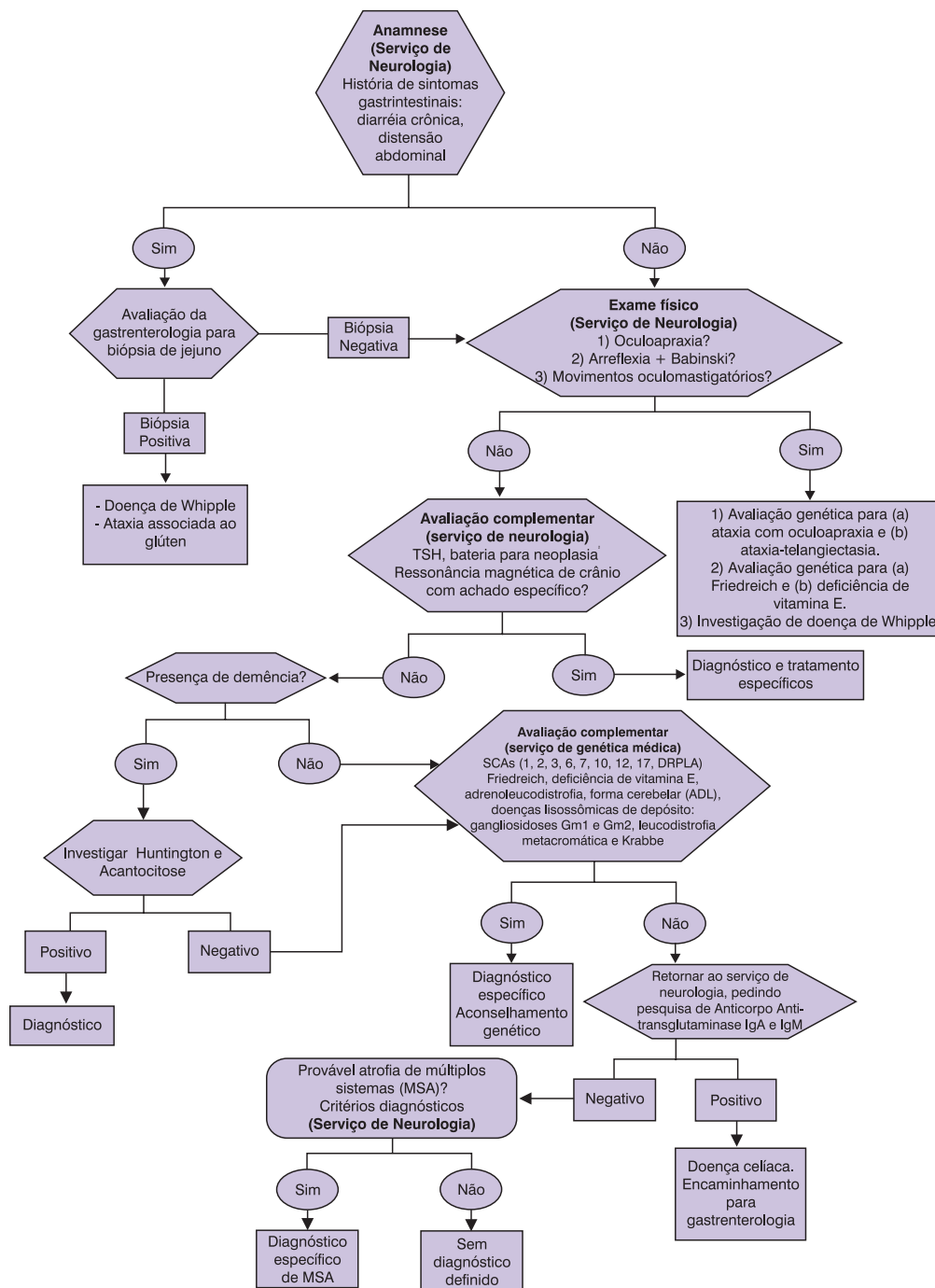
A ataxia de Friedreich (FRDA) é uma das condições neurogenéticas mais facilmente identificáveis a partir das manifestações clínicas. Antes da identificação do gene FXN, os critérios diagnósticos eram clínicos e foram refinados por Harding em 1981. Depois da descoberta da mutação responsável, viu-se que até 25% dos homozigotos mutantes apresentavam manifestações diversas das clássicas. Por isso, considera-se que a FRDA tenha uma forma clássica e uma ou duas variantes, como está descrito na Tabela 26.2.

Um exame neurológico padrão já é suficiente para levantar uma forte suspeita clínica dessa condição (p. ex., um paciente com ataxia, arreflexia e Babinski tem FRDA até que se prove o contrário).

Tabela 26.2
FORMAS CLÍNICAS DA ATAXIA DE FRIEDREICH (FRDA)

FRDA — forma clássica	FRDA com reflexos preservados (FARR)	FRDA de início tardio ou muito tardio
Ataxia de marcha e de membros	Idem	Idem
Ausência dos reflexos miotáticos fásicos nos membros inferiores	Reflexos miotáticos preservados ou exaltados	Quaisquer das possibilidades
Sinal de Babinski	Idem	Idem
Início entre os 10 e os 15 anos	Início pode ser mais tardio	Início tardio (até 51 anos, na literatura)
Redução ou perda das sensibilidades cinético-postural e vibratória nos membros inferiores	Idem	Idem
Disartria	Idem	Idem
Herança autossômica recessiva	Idem	Idem
	Menor incidência de envolvimento esquelético e de cardiomiopatia	Progressão mais lenta do que a forma clássica; menor incidência de envolvimento esquelético

Outros achados, menos comuns, que podem estar presentes nas três formas: paresia piramidal nas pernas, escoliose, pés cavos, cardiomiopatia hipertrófica não-obstrutiva, atrofia óptica, surdez, intolerância à glicose ou diabetes melito.



[**Figura 26.1**] Protocolo assistencial para avaliação diagnóstica de ataxia isolada¹ em adultos (adaptada de http://www.hcpa.ufrgs.br/downloads/protocolos/MED_243.pdf).

¹ Doença progressiva com início após a adolescência.

² Raio X de tórax; ecografia abdominal; mamografia e eco mamária em mulheres; investigar conforme clínica. SCA, ataxia espinocerebelar; DRPLA, atrofia dentato-rubro-pálido-luysiana; ADL, adrenoleucodistrofia; GM, gangliosídeo

Diagnóstico molecular

O gene FXN (FRDA, X25) é o único implicado, até hoje, na etiologia da FRDA. Seu produto gênico é a frataxina, uma proteína de localização intramitocondrial que parece estar envolvida na formação de agregados de ferro e enxofre. Supõe-se que sua falta esteja associada ao dano oxidativo celular. Há uma mutação comum, responsável, em homozigose, por aproximadamente 95% dos casos. Trata-se de uma seqüência repetitiva GAA expandida no intron 1 do gene FXN, sobre a qual falaremos a seguir. Mas também mutações de ponto inativadoras do gene FXN já foram identificadas. A combinação dessas mutações produz um dos seguintes genótipos nos pacientes: homozigose para expansões GAA (que podem ser, ambas as expansões, de tamanhos diferentes), homozigose para mutações de ponto (situação hipotética, mas para filhos de consangüíneos) e heterozigose composta (um alelo com a expansão GAA e outro com a mutação de ponto; situação responsável por 4% dos casos).

