

ATAXIAS CEREBELARES HEREDITÁRIAS

DO MARTELO AO GEN

WALTER OLESCHKO ARRUDA*, HÉLIO A. GHIZONI TEIVE**

RESUMO - As heredoataxias constituem grupo complexo de doenças neurodegenerativas hereditárias, para o qual várias formas de classificação clínica e patológica foram propostas com sucesso variável. O desenvolvimento das técnicas de biologia molecular trouxe informações importantes que têm permitido caracterizar geneticamente as ataxias cerebelares hereditárias. O reconhecimento das doenças causadas por expansões de trinucleotídeos abre novo capítulo para a pesquisa sobre outros mecanismos de doenças, como na ataxia de Friedreich e nas várias formas de ataxia cerebelar autossômica dominante (SCA1 a SCA7), das quais a doença de Machado-Joseph / SCA3 parece ser a mais comum no nosso meio. A deficiência familiar de vitamina E (cromossomo 8q) leva a quadro semelhante ao da ataxia de Friedreich (cromossomo 9p), mas responde à reposição oral de tocoferol. Formas familiares de ataxia periódica com (cromossomo 12p) ou sem (cromossomo 19p) mioquimia foram caracterizadas, a primeira resultado de mutações dos gens de canais de potássio. Os portadores do gen da ataxia-teleangiectasia (cromossomo 11q) representam 1-3% da população e são suscetíveis aos efeitos oncogênicos da radiação iônica. Sem olvidar da importância da avaliação clínica neurológica, a avaliação genética laboratorial passa a ser valiosa ferramenta para o diagnóstico e aconselhamento genético, além do melhor entendimento da patogênese dessas doenças.

PALAVRAS-CHAVE: ataxia cerebelar, doenças cerebelares, trinucleotídeos, genética.

Hereditary cerebellar ataxias from neurological hammer to genetics

ABSTRACT - The hereditary ataxias comprise a complex group of neurological disorders involving the cerebellum and its connections. Several classifications based on clinical and/or pathological data have been only partially successful. Recent progress in molecular genetics has identified the genic loci of hereditary ataxias and has allowed a more precise diagnosis of distinct genetic diseases. Trinucleotide repeat expansions has been recognized as a mechanism of disease in some autosomal dominant spinocerebellar ataxias (ADCA) (SCA1 to SCA7), including Machado-Joseph disease / SCA3, probably the most common form of ADCA in South Brazil, and Friedreich ataxia (GAA expansion - chromosome 9p). Familial alpha-tocopherol deficiency (chromosome 8q) may have a Friedreich ataxia phenotype and responds to the oral supplementation with vitamin E. Familial episodic ataxias with (EA1 - chromosome 12p) and without (chromosome 19p - EA2) myokimia were identified, the first one caused by point mutations in the gene encoding the KCNA1 potassium voltage-gated channel. The gene responsible for ataxia-teleangiectasia (chromosome 11q) was found to encode a putative DNA binding protein kinase (ATM), related to the cell cycle control. One to 3% of the population are heterozygotic ATM gen carry and pose a higher risk of cancer when exposed to ionizing radiation. Molecular biology has provided us with useful tools to diagnosis and genetic counseling and, hopefully, will provide us with a better understanding of the pathogenesis and eventual treatment of the several forms of hereditary ataxias.

KEY WORDS: cerebellar ataxia, cerebellar diseases, trinucleotides, genetics.

*Professor Assistente de Neurologia do Departamento de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Neurologista da Unidade de Ciências Neurológicas do Hospital das Nações / Hospital Vita, Curitiba; **Professor Assistente de Neurologia do Departamento de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da UFPR, Curitiba. Aceite: 12-agosto-1997.

Tabela 1. Ataxias cerebelares: classificação clínica (adaptada de Harding, 1984)³⁵

-
- I. Doenças congênitas de etiologia desconhecida
 - II. Doenças atáxicas metabólicas ou com defeito do reparo do DNA
 - Aminoacidúrias (com e sem hiperamoniemia)
 - Distúrbios do metabolismo do piruvato/lactato
 - Deficiência de hexosaminidase A de início tardio
 - Xantomatose cerebrotendinosa
 - Mitocondriopatias
 - Ataxia- teleangiectasia
 - III. Ataxias hereditárias
 - a) Herança recessiva (autossômica ou ligada ao cromossomo X)
 - Ataxia de Friedreich
 - Ataxia cerebelar (AC) de início < 20 anos com normorreflexia
 - AC com hipogonadismo ± surdez e/ou demência
 - AC com mioclonia (síndrome de Ramsay-Hunt, mioclônus do Báltico)
 - AC com degeneração pigmentar retiniana ± retardo mental e/ou surdez
 - AC com atrofia óptica ± retardo mental
 - AC com cataratas e retardo mental (síndrome de Marinesco-Sjögren)
 - AC com surdez e retardo mental de início da infância
 - AC com surdez congênita
 - AC com achados extrapiramidais
 - AC recessiva ligada ao cromossomo X
 - b) Herança autossômica dominante (idade de início geralmente após os 20 anos)
 - ACAD (ataxia cerebelar autossômica dominante) tipos I, II, III e IV
 - ACAD com tremor essencial
 - ACAD periódica
-

As ataxias cerebelares hereditárias formam um grupo de doenças neurodegenerativas que possuem em comum o envolvimento do cerebelo e suas conexões. As dificuldades na classificação nosológica e na correlação anátomo-clínica das diversas formas de ataxias cerebelares devem-se à variabilidade fenotípica inter e intrafamiliar, observada principalmente nas formas autossômicas dominantes, além da falta de uniformidade e padronização das observações clínicas e neuropatológicas de casos isolados e de famílias afetadas². Assim, várias classificações foram propostas ao longo dos anos, desde 1907, com Holmes, até a classificação clínica mais recente, proposta por Harding em 1984 (Tabela 1)³⁵.

Nos últimos anos ocorreu importante progresso na compreensão destas doenças com o desenvolvimento dos métodos de genética molecular, possibilitando a detecção de vários genes causadores de ataxias cerebelares. Estes métodos permitem maior precisão diagnóstica, pois os achados clínicos, mesmo aliados aos exames complementares (p.ex. neuroimagem, eletroneurofisiologia), são não raro insuficientes para caracterizar uma forma clínico-genética de ataxia cerebelar autossômica dominante (ACAD)^{10,48,62}. Novas formas de anormalidades genéticas foram também descritas, sendo elas não exclusivas das heredoataxias cerebelares: são devidas a expansão de triplets de nucleotídeos (Tabela 2).

