

FACULDADE DE MINAS - FAMINAS
CURSO DE BACHARELADO EM BIOMEDICINA

THAYLANE CAETANO VEIGA

**COMPARAÇÃO DE TRÊS DOENÇAS COM DISTÚRBIOS MOTORES: ATAXIAS
ESPINOCEREBELARES TIPO 3, 7 E DOENÇA DE HUNTINGTON**

Muriaé - MG

2023

THAYLANE CAETANO VEIGA

**COMPARAÇÃO DE TRÊS DOENÇAS COM DISTÚRBIOS MOTORES: ATAXIAS
ESPINOCEREBELARES TIPO 3, 7 E DOENÇA DE HUNTINGTON**

Trabalho de conclusão de curso (TCC) apresentado ao curso de Biomedicina, da Faculdade de Minas, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador (a): Prof. Dra. Luciana de Andrade Agostinho

Muriaé - MG

2023

THAYLANE CAETANO VEIGA

**COMPARAÇÃO DE TRÊS DOENÇAS COM DISTÚRBIOS MOTORES: ATAXIAS
ESPINOCEREBELARES TIPO 3, 7 E DOENÇA DE HUNTINGTON.**

Trabalho de conclusão de curso (TCC) apresentado ao curso de Biomedicina, da Faculdade de Minas, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador (a): Prof^a. Dra. Luciana de Andrade Agostinho.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Luciana de Andrade Agostinho

Prof^a. Dr^a. Mariana Almeida de Azevedo

Msc. Tiago Cesar Gouvêa Moreira

Muriaé, dezembro de 2023

V426c Veiga, Thaylane Caetano
 Comparação de três doenças com distúrbios motores: Ataxias
 Espinocerebelares tipo 3, 7 e doença de Huntington. / Thaylane
 Caetano Veiga. – Muriaé: FAMINAS, 2023.
 4p.

 Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em
 Biomedicina) – UNIFAMINAS, Muriaé, 2023

 Orientadora: Prof^a. Dr^a. Luciana de Andrade Agostinho

 1. Huntington. 2. Ataxias espinocerebelares. 3. Distúrbios do
 desenvolvimento. 4. Diagnóstico diferencial. I. Veiga, Thaylane
 Caetano. II. Título.

CDD: 616.85

Dedico este trabalho a Deus, o maior orientador da minha vida. Ele nunca me abandonou nos momentos de necessidade.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a Deus, que me deu saúde e forças para superar todos os momentos difíceis a que eu me deparei ao longo da minha graduação.

À FAMINAS- Muriaé pela oportunidade concedida.

A minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Luciana Agostinho, que me acompanhou pontualmente, dando todo auxílio necessário para a elaboração do projeto.

Aos professores do curso de Biomedicina que através dos seus ensinamentos permitiram que eu pudesse hoje estar concluindo este trabalho.

Aos meus pais, por toda oração, incentivo e carinho, vocês são meus exemplos de vida, serei eternamente grata por tudo que sempre fizeram por mim.

Ao meu “rimão”, Thinolener, por cada incentivo, pelas broncas, as caronas para chegar no ponto da van da faculdade. Admiro você e sua inteligência.

A minha irmã, Thaynara, por tanto carinho, compreensão do meus afastamentos temporários. Você é uma das minhas maiores motivações para não desistir, busco sempre minha melhor versão para você.

Ao meu “namorado”, Ian, por sempre me incentivar a estudar mais, me dedicar mais, por ser o melhor companheiro que eu poderia ter para a vida, sempre embarcando nos meus sonhos e aventuras. Faço por você, por nós, e por nosso filho(a)!

Ao meu tio Leovegildo, um exemplo de vida, bondade, respeito e perseverança, sem você esse sonho não teria se tornado realidade, obrigada por exercer não só o papel de tio, mas também de um segundo pai para mim.

A minha tia Conceição, por tanto incentivo, amor e carinho, por sempre ter exercido um papel de avó para mim.

Aos meus amigos da faculdade, Marcela, João Victor e Janyelly, por estarmos sempre juntos em todos os trabalhos, nas dificuldades no decorrer da graduação, e nos momentos de diversão. Me orgulho de cada um de vocês.

Aos meus amigos de infância, Isabel, Yasmin e João Vitor, pelo incentivo e compreensão dos afastamentos temporários.

Ao Rikelmy, por cada poema escrito, os conselhos, e as conversas que nunca faltaram assunto. Agradeço por me ensinar a Lei de Murphy. Saiba, de onde estiver, que aconteceu, e o que tiver que acontecer continuará a acontecer.

“No entanto, é sentindo que sabemos o que é viver, é registrando que provamos nossa existência. E se o universo for uma imensidão de ilusão, faremos dele um lugar pequeno para a nossa realidade”

(Rikelmy Rodrigues)

RESUMO

Este estudo teve foco investigar três doenças neurodegenerativas: ataxia espinocerebelar tipo 3 (AEC3), ataxia espinocerebelar tipo 7 (AEC7) e doença de Huntington (DH). A DH, de herança autossômica dominante, manifesta-se com "coreia" e sintomas neuropsiquiátricos, originando-se da mutação no gene da huntingtina. Similarmente, AEC3 e AEC7, também, condições autossômicas dominantes, apresentam quadros clínicos com distúrbios do movimento causados por repetições de trinucleotídeos CAG em genes distintos. O estudo, foi baseado em análise de prontuários de pacientes com DH e levantamento de dados em revista científica de relatos de casos da AEC3 e AEC7, analisando achados laboratoriais, sinais e sintomas que podem contribuir para o diagnóstico diferencial destas doenças neurodegenerativas. A análise comparativa destas condições considerou os aspectos genéticos, sintomas motores e oculares, padrões de herança e outros aspectos clínicos. Na DH, os distúrbios motores mais frequentes foram movimentos involuntários hiperkinéticos e coreia, sendo acompanhados pela presença frequente de disartria e perda de peso inicial. A ausência de distúrbios oculares frequentes na DH contrasta com a AEC3 e AEC 7, nas quais a ataxia é o distúrbio motor predominante. No entanto, a AEC3 e AEC 7 apresentam distúrbios oculares específicos, como nistagmo, visão turva, visão central comprometida, déficit progressivo e diminuição de acuidade visual. Ao analisarmos as doenças neurodegenerativas em questão pode-se observar uma série significativa de diversidades tanto no aspecto genético quanto nas manifestações sintomáticas. Pacientes com DH com o mesmo genótipo apresentaram idades de início distintas. Por isso, torna-se notável a importância do diagnóstico molecular, e a escassez de estudos a respeito de um diagnóstico diferencial para as três doenças, especialmente diante da ampla variabilidade clínica evidenciada, reforçando a necessidade urgente de abordagens específicas para cada uma dessas condições.

Palavras-chave: Huntington; Ataxias espinocerebelares; Distúrbios do desenvolvimento; Diagnóstico diferencial.

ABSTRACT

This study focused on investigating three neurodegenerative diseases: spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3), spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) and Huntington's disease (HD). HD, of autosomal dominant inheritance, manifests itself with "chorea" and neuropsychiatric symptoms, originating from a mutation in the huntingtin gene. Similarly, AEC3 and AEC7, also autosomal dominant conditions, present clinical pictures with movement disorders caused by CAG trinucleotide repeats in different genes. The study was based on analysis of medical records of patients with HD and data collection in a scientific journal of case reports from AEC3 and AEC7, analyzing laboratory findings, signs and symptoms that can contribute to the differential diagnosis of these neurodegenerative diseases. The comparative analysis of these conditions considered genetic aspects, motor and ocular symptoms, inheritance patterns and other clinical aspects. In HD, the most common motor disorders were hyperkinetic involuntary movements and chorea, accompanied by the frequent presence of dysarthria and initial weight loss. The absence of frequent ocular disorders in HD contrasts with AEC3 and AEC 7, in which ataxia is the predominant motor disorder. However, AEC3 and AEC 7 present specific ocular

disorders, such as nystagmus, blurred vision, compromised central vision, progressive deficit and decreased visual acuity. When analyzing the neurodegenerative diseases in question, a significant series of diversities can be observed both in terms of genetics and symptomatic manifestations. HD patients with the same genotype had different ages of onset. Therefore, the importance of molecular diagnosis and the scarcity of studies regarding a differential diagnosis for the three diseases are notable, especially given the wide clinical variability evidenced, reinforcing the urgent need for specific approaches for each of these conditions.