Conhecemos ao menos três classes de alelos para a seqüência repetitiva GAA intrônica: os alelos normais, os alelos mutáveis e os alelos mutantes com penetrância completa. Os alelos normais variam entre 5 e 33 repetições. Os alelos normais mutáveis variam entre 34 e 65 repetições puras (não interrompidas). Esses alelos podem sofrer expansões nas meioses e dar origem a alelos mutantes na prole de um portador. Eles, às vezes, se comportam como alelos mutantes (sendo então chamados de *borderline*), pois se associam à doença se o portador tiver outro alelo expandido completo, mas isso não é certo, e a razão da variabilidade é desconhecida ainda. Os alelos mutantes com penetrância completa variam entre 66 e 1.700 repetições GAA.

A confirmação diagnóstica da FRDA depende da análise molecular – especialmente porque há uma outra ataxia hereditária que é praticamente idêntica a ela (a ataxia com deficiência de vitamina E). Embora o estudo direto da expansão GAA possa ser realizado por um PCR ou por *Southern blot*, o seqüenciamento do intron 1 é a forma mais precisa de se determinar a pureza das repetições GAA e o seu tamanho. No caso de não haver expansões GAA, também é o seqüenciamento o melhor método para, então, estudarem-se as possíveis mutações de ponto.

Duas mutações devem ser preferencialmente demonstradas; entretanto, às vezes, apenas uma banda correspondente a um alelo expandido é observada. Cabe ao laboratório esclarecer se se trata de um caso de heterozigose – um portador não afetado (isso fica bem demonstrado se o alelo de tamanho normal é visível, embora isso nem sempre aconteça) ou de um caso homozigoto com duas expansões surpreendentemente do mesmo tamanho.

Ataxia com deficiência de vitamina E

O principal critério para o diagnóstico da ataxia com deficiência de vitamina E (AVED) é a presença de um fenótipo idêntico ao da FRDA – o *FRDA-like phenotype* dos ingleses – associada a uma redução marcada da concentração da vitamina E plasmática (α -tocoferol), na ausência de má absorção intestinal. Os achados clínicos são muito semelhantes aos descritos na Tabela 26.2.

A concentração do α -tocoferol plasmático nos indivíduos normais varia conforme a técnica empregada. O laboratório que a investigar deverá ter experiência local com essa análise e suas próprias curvas de normalidade. Adota-se como a variação da normalidade valores entre 9 e 29,8 $\mu\text{mol/L}$ (média ± 2 SD), enquanto, nos pacientes com AVED, as concentrações aceitas são geralmente menores do que 4 $\mu\text{mol/L}$ ($< 1,7$ mg/L). Uma vez que a oxidação do α -tocoferol pelo ar pode invalidar os resultados, alguns cuidados na coleta devem ser observados: centrifugação da amostra em EDTA logo após a coleta, rápida separação do plasma e seu congelamento em nitrogênio líquido, preenchendo o espaço vazio do tubo com um gás inerte, proteção da amostra com papel alumínio e remessa ao laboratório responsável em gelo seco.

A investigação molecular do gene responsável pode auxiliar no diagnóstico e no aconselhamento da família. O seqüenciamento do gene TTPA encontra mutações em mais de 90% dos casos.

Ataxia com oculoapraxia, tipos 1 e 2, e ataxia-telangiectasia

Ambas as ataxias com oculoapraxia (AOAs) foram descritas recentemente em pacientes em que a suspeita inicial teria sido a de ataxia-telangiectasia (A-T), uma condição mais clássica. As três con-



dições estão comparadas na Tabela 26.3. A A-T é a causa mais comum de ataxia hereditária infantil na maioria dos países estudados, enquanto as AOAs parecem ser as mais prevalentes em Portugal e no Japão. Nos Estados Unidos, a A-T afeta um em 40.000 a 100.000 nascimentos; não existem dados de frequência das demais ataxias.

Em todas as três condições, a oculoapraxia é um achado muito característico e que deve ser conhecido do neurologista. A oculoapraxia caracteriza-se por uma dissociação entre os movimentos da cabeça e dos olhos, especialmente apreciável com movimentos para os extremos laterais: a cabeça alcança o alvo lateral antes dos olhos. Os indivíduos com oculoapraxia não têm fixação visual normal. Quando convidados a olhar para um lado, eles giram primeiro a cabeça e têm freqüentemente uma contraversão dos olhos; somente depois é que tentam olhar para o mesmo lado com várias sacadas lentas e movimentos de cabeça. Quando a cabeça é imobilizada, o movimento ocular se torna impossível. Finalmente, quando estão de pé e giram a cabeça, esses pacientes perdem o equilíbrio e tendem a mover o corpo inteiro para recuperá-lo.

A AOA tipo 1, a AOA tipo 2 e a A-T são condições distintas, tanto na sua etiologia como na sua progressão e no seu manejo. São consideradas em conjunto, aqui, porque uma é diagnóstico diferencial das outras e também porque talvez tenham fisiopatologias semelhantes.

Testes diagnósticos

A A-T pode ter o diagnóstico confirmado por diversos marcadores biológicos, listados na Tabela 26.3. As mutações recessivas do gene ATM são as responsáveis pela condição. A proteína ATM é, por sua vez, um membro da família das quinases do tipo “fosfatidil-inositol-3”, cuja função seria reagir ao dono do DNA fosforilando substratos chave do reparo do DNA. Mais de 500 mutações no gene ATM já foram descritas em associação com a A-T. Por isso, o teste diagnóstico mais confiável é a determinação da ausência da ATM por meio do *immunoblotting*.

O gene APTX é o único associado à AOA tipo 1. Testes moleculares nos quais segmentos do DNA de interesse foram triados por diferentes técnicas (incluindo o seqüenciamento) foram capazes de identificar diferentes mutações de ponto e rearranjos. O APTX codifica a aprataxina, uma proteína nuclear envolvida no reparo do DNA.

O SETX é, por sua vez, o único gene até hoje associado à AOA tipo 2, e o seu seqüenciamento é o método indicado para se confirmar o diagnóstico. Esse gene codifica uma proteína expressa ubiquamente, provavelmente uma helicase senataxina. Sua conformação espacial sugere que essa proteína esteja envolvida ou com o *splicing* e a terminação do RNAt e de pequenos RNAs ou com o reparo do DNA e do RNA.

Formas dominantes das ataxias hereditárias

Ataxias espinocerebelares

Ao contrário do que ocorre com as ataxias hereditárias recessivas, nas formas dominantes uma única mutação em um dos alelos já é suficiente para que o indivíduo desenvolva a doença. Os mecanismos pelos quais a heterozigose seria suficiente para o desenvolvimento fenotípico da doença podem seguir duas vias: a via da haploinsuficiência (ou seja, a necessidade da funcionalidade dos dois alelos para a manutenção da homeostasia) ou a do “ganho de função tóxica”, provocado pela expressão do alelo mutante.