O mecanismo de doença das expansões de repetição de trinucleotídeos com formação de poliglutaminas é pouco entendido⁴⁴. Qual seria a função normal das sequências de poliglutaminas? Estas ocorrem normalmente em proteínas conhecidas como fatores de transcrição. Mais recentemente, observou-se a ligação da poliglutamina codificada pelo triplet CAG à enzima gliceril-aldeído-3-fosfato desidrogenase, uma enzima multifuncional relacionada ao metabolismo energético, o que pode levar a um distúrbio metabólico e morte celular⁶⁵.

Tabela 2. Doenças neurológicas por expansão de repetição de trinucleotídeos.

Doença	Herança	Cromossomo	Gen / produto	Triplet
Síndrome do X frágil	Ligada ao X			
FRAXA		X	FMR-1	CGG
FRAXE		X	?	GCC
Atrofia bulboespinal ligada ao X (Kennedy)	Ligada ao X	X	receptor de androgênio	CAG
Doença de Huntington	AD	4	huntingtina	CAG
Ataxia de Friedreich	AR	9	frataxina	GAA
Distrofia miotônica	AD	19	DMK - miotonina proteína quinase	CTG

AD, autossômica dominante; AR, autossômica recessiva.

Tabela 3. Ataxias cerebelares autossômicas recessivas (ACAR).

ACAR	Características clínico-genéticas
Tipo I	Ataxia espinocerebelar pura - sem atrofia cerebelar significativa. Mutação no gen frataxina (9q13-21) a) Ataxia de Friedreich clássica b) Formas benignas: acadiana, início tardio (> 20 anos), ataxia cerebelar com normorreflexia
Tipo II	Ataxia espinocerebelar por deficiência de vitamina E Mutações do gen TTP (8q)
Tipo III	Ataxia cerebelar de início na infância com atrofia cerebelar (subgrupos??)
Tipo IV	Outras formas de ataxia cerebelar

As ataxias autossômicas recessivas foram recentemente classificadas de acordo com os achados mais recentes principalmente sobre a genética molecular da ataxia de Friedreich e da deficiência de vitamina E (Tabela 3)⁵⁰.

As ataxias cerebelares com herança ligada ao cromossomo X são raras^{23,70}.

ATAXIA DE FRIEDREICH

A ataxia de Friedreich (AF) é a mais comum das formas de ataxia hereditária. Possui padrão de herança autossômica recessiva, caracterizada por ataxia progressiva da marcha e membros, arreflexia nos membros inferiores, disartria, fraqueza piramidal e perda sensitiva em fases mais tardias da doença. Harding propôs um conjunto de critérios clínicos diagnósticos para definir um grupo geneticamente homogêneo³⁴ (Tabela 2). Posteriormente, o gen da AF foi mapeado no cromossomo 9q¹⁴ e, em 1996, Campuzano et al.¹² identificaram o gen X25 neste cromossomo, que codifica uma proteína de função ainda desconhecida, a *frataxina*, com 210 aminoácidos. Em sua maioria, as mutações observadas parecem ser expansões instáveis de um triplet GAA. Cromossomos normais possuem de 10 a 21 repetições GAA, enquanto pacientes com AF (95%) contêm de 200 a 900 repetições GAA. Quanto maior o número de expansões, mais precoce a idade de início e maior a frequência de cardiomiopatia, escoliose e *pes cavus*²⁰.

Durr et al.²⁰ estudaram 187 pacientes com ataxia autossômica recessiva e observaram que o espectro clínico da AF é mais amplo do que reconhecido por critérios clínicos como os de Harding. Observaram que um grupo de pacientes classificados clinicamente como ataxia autossômica recessiva com reflexos tendinosos preservados eram portadores de AF com expansões GAA menores. Cerca de 25% de pacientes homocigóticos possuíam apresentação atípica: idade de início maior que 25 anos, reflexos normais ou aumentados nos membros inferiores, ausência de sinal de Babinski. Assim, a utilização de critérios clínicos auxilia no diagnóstico de AF quando satisfeitos, mas há uma sobreposição clínica considerável entre a AF e a ataxia autossômica recessiva

Tabela 4. Ataxia de Friedreich: critérios diagnósticos³⁵.

Critérios essenciais para o diagnóstico

- a) *Em 5 anos de doença*
 Ataxia progressiva de membros e de marcha
 Resposta plantar extensora
 Velocidade de neurocondução motora > 40 m/s nos membros superiores com potenciais de ação sensoriais diminuídos ou ausentes
 Idade de início antes dos 25 anos
 Ausência de reflexos patelar e aquileo
- b) *Após 5 anos de doença*
 Disartria

Critérios adicionais: não obrigatórios, presentes em mais de 2/3 dos casos

Escoliose
 Fraqueza piramidal em membros inferiores
 Arreflexia em membros superiores
 Perda distal de propriocepção consciente e apalestesia em membros inferiores
 Eletrocardiograma anormal

Outros achados: presentes em 50% ou menos dos casos

Nistagmo
 Atrofia óptica
 Surdez
 Fraqueza e atrofia distal
Pes cavus
 Diabetes mellitus

com normorreflexia^{16,34}. Neste último grupo, que eventualmente poderá ser composto por mais de uma forma genética de doença, a avaliação genética laboratorial para a AF é útil para o diagnóstico, prognóstico e aconselhamento genético.

A expansão GAA parece ocasionar perda funcional intracelular através de interferência da maturação ou translação do RNA mensageiro (RNAm), como ocorre na síndrome do X frágil⁶³.

