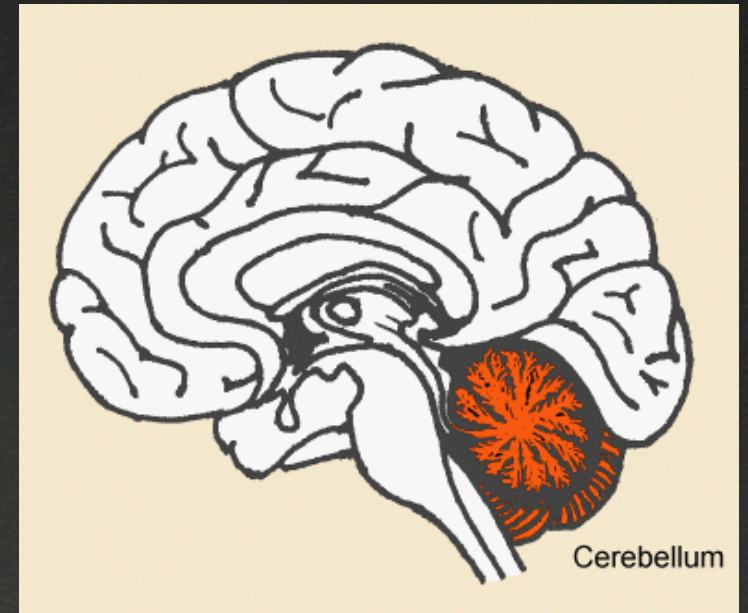


Ataxias Cerebelares



Definição de ataxia

- **TERMO GREGO:**

“Irregularmente”

“Desordenadamente”

A.E.Harding, 1996

- **DEFINIÇÃO:**

“Decomposição irregular do ajuste fino da postura e dos movimentos, normalmente controlados pelo cerebelo e suas conexões. O termo aplica-se à função motora dos membros, tronco, olhos e musculatura bulbar.”



Definição de ataxia

• DEFINIÇÃO:

“Deposição irregular do ajuste fino da postura e dos movimentos, normalmente controlados pelo cerebelo e suas conexões. O termo aplica-se à função motora dos membros, tronco, olhos e musculatura bulbar.”

SINTOMAS DE ATAXIA CEREBELAR - queixas

1. DISTURBIOS DA MARCHA

Sintoma de apresentação mais comum
*queixam-se de incapacidade para deambular em
linha reta ou para alterar a direção da marcha*

SINTOMAS DE ATAXIA CEREBELAR - queixas

1. DISTURBIOS DA MARCHA

Instalação e Progressão (*sugerem a etiologia*)

- *lentamente progressiva*
- *início recente e rapidamente progressivo*
- *estática após um início súbito*
- *intermitente*
- *variação diurna*

SINTOMAS DE ATAXIA CEREBELAR

2. INCOORDENACAO DOS MEMBROS E TREMORES

- Membro “estabanado” ou “desajeitado”
- Dificuldade para atingir objetos, para abrir fechadura para colocar água no copo, etc.
- Em geral: instalação tardia, depois da ataxia de marcha
- Tremor de ação, efeito de ação em massa

SINTOMAS DE ATAXIA CEREBELAR

3. DISARTRIA

- Fala indistinta, pastosa

SINTOMAS DE ATAXIA CEREBELAR

3. DISARTRIA

- Fala indistinta, pastosa

SINTOMAS DE ATAXIA CEREBELAR

4. SINTOMAS VISUAIS

- Visão dupla, borramento visual, dificuldade olhar para baixo, perda visão

5. OUTROS SINTOMAS

- vômito, vertigem, alterações esqueléticas, cardíacas, etc

SINAIS DE DOENÇA CEREBELAR - exame físico

1. MARCHA E POSTURA (EBRIOSIA)

- Base alargada, passos irregulares, oscilantes, rápidos
- Desequilíbrio piora mudanças no movimento/repouso:

início rápido da marcha

levantar-se rapidamente

mudança de direção

parada súbita

SINAIS DE DOENÇA CEREBELAR - exame físico

1. MARCHA E POSTURA (EBRIOSIA)

Sensibilização: andar calcanhar-ponta do pé

Não há piora com o fechar dos olhos

SINAIS DE DOENÇA CEREBELAR - exame físico

2. FALA

- Fala indistinta, pastosa, lenta (pastosa)
monótona, irregular, explosiva, escandida