As ataxias hereditárias dominantes geralmente se apresentam em indivíduos que têm um de seus genitores afetados e história familiar positiva em duas ou mais gerações. Em alguns casos, entretanto, a história da herança dominante fica oculta ou ainda não aparente; essa situação se dá nos casos de expressividade variável, de penetrância incompleta e de uma mutação *de novo*. Por exemplo, a morte precoce do genitor afetado, antes do aparecimento dos seus sintomas, pode evitar o conhecimento da condição familiar, fazendo com que a história da herança vertical fique “perdida”. Nesse contexto, devido a novas mutações ou à penetrância reduzida, alguns indivíduos podem se apresentar como “casos isolados”. É por isso que, também nos casos isolados, investigam-se as formas dominantes das ataxias hereditárias (Figura 26.1).

Antes da identificação de suas bases genéticas e moleculares, as ataxias hereditárias dominantes eram chamadas por outros termos, como ataxia de Marie, atrofia olivopontocerebelar, etc. Esses termos entraram em desuso desde a identificação causal das condições dominantes, quando a maior parte dessas ataxias passou a ser chamada de ataxia espinocerebelar (ou SCA, do inglês *spi-*

Tabela 26.3

COMPARAÇÃO ENTRE A ATAXIA-TELANGIECTASIA, A ATAXIA COM OCULOAPRAXIA TIPO 1 E A ATAXIA COM OCULOAPRAXIA TIPO 2

	Ataxia-telangiectasia	Ataxia com oculoapraxia tipo 1	Ataxia com oculoapraxia tipo 2
	Doença de Louis-Bahr; A-T	AOA 1	AOA 2
Início: ataxia de marcha	Entre o 1º e os 4 anos	Entre os 2 e os 16 anos	Entre os 3 e os 30 anos
Oculoapraxia	Presente	Presente em 80% dos casos	Presente em 50% dos casos
Disartria	Presente	Presente	Presente
Movimetos extrapiramidais	Coreoatetose	Coreoatetose tardia; mais comum é a distonia	Posturas distônicas e coréia em 20% dos casos
Neuropatia periférica	–	Axonal, progressiva e incapacitante	Axonal, progressiva e incapacitante
Reflexos	Muitas vezes ausentes, às vezes com Babinski	Ausentes pela neuropatia	Ausentes pela neuropatia
Inteligência	Normal	Eventual retardo mental	Prejuízo cognitivo leve
Evolução	Confinamento à cadeira de rodas, em geral após os 10 anos	Confinamento à cadeira de rodas entre os 15 e os 25 anos	Progressão lenta
Telangiectasias oculocutâneas	Aparentes a partir dos 6 anos	Ausentes	Raras ou ausentes
Infecções freqüentes	Presentes e/ou expressas por imunodeficiências séricas e celulares	Ausentes	Ausentes
Suscetibilidade ao câncer	Presente, especialmente de linhagens hematopoéticas	Ausente	Ausente
Testes diagnósticos	IgA, IgE e IgG2 baixas; alfa-fetoproteína elevada Identificação de quebras e de translocações cromossômicas, em especial a 7; 14 no cariótipo de rotina Radiossensibilidade cromossômica <i>in vitro</i>	Teste molecular específico	Alfa-fetoproteína elevada, seguida de teste molecular específico



nocerebellar ataxia). A ordem cronológica das descobertas moleculares tem complementado essa nomenclatura, com as siglas SCA1, SCA2, SCA3, e assim sucessivamente. Ainda assim, há muitos autores, especialmente os de origem inglesa, que continuam se referindo a elas como ADCAs, ou *autosomal dominant cerebellar ataxias*, seguindo a classificação de Anita Harding. As ataxias dominantes nas quais há informação genética específica estão apresentadas na Tabela 26.4. A maior parte delas é SCA, mas há também a atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana (ou DRPLA), quatro formas de ataxias episódicas (ou EAs) e uma ataxia espástica.

As SCAs podem ser divididas em quatro grupos conceituais, de acordo com o mecanismo molecular envolvido e as prováveis patogêneses. O primeiro grupo – o mais prevalente – inclui as SCAs causadas por expansões de repetições CAG codificadoras de tratos de glutamina na proteína envolvida. Essas doenças de ‘poliglutaminas’ (poliQ) incluem as SCA1, 2, 3, 6, 7 e 17, assim como outras condições, não necessariamente atáxicas: a doença de Huntington, a atrofia muscular espinobulbar e a DRPLA. A segunda categoria compreende as SCAs que se devem a expansões de seqüências repetitivas que ficam fora da matriz de leitura do gene. Essas expansões não são codificadoras; embora o mecanismo seja desconhecido, o efeito tóxico do ou sobre o RNA é a teoria mais prevalente. Incluídas nesse grupo ficam as SCA8, 10 e 12, embora a SCA8 possa ter um mecanismo mais ambíguo. A terceira categoria é a das SCAs que não são devidas a expansões de repetições, mas sim a mutações convencionais, como deleções, mutações *nonsense* e *missense*. Ao menos as SCA 5, 13, 14 e 27 estão nesse grupo, que, no entanto, não forma ainda uma via biológica comum. A quarta e última categoria não é exatamente a das SCAs, mas sim a das ataxias episódicas EA1 e EA2. Essas condições apresentam fenótipos que se sobrepõem a outras manifestações ictais, como a enxaqueca, e ambas são devidas a mutações de ponto em genes que codificam canais de membrana de cálcio ou de potássio.

Epidemiologia

A prevalência mínima das SCAs foi poucas vezes estimada. Na Holanda, resultou em 3 para 100.000 habitantes (van de Warrenburg et al., 2002); no Rio Grande do Sul, somente uma delas, a doença de Machado-Joseph, ou SCA3, teve a prevalência

mínima igual a 3 para 100.000 habitantes (Trott et al., 2006). As SCAs devidas às poliQ são responsáveis por mais de 50% da casuística total (Soong; Paulson, 2007). A prevalência de cada uma varia de acordo com as origens ancestrais das populações. Nas populações de origem portuguesa, a SCA3 é a mais freqüente; na Índia e na Itália, a SCA2 é a mais comum; e, no Reino Unido, a SCA6 prevalece.

Manifestações clínicas e fisiopatologia

A idade de início e os achados de exame físico e de neuroimagem são muito semelhantes em todas as SCAs. Elas geralmente cursam com quadros clínicos lentamente progressivos e apresentam atrofia cerebelar e/ou de tronco cerebelar nos exames de imagem. Alguns tipos de ataxias dominantes, como a SCA7, que se apresenta com retinopatia, e a DRPLA, com coréia, convulsões e demência, podem ser clinicamente diferenciados dos demais. Entretanto, como regra, apenas o exame molecular pode definir com certeza qual SCA uma determinada família afetada segrega.

Quase todas as SCAs são progressivamente incapacitantes; com o passar do tempo, os pacientes ficam confinados a uma cadeira de rodas ou ao leito. A apresentação da doença dá-se na vida adulta, com grande variação na idade de início, que se dá, em média (\pm dp), entre 32 e 35 (\pm 10-15) anos. A penetrância de quase todas é alta, e o tempo médio de sobrevivência depois de a doença se iniciar é de 20 a 25 anos (Klockgether et al., 1998; Kieling et al., 2007).