ATAXIA CEREBELAR POR DEFICIÊNCIA DE VITAMINA E

Harding et al.³⁶ caracterizaram clínica e bioquimicamente o primeiro caso de atrofia espinocerebelar por deficiência de vitamina E em uma paciente de 23 anos sem hipo-abetalipoproteinemia (que leva a uma deficiência marcante de vitamina E). Pelo contrário, a paciente e demais membros da família possuíam hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e xantomas tendinosos. Outros casos de deficiência de tocoferol com quadro clínico bastante semelhante à ataxia de Friedreich, mas geralmente sem cardiomiopatia, foram então descritos, com melhora neurológica ao administrar-se vitamina E 400-1200 U/dia via oral^{43,69,84}. Ben Hamida et al.⁶ localizaram o gen da deficiência de vitamina no cromossomo 8q em duas famílias com consanguinidade. A estrutura do gen TTP1 (*tocopherol transporting protein 1*) e outras mutações associadas à deficiência familiar de vitamina E foram posteriormente descritas³⁷.

ATAXIA-TELEANGIECTASIA

Deve-se a Louis Bar a primeira descrição da ataxia-teleangiectasia (AT), melhor caracterizada clinicopatologicamente por Elena Boder que criou a denominação atual^{28,35}. Trata-se de doença autossômica recessiva multissistêmica caracterizada por ataxia cerebelar progressiva, imunodeficiência, susceptibilidade a câncer, defeitos de reparo/processamento do DNA, quebra e rearranjos cromossômicos, α -fetoproteína elevada e envelhecimento precoce. Estima-se que 1 a 3% da população seja heterozigótica e sua importância reside na hipersensibilidade à radiação iônica dos portadores do gen. A prevalência populacional da AT gira em torno de 1 a 2 por 100.000 habitantes.

Tabela 5. Ataxias cerebelares autossômicas dominantes (ACAD)³⁵.

ACAD	Características clínicas
Tipo I	Atrofia óptica / oftalmoplegia / demência / achados extrapiramidais / amiotrofia
Tipo II	Degeneração retiniana pigmentar ± oftalmoplegia / e/ou achados extrapiramidais
Tipo III	Ataxia cerebelar pura de início tardio
Tipo IV	Ataxia cerebelar com mioclonia e surdez

Ataxia cerebelar é a manifestação clínica principal e está presente em todos os casos²⁸, predominantemente axial, perceptível aos 12 a 14 meses de idade. Apraxia oculomotora, coreoatetose, titubear cefálico e tremores intencionais são comuns; a fala é lenta e arrastada, a facies é inexpressiva, a boca semi-aberta. Contudo, retardo mental é incomum e leve quando presente. Teleangiectasias óculo-cutâneas surgem geralmente com 3 a 5 anos de idade e progridem de forma notoriamente simétrica. A área mais afetada é a conjuntiva bulbar.

O gen da AT foi localizado no cromossomo 11²⁷ e identificado pela denominação ATM⁶⁶. Este gen parece codificar uma proteína envolvida na transdução de sinais mitogênicos, recombinação meiótica e controle do ciclo celular⁶⁶.

As ACAD podem ser classificadas clinicamente em quatro grupos³⁵ (Tabela 5). Com a descoberta e caracterização dos loci gênicos nas diversas famílias com ACAD, observa-se que cada um destes grupos clínicos é composto por mais de uma entidade clínica genética. Esta observação reforça a noção antiga de que o grande pleomorfismo clínico inter e intrafamiliar inviabiliza a caracterização de uma forma distinta de ACAD com base somente em dados clínicos e laboratoriais. Na medida que os loci gênicos são identificados, eles recebem a denominação SCA (*spinocerebellar ataxia*) seguido do número que assinala ordem cronológica de descrição. Assim, até o momento temos desde SCA1 até SCA8. Porém, a descrição de SCA8 é provavelmente incorreta, pois trata-se uma forma autossômica recessiva de ataxia cerebelar (vide adiante). A doença de Machado-Joseph (DMJ) e a SCA3 são uma mesma doença.

ATAXIA ESPINOCEREBELAR I (SCA1)

A idade de início desta forma de ACAD varia de 6 a 74 anos, a maioria acima dos 20 anos. Os sintomas iniciais são desequilíbrio de marcha e disartria e, ao exame, podem-se observar nistagmo, hiperreflexia, ataxia de marcha e disartria. A ataxia da marcha é caracteristicamente maior do que a dos membros. A medida que a doença progride há piora da marcha, lentificação dos movimentos sacádicos e das miradas oculares. Após 10 anos ou mais de evolução o paciente não deambula mais, mesmo com apoio; surgem disfagia, oftalmoplegia; a fala torna-se anasalada, com paralisia bulbar e lingual. Engasgamento com aspiração, pneumonia aspirativa e insuficiência respiratória podem ocorrer. Certo declínio das funções cognitivas pode ser reconhecido, assim como hipertonia e movimentos distônicos; contudo, parkinsonismo não aparece nesta forma de ACAD.

O primeiro passo para a caracterização do locus gênico de uma forma de ACAD foi dado por Yakura et al.⁶³ ao estudar uma pequena família com ACAD tipo Marie. Estudos de ligação mostraram que algumas famílias com ACAD possuíam o locus gênico no cromossomo 6p, designado SCA1 (*spinocerebellar ataxia 1*)³⁹. Orr et al.⁵⁷ observaram que o gen SCA1 codifica um RNAm de 10-kb que leva à expansão instável de triplets CAG. Alelos normais contêm de 6 a 39 repetições, enquanto indivíduos afetados com SCA1 possuem de 41 a 81 repetições⁵⁹. Suzuki et al.⁷² observaram uma diferença menor do número de repetições entre indivíduos normais (23-33) e pacientes afetados SCA1 (39-63). Existe uma correlação inversa entre a idade de início e o número de repetições, assim como entre a duração da doença e o número de triplets^{19,59}. A transmissão paterna leva a um maior número de expansões do que a transmissão materna¹⁹. Chung et al.¹⁵ observaram que a maioria das transmissões do gen pelo lado materno não leva a aumento de repetições CAG, enquanto 63% das transmissões paternas resultam em número maior de repetições. O mesmo fato não foi observado em outro estudo⁷².

Alelos normais sempre contêm uma interrupção CAT nas repetições CAG, o que não ocorre nos cromossomos SCA1, onde as repetições CAG são contíguas e não possuem uma interrupção CAT^{15,40}. Assim, a constatação de interrupção CAT permite distinguir casos normais que eventualmente possuam um número superior normal "limítrofe" de repetições CAG.

