

## Doença de Machado-Joseph

### Machado-Joseph Disease

*Paula de Azevedo Oliveira Milanez \**, *Aline Nayara Oliveira Escobar*, *Gláucia Golono Salvador*, *Juliana A. Santos Delfraro*, *Patrícia Maira Piekny de Oliveira*

INESUL – Instituto de Ensino Superior de Londrina

#### Endereço para correspondência:

Paula de Azevedo Oliveira Milanez  
E-mail: [fisioterapiapaula@yahoo.com.br](mailto:fisioterapiapaula@yahoo.com.br)

#### Resumo

A Doença de Machado-Joseph (DMJ) é a mais comum das ataxias autossômicas dominantes. Foi descrita inicialmente em famílias açorianas e acredita-se que o gene fora levado pela colonização, espalhando-se pelo mundo. Em 1994, foi identificado o locus genético para DMJ: o gene MJD1 no cromossomo 14q 32.1. É caracterizada clinicamente por uma variedade de combinações que envolve sintomas cerebelares, piramidais, extrapiramidais além de neuropatias periféricas, com 5 subtipos clínicos.

**Palavras-chaves:** Doença de Machado Joseph, Ataxia espinocerebelar tipo 3

#### Abstract

The Machado-Joseph disease (MJD) is the most common autosomal dominant spinocerebellar ataxia. It was initially described in azorean families and it is believed that the gene was overspread by colonization around the world. In 1994 the genetic locus for MJD was identified: The gene MJD1 in the 14q 32.1 chromosome. It is clinically characterized by variable combinations such as cerebellar, pyramidal, extrapyramidal signs and peripheral neuropathy, with five clinical subtypes.

**Keywords:** Machado-Joseph Disease, Spinocerebellar ataxia type 3

## HISTÓRICO

A Doença de Machado-Joseph foi descrita pela primeira vez por Nakano e colaboradores, 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.<sup>(1)</sup> No mesmo ano, Woods e Schaumburg descreveram doentes provenientes desta mesma ilha, vivendo em Massachusetts, afetados por uma degenerescência nigro-espinodenteada com oftalmoplegia nuclear, os quais foram identificados como família Thomas.<sup>(2)</sup>

Quatro anos depois, Rosemberg e colaboradores 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 distonica, hiperreflexia e sinais de Babinski em sete gerações.<sup>(3)</sup> Romanul e colaboradores descreveram, em 1977, outra família açoriana residente em Massachusetts, com sinais clínicos heterogêneos entre os diversos doentes que reunia as diferentes características descritas nas três famílias anteriores. Concluíram, então, que se tratava de uma única doença com expressividade clínica variável, propondo a designação de doença açoriana.<sup>(4)</sup>

Entretanto, a designação de Doença de Machado-Joseph foi proposta por Coutinho e Andrade somente em 1978, após a observação de quarenta doentes, provenientes de quinze famílias açorianas, que apresentavam fenótipos variáveis dentro de uma mesma família. O nome Machado Joseph (DMJ) provém dos nomes de duas famílias descritas, ambas originárias das ilhas portuguesas dos açores e entende-se que o gene fora levado pela colonização, espalhando-se pelo mundo como uma doença única.<sup>(5)</sup>

## EPIDEMIOLOGIA

Os melhores estudos epidemiológicos referem-se às populações portuguesas e açorianas. Em Portugal, as prevalências calculadas para a DMJ são 3,8:100.000 (continente e ilhas), 3,69:100.000 nos Açores (27,1 na ilha de São Miguel e 8,2 na de Flores) e 1:100.000 no continente.<sup>(6)</sup>

Nas comunidades portuguesas dos Estados Unidos e Canadá, a DMJ também apresenta uma prevalência relativamente elevada (cerca de 25:100.000).<sup>(6)</sup> Existem descrições de famílias com DMJ provenientes das mais variadas regiões como Japão<sup>(7)</sup>, Itália<sup>(8)</sup>, Índia<sup>(9)</sup>, Israel<sup>(10)</sup>, entre outros.