Keywords: Huntington's; Spinocerebellar ataxias; Developmental disorders; Differential diagnosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Fluxograma 1- Seleção dos prontuários de pacientes com doença de Huntington...	20
Fluxograma 2- Seleção dos artigos científicos com relato de casos da doença de Machado-Joseph.....	22
Fluxograma 3- Seleção dos artigos científicos com relato de casos da ataxia espinocerebelar tipo 7	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Dados obtidos por meio da análise dos prontuários de pacientes com doença de Huntington	21
Tabela 2- Dados obtidos por meio da análise dos relatos de caso dos pacientes com doença de Machado-Joseph	22
Tabela 3- Dados obtidos por meio da análise dos relatos de caso dos pacientes com ataxia espinocerebelar tipo 7.....	24
Tabela 4- Comparação dados obtidos por meio da análise dos prontuários de pacientes com DH, e relatos de caso dos pacientes com AEC3 e AEC 7	25

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	11
3. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA	16
4. OBJETIVOS	17
4.1 Objetivo Primário	17
4.2 Objetivos Específicos	17
5. METODOLOGIA	18
5.1 Metodologia proposta	18
5.2 Metodologia de análise de dados	18
5.3 Critérios de inclusão	18
5.4 Critérios de exclusão	19
5.5 Aspectos éticos	19
6. RESULTADOS.....	20
6.1 Doença de Huntington	20
6.2 Ataxia espinocerebelar tipo 3.....	22
6.3 Ataxia espinocerebelar tipo 7.....	23
6.4 Comparação entre as três desordens investigadas	24
7. DISCUSSÃO	26
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	32
9. REFERÊNCIAS.....	34

1. INTRODUÇÃO

A doença de Huntington (DH) é uma doença neurodegenerativa autossômica dominante, marcada pela debilitação de coordenação motora, alterações psiquiátricas, debilidade cognitiva e demência progressiva. A DH é a causa genética mais comum de movimentos involuntários arrítmicos, chamados de “coreia”, devido a isso, a doença era chamada de “Coréia de Huntington”. A DH comumente ocorre entre a terceira e quarta década de vida, e é causada pela mutação no gene da proteína huntingtina (RAMOS *et al.*, 2018).

Semelhante a DH, a ataxia espinocerebelar tipo 3 (AEC3) e a ataxia espinocerebelar tipo 7 (AEC7), são doenças neurodegenerativas autossômicas, e apresentam quadro clínico semelhantes, o genótipo é ocasionado por repetições de trinucleotídeos CAG em genes diferentes (Mascalchi, *et al.*, 2018). Essa série de casos teve como objetivo investigar achados laboratoriais, sinais e sintomas que contribuem para o diagnóstico diferencial destas doenças.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Doenças neurodegenerativas (DNRs) são aquelas que afetam principalmente os neurônios, ocasionando a degeneração ou morte deles, levando a uma perda progressiva e gradual das funções motoras, fisiológicas e cognitivas. Representa um grupo de distúrbios neurológicos com expressões clínicas e patológicas diferentes que lesam subconjuntos específicos de neurônios, pode-se classificar em genéticas e não genéticas (Przedborski *et al.*, 2003).

Dentre as doenças neurodegenerativas, a doença de Huntington e as ataxias espinocerebelares apresentam uma variabilidade clínica significativa, o que pode dificultar o diagnóstico (Mascalchi *et al.*, 2018). Na Doença de Huntington, os sintomas podem variar de pessoa para pessoa, mesmo entre membros da mesma família afetada (Furtado *et al.*, 2019). Da mesma forma, as ataxias espinocerebelares apresentam uma ampla gama de sintomas, incluindo problemas de equilíbrio e coordenação, dificuldade para falar e engolir, tremores e fraqueza muscular (Teive, 2009).

A falta da realização do teste genético na maior parte dos pacientes, sugere que o diagnóstico é muitas vezes baseado na observação dos sintomas e dos exames neurológicos. Como resultado, pode levar algum tempo até que um diagnóstico preciso seja alcançado (Mascalchi *et al.*, 2016). Pesquisas estão em andamento para desenvolver biomarcadores que possam ser usados para identificar a presença da doença antes do início dos sintomas e para estudar a eficácia de terapias experimentais para retardar ou interromper a progressão da doença. Existe uma Escala Unificada para Avaliação da Doença de Huntington (UHDRS), um material de pesquisa elaborada pelo *Huntington Study Group* (HSG) para viabilizar uma avaliação análoga das características clínicas e evolução da DH (Movement Disorder Society, 2001).

Devido a variabilidade clínica dessas doenças, a semelhança de sinais e sintomas entre elas e dificuldade de diagnóstico, esse estudo investigou achados laboratoriais e sinais e sintomas da doença de Huntington comparados aos de duas ataxias espinocerebelares mais frequentes no Brasil (tipo 3 e 7). Essas desordens são causadas por repetições de trinucleotídeos expandidos em genes específicos (Mascalchi *et al.*, 2016).

A doença de Huntington (DH) é uma doença de caráter autossômico dominante, causada por uma mutação no gene denominado huntingtina (*HTT*), localizado no cromossomo 4 (4p16.3), que codifica a proteína huntingtina. Essa mutação consiste na expansão de uma repetição do trinucleotídeo CAG, acima de 35 repetições, sendo considerado normal entre 9 e 35 repetições de CAG (Ramos *et al.*, 2018). Existe os alelos considerados de penetrância reduzida (entre 36 e 39 repetições) e os de penetrância completa (acima de 39), indicando que todos os indivíduos que possuem genótipo para DH com mais de 39 CAG irão apresentar indícios e sintomas em algum momento da sua vida (Lozi *et al.*, 2014).

A DH pode ter como importante achado a atrofia do núcleo caudado e do putamen (regiões extrapiramidais) em exames por imagem. Afeta igualmente homens e mulheres, e as manifestações iniciam-se geralmente entre a terceira e quarta década de vida. Os sintomas motores associados são movimentos involuntários hipercinéticos, breves, não estereotipados, acometendo qualquer parte do corpo (marcha coréica). Os indivíduos passam por mudanças de personalidade ou dificuldades cognitivas, podendo ocorrer problemas de equilíbrio com possibilidade de quedas, e subsequente progressão para a demência e dificuldade de fala (Mendes *et al.*, 1996).

As ataxias espinocerebelares (AECs) tipo 3 e 7, também ocorrem devido à expansão de trinucleotídeos CAG, produzindo uma proteína chamada ataxina mais longa quando mutada. Essa proteína mutada, com trechos de poliglutamina, desencadeia o processo degenerativo, levando a perda gradativa da função neuronal, e posteriormente, a neurodegeneração de uma massa específica de neurônios para cada doença, semelhante a DH (Teive, 2009).

A ataxia espinocerebelar tipo 3, conhecida também como a doença de Machado-Joseph (AEC3), apesar de rara, é a ataxia cerebelar de herança autossômica dominante mais frequente. É causada pela expansão de repetições CAG que está contida no exon 10 do gene ataxina 3 (*ATXN3*) que apresenta 11 exons, acima de 53 repetições, resulta em uma poliglutamina expandida, que confere ganho de função tóxica à proteína mutante conhecida como ataxina-3. O alelo normal apresenta cerca de 12 e 43 repetições de CAG, sendo necessário apenas um alelo com CAG expandido em heterozigose para causar AEC3. O exame padrão-ouro para o diagnóstico da doença é a avaliação molecular que confirma o alelo expandido, mas

achados laboratoriais mais baratos podem ajudar a levantar suspeita (Onofre *et al.*, 2016).

A S100B e a enolase específica de neurônios (NSE) são as proteínas consideradas mais importantes utilizadas como marcadores S100B de dano cerebral. Em um estudo, foi analisado o nível sérico de terminal carboxila da proteína que interage com Hsp70 (CHIP) no grupo com AEC3, mostrando-se significativamente maior que no grupo controle, os níveis séricos de CHIP correlacionam positivamente com a gravidade da doença, conforme medido pela Escala de Avaliação e Avaliação de Ataxia (SARA) e pela Escala Cooperativa Internacional de Avaliação de Ataxia (ICARS) (Tort *et al.*, 2005; Weihu *et al.*, 2019).

Por meio de pesquisas utilizando tomografia e ressonância magnética, observou-se que os pacientes com AEC3 apresentam alterações significativas no cérebro. Essas características, juntamente com os biomarcadores de níveis séricos de S100B, NSE e CHIP podem contribuir para diagnóstico de AEC3 (Guo *et al.*, 2020; Lei *et al.*, 2011; Li *et al.*, 2022; Tort *et al.*, 2005; Weihu *et al.*, 2019; Zhou *et al.*, 2011).

A ataxia espinocerebelar tipo 7 (AEC7) é uma doença genética sem cura, caracterizada por ataxia cerebelar progressiva e cegueira, assim como a AEC3, é herdada de maneira autossômica dominante e causa disfunção cerebelar progressiva. Também ocorre devido uma expansão da repetição dos trinucleotídeos CAG, no entanto, no gene da ataxina 7 (*ATXN7*) na posição 3p21.1-p12 e não na *ATXN3* posição 14q24.3-q31 como na AEC3. O número de repetições CAG nos alelos expandidos pode variar de 38 a 130 repetições, enquanto em alelos normais variam de 7 a 17 repetições (Michalik *et al.*, 2004; Shakkottai *et al.*, 2013).