Uma proteína primitiva SCA1 (*ataxina-1*) é detectada em indivíduos normais e afetados mas a proteína mutante, com um peso molecular maior correspondente ao número de repetições CAG, ocorre no citoplasma e núcleo das células de Purkinje de indivíduos afetados e no núcleo de outros neurônios. Tecidos não-neuronais possuem esta proteína somente no citoplasma. A expressão do alelo mutante em vários tecidos de indivíduos afetados SCA1 dá suporte à teoria de "ganho de função" para explicar a degeneração neuronal nesta doença. A especificidade celular da degeneração parece indicar que alguma forma de interação proteína-proteína ou proteína-DNA ocorre somente em células susceptíveis (p.ex. células de Purkinje), levando à sua destruição.

SCA1 foi a forma mais comum de ACAD em um estudo de 37 famílias na Itália (51%)⁸⁵, mas representa uma proporção menor em outras séries (6,6% no Brasil⁷⁸).

ATAXIA ESPINOCEREBELAR II (SCA2)

A idade de início desta forma de ACAD varia de 2 a 65 anos e em muitos aspectos lembra clinicamente a SCA1. O fenômeno de antecipação é observado na SCA2⁵. A antecipação é mais importante em indivíduos com transmissão paterna (28±8,2 anos) do que materna (2,7±10,9 anos)⁵. Mais de 50% dos pacientes possuem hiporreflexia nos membros inferiores, o que é incomum na SCA1. Outro achado característico é a presença de movimentos sacádicos lentos detectados por eletro-oculografia^{21,24,46,56}, embora este achado possa ocorrer na SCA1⁴¹ e menos comumente na SCA3/DMJ^{10,48}. Em algumas famílias, demência é um achado frequente e parece correlacionar-se com uma idade de início mais precoce da doença^{21,30}. Ainda, fasciculações na face e nos membros e uma alta frequência de tremor postural e intencional são proeminentes nesta doença. Sinais piramidais e neuropatia periférica não são comuns em SCA2²³. Heterogeneidade fenotípica é uma observação marcante nas famílias descritas com SCA2, o que ocorre também nas outras formas de ACAD (p.ex. SCA1, SCA3/DMJ, SCA7 e ADRPL).

O locus SCA2 foi identificado no cromossomo 12q23-24 em uma família cubana³¹. O gen SCA2 está situado em um intervalo de 6,4 centimorgans (cM) entre os marcadores D12S84 e D12S79⁵ em uma família tunisiana, e em uma região de ≈ 16 cM entre os microsatélites D12S58 e D12S84/D12S105 em outras 2 famílias, uma austro-canadense e outra franco-canadense⁴⁶, e mais precisamente em um intervalo de 3 cM flanqueado pelos marcadores AFM240wel e AFM312y61¹.

SCA2 representou de 13 a 18% de três séries de famílias com ACAD recentemente estudadas^{8,30,47}.

ATAXIA ESPINOCEREBELAR III (SCA3) - DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH

O diagnóstico clínico desta forma de ACAD, originalmente descrita em descendentes portugueses açorianos nos Estados Unidos^{52,61,64} e nas ilhas Açores por Coutinho e Andrade¹⁷, foi facilitado pela demonstração da grande variabilidade fenotípica nos membros afetados de uma família. Este pleomorfismo fenotípico não ocorre em todas famílias afetadas e indivíduos e famílias podem ser clinicamente indistinguíveis das formas SCA1 e SCA2.

A doença frequentemente inicia com disartria e ataxia de marcha seguidas, nos primeiros 10 anos por sinais piramidais, nistagmo, oftalmoplegia, amiotrofia, hipo/arreflexia. Alguns indivíduos desenvolvem rigidez, bradicinesia e distonia que responde à L-dopa⁶⁷, enquanto outros eventualmente desenvolvem neuropatia periférica.

Mioquimia facial, olhos saltados (*bulging eyes*) pela retração das pálpebras superiores, oftalmoplegia e distonia parecem ser achados mais comuns em famílias de extração portuguesa/açoreana⁶⁷, do que em família caucasianas não-portuguesas¹³. Se esta variabilidade genética é devida à vício de amostragem ou a fatores genéticos ou epigenéticos permanece em aberto. Outra hipótese não testada é a presença de gens modificadores.

SCA3/DMJ é atualmente a forma mais comumente identificada como causa de ACAD no sul do Brasil (40%)⁷⁸ e em algumas séries plurinacionais⁶⁸.

O locus gênico da SCA3/DMJ foi mapeado no cromossomo 14q32.1^{71,76,80}. A mutação é uma expansão de triplets CAG. O número de repetições CAG em indivíduos afetados SCA3/DMJ é, ao contrário do observado na SCA1, bem superior ao número observado nos indivíduos normais (normal = 13-41; SCA3/DMJ = 62-80).

Uma correlação negativa entre o número de repetições e a idade de início é observada, assim como o fenômeno de antecipação^{32,49}. Finalmente, observa-se que a transmissão paterna leva a maior número de repetições CAG (cerca de 3) em comparação à materna (cerca de 1)⁷⁵. A poliglutamina resultante da expansão de CAG na SCA3/DMJ é denominada *ataxina-3*.

ATAXIA ESPINOCEREBELAR IV (SCA4)

Uma família residente em Utah, Estados Unidos, com uma forma de ACAD caracterizada por neuropatia axonal sensorial grave e movimentos oculares normais, com sinais cerebelares e piramidais, foi descrita com o locus gênico ligado ao cromossomo 16q24-ter²⁶.

ATAXIA ESPINOCEREBELAR V (SCA5)

O locus gênico de uma família com ACAD originalmente descendente dos avós do presidente americano Abraham Lincoln foi identificado no cromossomo 11⁵⁹. O quadro clínico é caracterizado por disartria e ataxia de início na terceira e quarta décadas de vida, com evolução relativamente benigna. Alguns casos desenvolvem sinais oculomotores, bulbares e piramidais. Algumas famílias com formas descritas como "puras" de ataxia cerebelar (tipo III de Harding) foram relacionadas e pode tratar-se geneticamente^{2,25,38,60}, da mesma doença. Em algumas destas famílias, ligação com o sistema HLA no cromossomo 6³ ou com o marcador D6S89 próximo ao locus SCA1²⁵ foi excluída.

