

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA
CURSO DE MEDICINA

DOENÇA DE JOSEPH-MACHADO
- RELATO DE QUATRO CASOS -

AUTORES: ELISIANE HEUSI DOS SANTOS

NILSON BECKER

DOUTORANDOS DA 12^A FASE DO CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

FLORIANÓPOLIS, NOVEMBRO/1989

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Paulo César Trevisol Bittencourt professor de Neurologia da Universidade Federal de Santa Catarina pela orientação e referência dos casos.

Ao Dr. Hélio Theive, Neurologista do Hospital das Nações de Curitiba-PR e ao Dr. Vanir-Cardoso, professor de Clínicas Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina, pela colaboração e auxílio prestados.

À Doutoranda Cristina Maria Pozzi nosso reconhecimento, pela dedicação prestada durante a realização deste trabalho.

Í N D I C E

RESUMO -----	1
ABSTRACT -----	2
INTRODUÇÃO -----	3
CASUÍSTICA E MÉTODOS -----	5
RESUMO DOS CASOS -----	6
DISCUSSÃO -----	16
CONCLUSÃO -----	26
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----	27

RESUMO

A Doença de Joseph-Machado é uma degeneração multissistêmica do Sistema Nervoso Central, transmitida de forma autossômica dominante. Esta Síndrome acomete indivíduos de descendência açoreana e expressa-se clinicamente por três fenótipos combinando manifestações piramidal, extrapiramidal e cerebelar.

São relatados quatro pacientes pertencentes a uma família de descendência açoreana, a qual manifesta uma forma de ataxia crônica autossômica dominante diagnosticada clinicamente como Doença de Joseph-Machado. Existem dois fenótipos nesta família. Um caracterizado por comprometimento cerebelar, piramidal e extrapiramidal; o outro, por envolvimento cerebelar e piramidal.

Este é o primeiro relato da Doença de Joseph-Machado na América Latina.

ABSTRACT

Machado-Joseph Disease is a multi-system degeneration of Central Nervous System, inherited in an autosomal dominant mode. This syndrome affects individuals of Azorean ancestry and is clinically manifested by three phenotypes with deficits pyramidal, extrapyramidal and cerebellar.

The authors presents four patients of a Azorean descent family, which express a dominant autosomal chronic ataxia form, clinically diagnosed as Machado Joseph Disease. There are two phenotypes in this family. One is characterized by cerebellar, pyramidal and extrapyramidal signs; the other, by cerebellar and extrapyramidal signs.

This is the first report of Machado-Joseph Disease in Latin-America.

INTRODUÇÃO

A doença de Joseph-Machado (DJM) é uma degeneração multissistêmica do Sistema Nervoso Central (SNC), transmitida de forma autossômica dominante e que acomete indivíduos de descendência açoreana.^{2,7,10,12,16,18,19,21}

Até que a variação clínica desta nova entidade fosse demonstrada por Romanul e cols.¹² em 1977, acreditava-se que cada uma das descrições anteriores da doença autossômica dominante das famílias portuguesas (Nakano e cols.¹⁰ em 1972, Woods e cols.²¹ em 1972 e Rosenberg e cols.¹⁶ em 1976) correspondesse a uma entidade genética em particular.

O 1º Simpósio Internacional desta nova entidade, realizado em Portugal em 1980, desenvolveu um consenso acerca da sua classificação. Atualmente considera-se este um diagnóstico sindrômico, o qual comporta 3 fenótipos distintos, porém interrelacionados.^{2,4,7,14,15,17,18,19,20} No Tipo I de Coutinho e Andrade^{2,7} sintomas iniciam com maior frequência na 2ª ou 3ª décadas de vida com quadro clínico predominante de sinais e sintomas piramidal, extrapiramidal e cerebelar. O Tipo II ocorre um pouco mais tardiamente que o anterior e se manifesta por sinais e sintomas de comprometimento cerebelar e piramidal. O Tipo III inicia tardiamente (4ª e 6ª décadas) com déficits cerebelares proeminentes.

A principal característica desta doença é o início insidioso, com idades extremas de aparecimento entre 8 e 65 anos, de uma ataxia de marcha e instabilidade postural.⁶ A evolução é inexorável por aproximadamente 15 anos com déficits neurológicos progressivos.

O defeito bioquímico primário é desconhecido e até hoje não existe tratamento eficaz.^{5,8}

Este relato objetiva apresentar a primeira família noticiada na América Latina como portadora da Doença de Joseph-Machado.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados quatro pacientes portadores de uma forma de ataxia hereditária crônica transmitida geneticamente de forma autossômica dominante.