Na ataxia espinocerebelar tipo 7 (AEC7), a característica que mais manifesta na AEC7 é o déficit visual progressivo. A visão central é comprometida primeiro, mas a condição evolui para cegueira completa. Esse fenótipo é frequentemente diagnosticado sendo indicativo de degeneração macular, essa degradação progressiva da retina e da mácula acaba levando a cegueira. Sintomas neurológicos aparecem mais tarde, como resultado da morte celular, incluem perda progressiva da visão, degeneração pigmentar da retina, atrofia óptica, disartria, disfagia, disdiadocinesia (é a incapacidade de realizar movimentos rápidos e alternados), dismetria, coreia, hiperreflexia e espasticidade (Michalik *et al.*, 2004).

O teste de expansão do gene *ATXN7/AEC7* juntamente com os achados clínicos possibilita o diagnóstico de indivíduos com suspeita clínica específica para ataxia espinocerebelar tipo 7. Exames de imagem como tomografia e ressonância magnética também contribuem para o diagnóstico da doença. Pacientes com *AEC7* apresentam características patológicas como a grande perda de neurônios de Purkinje, a atrofia do cerebelo, mácula atrófica, palidez do disco óptico, atrofia olivocerebelar com alterações degenerativas adicionais na medula espinhal cervical superior e nos sistemas palidal e subtalâmico (Hernandez *et al.*, 2021; Zander *et al.*, 2001).

Assim como a DH, as ataxias espinocerebelares integram um grupo de diferentes doenças neurodegenerativas genética apresentando um padrão de herança autossômica dominante, caracterizadas por distúrbios do movimento, coreia, neuropatia periférica, disfunção cognitiva e demência, fomentadas pela perda progressiva dos neurônios do cerebelo e suas conexões (Onofre *et al.*, 2016). Sendo o acometimento do cerebelo mais frequentemente encontrado em casos juvenis da DH.

Com a grande semelhança entre as três doenças, o diagnóstico pode ser um desafio, isso se deve a grande variabilidade do quadro clínico que apresentam. Um exemplo a ser citado, é a doença de Huntington, no qual um relato de caso que mencionou alguns indivíduos afetados, dois apresentaram coreia, com dificuldade de marcha e queda frequente, enquanto outros dois, não (Brito *et al.*, 2022; Zorzetto, 2022).

Com o amplo espectro clínico que pode mimetizar outras desordens do movimento, torna-se necessário um diagnóstico diferencial com teste genético para diferenciar esse grupo de doenças neurodegenerativas, diminuindo a odisseia diagnóstica que pode durar anos. Com o avanço das biotecnologias e bioinformática, é possível analisar e comparar inúmeros dados genéticos de diferentes pessoas, traçando perfis genéticos de muitas doenças. Atualmente, no Brasil, é possível realizar diversos testes genéticos capazes de analisar genes específicos ou o genoma inteiro, no entanto, esta realidade é da minoria dos brasileiros devido ao alto custo desses testes, dificultando o diagnóstico de inúmeras doenças genéticas raras no Brasil (Gazzola *et al.*, 2018; Zorzetto, 2022).

Diante disso, trazer informações sobre as três doenças aqui investigadas, com ajuda de achados laboratoriais, sinais e sintomas encontrados pode reduzir a odisséia diagnóstica destes pacientes e trazer qualidade de vida para eles e para a família. O objetivo desse estudo será fazer um comparativo dos sinais e sintomas da doença de Huntington e das ataxias 3, 7, mostrando a variabilidade clínica e semelhanças entre elas. Assim como comparar pacientes com DH com o mesmo genótipo. Além disso, abordar sobre a necessidade de um diagnóstico diferencial para elas, visando a melhoria na qualidade de vida do paciente e rápido diagnóstico.

3. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

A doença de Huntington apresenta quadro clínico e tipos de mutações semelhantes às ataxias espinocerebelares tipo 3 e 7, as mutações do tipo dinâmicas. Isso faz com que o diagnóstico rápido e correto dessas doenças seja um desafio. Um diagnóstico tardio, conseqüentemente sem tratamento específico para doença, ou apenas em tratamento paliativo, pode trazer prejuízo na qualidade de vida do paciente. Além disso, pode gerar ônus para a família e sociedade, dado que sem diagnóstico em momentos de crises da doença, por não ser tratada e acompanhada de forma eficaz e cabível na Atenção Primária à saúde, se faz necessário a hospitalização do paciente, que por sua vez, poderia ser evitada com o diagnóstico e tratamento apropriado.

Em outros casos mais graves, o paciente evolui para o óbito sem um diagnóstico. Logo, investigar os sinais e sintomas iniciais para se determinar um diagnóstico, auxilia diminuir o tempo de espera possibilitando um tratamento adequado, e com isso resultando na melhora da qualidade de vida do indivíduo e sua sobrevivência. É importante considerar os sinais e sintomas das doenças investigadas, levando em conta exames complementares presentes em cada uma delas. Essa abordagem pode ajudar a um direcionamento mais eficiente dos testes moleculares realizados em busca do diagnóstico, diminuindo assim o tempo de investigação de cada caso.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Primário

Investigar o fenótipo presente nas três doenças com distúrbios motores: DH e as duas ataxias espinocerebelares mais frequentes no Brasil (AEC 3 e 7).

4.2 Objetivos Específicos

- Investigar a frequência dos sinais e sintomas em literatura presentes na doença Machado-Joseph (AEC 3 ou DMJ) e na ataxia espinocerebelar tipo 7 (AEC 7), e em prontuários médico na doença de Huntington (DH), para facilitar o direcionamento do processo investigativo em busca do diagnóstico.
- Investigar a existência de exames complementares que são usados para auxiliar no processo de investigação de diagnóstico da DH, AEC3 e AEC7.
- Avaliar a variabilidade clínica dentro de um grupo de pacientes com DH por meio de uma série de casos com o mesmo tamanho de expansão CAG.

5. METODOLOGIA

5.1 Metodologia proposta

Em relação aos relatos de casos da AEC3 e AEC 7, foram realizados levantamentos em literatura (de casos clínicos) em busca dos sinais, sintomas e exames realizados para investigação do diagnóstico e do contexto clínico dos pacientes afetados.

Em relação aos pacientes com doença de Huntington, foram investigados, por meio de prontuários médico, os sinais e sintomas de indivíduos portadores da mesma mutação, foi realizado uma comparação do fenótipo e variabilidade clínica dos pacientes.

Uma tabela foi construída para a análise comparativa de sinais e sintomas mais frequentes encontradas nessas três desordens genéticas para facilitar a análise dos dados obtidos. O levantamento de dados usando os relatos de casos sobre a ataxia espinocerebelar tipo 3, foi realizado usando as palavras-chave: Report case genetic Spinocerebellar Ataxia Type 3. O levantamento de dados usando os relatos de casos sobre a ataxia espinocerebelar tipo 7, foi realizado usando as palavras-chave: Report case genetic Spinocerebellar Ataxia Type 7. O período definido foi de 2010-2023. Somente os artigos com a descrição do quadro clínico do paciente sintomático foram selecionados.

5.2 Metodologia de análise de dados

Os dados do presente estudo foram organizados em planilhas, foi realizado um comparativo dos sintomas semelhantes entre pacientes com a doença Huntington, entre os pacientes com AEC3 e entre os pacientes com AEC7. Após a comparação dos sintomas semelhantes em cada doença, foi realizado uma comparação dos sintomas da DH e as ataxias tipo 3 e 7.

5.3 Critérios de inclusão

Os critérios estabelecidos para inclusão do grupo de casos da DH foram: diagnóstico molecular de doença de Huntington positivo com expansão de 44 CAG no gene *HTT*. Para a revisão dos casos de AEC3 e AEC7 provenientes da literatura, foram incluídos relatos com diagnóstico molecular realizado e com descrição clínica do paciente, que deverão ser sintomáticos.

5.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes menores de 18 anos e casos assintomáticos.

5.5 Aspectos éticos

O presente estudo está de acordo com a resolução CNS 466/12, a qual aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Foi aplicado um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para os participantes da pesquisa. O TCLE que foi aplicado já possui aprovação no CEP HUGG (UNIRIO-RJ), sob número de CAAE 49391615.6.0000.5258.