ATAXIA ESPINOCEREBELAR VI (SCA6)

As famílias afetadas por esta forma de ACAD apresentam ataxia cerebelar lentamente progressiva, com ataxia de membros e marcha, disartria, nistagmo, e discreta hipoestesia vibratória e proprioceptiva.

Uma pequena expansão de triplets CAG na subunidade do canal de cálcio alfa-1 a voltagem-dependente parece ser a causa desta forma de ACAD⁸⁶.

ATAXIA ESPINOCEREBELAR VII (SCA7)

Esta forma de ACAD é claramente distinta das demais pela presença concomitante de distrofia macular pigmentar. Clinicamente corresponde ao tipo II das ACAD de Harding (Tabela 5).

Enevoldson et al.²² descreveram 54 membros afetados de 8 famílias. A idade de início da doença é extremamente variável (6 meses - 60 anos), com progressão mais rápida nos casos de início mais precoce. Os sintomas de início são ataxia (2/3 dos casos) e/ou perda visual. O grau de retinopatia é variável, muitas vezes discreto, e geralmente inicia-se na área macular. Observa-se o fenômeno de antecipação em descendentes de pais afetados (transmissão paterna). Além de um início mais precoce, o curso da doença é mais grave em descendentes paternos²².

Inicialmente demonstrou-se que locus gênico desta forma de ACAD não possui ligação com os locus SCA1 no cromossomo 6p e SCA2 no cromossomo 12q³³. Posteriormente o locus SCA6 foi determinado no cromossomo 3p⁷. Outro estudo, que incluiu duas famílias do Brasil (Ceará) e duas do Reino Unido, mostrou que o gen desta forma de ataxia está numa região de 5 cM no cromossomo 3p12-p21.1¹⁸.

ATAXIA ESPINOCEREBELAR VIII (SCA8)

Koskine et al.⁴² descreveram 19 pacientes na Finlândia com uma forma recessiva de ataxia hereditária com início entre 1 e 2 anos de idade, com ataxia, dificuldade de marcha, atetose, hipotonia e areflexia profunda. Na idade escolar surgiram oftalmoplegia e perda auditiva, e mais tardiamente, na adolescência, neuropatia sensitiva. *Status epilepticus* ocorreu como manifestação tardia. Marcante redução das velocidades de condução nervosa sensitiva, perda de fibras mielinizadas na biópsia de nervo sural, eletrencefalograma identificado com a idade e atrofia cerebelar aos exames de neuroimagem foram outros achados destas famílias. Nikali et al.^{54,55} determinaram o locus gênico desta forma de heredoataxia no cromossomo 10q23.3-q24.1.

ATROFIA DENTATO-RUBRO-PALIDO-LUYSIANA (ADRPL)

Trata-se de doença neurodegenerativa rara em que os segmentos dentato-rubral e pálido-luysiano do sistema extrapirramidal são comprometidos. Pode ser esporádica ou, mais frequentemente, familiar, com herança autossômica dominante. Descrita primeiramente por Titica e Van Bogaert⁷⁹, outras famílias afetadas foram descritas no Japão, no Reino Unido⁸² e na Dinamarca⁵⁸. A mesma mutação foi identificada em uma família afro-americana com ataxia e demência de início tardio, mas sem mioclonia e que recebeu a denominação de "síndrome de Haw River"¹¹¹.

A idade de início vai da infância (6 meses) até a adulta tardia (= 60 anos) e é clinicamente caracterizada por graus variados de demência, epilepsia, mioclonia, ataxia, coreoatetose e distonia; daí, por vezes, o diagnóstico inicial errôneo de doença de Huntington. A doença com início na infância tende a apresentar-se como síndrome mioclônica-epiléptica, enquanto indivíduos com manifestações iniciais na idade adulta apresentam ataxia cerebelar e movimentos involuntários hipercinéticos, frequentemente sem mioclonia e/ou epilepsia. A grande variabilidade fenotípica entre os diversos membros afetados de uma mesma família é extremamente útil no diagnóstico da condição.

A ADRPL é a segunda forma mais comum de ACAD no Japão⁷⁴, depois da doença de Machado-Joseph, mas é relativamente incomum em outras séries ocidentais^{68,78}. Esta doença é causada por uma expansão de trinucleotídeos CAG (7 a 23 nos indivíduos normais; 49 a 75 repetições ou mais nos afetados). Existe boa correlação entre o tamanho da expansão e a idade de início da doença: quanto maior o número de repetições,

Tabela 6. Ataxias cerebelares hereditárias.

Ataxia	Cromossomo	Gen / triplet / função	Clínica
SCA1	6p22-p23	CAG	ACAD tipo I
SCA2	12q23-24.1	CAG	ACAD tipo I + demência
SCA3/DMJ*	14q32.1	CAG	ACAD tipo I
SCA4	16q24-ter	?	ACAD + oculomotricidade anormal + neuropatia sensorial + piramidal
SCA5	11	?	ACAD tipo III
SCA6	19p13	CAG/CACNL1A4	ACAD + hipoestesia profunda
SCA7	3p14-21	?	ACAD tipo II
SCA8	10q23.3-q24.1	?	Ataxia + neuropatia axonal
ADRPL	12p13.31	CAG	Coreoatetose, mioclonia-epilepsia
Ataxia periódica			
EA-1	12p	Mutações KCNA1	Mioquímia
EA-2	19p	?	Ataxia progressiva, nistagmo

*Subgrupos clínicos tipos I, II e III⁶⁵.

menor a idade de início⁶¹. Em 80% das transmissões paternas há um aumento de mais de 5 repetições; o inverso ocorre na transmissão materna. Takano et al.⁷³ localizaram o gen da ADRPL no cromossomo 12p13.31.