Estes pacientes procuraram assistência médica através do Ambulatório de Neurologia do Hospital Universitário da UFSC, onde foram submetidos à anamnese criteriosa e exame físico neurológico. Subsequentemente foram encaminhados ao Hospital das Nações, em Curitiba-PR, para realizarem exames complementares (agosto a dezembro de 1988).

De posse de dados positivos de história, exame físico e investigação complementar chegou-se ao diagnóstico de Doença de Joseph-Machado.

A seguir, realizou-se triagem familiar objetivando a detecção de novos casos. Foi constatado um 5º paciente que no entanto negou-se a participar da casuística.

RELATO DOS CASOS

C A S O 1:

OGD, 41a, masculino, branco, natural de Florianópolis e procedente de Criciúma, profissão economista.

Paciente assintomático até os 36 anos quando iniciou com dificuldade para marcha.

Nos seguintes anos apresentou perda progressiva da força e câimbras em membros inferiores, bradicinesia, disartria, disgrafia e por vezes diplopia.

Já tinha investigações anteriores em outros serviços, com o diagnóstico de Síndrome do Homem Rígido ou Síndrome de Isaacs.

AO EXAME NEUROLÓGICO: apresentava-se orientado com estado mental normal, fala lenta e disártrica.

A mobilidade facial e a expressão estavam reduzidas, presença de Sinal de Collier (aumento da fenda palpebral e olhar fixo).

Acuidade visual e fundo de olho normais com nistagmo horizontal para miradas laterais.

Tremor de mãos fino e discreto visível ao repouso, disdiadococinesia presente e manobra index-naso alterada.

Diminuição de força em extremidades superiores e inferiores acompanhada de fasciculações difusas; rigidez principalmente de membros superiores; reflexos profundos normais em membros superiores e inferiores; resposta cutâneo-plantar indiferente.

Apresentava marcha atáxica, distasia e disbasia.

Sensibilidade superficial e profunda e controle esfinteriano normais.

Atualmente encontra-se em uso de trihexafenidil e levodopa + cloridrato de benserazida, com bom resultado, melhora da rigidez e da marcha.

EXAMES COMPLEMENTARES:

- hemograma, VHS, glicemia, uréia, creatinina, eletrólitos, VDRL, líquido, CK, aldolase, GOT, GPT, T₃ e T₄ = normais.
- TAC de crânio: discreta dilatação dos sulcos dos vermis cerebelar indicando atrofia.
- Eletromiografia : anormal com sinais de desinervação crônica.
- Estudo de condução nervosa: normal.
- Potencial evocado auditivo: normal.
- Biópsia de músculo esquelético: atrofia por desinervação crônica.
- Biópsia de nervo periférico (sural): normal.

C A S O 2:

JAD, 50a, masculino, branco, natural de Florianópolis e procedente de Tubarão, profissão economista.

Paciente assintomático até os 38 anos quando iniciou com progressiva incapacidade para marcha.

Desenvolveu subsequentemente falta de equilíbrio, rigidez muscular, câimbras e espasmos nos membros inferiores, parestesias nos pés, disfagia e diplopia.

Diagnóstico anterior de Esclerose Lateral Amiotrófica em Florianópolis.

AO EXAME NEUROLÓGICO: estado mental normal com fala lenta e disártrica.

Expressão facial reduzida com sinal de Collier e "bulging eyes" (proeminência dos globos oculares).

Fundo de olho normal; movimentos oculares conjugados com limitação para abdução e mirada vertical superior. Nistagmo ausente.

Presença de disdiadococinesia e discreta dismetria em membros superiores.

Observou-se diminuição de força distal e fasciculações em membros superiores e inferiores; hipotonia e arreflexia de membros inferiores e hiporreflexia em membros superiores; resposta cutâneo-plantar indiferente.

Apresentava marcha atáxica, astasia, abasia.

Déficit discreto de sensibilidade superficial (para tato e dor) e hipopalestesia em pés.

Controle esfinteriano normal.

EXAMES COMPLEMENTARES:

- Hemograma, VHS, glicemia, uréia, creatinina, e letrólitos, VDRL, líquor, CK, aldolase, GOT, GPT, T₃ e T₄= normais.

- TAC de crânio: atrofia cerebelar difusa moderada para acentuada.

- Eletromiografia: anormal com sinais de desinervação crônica.

- Estudo de Condução Nervosa: redução da velocidade de condução nervosa em nervos fibular Esquerdo e discreto a Direita.

C A S O 3:

OJGF, 42a, masculino, branco, natural e procedente de Florianópolis, profissão comerciante.

Paciente assintomático até os 30 anos quando iniciou com progressiva dificuldade para marcha, câimbras, "tremor" nos músculos, disartria, disfagia e diplopia. Atualmente não deambula.