SINAIS DE DOENÇA CEREBELAR

3. HIPOTONIA

4. REFLEXOS PROFUNDOS PENDULARES

SINAIS DE DOENÇA CEREBELAR

5. FENÔMENO DO REBOTE / PROVA STEWART-HOLMES

SINAIS DE DOENÇA CEREBELAR

5. FENÔMENO DO REBOTE / PROVA STEWART-HOLMES

SINAIS DE DOENÇA CEREBELAR

6. DISSINERGIA DE MEMBROS

- Dismetria, decomposição, disdiadococinesia, tremor de intenção

SINAIS DE DOENÇA CEREBELAR

6. DISSINERGIA DE MEMBROS

- Dismetria, decomposição, disdiadococinesia, tremor de intenção

SINAIS DE DOENÇA CEREBELAR

6. DISSINERGIA DE MEMBROS

- Dismetria, decomposição, disdiadococinesia, tremor de intenção

SINAIS DE DOENÇA CEREBELAR

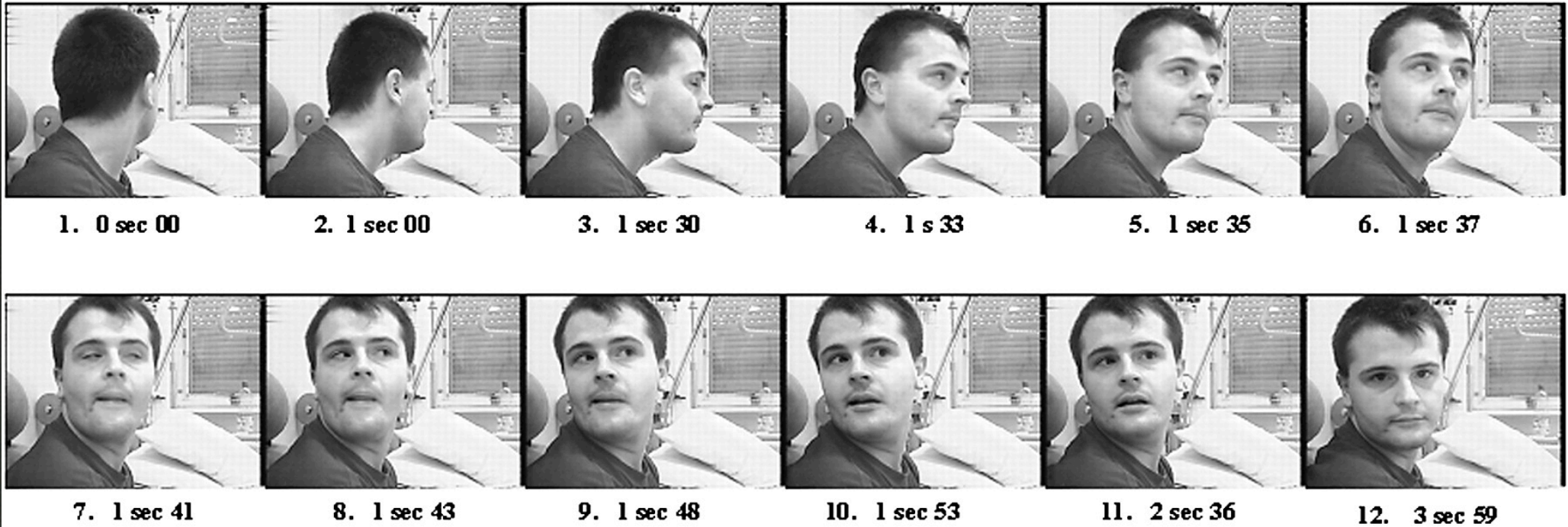
6. DISTÚRPIO DOS MOVIMENTOS OCULARES

- Movimentos de perseguição ocular irregulares
- Incapacidade de suprimir o reflexo oculovestibular
- Dismetria ocular
- Movimentos sacádicos lentos
- Paralisia supranuclear
- Oftalmoplegia internuclear bi/unilateral
- Apraxia ocular motora
- Nistagmo evocado pela mirada ocular
- Opsoclonus
- Flutter ocular

Ataxias cerebelares hereditárias autos. recessivas

Ataxias com defeito no reparo do DNA

Apraxia oculomotora





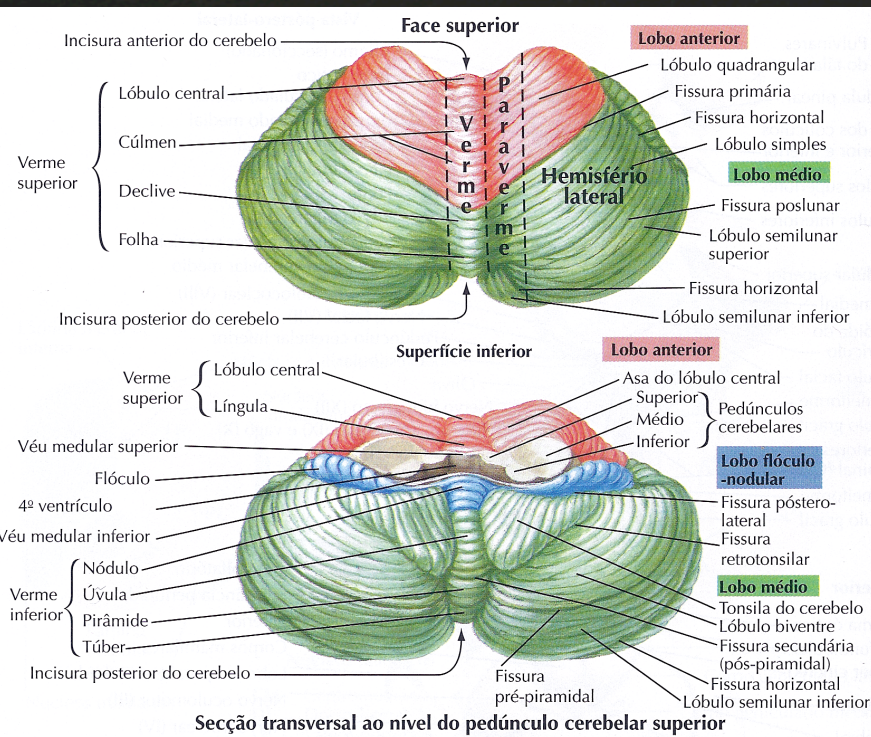
Divisão anatômica do cerebelo

vermis cerebelar
hemisférios cerebelares

Lesões da linha média:
ataxia de marcha

Lesões dos hemisférios
cerebelares:

ataxia ipsilateral dos membros



Diagnóstico diferencial das ataxias

- Diagnóstico diferencial sindrômico e topográfico -

- Ataxias cerebelares
- Ataxias sensitivas
- Ataxias vestibulares
- Ataxia frontal
- Ataxias combinadas (mistas)

Ataxias Sensitivas

Característica clínica
fundamental:
piora acentuada com
os olhos fechados
(Sinal de Romberg)

Ataxias Sensitivas

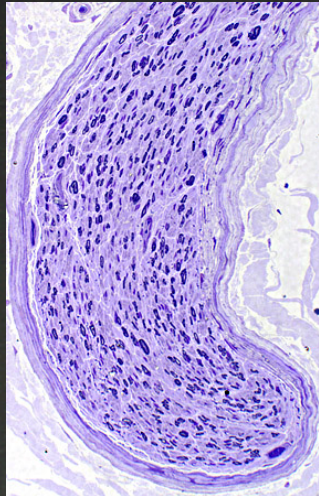
Outras características:

- marcha talonante
- alteração da sensibilidade vibratória
- alteração sensibilidade cinético-postural

Ataxias Sensitivas

Topografia

Nervo periférico
(neuropatia fibra grossa)



(Neuropatia tóxica: cisplatina)

Medula espinhal
(cordão posterior)



Sífilis

Ataxia do lobo frontal

Lobo frontal:

