

DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH

Aline Nayara Oliveira Escobar¹, Gláucia Golono Salvador¹, Juliana Aparecida Santos Delfraro¹, Patrícia Maira Piekny de Oliveira¹

Palavras-chave: Doença de Machado-Joseph; Ataxia Espinocerebelar; Fisioterapia.

HISTÓRICO

A Doença de Machado-Joseph (DMJ) foi descrita pela primeira vez por Nakano e cols em 1972, os quais caracterizavam a família Machado, de descendência açoriana (da Ilha de São Miguel), a qual era afetada por uma forma progressiva de ataxia, nistagmo, hiporreflexia, variados graus de amiotrofia e sinais de lesão do cordão posterior da medula [1].

Quatro anos depois, Rosemberg e cols descreveram uma nova família nos Estados Unidos, com sobrenome Joseph, também de origem açoriana, a qual foi observada a ocorrência de ataxia progressiva, disartria, nistagmo, bradicinesia, fasciculações de língua e de face, postura distônica, hiperreflexia e sinal de Babinski em sete gerações [2].

A designação de DMJ foi proposta por Coutinho e Andrade somente em 1978. O nome Machado-Joseph provém dos nomes das duas primeiras famílias descritas, entende-se que o gene fora levado pela colonização, espalhando-se pelo mundo [3].

FISIOPATOLOGIA E GENÉTICA

A DMJ ou ataxia espinocerebelar tipo 3 (AEC 3) é atualmente a mais comum das ataxias hereditárias autossômicas dominantes [3, 4].

Em 1994, Kawaguchi e cols identificaram o locus genético para DMJ: o gene MJD1 no cromossomo 14q 32.1 [5]. Em indivíduos normais este gene contém entre 12 e 40 repetições do triplete CAG enquanto que em pacientes afetados ocorre uma expansão instável do número para 55 até 84 repetições [6]. O gene MJD1 codifica a ataxina-3, uma proteína citoplasmática cuja função é desconhecida [5, 7]. A mutação resulta em uma cadeia longa de poliglutaminano terminal C da ataxina-3. A ataxina-3 expandida acumula-se em inclusões intranucleares [8, 9]. Ainda não está claro se estas inclusões contribuem para defeitos celulares que levam a neurodegeneração [10].

ASPECTOS CLÍNICOS

A idade mais comum de início dos sintomas está na faixa de 38 a 40 anos e a duração média da doença é de 17 anos entre os brasileiros [13].

A DMJ tem uma ampla variação fenotípica e cinco subtipos clínicos têm sido descritos. No tipo I os pacientes mostram sinais piramidais pronunciados além de sinais extrapiramidais como a distonia, com início precoce dos sintomas. No tipo II os pacientes têm sintomas cerebelares e piramidais. No tipo III os pacientes apresentam sinais cerebelares e neuropatias periféricas, de manifestação mais tardia. No tipo IV os pacientes desenvolvem predominantemente parkinsonismo e amiotrofia distal. No tipo V, que foi descrito mais tarde, cursa com paraparesia espástica [11, 12].

Os achados cerebelares abrangem ataxia da marcha, disartria e incoordenação apendicular,

os sinais extrapiramidais como bradicinesia e rigidez também são encontrados. Outros sintomas típicos são hiperreflexia, retração palpebral e oftalmoplegia [13].

PROPOSTAS DE TRATAMENTO FISIOTERAPÊUTICO

Programas fisioterapêuticos utilizados em outros tipos de ataxias cerebelares pode ser um tratamento viável para pacientes com DMJ, já que a literatura sobre o assunto ainda é escassa.

Um programa baseado em adequação postural e treinamento de habilidades funcionais com os membros superiores de indivíduos atáxicos, devido a acidentes vasculares no tronco encefálico, facilitou a preensão e promoveu um controle da velocidade dos movimentos [14].

Crowdy e cols apontam que uma maneira viável de melhorar o desempenho locomotor de indivíduos com alterações cerebelares pode estar relacionada à realização de movimentos oculares. Indivíduos com degeneração cerebelar primária autossômica dominante submeteram-se a um protocolo que constava de caminhar sobre um circuito de 18 pedras irregularmente dispostas. Os indivíduos deveriam efetuar as passadas, fazendo um ensaio de movimentos sacádicos ao longo das pedras antes de iniciar a caminhada. Os movimentos oculares e as passadas foram monitorados. Os indivíduos realizaram menos movimentos oculares multi-sacádicos e mais movimentos sacádicos únicos e precisos quando fixaram um alvo ao longo do circuito. Houve também melhora das passadas em todas as fases da marcha [15].

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- NAKANO K; DAWSON D; SPENCE A. Machado disease. A hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. **Neurology** 22:49-55, 1972.
- ROSEMBERG R. et al. Autosomal dominant triallelic degeneration. A clinical, pathologic, and biochemical study of a new genetic disorder. **Neurology** 26:703-714, 1976.
- COUTINHO P; ANDRADE C. Autosomal dominant system degeneration in Portuguese families of the Azores Islands. **Neurology** 28:703-709, 1978.
- SUDARSKY L; COUTINHO P. Machado-Joseph disease. **Clin. Neurosc.** 3:17-22, 1995.
- KAWAGUCHI Y. et al. CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q 32.1. **Nat Genet** 8:221-228, 1994.
- CUMMINGS C; ZOGHBI H. Trinucleotide repeats: mechanisms and pathophysiology. **Ann Rev Genomics Hum Genet** 1:281-328, 2000.
- KLOCKGETHER T. et al. The molecular biology of the autosomal-dominant cerebellar ataxias. **Mov. Disord.** 15:604-612, 2000.
- PAULSON H. et al. Intranuclear inclusions of expanded polyglutamine protein in spinocerebellar ataxia type 3. **Neuron** 19:333-344, 1997.
- SCHMIDT T. et al. Protein surveillance machinery in brains with spinocerebellar ataxia type 3: redistribution and differential recruitment of 26S proteasome subunits and chaperones to neuronal intranuclear inclusions. **Ann Neurol** 51:302-310, 2002.

DOSS-PEPE E. et al. Ataxin-3 interactions with rad23 and valosin-containing protein and its associations with ubiquitin chains and the proteasome are consistent with a role in ubiquitin-mediated proteolysis. **Mol Cell Biol** 23:6469-6483, 2003.

KANEKO A. et al. A case of Machado-Joseph disease presenting with spastic paraparesis. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 62(5):542-3, 1997.

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

JARDIM L. et al. Neurologic findings in Machado-Joseph disease. **Arch Neurol** 58:899-904.

STOYKOV M; STOJAKOVICH M; STEVENS J. A. Beneficial effects of postural intervention on prehensile action for an individual with ataxia resulting from brainstem stroke. **Neuro Rehabilitation** 20(2):85-9, 2005.

CROWDY K. et al. Rehearsal by eye movement improves visuomotor performance in cerebellar patients. **Exp Brain Res** 146(2):244-7, 2002.

¹Alunas do curso de graduação em Fisioterapia do Instituto de Ensino Superior de Londrina