História mórbida pregressa de DBPOC.

AO EXAME NEUROLÓGICO: apresentava-se orientado com estado mental normal.

Fala lenta e disártrica.

Expressão facial reduzida com "bulging eyes", miocimias, fasciculações de face e reflexo do vômito exacerbado.

Acuidade visual e fundo de olho normais, nistagmo horizontal para miradas laterais e vertical, limitação da abdução ocular e mirada superior.

Discreta atrofia de mãos, postura distônica e hipertonia em membros superiores tipo rigidez; hiperreflexia de membros superiores.

Discreta diminuição de força de membros inferiores com misto de rigidez e espasticidade; hiperreflexia profunda em membros inferiores com clônus aquileo e trépidação (bilateral) e sinal de Babinski. Pés cavum e dedos em martelo.

Apresentava na marcha com apoio ataxia acentuada, astasia e abasia.

A sensibilidade superficial e profunda e controle esfinteriano estavam normais.

EXAMES COMPLEMENTARES:

- Hemograma, VHS, glicemia, uréia, creatinina, eletrólitos, VDRL, líquido, CK, aldolase, GOT, GPT, T₃ e t₄=normais.

- TAC de crânio: atrofia cerebelar difusa moderada para acentuada.

- Eletromiografia: anormal com sinais de desinervação crônica.

- Estudo de condução nervosa: redução da condução em nervo fibular e tibial posterior.

C A S O 4:

JOG, 45a, masculino, branco, natural e procedente de Florianópolis, profissão bancário.

História de 1 ano de evolução com dificuldade progressiva na marcha e dores e rigidez nas pernas.

Faz tratamento para HAS.

AO EXAME NEUROLÓGICO: orientado, com estado mental normal.

Mímica facial preservada, fasciculação de língua.

Acuidade visual e fundo de olho normais, nistagmo horizontal para miradas laterais, olhar conjugado com movimentação preservada.

Membros superiores e inferiores comprometidos por hipertonia, numa combinação de espasticidade e rigidez; reflexos em membros superiores e inferiores exacerbados. Força muscular mantida. Resposta cutâneo-plantar flexora.

Apresentava marcha atáxica e discreta dismetria em membros superiores.

Sensibilidade superficial e profunda e controle esfinteriano normais.

EXAMES COMPLEMENTARES:

- Hemograma, VHS, glicemia, uréia, creatinina, eletrólitos, VDRL, líquido, CK, aldolase, GOT, GPT, T₃ e T₄ normais.

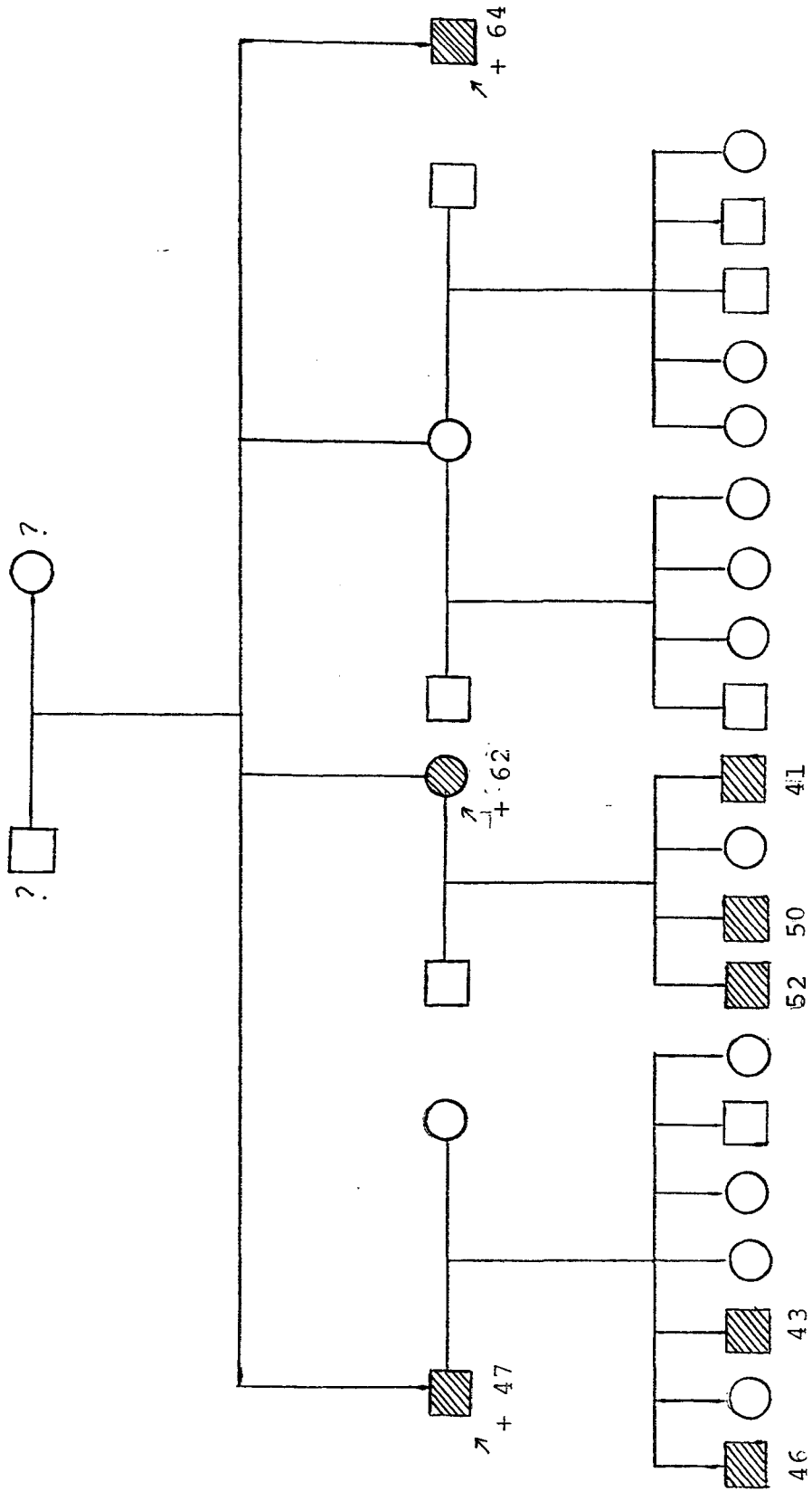
- TAC de crânio: atrofia cerebelar difusa moderada.