- Controle equilíbrio estático
- Controle respostas posturais
- Controle equilíbrio marcha

Ataxia do lobo frontal

Base alargada quando parado

Aumento do balanço na marcha (quedas)

Perda controle tronco

Marcha lenta, desequilibrada, hesitante

Dificuldade inicio marcha

Shuffling/freezing

Ataxia do lobo frontal

Diag. diferencial c/ ataxia cerebelar:

Ausência de ataxia dos membros

Ausência de disartria

Ausência de nistagmo

Ataxias Vestibulares

- tendência ao desvio para um lado
- marcha em estrela

Classificação das Ataxias Cerebelares

- 1- Ataxias cerebelares adquiridas
- 2- Ataxias cerebelares hereditárias
- 3- Ataxias cerebelares esporádicas
(sem etiologia)

Etiologia das ataxias cerebelares:

3. Esporádicas de origem desconhecida:

Adquirida

Mutação *de novo*

Penetrância incompleta

Recessiva

Mitocondrial

Ligada ao X

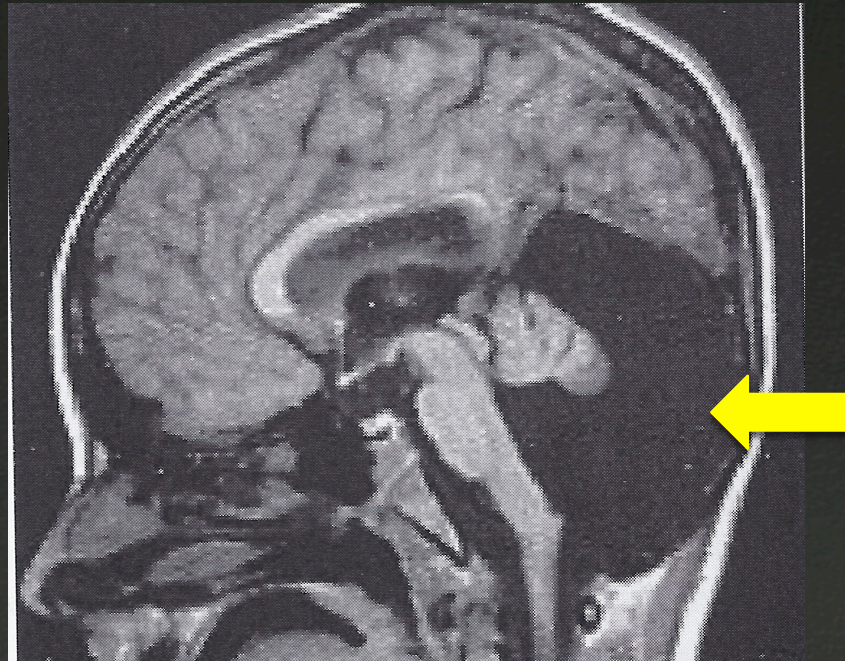
Falsa paternidade

DESORDENS DO DESENVOLVIMENTO (CONGENITAS)

- não progressivas
- maioria é inespecífica
- hipotonia
- atraso desenvolvimento motor
- s. cerebelar tardia
- necrópsia: hipoplasia pontoneocerebelar/granular

DESORDENS DO DESENVOLVIMENTO (CONGENITAS)

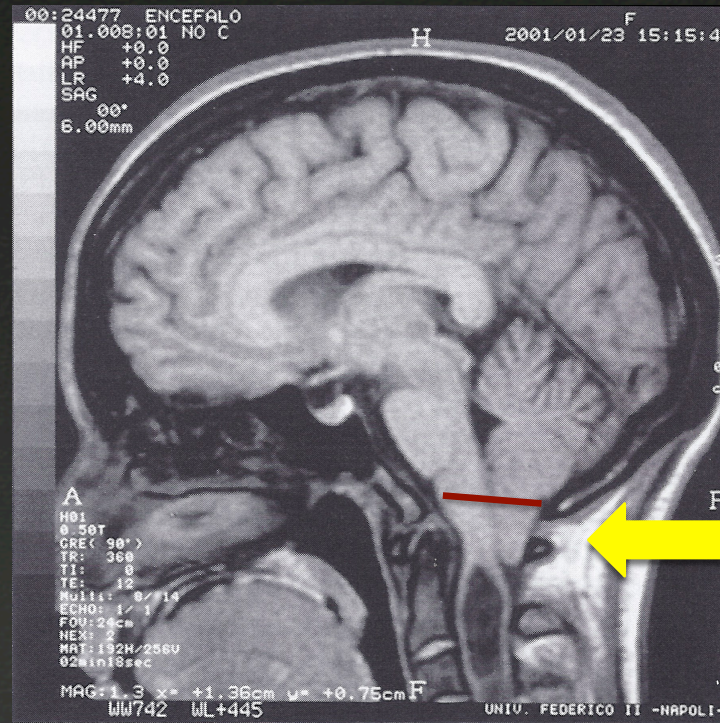
DESORDENS DO DESENVOLVIMENTO



Malformação de Dandy-Walker

DESORDENS DO DESENVOLVIMENTO (CONGENITAS)

DESORDENS DO DESENVOLVIMENTO



Malformação de Chiari

DESORDENS DO DESENVOLVIMENTO (CONGÊNITAS)

Síndromes de Joubert (38)

Congênitas

Hipotonia, atraso DNM, hiperpnéia episódica

Ataxia, disartria

Comprometimento intelectual

Alterações MOE

Distrofia retina

Alterações renais

RM: hipoplasia vermis cerebelar

Classificação das Ataxias Cerebelares

1 - Ataxias adquiridas

a) Ataxias adquiridas degenerativas

b) Ataxias adquiridas não degenerativas

ATAXIAS ADQUIRIDAS DEGENERATIVAS

Atrofia de Múltiplos Sistemas

- lesão sistema cortico-espinhal
- Lesão sistema extrapiramidal
- Síndrome cerebelar
- Disfunção autonômica

Prevalência: 4 a 5 por 100.000 habitantes

Idade de início: 54 anos

Evolução rápida (< 10 anos)