6. RESULTADOS

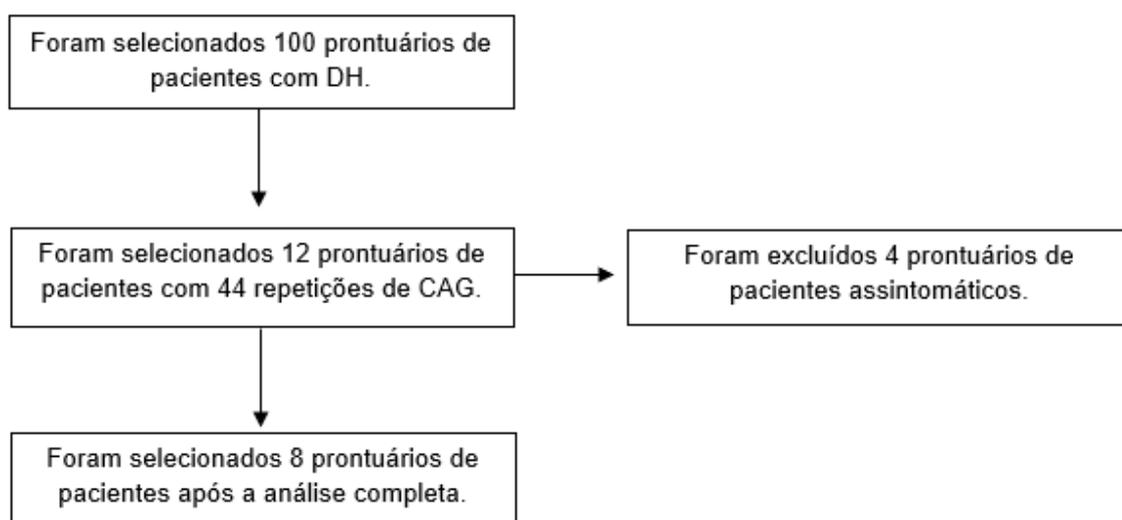
6.1 Doença de Huntington

O esquema de fluxo apresentado a seguir (fluxograma 1), delinea minuciosamente o procedimento adotado na seleção dos prontuários médicos de pacientes diagnosticados com a doença de Huntington, que foram posteriormente empregados como dados fundamentais para a realização da pesquisa.

Primeiramente, foi estabelecido um critério claro para identificar os prontuários relevantes. Essa fase inicial envolveu a definição de parâmetros específicos, tais como critérios diagnósticos precisos para a doença de Huntington, assegurando a inclusão de casos que atendessem aos requisitos essenciais da pesquisa.

Posteriormente, uma revisão criteriosa foi conduzida nos registros médicos disponíveis, considerando os critérios previamente estipulados. Durante esse processo de triagem, os prontuários que não atendiam aos critérios diagnósticos ou que não continham informações relevantes para os objetivos da pesquisa foram excluídos, garantindo assim a seleção de dados que contribuiriam significativamente para a análise proposta.

Uma vez concluída a fase de seleção, os prontuários escolhidos foram submetidos a uma análise mais aprofundada. Isso envolveu a extração de dados específicos relacionados à progressão da doença, sintomas manifestados e outros aspectos clínicos relevantes. Essa abordagem minuciosa permitiu a obtenção de informações detalhadas e abrangentes, essenciais para a compreensão aprofundada dos padrões clínicos e variabilidades associadas à doença de Huntington.



Fluxograma 1. Seleção dos prontuários de pacientes com doença de Huntington.

A seleção dos prontuários foi realizada em duas fases distintas. Inicialmente, houve a seleção com base no número igual de repetições de CAG, onde foram identificados 12 prontuários com 44 repetições. Posteriormente, uma análise abrangente dos prontuários foi conduzida. Durante essa análise, 4 prontuários foram excluídos, uma vez que os pacientes ainda eram assintomáticos. Ao término desse processo, prontuários de pacientes diagnosticados com doença de Huntington foram utilizados para a coleta de dados.

A tabela 1, a seguir, mostra os dados obtidos por meio da análise dos prontuários dos pacientes com a doença de Huntington.

Tabela 1. Dados obtidos por meio da análise dos prontuários de pacientes com DH.

GENÓTIPO	INÍCIO DOS SINTOMAS	GENÊRO	HISTÓRICO FAMILIAL	DISARTRIA	DISTÚRBIOS MOTORES	ALTERAÇÕES OCULARES	PERDA DE PESO	DISTÚRBIOS COMPORTAMENTAIS
15/44 repetições de CAG	40 anos	Masculino	Sim	Sim	Bradicinesia, ataxia e coreia	Sim	Sim	Agressividade e mudança de personalidade
15/44 repetições de CAG	40 anos	Masculino	Sim	Sim	Bradicinesia, ataxia, coreia e tremores	Não	Sim	Agressividade e mudança de personalidade
15/44 repetições de CAG	53 anos	Feminino	Sim	Sim	Bradicinesia, ataxia, coreia e tremores	Não	Sim	Depressão e mudança de personalidade
17/44 repetições de CAG	45 anos	Feminino	Sim	Sim	Bradicinesia, ataxia e coreia	Sim	Sim	Agressividade e mudança de personalidade
17/44 repetições de CAG	39 anos	Masculino	Sim	Sim	Bradicinesia, coreia e tremores	Sim	Sim	Não
18/44 repetições de CAG	48 anos	Masculino	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Depressão, agressividade mudança de personalidade
19/44 repetições de CAG	42 anos	Feminino	Sim	Sim	Coreia, ataxia e tremores	Não	Sim	Depressão
23/44 repetições de CAG	51 anos	Masculino	Sim	Não	Tremores	Não	Sim	Depressão e mudança de personalidade

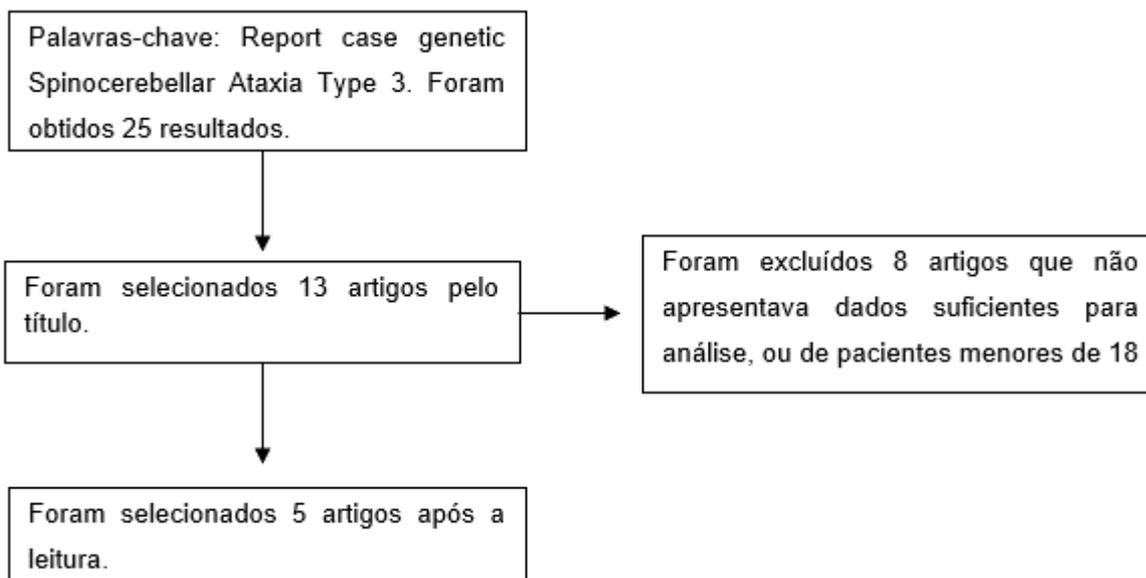
FONTE: Autoria própria, 2023.

Com base na tabela 1, é possível observar que apesar do genótipo dos pacientes serem iguais, os sintomas iniciais apareceram em idades variadas, mas todos os casos tiveram início dos sintomas a partir da terceira década de vida em diante. Dentre os pacientes apresentados, todos possuem histórico familiar. Observa-se que a maior parte dos pacientes relataram disartria, e algum tipo de distúrbio motor, como por exemplo, coreia e ataxia.

6.2 Ataxia espinocerebelar tipo 3

O fluxograma a seguir (fluxograma 2) mostra o processo de seleção dos relatos de casos de pacientes com a ataxia espinocerebelar tipo 3, também conhecida como doença de Machado-Joseph (AEC3) buscados no banco de dados PubMed.

Fluxograma 2. Seleção dos artigos científicos com relato de casos da doença de Machado-Joseph



O período selecionado das publicações foi entre 2010 e 2023. Após a aplicação dos critérios, a seleção ocorreu por etapas: seleção por título e análise completa dos textos. Após a seleção dos artigos pelo título, foram selecionados treze relatos de casos dos vinte e cinco artigos obtidos, após a análise completa desses artigos, oito deles foram excluídos. Por fim, cinco artigos foram utilizados para o levantamento de dados dos pacientes com AEC3.

A tabela 2, a seguir, mostra os dados obtidos por meio da análise dos relatos de casos de pacientes com a doença de Machado-Joseph.

Tabela 2. Dados obtidos por meio da análise dos relatos de caso dos pacientes com AEC3.