- Estudo de condução nervosa: no limite inferior para nervo tibial posterior.

- Potencial evocado auditivo: normal.

FIGURA 01 - HEREDOGRAMA DA FAMÍLIA AFETADA

LEGENDA:
 Círculos: mulheres
 Quadrados: homens
 Em branco: não afetados
 Hachurado: afetados
 Setas : prováveis casos
 Cruz : Óbito



DISCUSSÃO

Em 1972, Nakano e cols.¹⁰ descreveram nos descendentes de William Machado, uma doença que consistia em ataxia de marcha que usualmente aparecia após os 40 anos e era lentamente progressiva. A síndrome clínica incluía nistagmo lateral, disartria, atrofia muscular distal, fasciculações, diminuição ou ausência de reflexos tendinosos profundos e perda da sensibilidade distal. Denominaram "Doença de Machado" a esta peculiar forma de ataxia hereditária presente nos descendentes de portugueses em Massachusetts.

No segundo relato, também de 1972, Woods e Cols.²¹ descreveram sob o título de "Degeneração Nigroespinodental com Oftalmoplegia Nuclear" uma grande família de origem portuguesa acometida por uma ataxia hereditária autosômica dominante caracterizada por ataxia de marcha, oftalmoplegia, espasticidade ou rigidez dos membros e nistagmo. Os autores acreditavam que esta síndrome diferia da Doença de Machado pela presença de Oftalmoplegia e pelo comprometimento extrapiramidal.

A terceira grande família foi descrita em 1976 por Rosenberg e colaboradores.¹⁶ Os achados eram específicos em relação aos dois relatos anteriores. A doença, com idade de aparecimento entre os 17 e 48 anos, consistia em marcha cambaleante progressiva, seguida por disartria, nistagmo, limita-

ção dos movimentos oculares, diminuição da mímica facial, fasciculações, posturas distônicas, rigidez e espasticidade de membros, tremor cerebelar e hiperreflexia profunda. A "Doença de Joseph" era única pelo achado neuropatológico de degeneração nigroestriatal, a distonia era severa em alguns casos e os sinais de acometimento cerebelar não eram tão evidentes. O quadro clínico diferia dos relatos anteriores por existir progressiva espasticidade, responsável pela instabilidade na marcha destes pacientes.

Romanul e cols.¹² em 1977, relataram uma família portuguesa com diferentes sintomas entre seus membros, incluindo manifestações reconhecidamente já mencionadas nas três famílias anteriores. Desta forma, postularam tratar-se de uma única entidade genética com variável expressão clínica.