As manifestações clínicas incluem: a ataxia cerebelar, que afeta a marcha, os movimentos apendiculares, a articulação da fala e a deglutição; uma síndrome piramidal, com hiper-reflexia, sinal de Babinski e espasticidade; uma oftalmoplegia externa progressiva; sinais extrapiramidais, incluindo coréia, distonia e parkinsonismo; doença do neurônio motor inferior; alterações sensoriais; retração palpebral; fasciculações de intenção; perda de peso; e distúrbios do sono. Menos comumente, outras alterações podem ser vistas e estão resumidas na Tabela 26.4.

Nas doenças devidas às expansões, a idade de início é inversamente proporcional ao número de repetições de trinucleotídeos. Essas expansões repetitivas podem se contrair ou, mais freqüentemente, expandir-se ao atravessarem meioses, provocando o início da doença cada vez mais precocemente nas diferentes gerações – o chamado fenô-

Tabela 26.4

GENÉTICA MOLECULAR DA MAIORIA DAS ATAXIAS HEREDITÁRIAS DOMINANTES

Nome da doença	Símbolo do gene	Nome da proteína	Tipo de mutação	Característica clínica especial
SCA1	ATXN1	Ataxina-1	Expansão CAG entre 39 e 81 repetições puras	
SCA2	ATXN2	Ataxina-2	Expansão CAG mais de 32 repetições puras	Sacadas lentas; eventual demência
SCA3	ATXN3	Ataxina-3	Expansão CAG entre 54 e 86	
SCA, 16q22- ligada	PLEKHG4	Puratrofina-1	–	
SCA5	SPTBN2	Beta-III espectrina	Rearranjos e mutações de ponto	
SCA6	CACNA1A	Subunidade 1A do canal de cálcio voltagem-dependente tipo P/Q	Expansão CAG entre 21 e 33	Às vezes, ataxia episódica; evolução lenta
SCA7	ATXN7	Ataxina-7	Expansão CAG entre 36 e 450	Perda visual com retinopatia
SCA8	ATXN80S	–	Expansão CTG-CAG em dois genes sobrepostos entre 71 e 800; penetrância incompleta	
SCA10	ATXN10	Ataxina-10	Repetição ATTCT intrônica entre 400 e 4.500	Convulsões ocasionais
SCA11	TTBK2	Quinase tau-tubulina 2	Mutações de ponto	Tremor precoce; demência tardia
SCA12	PPP2R2B	Subunidade B isoforma betar regulatória de 55-kd da fosfatase proteína serina/ treonina 2A	Repetição CAG em aparente região promotora do gene, maior do que 51 repetições	
SCA13	KCNC3	Membro 3 da subfamília C dos canais de potássio voltagem-dependentes	Mutações de ponto	Retardo mental leve; baixa estatura

[Continua]

Tabela 26.4 (continuação)

GENÉTICA MOLECULAR DA MAIORIA DAS ATAXIAS HEREDITÁRIAS DOMINANTES

Nome da doença	Símbolo do gene	Nome da proteína	Tipo de mutação	Característica clínica especial
SCA14	PRKCG	Proteína quinase C tipo gama	Rearranjos e mutações de ponto	Mioclônus axial
SCA15	—	—	—	—
SCA16	SCA16	Contactina-4	—	—
SCA17	TBP	Proteína ligante de TATA-box	Expansão CAG/CAA entre 43 e 66	Demência
SCA19	SCA19	—	—	Alterações cognitivas; mioclônus; tremor
SCA27	FGF14	Fator de crescimento de fibroblastos 14	Mutações de ponto	—
SCA28	—	—	—	—
DRPLA	ATN	Atrofina-1	Expansão CAG entre 48 e 93	Coréia; convulsões; demência; mioclônus
EA1	KCNA1	Membro 1 da subfamília A dos canais de potássio voltagem-dependentes	Rearranjos e mutações de ponto	Ataxia durante minutos, desencadeada pelo exercício
EA2 ³	CACNA1A	Subunidade alfa-1A do canal de cálcio voltagem-dependente tipo P/Q	Mutações de ponto	Ataxia durando de minutos a horas; depois, ataxia permanente
	CACNB4*	Subunidade beta-4 do canal de cálcio voltagem-dependente tipo L	Mutações de ponto	
ADSA ⁶	SAX1	—	—	Inicia com espasticidade nos membros inferiores

* Eventualmente também chamada de ataxia episódica 5 ou EA5.

meno da antecipação. A atrofina-1 (da DRPLA) e a ataxina-7 (da SCA7) têm repetições CAG particularmente instáveis, chegando ao ponto de haver relato de crianças, com apresentações graves e pre-

coces, morrerem antes mesmo de o pai ou até mesmo o avô afetado se tornarem sintomáticos. A antecipação é, assim, de importante significado para o aconselhamento genético.

A fisiopatologia das SCAs é matéria complexa, que foge às possibilidades da presente revisão. Para o leitor interessado, sugerimos revisões recentes sobre o assunto (p. ex., Soong; Paulson, 2007). Em resumo, os *insights* sobre a patogênese das poliQ começaram com o papel da sua conformação e agregação, na produção da doença (um esquema simplificador está apresentado na Figura 26.2). Surgiu, depois, a hipótese de que as poliQ perturbassem o sistema ubiquitina-proteassoma, dificultando o controle de qualidade geral das proteínas no neurônio. Outra possibilidade continua a residir em um efeito intranuclear: já que as inclusões estão dentro do núcleo, as poliQ poderiam interferir na transcrição.

Diagnóstico

O diagnóstico específico das SCAs é sempre baseado na testagem molecular. No caso das SCAs devidas às expansões CAG, a presença de uma expansão em um dos genes envolvidos atinge níveis de sensibilidade e de especificidade de 100%, ideais para qualquer teste diagnóstico, tornando o exame molecular o padrão-ouro para essas condições.

É claro que esses níveis de certeza devem ser refinados no caso dos genes nos quais o tamanho CAG encontrado em pessoas normais está sobre-

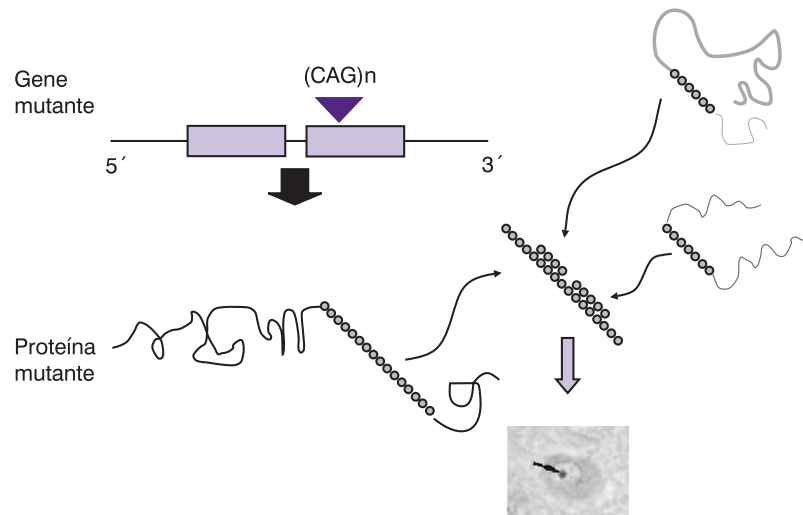
posto ao de alguns doentes. Por exemplo, na SCA1, os alelos normais contêm entre 6 e 44 repetições; os patogênicos, entre 39 e 81 repetições. Alelos patogênicos entre 39 e 44 repetições contêm repetições CAG puras, não interrompidas; alelos normais dessas dimensões contêm interrupções CAT.