Os primeiros relatos sobre famílias brasileiras com o diagnóstico clínico de DMJ foram apresentados na década de oitenta e no início dos anos noventa. Estudos recentes indicaram que a DMJ é a mais freqüente ataxia espinocerebelar encontrada no Rio Grande do Sul, totalizando 81% dos pacientes estudados com uma prevalência de 1,8:100.000 habitante nessa região.<sup>(11)</sup>

## FISIOPATOLOGIA E GENÉTICA

A doença de Machado Joseph ou ataxia espinocerebelar tipo 3 (AEC 3) como é conhecida atualmente faz parte do grupo de doenças heredo-degenerativas que podem ser definidas como transtornos nos quais existe destruição do corpo celular do neurônio

por diversos processos. São caracteristicamente progressivas e classificadas como subseqüentes à etiologia genética e hereditária. A DMJ originalmente descrita em descendentes de portugueses e subseqüentemente identificada em alguns outros países é hoje a mais comum das ataxias hereditárias autossômicas dominantes.<sup>(5, 12)</sup>

Há hipóteses puramente genéticas, como a ocorrência de um efeito mutante<sup>(14)</sup> ou de um determinado genótipo ter se originado a partir da miscigenação entre portugueses e indianos.<sup>(13)</sup>

Existem possíveis relações com a ação de determinadas características do meio ambiente sobre genótipos mutantes suscetíveis.<sup>(15)</sup>

Em 1994, Kawaguchi e colaboradores identificaram o locus genético para DMJ: o gene MJD1 no cromossomo 14q 32.1<sup>(16)</sup>. 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.<sup>(17)</sup> Além disso, há uma correlação significativa entre o número de repetições e a severidade da doença, sendo que o início dos sintomas nestes casos é mais precoce.<sup>(18)</sup>

O gene codifica a ataxina – 3, uma proteína citoplasmática cuja função é desconhecida.<sup>(16, 19)</sup>

A mutação resulta em uma cadeia longa de poliglutamina no terminal C da ataxina-3 por isso a DMJ faz parte do grupo de doenças poliglutamínicas, já que este tipo de expansão pode ocorrer em várias proteínas não homologas, em outras patologias neurológicas hereditárias.<sup>(20)</sup>

Esta ataxina-3 expandida acumula-se em inclusões intranucleares, junto com outras proteínas incluindo componentes do ciclo de degradação da ubiquitina proteassoma.<sup>(21,</sup>

<sup>22)</sup> A presença de ubiquitina e seus correlatos em inclusões sugere que alterações no sistema de degradação da ubiquitina proteassoma pode contribuir para a etiologia desta patologia.<sup>(23)</sup>

O sistema ubiquitina-proteassoma tem papel essencial no controle da degradação de importantes reguladores de resposta ao estresse, crescimento e diferenciação celular. A falha neste sistema proteolítico pode ser a explicação dos defeitos celulares que levam a neurodegeneração. Embora não está claro se a agregação protéica é a causa ou a consequência do estado patológico.<sup>(23)</sup>

Estas inclusões intranucleares ocorrem somente em neurônios porque a forma expandida de ataxina-3 é mais tóxica para células indivisíveis ou que perderam a habilidade de fazer mitose como os neurônios.<sup>(24)</sup> É possível que células não neurais tenham desenvolvido mecanismos para lidar com a falha da ataxina-3 mutante.<sup>(23)</sup>

## ASPECTOS CLÍNICOS

A idade de início do aparecimento das manifestações pode ser diferente de acordo com a população estudada. Sabe-se que de uma forma geral, a mesma encontra-se na faixa de 38 a 40 anos entre pacientes portugueses ou de ascendência portuguesa, mas que tende a ser mais precoce em indivíduos indianos, japoneses e afro-americanos. A duração média da doença, ou seja, o tempo entre seu início e a morte do paciente é de 15,6 anos entre os portugueses, variando entre 7 e 29 anos<sup>(6)</sup>; já em alemães a duração média é de 21 a 25 anos<sup>(25)</sup> e em pacientes brasileiros é de 17 anos, variando entre 5 e 30 anos.<sup>(11)</sup>