Atualmente, estas aparentes diferenças entre as quatro famílias, segundo muitos autores, refletem as variações de uma entidade genética singular reconhecida como "Doença de Joseph-Machado" (DJM).^{2,4,7,14,15,17,18,19,20}

Esta síndrome compreende 3 subtipos inter-relacionados de uma mesma doença: as anormalidades piramidal, extrapiramidal e cerebelar predominam no Tipo I (Síndrome Ataxia - Neurônio Motor - Extrapiramidal); no Tipo II são observadas as anormalidades cerebelar e piramidal (Síndrome Ataxia - Neurônio Motor) e proeminentes achados de comprometimento cerebelar dominam o Tipo III (Síndrome Atáxica).

A DJM foi originalmente identificada em pessoas nascidas nos Açores e em seus descendentes. Em 1980, Heaton e cols. descreveram nos EUA uma família negra com presumível

DJM.¹⁹ Sakai e cols.¹⁹ identificaram no Japão uma família com diagnóstico neuropatológico de DJM sem nenhuma evidência de relação entre a imigração portuguesa naquele país e os ancestrais daquela família.

A presença mundial da DJM poderia ter iniciado com a expansão colonialista do império português no século XV para a África, Ásia e Brasil. Alternativamente à teoria de doença genética singular com expressão clínica variável, a possibilidade de múltiplas mutações espontâneas deve ser considerada.⁴

A idade de início é geralmente entre os 20 e 40 anos, contudo têm sido identificados casos isolados nas idades mais jovens como 8 anos e tão avançadas quanto 70 anos.¹

A incidência e prevalência da doença é desconhecida por uma variedade de razões, entre as quais a alta ocorrência de subdiagnósticos por profissionais médicos e auto isolamento dos indivíduos afetados. A sintomatologia da doença é variável e assemelha-se a outros diagnósticos neurológicos.¹

O diagnóstico de DJM nesta família de origem açoreana preenche todos os critérios clínicos propostos por Coutinho e Lima⁷ em 1980: ataxia hereditária transmitida de forma autossômica dominante (Figura 1) que se manifesta por quadro clínico pleomórfico correspondente aos Tipos I, II ou III e expressam sintomas ditos menores, porém que garantem especificidade em comparação a outras degenerações espinocerebelares. Estes sintomas são oftalmoplegia externa, distonia, movimentos fasciculatórios de face e olhos proeminentes. Embora as distonias e a oftalmoplegia externa (OPE) passam estar associadas com outras formas de ataxia fami-

liar, existem apenas ocasionais referências aos movimentos Fasciculatórios de face e ao característico "bulging eyes". Estes sinais clínicos menores não são constantes, porém podem ser diagnósticos quando encontrados em alguns dos membros de uma família afetada.

As degenerações espinocerebelares são um grupo de patologias, de caráter familiar ou não, identificadas mais por uma constelação especial de sinais e sintomas clínicos, do que por alterações patológicas específicas no SNC. Estas patologias têm em comum a presença de distúrbios na coordenação motora (ataxia) resultante da combinação de degeneração e atrofia do cerebelo e suas conexões.

A idade de aparecimento dos sintomas, o quadro clínico, o modo de transmissão genética, as alterações neurológicas e mais recentemente as alterações bioquímicas específicas, têm sido usadas para classificar estas doenças.^{17,11}

As ataxias ligadas ao cerebelo e suas principais conexões aferentes e eferentes recaem em três grupos principais: 1) doenças que afetam predominantemente as vias espinocerebelares aferentes e as vias espinhais associadas (Ataxias de Friedreich e de Roussy-Levi); 2) doenças ou distúrbios que afetam a massa cerebelar e seus tratos de saída imediatos (Ataxia - Telangiectasia e Degeneração Alcoólico-Nutricional) e 3) as doenças nas quais o comprometimento cerebelar é apenas parte de uma degeneração ampla das estruturas do SNC (Atrofia Olivoponto Cerebelar, Síndrome Schy-Drager e Doença de Joseph-Machado).¹³

As degenerações olivopontocerebelares são um grupo de processos degenerativos raros da meia-idade e da velhi-

ce, caracterizado por sinais e sintomas progressivos de disfunção cerebelar. O padrão dessas patologias é na grande maioria das vezes esporádicos, porém tem-se relatado transmissão hereditária autossômica dominante. Entre os sinais e sintomas iniciais, estão uma ataxia com aumento relativo da base de sustentação, incoordenação de membros superiores e disartria, acompanhados de lentidão de movimentos voluntários, nistagmo e tremor oscilatório da cabeça e tronco. Os membros tornam-se hipotônicos com preservação dos reflexos tendinosos profundos, exceto quando existe uma degeneração medular associada. Alguns pacientes desenvolvem mioclonia palatal; demência funcional acompanha os estágios tardios de aproximadamente um terço dos pacientes. É frequente o envolvimento das funções esfinterianas, manifestando-se por incontinência urinária ou mesmo de fezes. Os potenciais evocados auditivos do tronco cerebral são anormais. A TC revela geralmente dilatação da cisterna pré-pontina ou do IV ventrículo.