PACIENTE	GENÓTIPO	INÍCIO DOS SINTOMAS	GENÊRO	HISTÓRICO FAMILIAL	DISARTRIA	DISTÚRBIOS MOTORES	ALTERAÇÕES OCULARES	ATROFIA CEREBELAR
1	80/15 repetições de CAG	30 anos	Masculino	Não informado	Sim	Distúrbio na marcha e ataxia Sacadas lentas e	Nistagmo	Sim
2	Não informado	18 anos	Masculino	Sim	Sim	extremidades rígidas com hiperreflexia	Visão turva	Sim
3	14/71 repetições de CAG	37 anos	Masculino	Sim	Não informado	Distúrbio na marcha e ataxia	Visão turva	Sim
4	62/62 repetições de CAG	37 anos	Feminino	Sim	Sim	Distúrbio na marcha	Nistagmo	Não informado
5	64 repetições de CAG.	20 anos	Masculino	Não informado	Sim	Distúrbio na marcha	Nistagmo	Sim

FONTE: autoria própria, 2023.

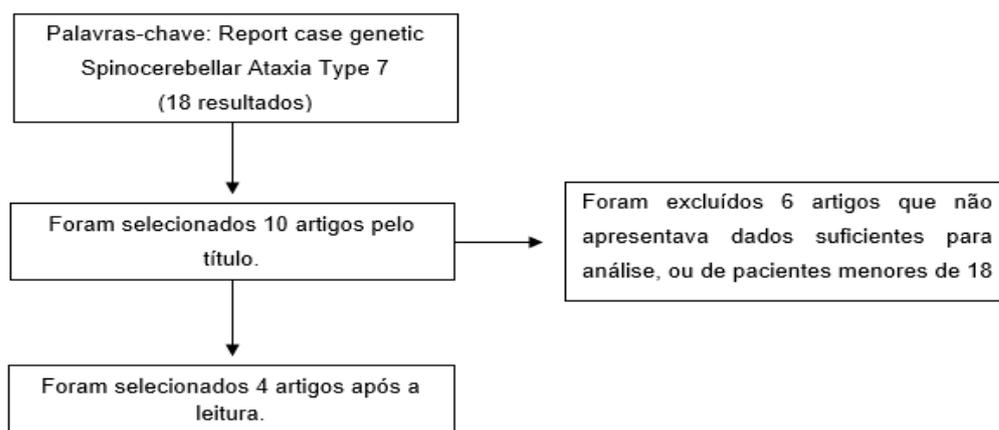
Com base na tabela 2, é possível observar que os cinco pacientes apresentavam alterações oculares, disartria e algum tipo de distúrbio motor, principalmente distúrbio na marcha e ataxia, além disso, quatro deles informaram presença de atrofia cerebelar.

O relato de caso do paciente dois não informa a quantidade de repetições de CAG, no entanto, chama-se a atenção pela recorrência de pneumotórax na família deste indivíduo. A primeira pessoa a ser diagnosticada com AEC3 na família foi a avó paterna, com 30 anos, em seu pai, em dois tios e três tias, com quase 20 anos, e em sua irmã mais nova, ao final da adolescência. Observa-se que a paciente quatro apresenta homozigose para o gene da AEC3.

6.3 Ataxia espinocerebelar tipo 7

O fluxograma 3 fornece uma visão detalhada e sistematizada do procedimento adotado no processo de seleção dos relatos de casos de pacientes diagnosticados com a ataxia espinocerebelar tipo 7, realizada por meio da consulta ao banco de dados PubMed. Inicialmente, foram estabelecidos critérios rigorosos para identificar relatos relevantes, incluindo a confirmação do diagnóstico de AEC7. A revisão detalhada dos registros do PubMed, guiada por esses critérios, resultou na exclusão de relatos que não estavam em conformidade com os requisitos diagnósticos, garantindo a seleção de dados essenciais para a pesquisa.

Fluxograma 3. Seleção dos artigos científicos com relato de casos da ataxia espinocerebelar tipo 7.



Foram consideradas publicações no período compreendido entre os anos 2010 e 2023. Após a meticulosa aplicação dos critérios estabelecidos, procedeu-se à seleção de dez relatos de casos provenientes dos dezoito artigos inicialmente obtidos. Uma análise aprofundada desses artigos foi conduzida, resultando na exclusão de seis deles, de acordo com os critérios previamente definidos para exclusão. Em última

instância, quatro artigos foram escolhidos como base para a coleta de dados relativos aos pacientes diagnosticados com ataxia tipo 7.

A tabela 3, a seguir, mostra os dados obtidos por meio da análise dos relatos de casos de pacientes com a ataxia espinocerebelar tipo 7.

Tabela 3. Dados obtidos por meio da análise dos relatos de caso dos pacientes com AEC 7.

PACIENTE	GENÓTIPO	INÍCIO DOS SINTOMAS	GENÊRO	HISTÓRICO FAMILIAL	DISARTRIA	DISTÚRBIOS MOTORES	ALTERAÇÕES OCULARES	ATROFIA CEREBELAR
1	50 repetições de CAG	37 anos	Feminino	Sim	Não informado	Ataxia, coordenação afetada	Diminuição da acuidade visual	Atrofia pontocerebelar isolada
2	39 repetições de CAG	52 anos	Masculino	Sim	Sim	Distúrbios da marcha	Diminuição da acuidade visual	Atrofia do tronco cerebral com medula espinhal
3	45 repetições de CAG	54 anos	Feminino	Sim	Sim	Distúrbios da marcha	Diminuição da acuidade visual	Leve atrofia cerebelar
4	50 repetições de CAG	26 anos	Masculino	Sim	Sim	Distúrbios da marcha	Diminuição da acuidade visual	Atrofia cerebelar
5	43 repetições de CAG.	57 anos	Masculino	Sim	Sim	Distúrbios da marcha	Diminuição da acuidade visual	Não informado
6	56 repetições de CAG	18 anos	Masculino	Sim	Sim	Distúrbios da marcha	Diminuição da acuidade visual	Não informado

FONTE: Autoria própria, 2023.

Por meio da tabela 3, é possível observar que assim como na AEC3, na ataxia espinocerebelar tipo 7 ocorre alterações oculares, disartria, e algum tipo de distúrbio motor, principalmente na marcha. Observa-se que os pacientes 1 e 4 apresentam genótipo e fenótipo parecido. A paciente 6, também apresenta maior número de repetições de CAG e teve início de sintomas mais jovem que os demais pacientes com menor número de repetições de CAG.

6.4 Comparação entre as três desordens investigadas

A tabela 4, apresentada a seguir, expõe uma síntese dos sinais e sintomas associados a doença de Huntington, Machado-Joseph (ou AEC3) e ataxia espinocerebelar tipo 7, bem como os aspectos genéticos relevantes. Interpretar esses elementos torna-se fundamental para facilitar o diagnóstico diferencial na prática clínica, uma vez que a DH, AEC3 e AEC 7 frequentemente apresentam quadros clínicos que se assemelham pelos distúrbios motores iniciais, podendo gerar desafios na identificação precisa da condição. A análise detalhada desses fatores contribuirá significativamente para a prática clínica, permitindo uma abordagem mais informada e personalizada no processo diagnóstico.

Tabela 4. Comparação dados obtidos por meio da análise dos prontuários de pacientes com DH, e relatos de caso dos pacientes com AEC3 e AEC 7.

	DH	AEC3	AEC7
Gene alterado	<i>HTT</i> por expansões de trinucleotídeos	<i>ATXN3</i> por expansões de trinucleotídeos	<i>ATXN7</i> por expansões de trinucleotídeos
Distúrbios motores mais frequentes	Movimentos involuntários hiperkinéticos, coreia	Ataxia	Ataxia
Distúrbios oculares mais frequentes	Não relatado (acometimento menos frequente)	Nistagmo, visão turva	Visão central comprometida, déficit progressivo, diminuição de acuidade visual
Padrão de herança	AD	AD	AD
Alelos dentro da normalidade	Até 26 CAGs	Até 53 CAGs	Até 37 CAGs
Ressonância/Tomografia	Atrofia de núcleo caudado e putamen (no cerebelo em casos juvenis)	Atrofia cerebelar	Atrofia cerebelar
Frequente Disartria	Sim	Sim	Sim
Perda de peso inicial	Sim	Não relatado (acometimento menos frequente)	Não relatado (acometimento menos frequente)
Idade média de início com base nos estudos e pacientes investigados nesse estudo	40 anos	28 anos	41 anos

FONTE: Autoria própria, 2023.

Observa-se que o gene afetado nas três doenças abordadas neste estudo são distintos. Na doença de Huntington, há uma incidência menos frequente de distúrbios oculares, enquanto nas AECs 3 e 7 ocorrem alterações oculares mais prevalentes. Na DH, os distúrbios motores predominantes são movimentos involuntários hiperkinéticos e coreia, enquanto nas AECs 3 e 7, a ataxia se manifesta como o distúrbio motor mais frequente. Além disso, na DH, observa-se uma perda de peso inicial, ao passo que tal acometimento é menos comum nas AECs 3 e 7. A avaliação por meio de ressonância magnética/tomografia revela que, na DH, ocorre atrofia do núcleo caudado e putamen (podendo também afetar o cerebelo em casos juvenis), enquanto nas duas Ataxias, a atrofia cerebelar é evidenciada.