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.<sup>(26 e 27)</sup>

Os achados cerebelares abrangem ataxia da marcha, disartria e incoordenação apendicular, nessa ordem de aparecimento e de gravidade.<sup>(6)</sup>

A oftalmoplegia supranuclear é a segunda característica clínica mais freqüente descrita em doentes portugueses, porém em pacientes brasileiros sua freqüência é menor.<sup>(28)</sup> Outro achado típico encontrado em pacientes com DMJ é a hiperreflexia e em menor ocorrência encontra-se a retração palpebral.<sup>(6 e 28)</sup>

Sinais extrapiramidais, como bradicinesia e rigidez também são encontrados, além de distúrbio de sono, pesadelos, gritos, agitação e perda de peso depois de 5 anos do início da doença.<sup>(6)</sup>

## DIAGNÓSTICO

Após a identificação do gene MJD1 foi possível o desenvolvimento de um diagnóstico laboratorial para MJD, o qual é essencial para estabelecer o diagnóstico atualmente. Devido à inexistência de algum tipo de marcador bioquímico específico para DMJ, somente a análise molecular é capaz de estabelecer um diagnóstico laboratorial para os casos sintomáticos e assintomáticos.<sup>(16)</sup>

Considerando que a DMJ é difícil de ser diferenciada com precisão das demais SCAs apenas por sintomatologia clínica ou por estudos anatomopatológicos, uma série de achados neurológicos e familiares devem ser avaliados para facilitar o diagnóstico.<sup>(11)</sup>

Exames de SPECT (Tomografia por emissão de fóton único) cerebral identificaram maiores alterações funcionais em hemisférios cerebelares e outras áreas do sistema nervoso central. Imagens por ressonância magnética identificaram um número de anormalidades estruturais na ponte, atrofia nas olivas, assim como uma acentuada redução de volume cerebelar.<sup>(29)</sup>

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nakano KK, Dawson DM, Spence A. Machado disease. A hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. *Neurology* 1972; 22: 49-55.
2. Woods BT, Schaumburg HH. Nigro-spino-dental degeneration with nuclear ophthalmoplegia. A unique and partially treatable clinico-pathological entity. *J Neurol Sci* 1972; 17: 149-166.

3. Rosenberg RN, Nyhan WL, Bay C, Shore P. Autosomal dominant striato nigral degeneration. A clinical, pathologic, and biochemical study of a new genetic disorder. *Neurology* 1976; 26: 703-714.
4. Romanul F, Fowler H, Radvany J, Feldman R, Feingold M. Azoren disease of the nervous system. *N Engl J Med* 1977; 296: 1505-1508.
5. 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 motor functions. *Neurology* 1978; 28:703-709.
6. Sequeiros J, Coutinho P; Epidemiology and Clinical Aspects of Machado-Joseph Disease. *Adv Neurol* 1993; 61: 139-153.
7. Yuasa T, Ohama E, Harayama H, Yamada M, Miyake T. Joseph's disease: clinical and pathological studies in a Japanese family. *Ann Neurol* 1986;19:152-157.
8. Suite N, Sequeiros J, McKhann G. Machado Joseph disease in a Sicilian-American family. *J Neurolgenet* 1986; 3:177-182.
9. Jain S, Maheshwari M. Eight families with Joseph's disease in India. *Neurology* 1990; 48:128-131.
10. Goldberg-Stern H, D'Jaldetti R, Melamed E, Gadoth N. Machado-Joseph disease on a Yemenite Jewish family in Israel. *Neurology* 1994;44:1298-1301.
11. Jardim LB, Silveira I, Pereira ML, Ferro A, Alonso I, Moreira MC, Mendonça P, Ferreirinha F, Sequeiros J, Giugliani R. A Survey of spinocerebellar ataxia in South Brazil – 66 new cases with Machado-Joseph disease, SCA 7, SCA 8, or unidentified disease – causing mutations. *J. Neurol* 2001. 248:870-876.
12. Sudarsky L, Coutinho P. Machado-Joseph disease. *Clin. Neurosci* 1995; 3:17–22.
13. Mittal U, Srivastava AK, Jain S, Jain S, Mukerji M. Founder haplotype for Machado-Joseph disease in the Indian population. Novel insights from history and polymorphism studies. *Arch Neurol* 2005; 62(4):637-40.
14. Gaspar C, Lopes-Cendes I, Hayes S, Goto J, Arvidsson K, Dias A, *et al.* Ancestral origins of the Machado-Joseph disease mutation: a worldwide haplotype study. *Am J Hum Genet* 2001; 68(2):523-8.
15. Purdey M. The pathogenesis of Machado-Joseph Disease: a high manganese/low magnesium initiated CAG expansion in susceptible genotypes? *J Am Coll Nutr* 2004; 23(6):715S-29.
16. Kawaguchi Y, Okamoto T, Taniwaki M, Aizawa M, Inoue M, Katayama S, Kawakami H, Nakamura S, Nishimura M, Akiguchi I, *et al.* CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nat Genet* 1994; 8: 221-228.