A Síndrome de Shy-Drager é uma degeneração multissistêmica do SCN (cerebelo, gânglios da base e neurônios motores da medula) associada a hipotensão ortostática e outros sinais e sintomas de comprometimento autônomo. Cerca de 65% dos pacientes são do sexo masculino e não foi observado história familiar.

Desta forma, pelo já exposto, apresentamos a 1ª família a ser identificada como portadora da DJM na América Latina. Esta família apresenta semelhanças clínicas com todas as outras anteriormente descritas, porém na ausência de um marcador genético específico este diagnóstico é fundamentalmente clínico e somente poderá ser estabelecido posteriormente atra

vés de achados neuropatológicos.

A despeito da variabilidade de expressão clínica presente nestas famílias, que em alguns casos impossibilita enquadrar um indivíduo em um fenótipo específico, os pacientes desta série apresentam características de 2 fenótipos classicamente descritos.

As anormalidades neurológicas presentes nos pacientes 1, 3 e 4 se caracterizam por uma combinação de déficits extrapiramidal, piramidal e cerebelar (Tipo I de Coutinho e Andrade). Dois pacientes (1 e 4) queixaram-se de rigidez nos membros e bradicinesia algum tempo depois do aparecimento da ataxia de marcha. As posturas distônicas observadas no paciente 3 denunciam também um comprometimento extrapiramidal. Segundo Fowler,⁴ estas posturas distônicas refletem uma rigidez parkinsoniana combinada a uma espasticidade piramidal. O tremor de repouso apresentado pelo paciente 1 e todas as demais evidências de envolvimento extrapiramidal parecem resultar de uma degeneração na substância negra e menos extensivamente no neostriado.

Fasciculações difusas em face, língua e membros foram observados em todos estes três pacientes aliado a queixa ou sinal de diminuição de força principalmente em membros inferiores (casos 1 e 3) traduzindo processo degenerativo piramidal nas células do corno anterior. A hiperreflexia profunda como manifestação de comprometimento piramidal nos pacientes 3 e 4 e resposta plantar extensora (caso 3) pode ser devida a uma desmielinização do trato córtico espinhal lateral. O paciente 3 apresenta paralisia parcial dos movimentos oculares com limitação para abdução e mirada superior, neuropatolo

gicamente relacionado a degeneração neuronal do núcleo do nervo oculomotor comum no tronco cerebral.

O caso 2 não expressa nenhum tipo de envolvimento extrapiramidal sendo clinicamente classificado como fenótipo Tipo II de Coutinho e Andrade. Apresentou subsequentemente ao envolvimento cerebelar, queixa de fraqueza de extremidades e disartria. Observa-se também fasciculações difusas em membros e oftalmoplegia externa como manifestações da Síndrome do Neurônio Motor.

A diplopia procede na grande maioria dos casos o comprometimento cerebelar e é expressão sintomática da oftalmoplegia externa. Para Fowler,⁴ pacientes que apresentam apenas OPE como manifestação piramidal devem ser enquadrados no Tipo III de Coutinho e Andrade ou Síndrome Atáxica, por não exibirem dificuldade funcional importante e pelo fato dos achados neuropatológicos nestes pacientes serem mínimos em relação a desmielinização da coluna lateral e não haver degeneração motora cortical. É indicativo de disfunção do Neurônio Motor: pacientes que concomitantemente à ataxia, desenvolvem um quadro de fraqueza, fasciculações e espasticidade.

A ataxia de marcha foi o sintoma inicial de todos os quatro pacientes a qual, segundo Fowler,⁴ é devida a degeneração neuronal na coluna de Clarke e núcleo vestibular. Os pacientes também demonstraram outros sinais cerebelares menos severos, como dismetria, nistagmo e disdiadococinesia conseqüentes a degeneração pontina, do núcleo denteado e núcleo vestibular.

Perda de sensibilidade superficial e profunda atrofia muscular distal bem como arreflexia profunda são mani-

festações tardias conferidas aos três fenótipos. Acredita-se que sejam resultado da neuropatia periférica consequente ao longo tempo de evolução da doença³ (casos 2 e 3).

Cerca de 1/3 dos pacientes apresentam anormalidades esqueléticas incluindo escoliose, pés cavum e dedos em martelo,² manifestas nesta série no caso 3.