ATAXIAS ADQUIRIDAS DEGENERATIVAS

Atrofia de Múltiplos Sistemas

Atrofia de múltiplos sistemas
com predomínio de ataxia cerebelar
(MSA-C)

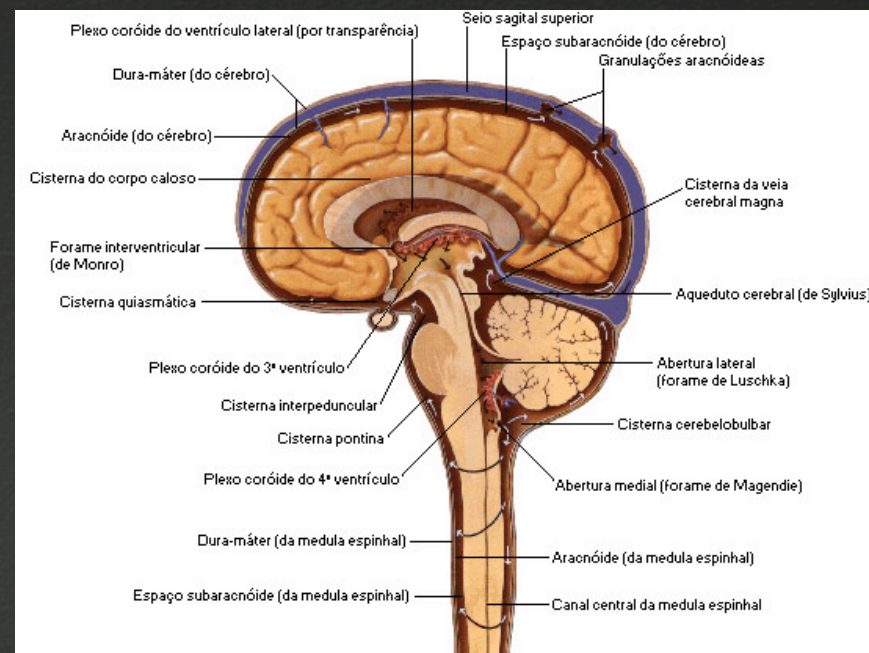
Parkinsonismo e **s. cerebelar proeminente**

RNM: atrofia cerebelopontina importante

ATAXIAS ADQUIRIDAS NÃO DEGENERATIVAS

Doenças Vasculares

- Ataque Isquêmico transitório
- Infarto
- Hemorragia
- Siderose Superficial



ATAXIAS ADQUIRIDAS NÃO DEGENERATIVAS

Doenças tóxicas

- Álcool (agudo/crônico)
- Quimioterápicos: 5-FU, citosina arabinosideo, ciclosporina
- Metais pesados: mercúrio orgânico (fungicida), manganês, subsalicilato de bismuto
- Solventes: tolueno e tetracloreto de carbono
- Anticonvulsivantes: fenitoina, fenobarbital, CBZ
- Outros: piperazina, carb. de lítio, metronidazol

ATAXIAS ADQUIRIDAS NÃO DEGENERATIVAS

Degeneração Cerebelar Alcoólica

- História crônica de abuso de álcool
- Evolução lenta e progressiva
(ocasionalmente: evolução aguda/subaguda)
- Ataxia principalmente de MMIIs e marcha
- Pode ser incapacitante
- Patogênese: efeito tóxico álcool
deficiência de vitamina B1

ATAXIAS ADQUIRIDAS NÃO DEGENERATIVAS

Degeneração Cerebelar Alcoólica

- Tratamento:
 - - abstinência alcoólica
 - - reposição vitamínica (B1)

ATAXIAS ADQUIRIDAS NÃO DEGENERATIVAS

Doenças imunomediadas

- Esclerose múltipla
- Ataxia cerebelar com anticorpos contra descarboxilase do ácido glutâmico (GAD)
- Ataxia do gluten
- Síndrome de Miller-Fisher
- Lúpus eritematoso sistêmico
- Síndrome de Sjögren
- Tireoidite
- Síndrome cerebelar paraneoplásica

ATAXIAS ADQUIRIDAS NÃO DEGENERATIVAS

Doenças imunomediadas

Síndrome Cerebelar Paraneoplásica

- Síndrome cerebelar sub-aguda/rapidamente progressiva
- Alteração marcha, disartria, oscillopsia
- Outras manifestações: demência, dist. movimento, perda audição, disfagia, diplopia, vertigem
- ataxia pode preceder o tumor por anos
- tumores mais frequentes:
 - cancer pulmonar de células pequenas*
 - cancer de mama*
 - cancer de ovário*
 - linfoma de Hodgkin*

ATAXIAS ADQUIRIDAS NÃO DEGENERATIVAS

Doenças imunomediadas

Síndrome cerebelar paraneoplásica

- LCR: pleocitose mononuclear
bandas oligoclonais
- MRI: atrofia cerebelar difusa
(sinais de alta densidade subst. branca)

ATAXIAS ADQUIRIDAS NÃO DEGENERATIVAS

Doenças imunomediadas

Síndrome cerebelar paraneoplásica

Anticorpo

Anti-Yo

Anti-Hu

Particularidade clínica

encefalomielite

encefalite límbica

neuronopatia sensitiva

disfunção autonômica

Anti-Ri

opsoclonus-mioclonus

encefalite tronco

Anti-Tr

Anti-CV2

polineuropatia

Tumor

Pulmão, ginecológico

SCLC, sarcoma, neuroblastoma

Neuroblastoma, mama,

ginecológico

Linfoma Hodgkin

Timoma, SCLC, testículo

ATAXIAS ADQUIRIDAS NÃO DEGENERATIVAS

Doenças imunomediadas

Síndrome cerebelar paraneoplásica

Anticorpo	Particularidade clínica	Tumor
<i>Anti-Ma</i>	<i>encefalite límbica</i> <i>encefalite tronco-cerebral,</i> <i>opsoclonus-mioclonus</i>	<i>mama</i>
<i>Anti-PCA2</i>	<i>encefalite límbica,</i> <i>sínd. Lambert-Eaton,</i> <i>neuropat. motora e auton.</i>	<i>SCLC</i>