Idealmente, cada população deveria ter um protocolo de diagnóstico de suas SCAs desenhado racionalmente, de modo a cobrir mais rapidamente o diagnóstico das formas mais comuns naquela etnia. Em nosso serviço, iniciamos pela investigação da SCA3, que é responsável por 89% dos casos (Trott et al., 2006). Em caso de resultado negativo, seguem-se sucessivamente os ensaios para a SCA2, a SCA6, a SCA1, a SCA7, a SCA10, e assim por diante. O protocolo que utilizamos para o diagnóstico e o manejo das SCAs está sumarizado na Figura 26.3.

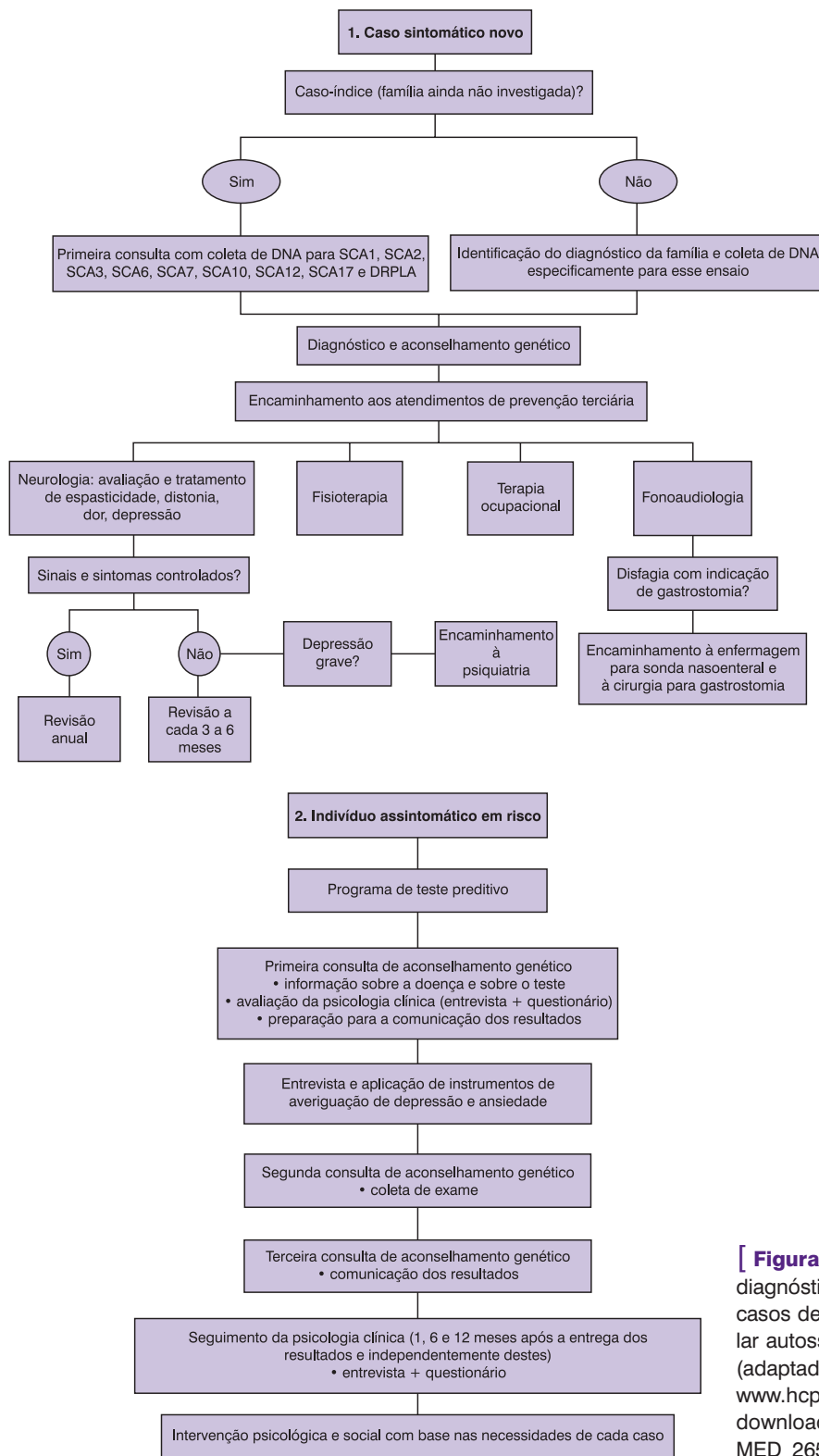
Manejo

Tratamento do indivíduo com ataxia hereditária

As mutações causadoras da maior parte das ataxias hereditárias são descobertas ainda bastante recentes da medicina (Bird, 2008). Esse fato pode



[**Figura 26.2**] Esquema simplificado da patogênese das doenças de poliglutaminas, que mostra a expressão das proteínas com expansões de CAGs mutadas, levando à formação dos agregados intracelulares neuronais de poliQ.



[**Figura 26.3**] Protocolo de diagnóstico e atendimento aos casos de ataxia espinocerebelar autossômica dominante (adaptada de http://www.hcpa.ufrgs.br/downloads/protocolos/MED_265.pdf).

explicar, em parte, a falta atual de tratamentos eficazes para essas afecções. Contudo, cabe lembrar que, em outras doenças neurodegenerativas, como ocorre na doença de Alzheimer, em que já se tem uma vasta literatura a respeito, a ausência de tratamentos com eficácia clínica significativa ainda é realidade.

Nos últimos anos, muitos avanços foram feitos no estudo das ataxias hereditárias, havendo várias terapias com potencial efeito de retardo da progressão da doença ou de melhora sintomática. Entretanto, há uma falta de estudos bem delineados com um número considerável de pacientes. Para que esses estudos possam ser realizados, são necessários instrumentos de avaliação bem validados e de fácil aplicação, que, no caso das ataxias hereditárias, começaram a surgir apenas em 1997. Um dos problemas dos principais instrumentos utilizados nos estudos atuais — International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) e Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) — é o fato de eles considerarem apenas os sintomas atáxicos, ignorando os demais sintomas dessas afecções de múltiplos sistemas neurológicos (Kieling; Morales Saute; Jardim, 2007). Com o surgimento de novos instrumentos, mais abrangentes, como *Friedreich Ataxia Rating Scale* (FARS) e *Neurological Examination Score for the assessment of Spinocerebellar Ataxia* (NESSCA), esses problemas estão deixando de ser importantes, possibilitando que estudos clínicos com avaliação adequada sejam realizados.