A capacidade intelectual de todos os pacientes estava preservada, apesar da dificuldade de comunicação observada em graus variáveis devido a disartria. Todos os relatos de literatura^{2,7,10,12,16,18,19,21} são unânimes ao afirmar o não comprometimento intelectual dos pacientes portadores da DJM, o que não é observado nas formas de ataxia olivopontocerebelar, a qual cursa com demência discreta na grande maioria dos casos.^{4,11,13}

A investigação complementar realizada nestes pacientes não é referida como diagnóstica na DJM, entretanto os achados de tomografia (atrofia cerebelar difusa), eletromiografia (sinais de desinervação crônica) e dados histopatológicos de biópsia muscular (atrofia por desinervação crônica) corroboram os dados de literatura.^{2,3,11,19,20}

Atualmente, não existe tratamento específico disponível que seja dirigido para cura ou remissão da DJM, cujo defeito bioquímico é ainda desconhecido.

A maioria dos indivíduos afetados em idade de plena atividade, sofrem de problemas visuais devido a diplopia, inabilidade para comunicar-se verbalmente devido a disartria, incoordenação motora e eventualmente encontram-se presos a cadeiras de roda ou confinados ao leito. Além disso, mui

tos pacientes sofrem de depressão e isolamento psicossocial apesar da capacidade intelectual estar preservada.

A terapia paliativa com medicação antiparkinsoniana entre os quais levodopa, amantidina, anticolinérgicos e anti espasmódicos tem proporcionado algum benefício na melhora da espasticidade/rigidez em alguns pacientes. A combinação de duas ou mais medicações diferentes tem dado recursos para um alívio sintomático mais prolongado, principalmente nos pacientes com comprometimento extrapiramidal. Raramente o componente atáxico tem se beneficiado com alguma medicação.

O paciente 1 desta descrição encontra-se em uso de levodopa e anticolinérgico, tendo-se observado melhora sintomática dos componentes rigidez/tremor, porém persiste com ataxia de marcha, em menor grau.

Mello e Abbott⁸ relataram melhora em um paciente que utilizou sulfametoxazol e trimetoprim para tratamento de disúria não infecciosa. Utilizaram para avaliação escalas de performance subjetivo e exame físico, onde foi observado diminuição da espasticidade e melhora na marcha, sugerindo um efeito anti espástico dessas drogas.

A identificação de um marcador genético para a doença é o maior motivo de inquietação para as pesquisas, pois os sintomas usualmente desenvolvem-se em adultos, após os meses já terem procriado.

O aconselhamento genético é a intervenção mais importante no momento. Ao contrário de muitas doenças neurológicas autossômicas recessivas como a Ataxia de Friedreich, não existe anormalidade enzimática específica nas doenças neuroló

gicas autossômicas dominantes. A possível presença de um "gen da ataxia" no cromossomo 6 tem sido sugerido em algumas tipagens de HLA na degeneração olivopontocerebelar, na qual existe frequentemente degeneração do córtex cerebral (demência progressiva) e nas olivas inferiores. Estes achados não são observados na DJM, porém estudos estão sendo realizados neste sentido e também a nível bioquímico e fisiológico.^{4,5,6,9}

Rosenberg e cols.^{15,17} demonstraram em autópsia, aumento de duas classes de proteínas no cerebelo e putamem de pacientes portadores da DJM, contudo é muito provável que este achado seja consequente da gliose reacional à perda neuronal e não uma anormalidade primária.

Desde então, a DJM deve ser incluída no diagnóstico diferencial das ataxias hereditárias, em se tratando de um meio onde a proporção de indivíduos de descendência açorea na é significativa.

CONCLUSÕES

1. Os quatro pacientes relatados perfazem todos os critérios clínicos para o diagnóstico de Doença de Joséph-Machado.

2. Confirmou-se a expressão clínica variável entre os membros afetados numa mesma família.

3. Os exames complementares realizados nestes pacientes corroboraram os dados clínicos, porém a confirmação diagnóstica far-se-á somente por ocasião de investigação neuropatológica.

4. Não se conhece o defeito bioquímico primário responsável pelo aparecimento da doença, conseqüentemente não existe um tratamento que propicie cura ou remissão dos sintomas.