ATAXIA CEREBELAR PERIÓDICA FAMILIAR (ACPF)

Trata-se de síndrome rara caracterizada por episódios recorrentes de ataxia cerebelar, disartria e nistagmo⁶¹. Os episódios duram de minutos a horas, frequentemente precipitados por álcool, stress emocional e/ou físico. O caráter de transmissão genética é autossômico dominante; a idade de início é na infância até adolescência. Há resposta satisfatória ao uso de acetazolamida. Com base nas várias famílias descritas, dois subtipos clínicos foram identificados: o primeiro, no qual há presença de mioquímia e o segundo, no qual ela não ocorre. Na ACPF com mioquímia foi identificado o gen responsável no cromossomo 12p13 e trata-se do gen do canal de potássio denominado KCNA 1⁹. Na forma de ACPF sem mioquímia, o gen responsável localiza-se no cromossomo 19p13⁷⁷. Existem pelo menos quatro condições clínicas relacionadas com um gen anormal no cromossomo 19p: 1) enxaqueca basilar, sem sinais ou sinais mínimos no período interictal; 2) episódios de ataxia, com nistagmo interictal e discreta ataxia de tronco progressiva; 3) episódios pouco caracterizados de tonturas, com atrofia espinocerebelar progressiva; e 4) enxaqueca hemiplégica. Estes eventos são muitas vezes desencadeados por stress ou exercício físico e aliviados por acetazolamida⁴.

A Tabela 6 resume o que se conhece, do ponto de vista genético molecular, das ataxias cerebelares autossômicas dominantes. SCA8 é aqui mencionada, mas provavelmente deverá receber outra denominação por constituir uma forma recessiva de ataxia cerebelar hereditária descrita na Finlândia⁴². A identificação de loci gênicos para cada uma das diversas formas de heredoataxia abre a perspectiva de diagnóstico mais preciso. Finalmente, há a expectativa de compreensão do mecanismo de doença provocado por estas mutações gênicas. Em fase posterior, alguma forma de tratamento definitivo poderá ser projetada, talvez com base em alguma forma de correção da mutação gênica em questão.

Agradecimentos - Os autores agradecem o inestimável apoio secretarial de Marina Ribeiro.

REFERÊNCIAS

1. Allotey R, Twells R, Cernal C, et al. The spinocerebellar ataxia II locus is located within a 3-cM interval on chromosome 12q23-24.1. *Am J Hum Genet* 1995;57:185-189.
2. Arruda WO. Classificação das ataxias cerebelares hereditárias. *Arq Neuropsiquiatr* 1991;49:57-65.
3. Arruda WO, Petzl-Erler ML, Cardoso MA, Lehner T, Ott J. Late onset autosomal dominant cerebellar ataxia: a family description and linkage analysis with the HLA system. *Arq Neuropsiquiatr* 1991;49:285-291.
4. Baloh RW, Yue Q, Furman JM, Nelson SF. Familial episodic ataxia: clinical heterogeneity in four families linked to chromosome 19p. *Ann Neurol* 1997;41:8-16.
5. Belal S, Cancel G, Stevanin G, et al. Clinical and genetic analysis of a Tunisian family with autosomal dominant cerebellar ataxia type I linked to the SCA2 locus. *Neurology* 1994;44:1423-1426.
6. Ben Hamida C, Doerflinger N, Belal S, et al. Localization of Friedreich ataxia phenotype with selective vitamin E deficiency to chromosome 8q by homozygosity mapping. *Nat Genet* 1993;5:195-200.
7. Benomar A, Krols L, Stevanin G, et al. The gene for autosomal dominant cerebellar ataxia with pigmentary macular dystrophy maps to chromosome 3p12-p21.1. *Nat Genet* 1995;10:84-88.
8. Brice A, Cancel G, Durr A, et al. SCA2 (spinocerebellar ataxia 2): another unstable CAG expansion. Molecular and clinical analysis of 101 patients. *Neurology* 1997;48(Suppl):A210.
9. Browne D, Gancher ST, Nutt JG, et al. Episodic ataxia/myokymia syndrome is associated with point mutations in the human potassium channel gene, KCNA 1. *Nat Genet* 1994;8:136-140.
10. Bürk K, Abele M, Fetter M, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I: clinical features and MRI in families with SCA1, SCA2 and SCA3. *Brain* 1996;119:1497-1505.
11. Burke JR, Winfield MS, Lewis KE et al. The Haw River syndrome: dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA) in an African-American family. *Nat Genet* 1994;7:521-524.
12. Campuzano V, Montermini L, Molto MD, et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intron 1 GAA triplet repeat expansion. *Science* 1996;271:1423-1426.
13. Cancel G, Abbas N, Stevanin G, et al. Marked phenotypic heterogeneity associated with expansion of a CAG repeat sequence at the spinocerebellar ataxia 3 / Machado-Joseph disease locus. *Am J Hum Genet* 1995;57:809-816.
14. Chamberlain S, Shaw J, Rowland A. et al. Mapping of mutation causing Friedreich's ataxia to human chromosome 9. *Nature* 1988;334:248-250.
15. Chung M-y, Ranum LPW, Duvick L, et al. Analysis of the CAG repeat expansion in spinocerebellar ataxia type I: evidence for a possible mechanism predisposing to instability. *Nat Genet* 1993;5:254-258.
16. Claus D. Zur Differentialdiagnostik der Friedreich Ataxie. *Nervenarzt* 1986;60:26-31.
17. Coutinho P, Andrade C. Autosomal dominant system degeneration in Portuguese families of the Azores Islands. *Neurology* 1978;28:703-709.
18. David G, Giubti P, Abbas N, et al. The gene for autosomal dominant cerebellar ataxia type II is located in a 5-cM region in 3p12-p13: genetic and physical mapping of the SCA7 locus. *Am J Hum Genet* 1996;59:1328-1336.
19. Dubourg O, Durr A, Cancel G, et al. Analysis of the SCA1 CAG repeat in a large number of families with dominant ataxia: clinical and molecular correlations. *Ann Neurol* 1995;37:176-180.
20. Durr A, Cossee M, Agid Y, et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med* 1996;335:1169-1175.
21. Durr A, Smadja D, Cancel G, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I in Martinique (French West Indies). Clinical and neuropathological analysis of 53 patients from three unrelated SCA2 families. *Brain* 1995;118:1573-1581.
22. Enevoldson TP, Sanders MD, Harding AE. Autosomal dominant cerebellar ataxia with pigmentary macular dystrophy: a clinical and genetic study of eight families. *Brain* 1994;117:445-460.
23. Farlow MR, DeMyer W, Dlouhy S, Hodes ME. X-linked recessive inheritance of ataxia and adult-onset dementia: clinical features and preliminary linkage studies. *Neurology* 1987;37:602-607.
24. Filla A, De Michele G, Banfi S, et al. Has spinocerebellar ataxia type 2 a distinct phenotype? Genetic and clinical study of an Italian family. *Neurology* 1995;45:793-796.
25. Frontali M, Spadaro M, Giunti P, et al. Autosomal dominant pure cerebellar ataxia: neurological and genetic study. *Brain* 1992;115:1647-1654.
26. Gardner K, Alderson K, Galster B, et al. Autosomal dominant spinocerebellar ataxia: clinical description of a distinct hereditary ataxia and genetic localization to chromosome 16 (SCA4) in a Utah kindred. *Neurology* 1994;44(Suppl 2):A361.
27. Gatti RA, Berkel I, Boder E, et al. Localization of an ataxia-teleangiectasia gene to chromosome 11q22-23. *Nature* 1988;336:577-580.
28. Gatti RA, Boder E, Vinters HV, et al. Ataxia-teleangiectasia: an interdisciplinary approach to pathogenesis. *Medicine* 1991;70:99-119.
29. Genis D, Junck L, Fink JK. Machado-Joseph disease and SCA3: the genotype meets the phenotype. *Neurology* 1996;46:4-8.
30. Geschwind D, Perlman S, Pulst S. Frequency and clinical phenotype of mutations in the gene for spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). *Neurology* 1997;48 (Suppl):A176.
31. Gispert S, Twells R, Orozco G, et al. Chromosomal assignment of the second locus for autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA2) to chromosome 12q23-24.1. *Nat Genet* 1993;4:295-299.
32. Giunti P, Sweeney MG, Harding AE. Detection of the Machado-Joseph disease / spinocerebellar ataxia three nucleotide repeat in families with autosomal dominant motor disorders, including the Drew family of Walworth. *Brain* 1995;118:1077-1085.
33. Gouw LG, Digre KB, Harris CP, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia with retinal degeneration: clinical, neuropathologic, and genetic analysis of a large kindred. *Neurology* 1994;44:1441-1447.