7. DISCUSSÃO

A DH é uma desordem neurodegenerativa, não possui prevenção e tratamento para postergar o início dos sintomas e sua progressão. Portanto, causa grande ônus para as famílias e para a sociedade. Por ser uma doença de variabilidade clínica demanda uma investigação genética específica em nível molecular para que seja feito o diagnóstico definitivo, posto que os sintomas iniciais da DH podem ser idênticos aos de outras doenças com melhor prognóstico (Agostinho, 2011).

A variabilidade na idade de início dos sintomas sugere a influência de fatores adicionais, como possíveis modificações epigenéticas ou interações com outros genes. Ainda, levando em consideração os fatores genéticos e ambientais, grande parte dos pacientes iniciaram os sintomas após a terceira década de vida, estando em consonância com as características da DH. Vale ressaltar, que a doença de Huntington de início juvenil apresenta maiores expansões, acima de 100 repetições de CAG, tipicamente herdadas de um pai afetado, uma vez que é mais provável que uma expansão acentuada do comprimento da repetição ocorra na espermatogênese (Becker *et al.*, 2007). A presença de histórico familiar em todos os casos reforça a natureza hereditária da DH.

Os familiares e cuidadores, que prestam assistência ao portador da DH, também devem receber cuidados, apoio e orientações de saúde para que possam continuar cuidando dos pacientes. Sendo necessário trabalhar com os membros da família, pela conseqüente sobrecarga de tarefas, que pode acarretar o adoecimento do cuidador. O ideal, seria informar mais essas famílias sobre essa doença, a fim de suavizar a aflição deles e, além disso, criar uma rede de familiares e cuidadores para que estes possam trocar experiências relacionados ao convívio diário com a DH (Lozi, 2014).

Em relação aos pacientes com Machado-Joseph, diante dos artigos analisados, geralmente apresentam alterações oculares, disartria e distúrbios motores, com destaque para as alterações na marcha e ataxia, que é evidente em todos os casos. A presença de atrofia cerebelar em quatro dos pacientes reforça a complexidade e a abrangência dos sintomas associados a AEC3.

O relato de caso do paciente 2, investigado por Pelayo, J., *et al.* (2020), destaca uma associação incomum com pneumotórax recorrente na família. O padrão de herança da AEC3 é claramente delineado, com vários membros afetados, incluindo a

avó paterna, o pai, tios, tias e a irmã mais nova. Até agora, não foi estabelecida uma conexão genética direta entre a AEC3 e o pneumotórax espontâneo familiar (Pelayo, J., *et al.*, 2020).

Todavia, é interessante observar que o gene mutado ataxina-3 (*ATXN3*) na AEC3 e o gene *Serpin Family A Member 1* (*SERPINA1*) no enfisema hereditário compartilham os mesmos loci no cromossomo 14q32.1. Isso sugere uma possível predisposição genética de pacientes com AEC3 para desenvolver pneumotórax familiar. A proteína ataxina anormal, codificada por *ATXN3*, e o histórico de tabagismo do paciente podem ter contribuído para a desregulação do sistema ubiquitina-proteassoma, agravando ainda mais a sua predisposição genética para o desenvolvimento de pneumotórax recorrente (Pelayo *et al.*, 2020).

Observa-se, a paciente 4, no caso relatado por Chen e colaboradores (2021), uma mulher de 37 anos que apresentava AEC3 homocigoto com expansão de 62/62 repetições. Pacientes homocigotos com AEC3 são raros e a maioria pode ser produto de casamentos consanguíneos (Zeng *et al.*, 2015). Embora as repetições CAG expandidas tenham sido praticamente iguais na família da paciente (62 para o pai e 65 para a mãe), a paciente manifestou um fenótipo clínico mais severo em comparação com seus pais heterocigotos. Isso sugere que a expressão do gene pode ter um impacto mais significativo nas características clínicas do que o tamanho da expansão das repetições CAG, indicando uma correlação fraca com os aspectos clínicos da AEC3 (Chen, *et al.*, 2021).

A análise de segregação da família dessa paciente mostrou um padrão de contração de comprimento de repetição CAG e transmissão estável ao longo das gerações. A paciente apresentou um fenótipo clínico de início mais precoce e mais grave do que o observado em indivíduos heterocigotos, sugerindo que a dosagem do gene aumenta a gravidade da doença (Chen, *et al.*, 2021).

Alguns relatos indicaram que a intensidade dos achados em exames de imagem está relacionada a diversos elementos, como o número de repetições CAG, idade, estágio da doença, entre outros fatores (Camargos *et al.*, 2011; Onodera *et al.*, 1998)

A características dos homocigotos sugere que os exames de imagem não são os meios mais eficazes para um diagnóstico precoce, tampouco os principais indicadores da gravidade clínica. Portanto, é necessário realizar monitoramentos

periódicos e tomar decisões com base no diagnóstico molecular, na condição clínica e nos testes de diagnóstico associados (Zeng *et al.*, 2015).

A ataxia espinocerebelar tipo 7 (AEC7) é uma das inúmeras ataxias autossômicas dominantes caracterizadas por ataxia cerebelar que pode estar associada a oftalmoplegia, perda de visão, disartria, sinais piramidais e extrapiramidais, perda sensorial profunda ou demência por perda neuronal, geralmente no cerebelo e no tronco cerebral. A causa da AEC7 é uma mutação heterozigótica da expansão das repetições CAG (Kaytor *et al.*, 1999; David *et al.*, 1998).

De acordo com o caso relatado por Bouzid, F. Z., *et al.*, (2021), a paciente 1, no qual o tamanho das repetições CAG e a idade de início foram inversamente correlacionados, a paciente apresentou os primeiros sintomas aos 37 anos e a análise molecular mostrou 50 expansões de repetições CAG, mas seus filhos apresentaram sintomas aos 11 e 17 anos (Bouzid *et al.*, 2021).

Um fenômeno chamado antecipação, ocorre nas AECs e na DH, no qual sequências com repetições grandes, maiores que a faixa normal, por serem instáveis durante a meiose, tendem a se expandir muito nas próximas gerações. Isto leva ao início mais precoce dos sintomas e fenótipo mais severo em gerações subsequentes da família, que caracteriza antecipação principalmente na transmissão paterna da doença. Pode ser tão grave que crianças com início precoce podem morrer antes mesmo dos pais tornarem-se sintomáticos (Gouw, L.G., *et al.*, 1997; Johansson, J., *et al.*, 1998; Michalik, A., *et al.*, 2004).

A explicação biológica para a antecipação provou ser a instabilidade da repetição CAG durante transmissão intergeracional, como é o caso de outras ataxias espinocerebelares (Imbert, G., *et al.*, 1996; Chung, M. Y., *et al.*, 1993). Estudos relatam que essa instabilidade na repetições de CAG parece ser maior na AEC 7 do que em outras ataxias espinocerebelares (David, G., *et al.*, 1997; Del-Favero, J., 1998; Del-Favero, J., 1998).

Antecipação é uma questão importante no aconselhamento genético entre indivíduos em risco assintomático e no diagnóstico pré-natal. No entanto, apesar da existência de uma correlação inversa entre a quantidade de repetições CAG e a idade de início da doença, a predição da manifestação dos sintomas, bem como da gravidade, sintomas específicos e velocidade de progressão da doença, não é

possível por meio da análise da história familiar ou de testes moleculares. Isso se deve à variabilidade desses fatores entre os indivíduos. Outros elementos genéticos e ambientais desempenham um papel no desenvolvimento do histórico da doença, seu início e evolução. Esses elementos são referidos como fatores modificadores. É crucial ter em mente que o número de repetições trinucleotídicas pode manter-se constante ou até diminuir ao ser transmitido para as gerações seguintes (Faccini, L.S., *et al*, 2013).

O paciente 4, relatado por Zou e colaboradores (2021), apresenta genótipo semelhante ao da paciente anterior, com 50 repetições de CAG, os primeiros sintomas surgiram aos 26 anos, com o surgimento de visão turva e fotofobia e distúrbio de marcha e disartria aos 30 anos. Outros estudos mostraram que uma expansão maior estava associada ao início em idade mais precoce, menor expectativa de vida e maior frequência de diminuição da visão (David *et al.*, 1998).

O paciente 6, relatado por Zou e colaboradores (2021), é um homem de 26 anos, tinha visão turva na adolescência e distúrbios da marcha e disartria aos 18 anos, ele estava paralisado e não tinha percepção de luz em ambos os olhos há cerca de seis anos. O jovem apresentou os sintomas mais graves na família, com 56 repetições de CAG. Contudo, reforça o que estudos anteriores relataram (David *et al.*, 1998), que uma expansão maior de CAG estava associada ao início mais precoce.