Manejo estabelecido

Já existe uma série de medidas disponíveis que devem ser tomadas visando a melhorar a qualidade de vida dos pacientes com qualquer um dos tipos de ataxia. Entre essas medidas, estão o adequado controle dos sintomas depressivos, que estão aumentados nos pacientes atáxicos e em seus familiares quando comparados a indivíduos hígidos (Cecchin et al., 2007), e o tratamento fisioterápico e fonoaudiológico, que, mesmo sem comprovação científica de inequívoca eficácia (Harris-Love, 2004), melhora o dia-a-dia de muitos pacientes. A reposição de imunoglobinas parece reduzir o número de infecções e deve ser considerada conforme a situação clínica do paciente. Se houver bronquiectasias, a fisioterapia respiratória freqüente é mandatória. Para prevenir complicações neoplásicas, a exposição à radiação deve ser

evitada. Além disso, sinais de malignidade devem ser monitorados a cada visita de acompanhamento. Em resumo, recomenda-se uma série de medidas, seguidas de acordo com a necessidade e acompanhando um protocolo assistencial, tal como o apresentado no Quadro 26.1. Além dessas medidas gerais, há procedimentos específicos a serem seguidos para cada tipo de ataxia, conforme descrito a seguir.

Para a ataxia de Friedreich. Os pacientes devem ter suas funções cardíacas e sua glicemia avaliadas de forma periódica, para que se intervenha em caso de aparecimento de complicações. Também a escoliose, se presente, deve ser acompanhada por um ortopedista.

Para a ataxia com deficiência de vitamina E. A suplementação oral dessa vitamina deve ser mantida pelo resto da vida. Alguns sintomas, como a ataxia, podem ser revertidos se o tratamento se iniciar precocemente, ou podem ter sua progressão interrompida. Embora não existam ensaios clínicos randomizados que determinem a melhor

Quadro 26.1 MEDIDAS RECOMENDADAS

Próteses, bengalas, cadeiras de rodas e fisioterapia, que devem ser prescritas pelo fisiatra, para as atividades físicas serem mantidas no cotidiano.

Terapia ocupacional, para se garantir um ambiente seguro ao paciente.

Manejo da espasticidade: fisioterapia com alongamento; agentes farmacológicos como baclofeno e toxina botulínica; intervenções ortopédicas, operatórias ou não, para a escoliose e outras deformidades.

Tratamento fonoaudiológico, para a comunicação ser mantida.

Manejo da disfagia, com modificações dietéticas e de vias de acesso.

Agentes antiespasmódicos para as disfunções vesicais.

Apoio psicológico ou psiquiátrico.



dose de vitamina E, recomenda-se o uso de 800 a 1.500 mg por dia (Gabsi et al., 2001; Mariotti et al., 2004).

Para a EA2 e a SCA6. Na ataxia episódica 2 (EA2) e na SCA6, a acetazolamida controla ou reduz a frequência e a gravidade das crises de desequilíbrio (Griggs et al., 1978). Deve-se testar o uso da acetazolamida em qualquer paciente com ataxia episódica que tenha uma história familiar sugestiva. A dose de início, em geral, é de 125 mg/dia, podendo chegar a 500 mg duas vezes por dia, se necessário.

Tratamentos em investigação ou de recente desenvolvimento

Não existe tratamento consensual para a maior parte das ataxias hereditárias (Bird, 2007). Nesta parte do capítulo abordaremos o tratamento dessas doenças com base em evidência, separando os achados para a ataxia de Friedreich e os achados para as SCAs, tentando, dessa forma, mostrar as mais recentes terapias com potencial de uso para essas afecções.

Ataxia de Friedreich (AF)

- Anti-oxidantes
 - Idebenona. Felizmente, em 2007, finalmente se publicou um ensaio clínico randomizado sobre o efeito da idebenona nas manifestações atáxicas dos pacientes com FRDA (DiProspero et al., 2007a). Esse estudo mostrou que a idebenona teve efeito dose-dependente para reduzir sintomas atáxicos de pacientes com FRDA que não estavam em cadeira de rodas, havendo uma diminuição relativa de cerca de 15% em um dos escores de ataxia durante o tratamento por seis meses (NE II, GR B). Entre as diversas publicações que o antecederam, cabe mencionar ainda o estudo do mesmo grupo sobre a segurança da idebenona (DiProspero et al., 2007b) e o estudo de Mariotti e colaboradores (2003), que mostrou a redução na espessura da parede do septo interventricular e da massa ventricular com o mesmo fármaco (NE II, GR B) (Mariotti et al., 2003). Dessa forma, apesar de o significado clínico na redução dos sintomas atáxicos ser pequeno, a idebenona, preferencialmente na dose de 45 mg/kg, pode ser utilizada no tratamento dos pacientes com FRDA (NE II, GR B).

- Vitamina E e coenzima Q10. Um estudo aberto não foi capaz de demonstrar uma clara associação entre o uso de vitamina E e coenzima Q10 e os seus efeitos sobre a ataxia, embora tivesse havido alguma melhora na espessura das paredes ventriculares (Hart et al., 2005) (NE IV, GR D). São necessárias mais evidências para ser recomendado o uso dessas substâncias na FRDA (NE IV, GR D).
- L-carnitina. Melhorou parâmetros de espectroscopia por RM cardíaca, mas não mudou escores clínicos neurológicos (Schöls et al., 2005) (NE II, GR B). São necessárias mais evidências para ser recomendado o uso da L-carnitina para a cardiopatia da FRDA (NE II, GR B).

- Outros grupos de fármacos. Outros fármacos já foram estudados por estudos controlados randomizados que não conseguiram demonstrar melhora definida das manifestações atáxicas e/ou cardíacas. Por isso, o seu uso não é recomendado para a FRDA, no atual nível de conhecimentos. São eles a amantadina (Filla et al., 1993; Botez et al., 1991); a forma levorotatória do hidroxitriptofano (Trouillas et al., 1995); o TRH (Filla et al., 1989); a lecitina e o ácido linoléico (Pentland et al., 1981; Melancon et al., 1982).

Ataxias espinocerebelares (SCAs). Não foram poucos os ensaios clínicos, abertos ou randomizados, já feitos e descritos para essas condições. Seus resultados negativos devem ser considerados sob a condição incógnita em que ainda reside a sua patogênese. Embora seguros, diversos fármacos não se mostraram eficazes em controlar as manifestações atáxicas. Tal foi o caso dos agonistas serotoninérgicos ou inibidores da recaptação de serotonina, como a buspirona (Assadi et al., 2007; Trouillas et al., 1997), a fluoxetina (Monte et al., 2003) e a tandospirona (Takei et al., 2004); nenhum deles passou de um nível de evidência III. Os resultados da estimulação magnética transcraniana (Shiga et al., 2002; Ihara et al., 2005), da amantadina (Botez et al., 1996; Botez et al., 1991), do TRH (Filla et al., 1989; Waragai et al., 1997), da fisostigmina (Wessel et al., 1997), da D-cicloserina (Ogawa et al., 2003), da lamotrigina (Liu et al., 2005) e do sulfametoxazol + trimetoprim (Shulte et al., 2001) tampouco foram satis-

fatórios. E esperam-se, para qualquer momento, os resultados de um estudo controlado randomizado a respeito do efeito do riluzol, um estimulador dos canais de baixa condutância de potássio, sobre as manifestações atáxicas.

Um estudo controlado randomizado sobre o efeito do glutamato e de outros aminoácidos de cadeia ramificada demonstrou melhora de curto prazo nas manifestações atáxicas (Mori et al., 2002). Apesar do resultado positivo, o estudo não teve grande repercussão devido às suas limitações: número limitado de casos (quatro grupos de quatro doentes), diferentes diagnósticos etiológicos – SCA6, SCA7 e casos isolados – e falta de correlação entre a dose e a resposta.