34. Harding AE. Early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes: a clinical and genetic study of a disorder distinct from Friedreich's ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44:503-508.
35. Harding AE. The hereditary ataxias and related disorders. Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1984:266.
36. Harding AE, Matthews S, Jones S, et al. Spinocerebellar degeneration associated with a selective defect of vitamin E absorption. *N Engl J Med* 1985;313:32-35.
37. Hentati A, Deng HX, Hung WY, et al. Human alpha-tocopherol transfer protein: gene structure and mutations in familial vitamin E deficiency. *Ann Neurol* 1996;39:295-300.
38. Hoffman PM, Stuart WH, Earle KM, et al. Hereditary late onset cerebellar degeneration. *Neurology* 1971; 21:771-775.
39. Jackson JF, Currier RD, Terasaki PI, Morton NE. Spinocerebellar ataxia and HLA linkage: risk prediction by HLA typing. *N Engl J Med* 1977; 296:1138-1141.
40. Jodice C, Frontali M, Parsichetti F, et al. The gene for spinal cerebellar ataxia 1 (SCA1) is flanked by two closely linked highly polymorphic microsatellite loci. *Hum Mol Genet* 1993;2:1383-1387.
41. Klostermann W, Zuhlke C, Heide W, et al. Slow saccades and other eye movement disorders in spinocerebellar atrophy type 1. *J Neurol* 1997;244:105-111.
42. Koskinen T, Santavuori P, Sainio K, et al. Infantile onset spinocerebellar ataxia with sensory neuropathy: a new inherited disease. *J Neurol Sci* 1994;121:50-56.
43. Krendel DA, Gilchrist JM, Johnson AO, Bossen EH. Isolated deficiency of vitamin E with progressive neurologic deterioration. *Neurology* 1987;37:538-540.
44. La Spada AR, Paulson HL, Fischbeck KH. Trinucleotide repeat expansion neurological disease. *Ann Neurol* 1994;36:814-822.
45. Lima L, Coutinho P. Clinical criteria for diagnosis of Machado-Joseph disease: report of a non-Azorean Portuguese family. *Neurology* 1980;30:319-322.
46. Lopes-Cendes I, Andermann E, Attig E, et al. Confirmation of the SCA-2 locus as an alternative locus for dominantly inherited spinocerebellar ataxias and refinement of the candidate region. *Am J Hum Genet* 1994;54:774-781.
47. Lopes-Cendes I, Andermann E, Nechiporuk A, et al. Frequency and molecular characteristics of the spinocerebellar ataxia type 2 mutation. *Neurology* 1997;48(Suppl):A177.
48. Lopes-Cendes I, Silveira I, Maciel P, et al. Limits of clinical assessment in the accurate diagnosis of Machado-Joseph disease. *Arch Neurol* 1996;53:1168-1174.
49. Matilla T, McCall A, Subramony SH, Zoghbi HY. Molecular and clinical correlations in spinocerebellar ataxia type 3 and Machado-Joseph disease. *Ann Neurol* 1995;38:68-72.
50. Middleton LT, Christodoulou K. Classification of autosomal recessive spinocerebellar ataxias (ARSCA) based on recent genetic studies. *Neurology* 1997;48 (Suppl):A177.
51. Nagafuchi S, Yanagisawa H, Sato K, et al. Dentatorubral and pallidolusian atrophy expansion of an unstable CAG trinucleotide on chromosome 12p. *Genomics* 1994;6:14-18.
52. Nakano KK, Dawson DM, Spence A. Machado disease: a hereditary ataxia in Portuguese immigrants to Massachusetts. *Neurology* 1972;22:49-55.
53. Nielsen JE, Sorensen SA, Hasholt L, Norremolle A. Dentatorubral-pallidolusian atrophy: clinical features of a five-generation Danish family. *Mov Disord* 1996;11:533-541.
54. Nikali K, Isosomppi J, Lonqvist T et al. Toward cloning of a novel ataxia gene: refined assingment and physical map of IOSCA locus (SCA8) on 10q24. *Genomics* 1997; 39:185-191.
55. Nikali K, Suomalainen A, Terwilliger J, et al. Random search for shared chromosomal regions in four affected individuals: the assignment of a new hereditary ataxia locus. *Am J Hum Genet* 1995; 56:1088-1095.
56. Orozco DG, Nodarse FA, Cordovés SR, Augurger G. Autosomal dominant cerebellar ataxia: clinical analysis of 263 patients from a homogeneous population in Holguín, Cuba. *Neurology* 1990;40:1369-1375.
57. Orr HT, Chung M, Banfi S, et al. Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nat Genet* 1993;4:221-226.
58. Ranum LPW, Lundgren JK, Schut LJ, et al. Spinocerebellar ataxia type I and Machado-Joseph disease: incidence of CAG expansions among adult-onset ataxia patients from 311 families with dominant, recessive, or sporadic ataxia. *Am J Hum Genet* 1995;57:603-608.
59. Ranum LPW, Schutt LJ, Lundgren JK, et al. Spinocerebellar ataxia type 5 in a family descended from the grandparents of President Lincoln maps to chromosome 11. *Nat Genet* 1994;8:280-284.
60. Richter RB. Late cortical cerebellar atrophy: a form of hereditary cerebellar ataxia. *J Human Genet* 1950;2:1-6.
61. Romanul FCA, Fowler HL, Radvany J, et al. Azorean disease of the nervous system. *N Engl J Med* 1977;296:1505-1508.
62. Rosenberg RN. Autosomal dominant cerebellar phenotypes: the genotype has settled the issue. *Neurology* 1995;45:1-5.
63. Rosenberg RN. DNA-triplet repeats and neurologic diseases. *N Engl J Med* 1996; 335:1222-1224.
64. Rosenberg RN, Nyhan WL, Bay C, Shore P. Autosomal dominant striatonigral degeneration. *Neurology* 1976;26:703-714.
65. Roses AD. From genes to mechanisms to therapies: lessons to be learned from neurological diseases. *Nature Med* 1996;2:267-269.
66. Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, et al. A single ataxia teleangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science* 1995;268:1749-1753.
67. Sequeiros J, Coutinho P. Epidemiology and clinical aspects of Machado-Joseph disease. In: Harding AE, Deufel T. *Inherited ataxias*. *Adv Neurol* 1993;61:139-153.
68. Silveira I, Lopes-Cendes I, Kish S, et al. Frequency of spinocerebellar type I, dentatorubropallidolusian atrophy, and Machado-Joseph disease in a large group of spinocerebellar atrophy patients. *Neurology* 1996;46:214-218.
69. Sokol RJ, Kayden HJ, Bettis DB, et al. Isolated vitamin E deficiency in the absence of fat-mal-absorption - familial and sporadic cases: characterization and investigation of causes. *J Lab Clin Med* 1988;111:548-559.