ATAXIAS ADQUIRIDAS NÃO DEGENERATIVAS

Doenças imunomediadas

Síndrome cerebelar paraneoplásica

TRATAMENTO

Resposta ruim ao tratamento da neoplasia

Raramente respondem aos imunossupressores

ATAXIAS ADQUIRIDAS NÃO DEGENERATIVAS

Doenças Infeciosas

- *Ataxia de Início Agudo ou Subagudo*
- *Particularidades:*
 - - encefalomielite disseminada pós-infecciosa
 - - ataxia cerebelar aguda da infância
 - - encefalite de Bickerstaff (encefalite tronco cerebral)

ATAXIAS ADQUIRIDAS NÃO DEGENERATIVAS

Tumores fossa posterior

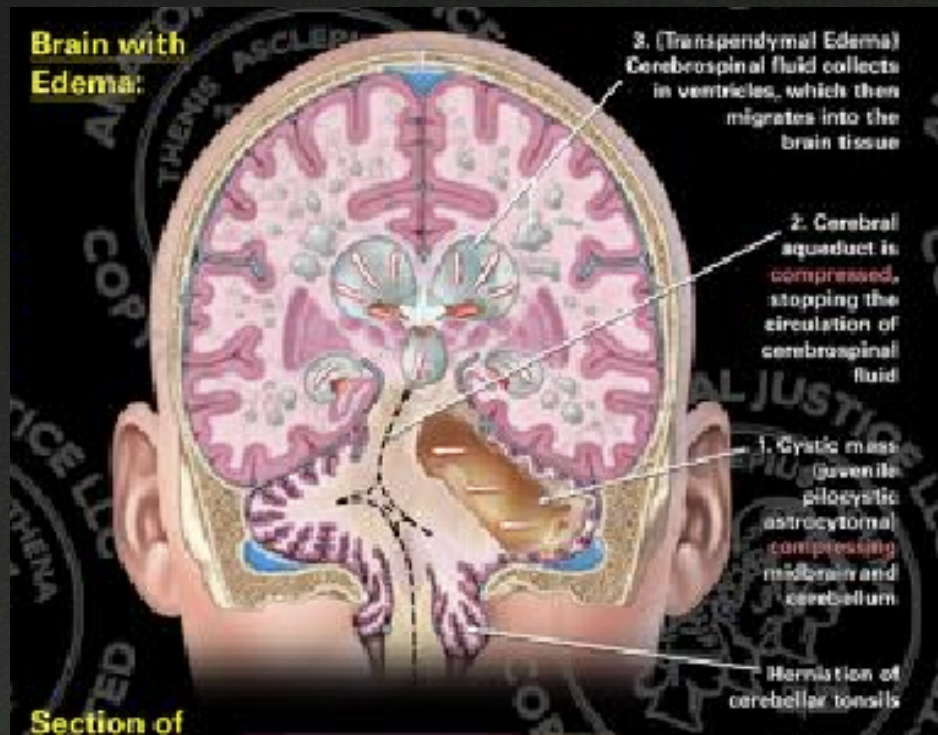
crianças/adultos jovens

astrocitoma pilocítico
meduloblastoma
ependimoma
papiloma plexo coróide

adultos/idosos

metástases
hemangioblastoma
papiloma plexo coróide

Brain with Edema:



ATAXIAS HEREDITÁRIAS

Ataxias cerebelares hereditárias autos. recessivas

Ataxias congênitas hereditárias

- Recessivas (síndromes de Joubert)
- Dominantes
- Ligada ao X

Ataxias cerebelares hereditárias autos. recessivas

Ataxia de Friedreich

Prevalência: 2 a 4.5/100.000 hab

75% das ataxias início < 25 anos

Doença inexoravelmente progressiva

- ataxia de marcha e de membros, disartria
- perda proprioceptiva, arreflexia
- sinais piramidais
- cardiomiopatia e diabetes

Ataxias cerebelares hereditárias autos. recessivas

Ataxia de Friedreich

Gene: FRDA, X25, FXN

Mutação: expansão GAA 1º intron (>90%)

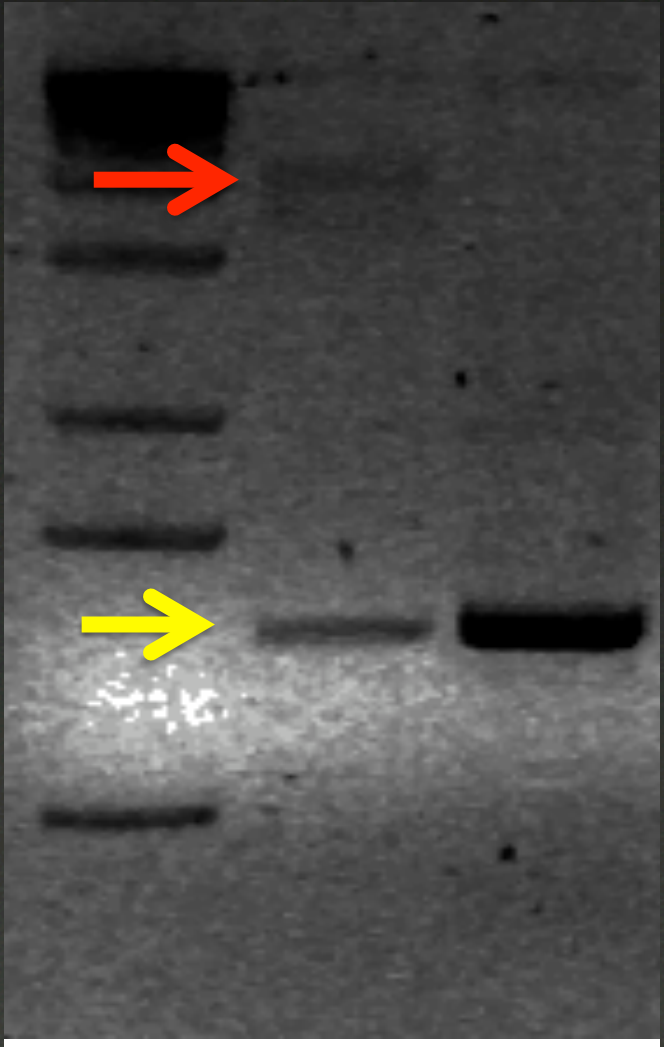
mutação ponto e heterozigoto composto

Expansão GAA: instável na meiose/mitose

suprime a expressão FRDA

transmissão paterna: ↓ tamanho

transmissão materna: ↑ ou ↓



Ataxias cerebelares hereditárias autos. recessivas

Deficiência isolada de vitamina E (AVED)