O manejo da família: aconselhamento genético e testes preditivos

Uma vez determinado o diagnóstico da condição atáxica, é imperativo que se comunique ao paciente – se já puder compreender – e aos seus familiares a natureza hereditária e os riscos impostos a todos os relacionados. Esse processo é chamado de aconselhamento genético: por ele, pacientes e indivíduos em risco de uma determinada doença genética são informados das conseqüências da condição, da probabilidade de ela se desenvolver ou de ser transmitida em outros familiares e dos meios existentes para preveni-la, evitá-la ou tratá-la (Harper, 1993; Jardim, 2001). Cabe ao médico assistente encaminhar seu paciente ao aconselhamento genético, tarefa em geral realizada por geneticistas clínicos.

Se a ataxia for recessiva, o risco mais comumente se restringe à irmandade do doente, a não ser que haja casamentos consanguíneos entre os colaterais. A maioria das ataxias recessivas tende a ter início precoce, e o mais comum é que o risco de recorrência, de 25%, se restrinja a irmãos ainda na infância, ou a irmãos futuros. Para essas formas recessivas, a detecção de novos portadores será justificável na medida em que a doença for tratável. Exemplo disso são os EIM para os quais transplantes de medula óssea podem ser curativos, se realizados precocemente. Nessa situação, toda a irmandade de um primeiro doente deve ser imediatamente investigada.

Em determinadas irmandades com FRDA, a condição pode começar na vida adulta. Assim, irmãos adultos podem ser homozigotos para a

doença, ainda assintomáticos ao tempo do diagnóstico do primeiro caso atáxico da família. Nessa situação, embora nada se possa oferecer em termos de prevenção terapêutica (o efeito da idebenona, em assintomáticos, é desconhecido), trata-se de indivíduos adultos, com autonomia intelectual e afetiva para desejarem saber seu *status* genético, solicitando um teste preditivo para a condição.

Nas ataxias dominantes, o risco de recorrência de 50% envolve muitos mais parentes: irmãos e filhos estão sob esse risco. Eventualmente, pais ainda assintomáticos vêm a descobrir que podem ser portadores e que, provavelmente, adoecerão no futuro. O diagnóstico de uma condição dominante, de início na vida adulta e em geral após o período reprodutivo, afeta, portanto, famílias inteiras.

Em quase todas as SCAs e na FRDA, os testes moleculares existentes podem diagnosticar com enorme precisão, não somente o primeiro afetado da família (o caso-índice), como também seus parentes assintomáticos. A detecção desses indivíduos saudáveis que podem desenvolver uma doença hereditária no futuro é o objetivo dos testes preditivos (TPs) (Figura 26.3). Considerando a inexistência de medidas terapêuticas eficazes e o peso imposto às famílias por essas doenças, fica evidente que há riscos de danos ao usuário se não houver um adequado aconselhamento, bem como suporte médico e psicossocial pré e pós-teste. Com o intuito de minimizar as reações negativas após a realização do TP para doenças neurodegenerativas, representantes de organismos internacionais recomendam que ele seja realizado (WHO, 1997; Lopes-Cendes; Rocha; Jardim, 2001):

- somente em adultos (para respeitar a autonomia individual e o possível desejo de uma criança de não saber);
- por procura espontânea e individual, e não por insistência de outrem;
- com avaliação psicológica e acompanhamento pré e pós-teste;
- com fornecimento de informações a respeito do TP e da doença;
- com completo sigilo, sem o registro de resultados em prontuários ou outros arquivos acessíveis a terceiros;
- e, de preferência, após se confirmar a mutação de interesse em um familiar já afetado.



Em resumo, o diagnóstico de uma ataxia hereditária deve resultar, além das medidas terapêuticas disponíveis, em uma comunicação efetiva das informações para o doente e a sua família. O paciente e seus familiares devem compreender os fatos médicos, como o curso provável da doença e o manejo existente. Devem compreender o papel da hereditariedade na determinação do problema, para também entenderem os riscos de recorrência. O objetivo final é o de que consigam escolher, com autonomia, o curso de ação mais apropriado aos seus objetivos e ao seu modo de ver o mundo e a sua vida.