5. O aconselhamento genético permanece sendo a principal atitude médica frente a estes pacientes, visto que a manifestação da doença é transmitida de forma hereditária e acomete indivíduos de meia idade, os quais, por ocasião dos primeiros sintomas, na maioria das vezes, já apresentam prole constituída,

6. Faz-se necessário a inclusão da DJM no diagnóstico diferencial das ataxias hereditárias, epidemiologicamente relacionada a descendência açoreana, tão frequente nesta região.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. BOUTTE, M.I. "The Stumbling Disease": A Case Study of Stigma Among Azorean - Portuguese. Soc. Sci. Med. 1987; 24: 209-17.
02. COUTINHO, P.; ANDRADE, C.. Autosomal dominant system degeneration in Portuguese families of the Azores Islands: a new genetic disorder involving cerebellar, pyramidal, extrapyramidal and spinal cord motor functions. Neurology; 1978; 28:703-9.
03. COUTINHO, E.; GUIMARÃES, A.; PIRES, M.M.; SCARAVILLI, F. The peripheral neuropathy in Machado-Joseph disease. Acta Neuropathologica; 1986, 71:119-24.
04. FOWLER, H.L. MACHADO-JOSEPH AZOREAN Disease. A ten-year study. Arch Neurol, 1984; 41:921-25.
05. GROSSMAN, A. ROSENBERG, R.N.; WARMOTH, L. Glutamate and malate dehydrogenase activities in Joseph disease and olivopontocerebellar atrophy. Neurology; 1987, 27:106-11.
06. HOTSON, J.R.; LANGSTON, E.B.; LOUIS, A.A.; ROSENBERG, R.N. The search for a physiologic marker of Machado-Joseph disease. Neurology; 1987; 37:112-16.

07. LIMA, L.; COUTINHO, P. Clinical criteria for diagnosis of Machado-Joseph disease: report of a non-Azorean Portuguese family. Neurology; 1980; 30:319-22.
08. MELLO, K.A.; ABBOTT, B.P. Effect of Sulfamethoxazole and Trimethoprim on Neurologic Dysfunction in a Patient with Joseph's Disease. Arch Neurol; 1988; 45:210-13.
09. MYERS, S.M.; MACLEOD, P.M.; FORSE, P.A. FORSTER-GIBSON, C.J.; SIMPSON, N.E. Machado-Joseph disease: Linkage analysis of the loci for the disease and 18 protein markers. Cytogenetics and Cell Genetics; 1986; 43:226-28.
10. NAKANO, K.K.; DAWSON, D.M.; SPENCE, A. Machado disease: a hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. Neurology; 1972; 22:40-55.
11. PALITAKIS, A. The Olivopontocerebellar Atrophies In: Duvoisin L, Plaitakis, A., eds. Cerebellar Degenerations. New York: Raven Press; 1987: 174-78.
12. ROMANUL, F.C.A.; FOWLER, H.L.; RADVANY, J. FELDMAN, R.G. FEIN GOLD, M. Azorean disease of the nervous system. N Engl J Med; 1977; 296:1505-8.
13. ROSENBERG, R. The inherited ataxias. In: Kark, L.; Rosenberg, R., Schut, L, eds. The inherited ataxias. New York: Raven Press; 1978: 33-57.

14. ROSENBERG, R.N.; FOWLER, H.L. Autosomal dominant motor system disease of the Portuguese: A review. Neurology (Ny) 1981; 31:1124-26.
15. ROSENBERG, R.N.; IVY, N.; KIRKPATRICK, J.; BAY, C.; NYHAN, W. L.. Baskin F. Joseph disease and Huntington disease: protein patterns in fibroblasts and brain, II. Neurology (Ny) 1981; 31:1003-14.
16. ROSENBERG, R.N.; NYHAN, W.L.; BAY, C.; SHORE, P. Autosomal dominant striatonigral degeneration: a clinical, pathologic, and biochemical study of a new genetic disorder. Neurology; 1976; 26:703-14.
17. ROSENBERG, R.N.; THOMAS, L.; BASKIN, F. et al. Joseph disease: Protein patterns in fibroblasts and brain. Neurology; 1979; 29:917-26.
18. SACHDEV, H.S.; FORNO, L.S.; KANE, C.A. Joseph disease: a multi-system degenerative disorder of the nervous system. Neurology; 1982; 32:192-5.
19. SAKAI, T.; OHTA, M.; ISHINO, H. Joseph disease in a non-Portuguese family. Neurology; 1983; 33:74-80.
20. SERRADELL, P.; RUSSI, A.; FERRER, I.; GALOFRÉ, E.; ESCUDERO, D. Maladie de Machado-Joseph dans une famille d'origine Espagnole. Rev. Neurol. (Paris); 1987; 143:520-25.

21. WOODS, B.T.; SCHAUMBURG, H.H.; Nigro-spino-dentatal degeneration with nuclear ophthalmoplegia: a unique and partially treatable clinocopathological entity. J. Neurol Sci 1972; 17:149-66.

TCC
UFSC
CM
0060

N.Cham. TCC UFSC CM 0060
Autor: Santos, Elisiane H
Titulo: Doença de Joseph-Machado : rela



972804564

Ac. 253259

Ex.1

Ex.1 UFSC BSCCSM