- deficiência importante de vitamina E ($< 2.5 \text{ mg/L}$)
- quadro neurológico similar ao da ataxia Friedreich (cardiomiopatia e diabetes incomuns)
- Tratamento: vitamina E altas doses

Ataxias cerebelares hereditárias autos. dominantes

DEFINIÇÃO

" DESORDENS AD NAS QUAIS HA' DEGENERACÃO LENTAMENTE PROGRESSIVA DO CEREBELO E DE OUTROS COMPONENTES DO SNC (TRATO CORTICO-ESPINHAL, SISTEMA EXTRA-PIRAMIDAL, TRONCO CEREBRAL, VISÃO, ETC) E, MENOS FREQUENTEMENTE, DO SNP.

DESORDENS DEGENERATIVAS

ATAXIAS AUTOSSÔMICAS DOMINANTES

- 47 tipos (34 genes já identificados)
- todas tem ataxia cerebelar
- grande sobreposição do quadro clínico
- grande sobreposição aspectos de imagem

ATAXIAS AUTOSSÔMICAS DOMINANTES

- ataxia progressiva marcha
- ataxia progressiva membros
- anormalidades movimentação ocular
- disartria, disfagia
- atrofia face, fasciculação língua
- liberação piramidal
- sinais extrapiramidais
- neuropatia periférica
- surdez, perda visão

Ataxias cerebelares hereditárias autos. dominantes

3 Categorias genéticas de ACAD

- expansão CAG - traço poliglutaminico
- expansão de repetições que não codificam proteína
- mutações convencionais



Neurodegeneração cerebelo e outras estruturas SN

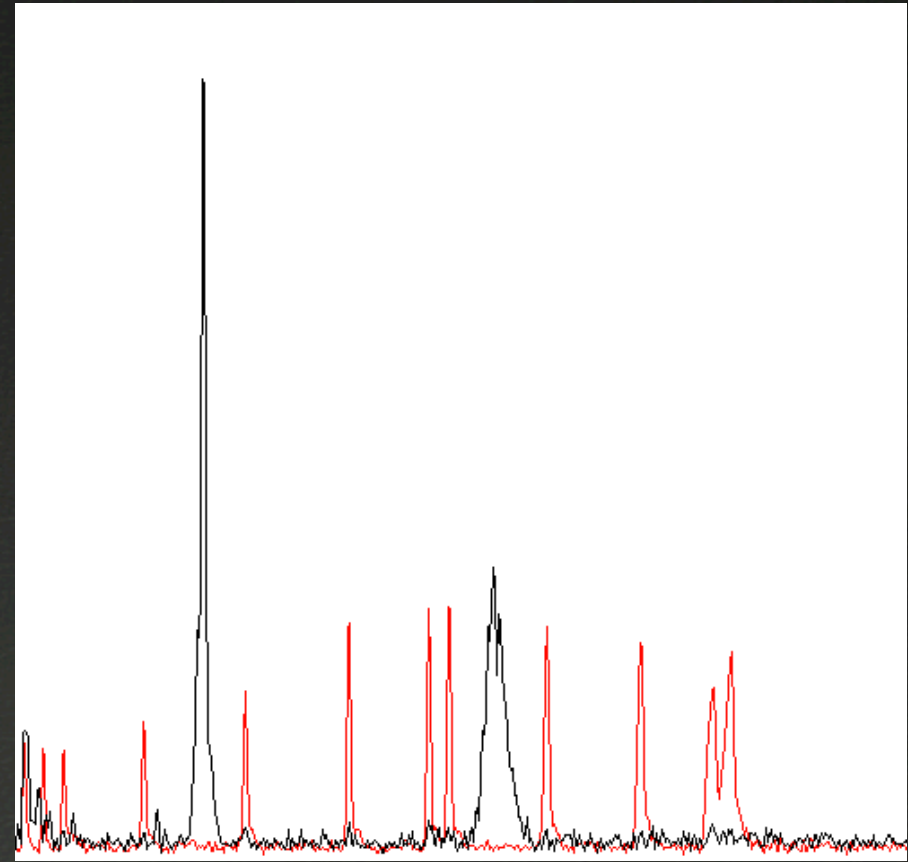
Ataxias cerebelares hereditárias autos. dominantes