Referências

- Assadi M, Campellone JV, Janson CG, Veloski JJ, Schwartzman RJ, Leone P. Treatment of spinocerebellar ataxia with buspirone. *J Neurol Sci.* 2007 Sep 15;260(1-2):143-6.
- Bird TD. GeneReviews: hereditary ataxia overview [online]. Seattle (WA): University of Washington; 2008. p.1-28. Disponível em: <http://www.geneclinics.org/servlet/access?db=geneclinics&site=gt&id=8888891&key=FUrNmb05lwqod&gry=&fcn=y&fw=CeQs&filename=/profiles/ataxias/index.html>.
- Botez MI, Botez-Marquard T, Elie R, Pedraza OL, Goyette K, Lalonde R. Amantadine hydrochloride treatment in hereditary degenerative ataxias: a double blind study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996 Sep;61(3):259-64.
- Botez MI, Young SN, Botez T, Pedraza OL. Treatment of hereditary degenerative ataxias with amantadine hydrochloride. *Can J Neurol Sci.* 1991 Aug;18(3):307-11.
- Cecchin CR, Pires AP, Rieder CR, Monte TL, Silveira I, Carvalho T, et al. Depressive symptoms in Machado-Joseph disease (SCA3) patients and their relatives. *Community Genet.* 2007;10(1):19-26.
- DiProspero NA, Baker A, Jeffries N, Fischbeck KH. Neurological effects of high-dose idebenone in patients with Friedreich's ataxia: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2007a Oct;6(10):878-86.
- DiProspero NA, Sumner CJ, Penzak SR, Ravina B, Fischbeck KH, Taylor JP. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of high-dose idebenone in patients with Friedreich ataxia. *Arch Neurol.* 2007b Jun;64(6):803-8.
- Filla A, De Michele G, Di Martino L, Mengano A, Iorio L, Maggio MA, et al. Chronic experimentation with TRH administered intramuscularly in spinocerebellar degeneration. Double-blind cross-over study in 30 subjects. *Riv Neurol.* 1989 Mar-Apr;59(2):83-8.
- Filla A, De Michele G, Orefice G, Santorelli F, Trombetta L, Banfi S, et al. A double-blind cross-over trial of amantadine hydrochloride in Friedreich's ataxia. *Can J Neurol Sci.* 1993 Feb;20(1):52-5.
- Gabsi S, Gouider-Khouja N, Belal S, Fki M, Kefi M, Turki I, et al. Effect of vitamin E supplementation in patients with ataxia with vitamin E deficiency. *Eur J Neurol.* 2001 8:477-81.
- Griggs RC, Moxley RT 3rd, LaFrance RA, McQuillen J. Hereditary paroxysmal ataxia: response to acetazolamide. *Neurology.* 1978 Dec;28(12):1259-64.
- Harper PS. Practical genetic counselling. 4th ed. Oxford (UK): Butterworth-Heinemann; 1993.
- Harris-Love MO, Siegel KL, Paul SM, Benson K. Rehabilitation management of Friedreich ataxia: lower extremity force-control variability and gait performance. *Neurorehabil Neural Repair.* 2004 Jun;18(2):117-24.
- Hart PE, Lodi R, Rajagopalan B, Bradley JL, Crilly JG, Turner C, et al. Antioxidant treatment of patients with Friedreich ataxia: four-year follow-up. *Arch Neurol.* 2005 Apr;62(4):621-6.
- Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Protocolo assistencial avaliação diagnóstica para ataxia cerebelar isolada em adultos [online]. Disponível em: http://www.hcpa.ufrgs.br/downloads/protocolos/MED_243.pdf.
- Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Protocolo de atendimento aos casos de ataxia espinocerebelar autossômica dominante (SCAs) [online]. Disponível em: http://www.hcpa.ufrgs.br/downloads/protocolos/MED_265.pdf.
- Ihara Y, Takata H, Tanabe Y, Nobukuni K, Hayabara T. Influence of repetitive transcranial magnetic stimulation on disease severity and oxidative stress markers in the cerebrospinal fluid of patients with spinocerebellar degeneration. *Neurol Res.* 2005 Apr;27(3):310-3.
- Jardim LB. O aconselhamento genético. *Revista HCPA.* 2001;21(3):411-26.
- Kieling C, Morales Saute JA, Jardim LB. When ataxia is not just ataxia. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007 May;3(5):E2.
- Kieling C, Prestes PR, Saraiva-Pereira ML, Jardim LB. Survival estimates for patients with Machado-Joseph disease (SCA3). *Clin Genet.* 2007 Dec;72(6):543-5.
- 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 Apr;121 (Pt 4):589-600.
- Liu CS, Hsu HM, Cheng WL, Hsieh M. Clinical and molecular events in patients with Machado-Joseph disease under lamotrigine therapy. *Acta Neurol Scand*. 2005 Jun;111(6):385-90.
- Lopes-Cendes I, Rocha JC, Jardim LB. Testes preditivos. In: Associação Médica Brasileira; Conselho Federal de Medicina. Projeto diretrizes. São Paulo: AMB; 2001.
- Mariotti C, Gellera C, Rimoldi M, Mineri R, Uziel G, Zorzi G, et al. Ataxia with isolated vitamin E deficiency: neurological phenotype, clinical follow-up and novel mutations in TTPA gene in Italian families. *Neurol Sci*. 2004 Jul;25(3):130-7.
- Mariotti C, Solari A, Torta D, Marano L, Fiorentini C, Di Donato S. Idebenone treatment in Friedreich patients: one-year-long randomized placebo-controlled trial. *Neurology*. 2003 May 27;60(10):1676-9.
- Melancon SB, Vanasse M, Geoffroy G, Barabe L, Proulx A, Fontaine G, et al. Oral lecithin and linoleic acid in Friedreich's ataxia: II. Clinical results. *Can J Neurol Sci*. 1982 May;9(2):155-64.
- Monte TL, Rieder CR, Tort AB, Rockenback I, Pereira ML, Silveira I, et al. Use of fluoxetine for treatment of Machado-Joseph disease: an open-label study. *Acta Neurol Scand*. 2003 Mar;107(3):207.
- Mori M, Adachi Y, Mori N, Kurihara S, Kashiwaya Y, Kusumi M, et al. Double-blind crossover study of branched-chain amino acid therapy in patients with spinocerebellar degeneration. *J Neurol Sci*. 2002 Mar 30;195(2):149-52.
- Ogawa M, Shiget H, Yamamoto T, Oya Y, Wada K, Nishikawa T, et al. D-cycloserine for the treatment of ataxia in spinocerebellar degeneration. *J Neurol Sci*. 2003 Jun 15;210(1-2):53-6.
- Pentland B, Martyn CN, Steer CR, Christie JE. Lecithin treatment in Friedreich's ataxia. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981 Apr 11;282(6271):1197-8.
- Schöls L, Zange J, Abele M, Schillings M, Skipka G, Kuntz-Hehner S, et al. L-carnitine and creatine in Friedreich's ataxia. A randomized, placebo-controlled crossover trial. *J Neural Transm*. 2005 Jun;112(6):789-96.
- Schulte T, Mattern R, Berger K, Szymanski S, Klotz P, Kraus PH, et al. Double-blind crossover trial of trimethoprim-sulfamethoxazole in spinocerebellar ataxia type 3/Machado-Joseph disease. *Arch Neurol*. 2001 Sep;58(9):1451-7.
- Shiga Y, Tsuda T, Itoyama Y, Shimizu H, Miyazawa K-I, Jin K, et al. Transcranial magnetic stimulation alleviates truncal ataxia in spinocerebellar degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Jan;72(1):124-6.
- Soong BW, Paulson HL. Spinocerebellar ataxias: an update. *Curr Opin Neurol*. 2007 Aug;20(4):438-46.
- Takei A, Fukazawa T, Hamada T, Sohma H, Yabe I, Sasaki H, et al. Effects of tandospirone on "5-HT1A receptor-associated symptoms" in patients with Machado-Joseph disease: an open-label study. *Clin Neuropharmacol*. 2004 Jan-Feb;27(1):9-13.
- Trott A, Jardim LB, Ludwig HT, Saute JA, Artigalás O, Kieling C, et al. Spinocerebellar ataxias in 114 Brazilian families: clinical and molecular findings. *Clin Genet*. 2006 Aug;70(2):173-6.
- Trouillas P, Serratrice G, Laplane D, Rascol A, Augustin P, Barroche G, et al. Levorotatory form of 5-hydroxytryptophan in Friedreich's ataxia. Results of a double-blind drug-placebo cooperative study. *Arch Neurol*. 1995 May;52(5):456-60.
- Trouillas P, Xie J, Adeleine P, Michel D, Vighetto A, Honnorat J, et al. Buspirone, a 5-hydroxytryptamine1A agonist, is active in cerebellar ataxia. Results of a double-blind drug placebo study in patients with cerebellar cortical atrophy. *Arch Neurol*. 1997 Jun;54(6):749-52.
- van de Warrenburg BP, Sinke RJ, Verschuuren-Bemelmans CC, Scheffer H, Brunt ER, Ippel PF, et al. Spinocerebellar ataxias in the Netherlands: prevalence and age at onset variance analysis. *Neurology*. 2002 Mar 12;58(5):702-8.
- Waragai M, Ogawara K, Takaya Y, Hayashi M. Efficacy of TRH-T for spinocerebellar degeneration-the relation between clinical features and effect of TRH therapy. *Rinsho Shinkeigaku*. 1997 Jul;37(7):587-94.
- Wessel K, Langenberger K, Nitschke MF, Kömpf D. Double-blind crossover study with physostigmine in patients with degenerative cerebellar diseases. *Arch Neurol*. 1997 Apr;54(4):397-400.
- World Health Organization Human Genetics Programme. Proposed international guidelines on ethical issues in medical genetics and genetic services. Report of a WHO Meeting on Ethical Issues in Medical Genetics. Geneva: WHO; 1997.

Sites recomendados

www.aappad.com.br

www.ataxia.org

www.geneclinics.org

www.redeneurogenetica.ufrgs.br