70. Spira PJ, McLeod JG, Evans WA. A spinocerebellar degeneration with X-linked inheritance. *Brain* 1979;102:27-41.
71. Stevanin G, Cancel G, Durr A, et al. The gene for spinal cerebellar ataxia 3 (SCA3) is located in a region of ~3 cM on chromosome 14q24.3-q32.2. *Am J Hum Genet* 1995;56:193-201.
72. Suzuki Y, Sasaki H, Wakisaka A, et al. Spinocerebellar ataxia I (SCA-I) in the Japanese: analysis of CAG trinucleotide repeat expansion and instability of the repeat for paternal transmission. *Jap J Hum Genet* 1995;40:131-143.
73. Takano T, Yamanouchi Y, Nagafuchi S, Yamada M. Assignment of the dentatorubral and pallidolusian atrophy (DRPLA) gene to 12p13.31 by fluorescence in situ hybridization. *Genomics* 1996;32:171-172.
74. Takano H, Ikeuchi T, Igarashi S, et al. A molecular genetic study on autosomal dominant ataxias in Japanese: comparison of the prevalence and CAG repeat expansions among spinocerebellar ataxia (SCA1), spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2), Machado-Joseph disease (MJD) and dentatorubral-pallidolusian atrophy (DRPLA). *Neurology* 1997;48(Suppl):A209.
75. Takiyama Y, Igarashi S, Rogaeva EA, et al. Evidence for inter-generational instability in the CAG repeats in the MJD1 gene and for conserved haplotype at flanking markers amongst Japanese and Caucasian subjects with Machado-Joseph disease. *Hum Mol Genet* 1995; 4:1137-1146.
76. Takiyama Y, Nishisawa M, Tanaka H, et al. The gene for Machado-Joseph disease maps to chromosome 14q. *Nat Genet* 1993;3:300-304.
77. Teh BT, Silburn P, Lindblad K, et al. Familial periodic cerebellar ataxia without myokymia maps to a 19 cM region on 19p13. *Am J Hum Genet* 1996;56:1443-1449.
78. Teive HAG, Arruda WO, Trevisol PCB, et al. Spinocerebellar ataxia: a genetic study in 30 Brazilian families. *Neurology* 1997;48(Suppl):A177.
79. Titica J, Van Bogaert L. Heredo-degenerative hemiballismus. *Brain* 1946;69:251-263.
80. Twist EC, Casabon LK, Rutledge MH et al. Machado-Joseph disease maps to the same region of chromosome 14 as the spinocerebellar ataxia type 3 locus. *J Med Genet* 1995;32:25-31.
81. Vighetto A, Froment JC, Trillet M, Aimard G. Magnetic resonance imaging in familial paroxysmal ataxia. *Arch Neurol* 1988;45:547-549.
82. Warner TT, Lennox GG, Janota I, Harding AE. Autosomal dominant dentatorubropallidolusian atrophy in the United Kingdom. *Mov Disord* 1994;9:289-296.
83. Yakura H, Wasisaka A, Fujimori S, Itakura K. Hereditary ataxia and HLA genotypes. *N Engl J Med* 1974;291:154-155.
84. Yokota T, Wada Y, Furukawa T, et al. Adult-onset spinocerebellar syndrome with idiopathic vitamin E deficiency. *Ann Neurol* 1987;22:84-87.
85. Zappacosta B, Gellera C, Mazzuchelli F, et al. Clinical and genetic studies in Italian autosomal dominant cerebellar ataxias. *Neurology* 1997;48(Suppl):A177.
86. Zhuchenko O, Bailey J, Bonnen P, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the alpha-1a-voltage-dependent calcium channel. *Nat Genet* 1997;15:62-69.