Variabilidade fenotípica



Mutação dinâmica

- Expansão
- Antecipação
- Expansões intermediárias



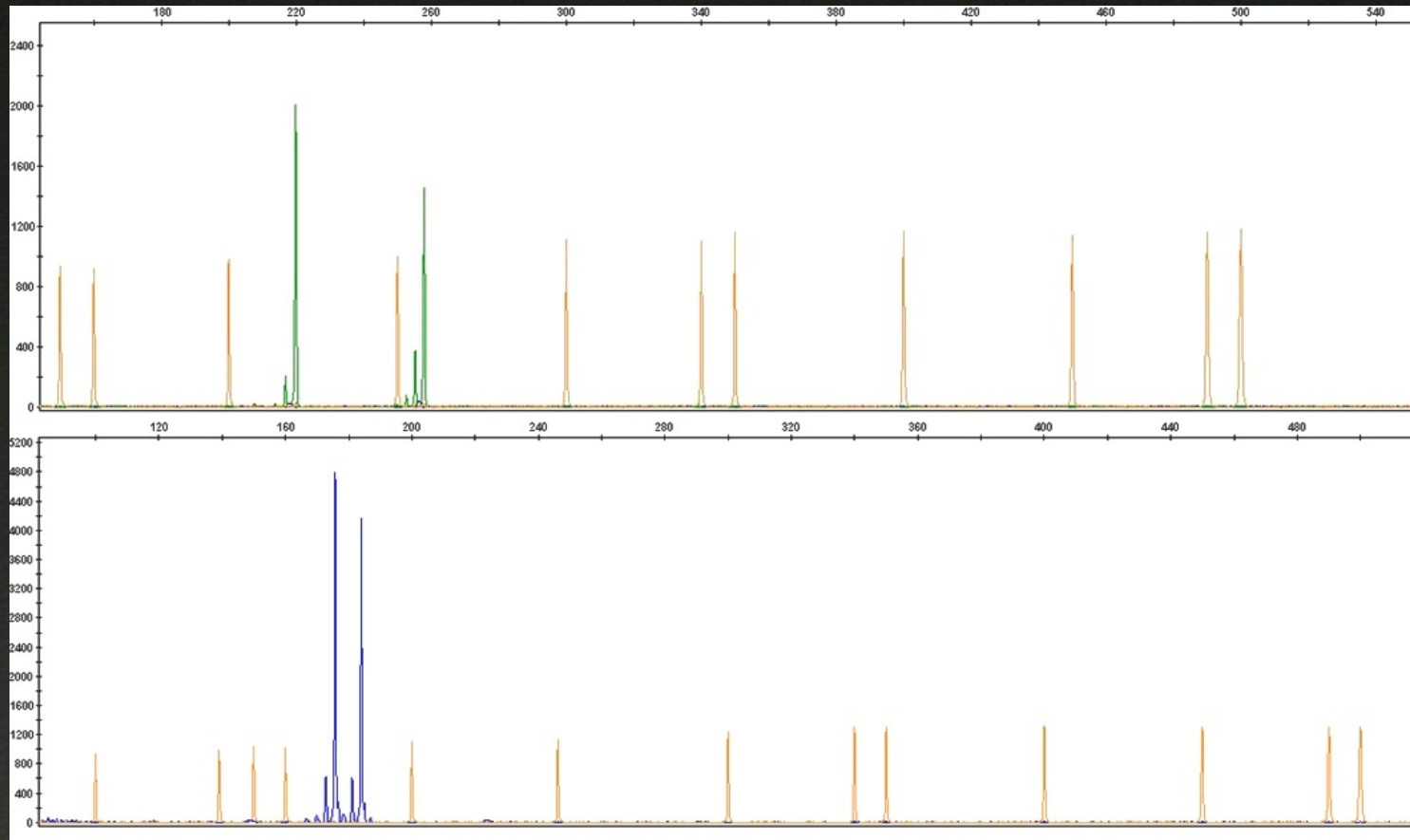


Figura 1 – Eletroferograma com alelos normais resultantes da amplificação das regiões de interesse dos genes ATXN3 e ATXN8, respectivamente.

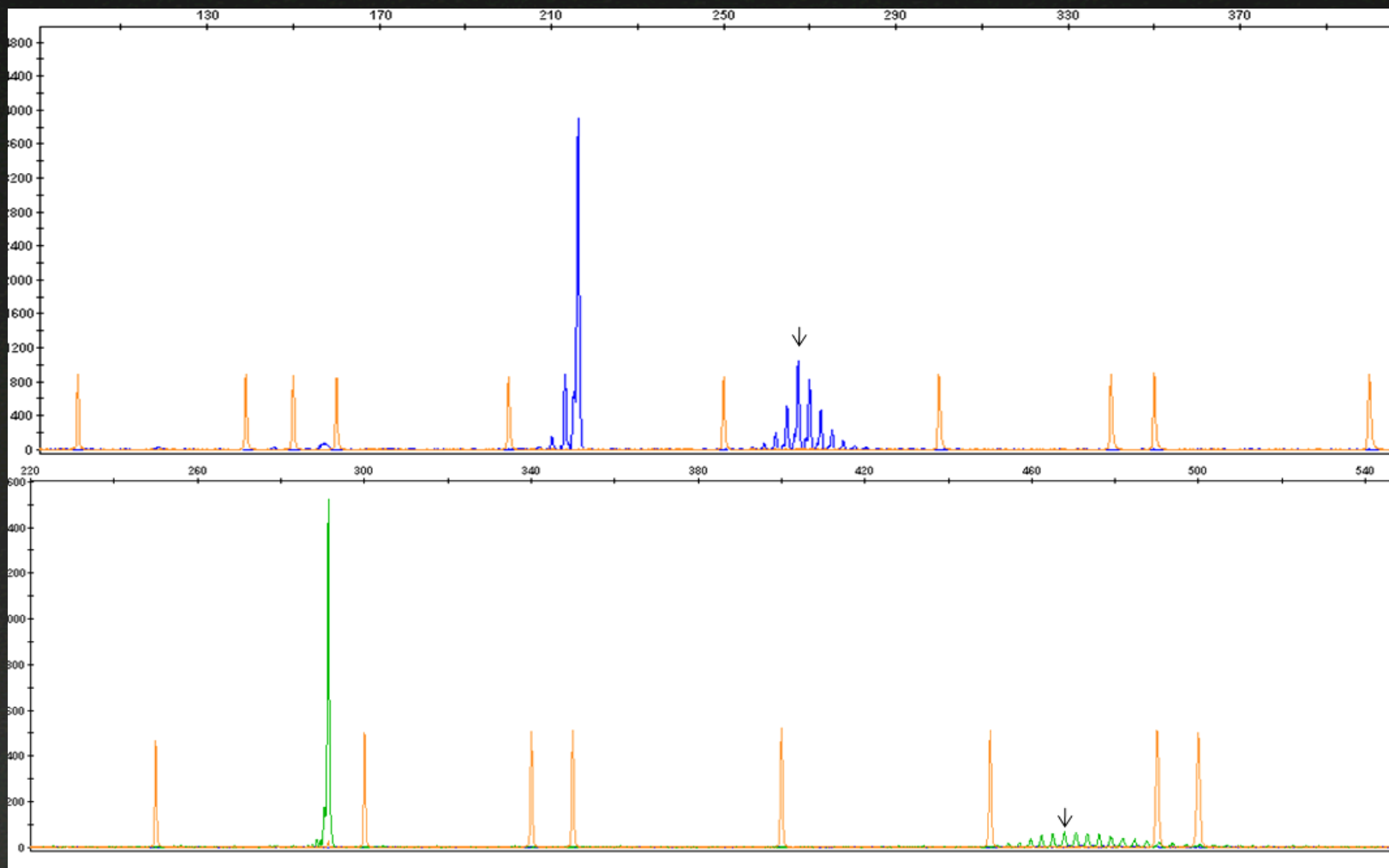
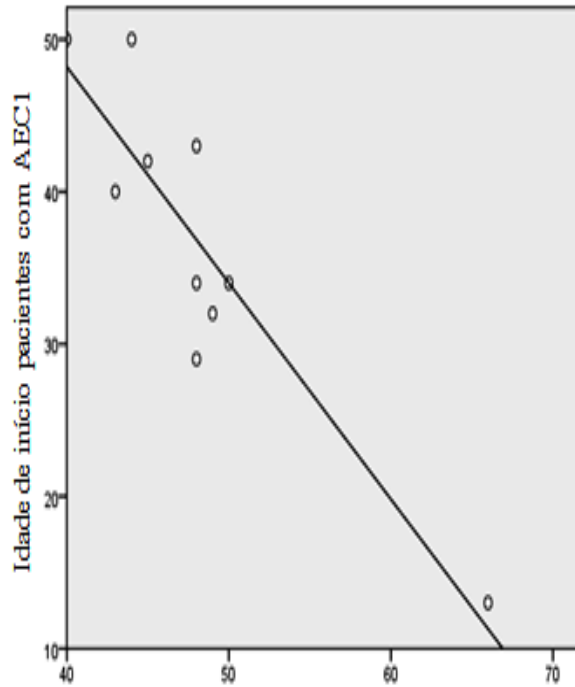
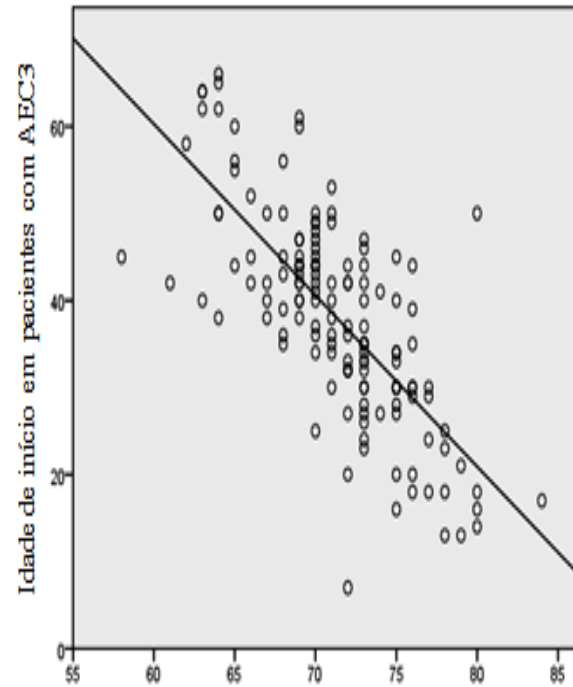