Com base na tabela 4, é possível observar que as três desordens aqui estudadas apresentam alterações em genes distintos. A doença de Huntington é causada por uma mutação no gene denominado huntingtina (*HTT*), localizado no cromossomo 4 (4p16.3), que codifica a proteína huntingtina (RAMOS *et al.*, 2018). Enquanto a ataxia tipo 3 é causada pela expansão de repetições CAG que está contida no exon 10 do gene ataxina 3 (*ATXN3*) (Onofre *et al.*, 2016) e a ataxia tipo 7 também ocorre devido uma expansão da repetição dos trinucleotídeos CAG, no entanto, no gene da ataxina 7 (*ATXN7*) na posição 3p21.1-p12 (Michalik *et al.*, 2004).

Na doença de Huntington, os distúrbios oculares são menos frequentes, enquanto nas AECs 3 e 7 ocorrem alterações oculares mais prevalentes. Sinais significativos observados em indivíduos com AEC3 incluem mudanças nos movimentos oculares, como oftalmoplegia, nistagmo, alterações nos movimentos sacádicos e na perseguição lenta. Acredita-se que modificações no reflexo vestibulo-ocular possam ser indicativas do diagnóstico da AEC3, sugerindo uma possível

ligação entre sinais cerebelares na marcha e a degeneração de áreas do sistema vestibular no tronco encefálico. Estudos indicam que os movimentos oculares e o reflexo vestibulo-ocular estão associados ao funcionamento integrado de neurônios nos núcleos do tronco cerebral e cerebelo. Análises histopatológicas do tronco cerebral revelam intensa neurodegeneração em áreas relacionadas aos movimentos oculares, equilíbrio, postura e nervos cranianos específicos, com neurônios poupados exibindo corpos de inclusão intranucleares imunopositivos a ataxina-3 (Rotnes, *et al.*, 2008).

Enquanto a característica mais evidente da AEC7 é a progressiva deficiência visual, na qual a visão central é comprometida inicialmente, evoluindo para uma cegueira completa. As alterações degenerativas na retina começam afetando os fotorreceptores cone, progredindo posteriormente para uma distrofia cone-bastonete. A análise histológica revela a ausência completa de fotorreceptores, uma perda significativa de neurônios de células ganglionares e um adelgaçamento notável das camadas nuclear e plexiforme. A presença distintiva de retinopatia diferencia a AEC7 geneticamente de outras ataxias espinocerebelares. De fato, as famílias afetadas pela AEC7 não demonstraram ligação a outros loci conhecidos associados à ataxia espinocerebelar (Michalik, A., *et al*, 2004).

Na DH, diferente das AECs 3 e 7, conforme os casos investigados, todos os pacientes apresentam perda de peso ao iniciar os sintomas motores. Essa perda de peso na doença de Huntington é uma complicação clínica complexa, resultante de uma combinação de fatores motores, neuropsiquiátricos e nutricionais. Os movimentos involuntários incessantes ocasionam grandes perdas calóricas, nesses pacientes ocorre perda de peso e risco de desidratação, tornando necessário a ingestão de grande quantidade de líquidos. Devido a disfagia, em alguns casos a água deve ser espessada com aditivos comerciais para que fique com consistência de xarope, facilitando sua deglutição (Lubiano, 2009).

A avaliação por meio de ressonância magnética/tomografia revela que, na DH, ocorre atrofia do núcleo caudado e putamen (podendo também afetar o cerebelo em casos juvenis), enquanto nas duas ataxias, a atrofia cerebelar é evidenciada. A Doença de Huntington Juvenil (DHJ) é caracterizada pela degeneração progressiva das células nervosas devido à presença da proteína alterada chamada huntingtina. Essa proteína se acumula no citoplasma e no núcleo dos neurônios, levando à morte

gradual dessas células, especialmente no corpo estriado, que inclui os núcleos caudado e putâmen. A variante juvenil da Doença de Huntington afeta indivíduos com idades entre 0 e 20 anos, apresentando uma variedade de distúrbios motores, cognitivos e comportamentais (Brito, *et al*, 2022).

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise comparativa dos sinais e sintomas da DH, AEC3 e AEC 7, destaca diferentes características clínicas entre essas condições neurodegenerativas. Na DH, caracterizada por expansões de trinucleotídeos no gene *HTT*, os distúrbios motores mais frequentes são movimentos involuntários hipercinéticos e coreia, sendo acompanhados pela presença frequente de disartria e perda de peso inicial. A ausência de distúrbios oculares frequentes na DH contrasta com a AEC3 e AEC 7, nas quais a ataxia é o distúrbio motor predominante.

A AEC3 e a AEC 7 apresentam distúrbios oculares específicos, como nistagmo, visão turva, visão central comprometida, déficit progressivo e diminuição de acuidade visual. Além disso, a ressonância magnética/tomografia revela atrofia de núcleo caudado e putamen na DH (em casos juvenis pode ocorrer atrofia cerebelar), enquanto nas duas ataxias, a atrofia cerebelar é observada. Essa comparação fornece uma visão abrangente das particularidades clínicas dessas condições, auxiliando no entendimento da diversidade de manifestações sintomáticas e reforçando a importância da investigação genética para um diagnóstico diferencial preciso.

A carência de exames complementares que auxiliam no processo de investigação diagnóstica das doenças de Huntington, Machado-Joseph e ataxia espinocerebelar tipo 7 tem sido um desafio evidente. A complexidade dessas condições neurodegenerativas demanda métodos diagnósticos precisos. A falta de marcadores específicos e a sobreposição de sintomas com outras patologias neurodegenerativas podem dificultar a confirmação diagnóstica precoce. O desenvolvimento e a implementação de novas abordagens tecnológicas e biomarcadores são necessários para melhorar a exatidão diagnóstica, possibilitando intervenções precoces e contribuindo para avanços significativos no tratamento dessas condições debilitantes.

Com base nos dados da tabela 1, nota-se a variabilidade clínica entre os pacientes com doença de Huntington (DH), apesar de compartilharem o mesmo genótipo. Os sintomas iniciais manifestaram-se em idades diversas, embora todos tenham tido o início dos sintomas apenas a partir da terceira década de vida. Todos os casos apresentaram histórico familiar e perda de peso. A prevalência de disartria e distúrbios motores como movimentos involuntários hipercinéticos e coreia, foi observada na maioria dos pacientes.

Em suma, as doenças neurodegenerativas em questão, a DH, AEC3 e a AEC 7, pode-se observar uma série significativa de diversidades tanto no aspecto genético quanto nas manifestações sintomáticas. Torna-se notável a importância do diagnóstico molecular, e a escassez de estudos a respeito de um diagnóstico diferencial para as três doenças, especialmente diante da ampla variabilidade clínica evidenciada, reforçando a necessidade urgente de abordagens específicas para cada uma dessas condições.

Além disso, vale ressaltar a carga emocional substancial que recai sobre as famílias e cuidadores, enfatizando a importância crucial de oferecer suporte e orientação para enfrentar os desafios inerentes a essas enfermidades hereditárias. O aconselhamento genético é necessário para permitir que as famílias afetadas tomem decisões médicas e pessoais informadas.

9. REFERÊNCIAS

- AGOSTINHO, L.A. **Investigação molecular inter e intrageracional das repetições trinucleotídicas CAG e CCG em pacientes afetados e grupo de risco da doença de Huntington.** Dissertação de Mestrado - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2011.
- BECKER, N. *et al.* **Non-choreic movement disorders as initial manifestations of Huntington's disease.** Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 65, n. 2b, p. 402–405, jun. 2007.
- BOUZID, F. Z.; MANSOURI, M.; *et al.* **Spinocerebellar ataxia Type 7: clinical and genetic study of a new Moroccan family (case report).** v. 38, fev. de 2021. DOI: 10.11604/pamj.2021.38.162.27262.
- BRITO, D.V.; COLETTA, M.V.D.; TAKANO, S.A; *et al.* **Doença de Huntington Juvenil no norte do Brasil: relato de uma série de casos.** Rev. Ciênc. Méd. Biol. 2022. DOI: <https://doi.org/10.9771/cmbio.v21i2.48469>
- CAMARGOS, S.T. *et al.* **Brain stem and cerebellum volumetric analysis of Machado Joseph disease patients.** Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 69, n. 2B, p. 292-296, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-282X2011000300005>>. Acesso em: 19 de nov. 2023.
- CHEN, Y. *et al.* **Homozygous spinocerebellar ataxia type 3 in China: a case report.** J Int Med Res, v. 49, n. 6, 2021. DOI: 10.1177/03000605211021370.
- CHUNG, M. Y. **Evidence for a mechanism predisposing to intergenerational CAG repeat instability in spinocerebellar ataxia type I.** Nature Publishing Group, v. 5, p. 254-258, nov. de 1993. DOI: 10.1038/ng1193-254.
- DAVID, G., *et al.* **Cloning of the SCA7 gene reveals a highly unstable CAG repeat expansion.** Nature Genetics, v.17, ed. 1, p. 65-70, set. de 1997. DOI: 10.1038/ng0997-65.
- DEL-FAVERO, J., *et al.* **Molecular genetic analysis of autosomal dominant cerebellar ataxia with retinal degeneration (ADCA type II) caused by CAG triplet repeat expansion.** Human Molecular Genetics, v. 7, ed. 2, p. 177–186, set. de 1998. DOI: 10.1093/hmg/7.2.177.
- FACCINI, L.S., *et al.* **Genetic counseling and presymptomatic testing programs for Machado-Joseph Disease: lessons from Brazil and Portugal.** Genetics and

Molecular Biology, v. 37, ed. 1, p. 263-270, mar. de 2013. DOI: 10.1590/s1415-47572014000200012

GAZZOLA, J. M., Mazzoni, G., Schelp, A. O., & Caboclo, L. O. (2018). **O diagnóstico diferencial em neurologia: um desafio para o clínico geral**. Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade, 13(40), 1-9. doi:10.5712/rbmfc13(40)1614.