Figura 2 - Eletroferograma com alelos expandidos resultantes da amplificação das regiões de interesse dos genes *ATXN1* e *ATXN7*, respectivamente. As setas indicam o pico dominante dentre os picos em *stutter*.

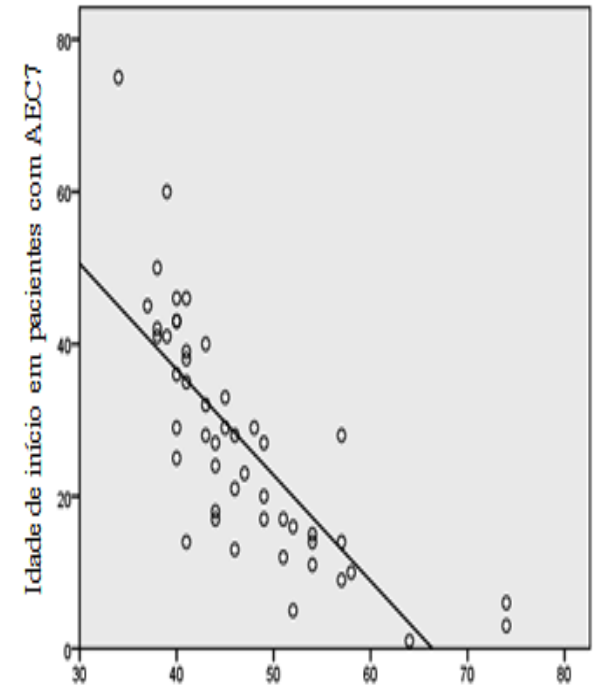
Figura 5 - Correlação entre a expansão trinucleotídea $(CAG)_n$ e a idade de início da doença em, respectivamente, dez pacientes com AEC1, 143 indivíduos com AEC3/DMJ e 49 pacientes com AEC7.



Nº de repetições $(CAG)_n$ na expansão



Nº de repetições $(CAG)_n$ na expansão



Nº de repetições $(CAG)_n$ na expansão

Distribuição das frequências dos subtipos de AEC entre o total de famílias e o total de famílias em associação com os casos esporádicos

Mutação	Famílias	Famílias + Esporádicos
AEC1	5,6	4,3
AEC2	2,8	2,2
AEC3	73,6	57,0
AEC6	1,4	1,1
AEC7	4,9	3,8
AEC8	0,7	0,5
AEC10	0,7	0,5
AEC12	0	0
AEC17	0	0
ADRPL	0	0
Indeterminada	10,4	30,6
Total	100,0	100,0

ATAXIAS AUTOSSÔMICAS DOMINANTES

Ataxia Espinocerebelar tipo 3/ D. Machado-Joseph

- frequência entre as ACAD: 21% (11 a 36%)
- idade de início: 4ª década (10 anos - 70 anos)
- duração: 10 anos (1 a 20 anos)
- manifestações chamativas: s. piramidal, s. extra-piramidal, retracção palpebral, nistagmo, mov. sacádicos lentos, amiotrofia, fasciculações, neuropatia sensitiva
- gene: SCA3, locus 14q21
- proteína: ataxina 3 ou MJD1
- nº repetições: 12-40 (55-86)