GOUW, L.G., et al. **Analysis of the dynamic mutation in the SCA7 gene shows marked parental effects on CAG repeat transmission**. Human Molecular Genetics, v. 7, ed. 3, p. 525-533, oct. de 1997. DOI: 10.1093/hmg/7.3.525.

GUO, J.; CHEN, H.; BISWAL, B.B; *et al.* **Padrões de atrofia da substância cinzenta dentro da rede cerebello-neostriatum-cortical na SCA3**. Neurology. 2020. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010986

HERNANDEZ, C. R. C.; DIAZ, R., REZENDE, T. J. R.; ADANYEGUH, I.; *et al.* **Degeneração da medula espinhal cervical na ataxia espinocerebelar tipo 7**. American Journal of Neuroradiology. 2021. DOI: 10.3174/ajnr.A7202

IMBERT, G., SAUDOU, F., *et al.* **Cloning of the gene for spinocerebellar ataxia 2 reveals a locus with high sensitivity to expanded CAG/glutamine repeats**. Nature Publishing Group, v. 14, p. 285-291, nov. 1996. DOI: 10.1038/ng1196-285

JOHANSSON, J., et al. **Expanded CAG repeats in Swedish spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) patients: effect of CAG repeat length on the clinical manifestation**. Human Molecular Genetics, v. 7, ed. 2, p. 171–176, set. de 1998. DOI: 10.1093/hmg/7.2.171.

KAYTOR, M.D., *et al.* **Nuclear Localization of the Spinocerebellar Ataxia Type 7 Protein, Ataxin-7**. Human Molecular Genetics, v.8, ed. 9, p. 1657-1664, set. 1999. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/hmg/8.9.1657>>. Acesso em: 20 de nov. de 2023.

LEI, L.; LIAO, Y.; LIAO, W.; *et al.* **Espectroscopia por ressonância magnética do cerebello em pacientes com ataxia espinocerebelar tipo 3/doença de Machado-Joseph**. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2011. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7347.2011.06.007

LI, M.; CHEN, X.; XU, H.L.; *et al.* **Anormalidades estruturais cerebrais no estágio pré-clínico da doença de Machado-Joseph/ataxia espinocerebelar tipo 3 (MJD/SCA3): avaliação por morfometria de ressonância magnética, imagem por**

tensor de difusão e dispersão de orientação de neuritos e imagens de densidade. J Neurol. 2022. DOI: 10.1007/s00415-021-10890-2

LOZI, B.S; OLIVEIRA, M.M; *et. al.* **Aspectos relacionados à disfagia orofaríngea e às condições de saúde em portadores da doença de Huntington em um município da Zona da Mata mineira.** Rev Bras Nutr Clin, 2014. v. 29, n. 3, pág. 209-13.

LUBIANO, M.L. **Fisiopatologia, cuidados médicos e implicações bucais da doença de Huntington.** Monografia - Universidade Estadual de Campinas, Piracicaba, 2009.

MASCALCHI, M.; DICIOTTI, S.; GIANNELLI, M.; GINESTRONI, A.; DELLA, R. **Huntington's Disease and Spinocerebellar Ataxias: The Clinical Overlap.** Journal of Movement Disorders. 2018. 11(1), 1-12. doi:10.14802/jmd.17045

MASCALCHI, M.; LOLLI, F.; DELLA, N. R. **Huntington disease and spinocerebellar ataxias: A practical review of clinical similarities and differences.** Radiology. 2016. 280(3), 717-727. doi:10.1148/radiol.2016160064

MENDES, M.F; ANDRADE, L.A.F; FERAZ, H.B. **Coreia: Análise Clínica de 119 Casos.** Arq Neuro Psiquiatr, 1996. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1996000300010>

MICHALIK, A.; MARTIN, J.J.; VAN BROECKHOVEN, C. **Ataxia espinocerebelar tipo 7 associada à distrofia pigmentar da retina.** Eur J Hum Genet. 2004. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201108

MOVEMENT Disorder Society. **Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency.** Mov. Discord. 1996. 11(2), 136-142. DOI: 10.1002/mds.870110204

ONODERA, O. *et al.* **Progressive atrophy of cerebellum and brainstem as a function of age and the size of the expanded CAG repeats in the MJD1 gene in Machado-Joseph disease.** Annals of neurology v. 43, n. 3, p. 288-296, 1998. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/ana.410430305>>. Acesso em: 19 de nov. 2023.

ONOFRE, I., MENDONÇA, N., LOPES, S. *et al.* **Fibroblastos de pacientes com Doença de Machado Joseph revelam comprometimento da autofagia.** Sci Rep. 2016. <https://doi.org/10.1038/srep28220>.

PELAYO, J.; RAU, N.; BRYAN, K. L.; AZMAIPARASHVILI, Z. **Familial spontaneous pneumothorax and Machado-Joseph disease**. Oxford Medical Case Reports, v. 2020, ed. 9, set. de 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/omcr/omaa078>.

PRZEDBORSKI, S.; VILA, M.; JACKSON-LEWIS, V. **Introdução à Série: Neurodegeneração: O que é e onde estamos?** J. Clin. Investigar. 2003.

RAMOS, N.O; CANIZARES V.S.A; FRANÇA A.K; CAMPELO T.N.C CEDARO J.J. **Doença neurodegenerativa rara caracterização dos portadores de Doença de Huntington e ataxia espinocerebelar na Amazônia Ocidental, Brasil**. Rev. Saúde Públ. 2018.

ROTNES, W. G. V.; ORSINI M.; BASTOS V. H., *et al.* **Utilização dos movimentos oculares no tratamento da ataxia cerebelar na doença de Machado-Joseph**. Revista Neurociências, v.16, p. 53-61, 2008. Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/8665>. Acesso em: 01 de nov. 2023.

SHAKKOTTAI, V. G.; FOGEL, B. L. **Ataxia Espinocerebelar Autossômica Dominante**. Neurologic clinics. 2013. DOI: 10.1016/j.ncl.2013.04.006

TEIVE, H.A.G. Ataxias espinocerebelares. Arq. Neuro-Psiquiatr. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2009000600035>

TORT, A.B.; PORTELA L.V.; ROCKENBACH I.C.; *et al.* **Concentrações séricas de S100B e NSE na doença de Machado-Joseph**. Clin Chim Acta. 2005. DOI: 10.1016/j.cccn.2004.08.010

WEIHU, Z.; YANG, Z.H.; ZHANG, S.; *et al.* **O terminal carboxila da proteína que interage com Hsp70 está aumentado no soro e no líquido cefalorraquidiano de pacientes com ataxia espinocerebelar tipo 3**. Front Neurol. 2019. DOI: 10.3389/fneur.2019.01094

ZANDER, C.; TAKAHASHI, J.; EL HACHIMI, K. H.; *et. al.* **Semelhanças entre modelos celulares de ataxia espinocerebelar tipo 7 (SCA7) e cérebro humano: proteínas recrutadas em inclusões e ativação de caspase-3**. Human molecular genetics. 2001. DOI: 10.1093/hmg/10.22.2569

ZENG, S. *et al.* **Chinese homozygous Machado–Joseph disease (MJD)/SCA3: a case report**. Journal of Human Genetics, v.60, p. 157-160. 2015. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/jhg2014117>. Acesso em: 19 de nov. 2023.

ZHOU, J.; LEI, L.; SHI, Y.; *et al.* **Concentrações séricas de NSE e S100B na ataxia espinocerebelar tipo 3/doença de Machado-Joseph.** Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2011. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7347.2011.06.006.

ZOU, X.; YAO, F.; *et al.* **Clinical characterization and the improved molecular diagnosis of autosomal dominant cone-rod dystrophy in patients with SCA7.** Molecular Vision. v. 27, p. 221-232. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5402823/>>. Acesso em: 10 de fev. de 2023.

ZORZETTO, R. **Queda no custo de sequenciamento do DNA e melhora na capacidade de interpretar os dados aproximam os testes genéticos da prática clínica.** Rev. Pesquisa FAPESP. 2022. Disponível em: <<https://revistapesquisa.fapesp.br/queda-no-custo-de-sequenciamento-do-dna-e-melhora-na-capacidade-de-interpretar-os-dados-aproximam-os-testes-geneticos-da-pratica-clinica/>>. Acesso em: 03 de fev. 2023.