17. Cummings CJ, Zoghbi HY. Trinucleotide repeats: mechanisms and pathophysiology. *Ann Rev Genomics Hum Genet* 2000; 1: 281-328.
18. Maruyama H, Nakamura S, Matsuyama Z, Sakai T, Doyu M, Sobue G, Seto M, Tsujihata M, Oh-i T, Nishio T, et al. Molecular features of the CAG repeats and clinical manifestation of Machado-Joseph disease. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 807-812.
19. Klockgether T, Wullner U, Spauschus A, Evert B. The molecular biology of the autosomal-dominant cerebellar ataxias. *Mov Disord* 2000; 15:604–612.
20. Durr A, Stevanin G, Cancel G, Duyckaerts C, Abbas N, Didierjean O, Chneiweiss H, Benomar A, Lyon-Caen O, Julien, J, et al. Spinocerebellar ataxia 3 and Machado-Joseph disease: clinical, molecular, and neuropathological features. *Ann Neurol* 1996; 39: 490–499.
21. Paulson HL, Perez MK, Trotter Y, Trojanowski JQ, Subramony SH, Das SS, Vig P, Mandel JL, Fischbeck KH, Pittman RN. Intranuclear inclusions of expanded polyglutamine protein in spinocerebellar ataxia type 3. *Neuron* 1997; 19:333–344.
22. Schmidt T, Lindenberg KS, Krebs A, Schols L, Laccone F, Herms J, Rechsteiner M, Riess O, Landwehrmeyer GB. 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* 2002; 51:302–310.
23. Doss-Pepe EW, Stenroos ES, Johnson WG, Madura K. 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* 2003; 23:6469–6483.
24. Yoshizawa T, Yamagishi Y, Koseki N, Goto J, Yoshida H, Shibasaki F, Shoji S, Kanazawa I. Cell cycle arrest enhances the in vitro cellular toxicity of the truncated Machado-Joseph disease gene product with an expanded polyglutamine stretch. *Hum Mol Genet* 2000; 9:69–78.
25. Klockgether T, Lüdtke R, Kramer B, Abele M, Bürk K, Schöls L, Riess O, Laccone F, Boesch S, Lopes-Cendes I, Brice A, Inzelberg R, Zilber N, Dichgans J. The natural history of degenerative ataxia: a retrospective study in 466 patients. *Brain*. 1998 Apr;121 ( Pt 4):589-600.
26. Kaneko A, Narabayashi Y, Itokawa K, Nakazato Y, Hosokawa T, Iwasaki S, Ohno R, Hamaguchi K, Ikeda M, Nomura M. A case of Machado-Joseph disease presenting with spastic paraparesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62(5):542-3.
27. Sakai T, Kawakami H. Machado-Joseph disease: A proposal of spastic paraplegic subtype. *Neurology* 1996; 46:846-847.
28. Jardim LB, Pereira ML, Silveira I, Ferro A, Sequeiros J, Giugliani R. Neurologic findings in Machado-Joseph disease. *Arch Neurol* 58:899-904.

29. Etchebehere ECS, Cendes F, Lopes-Cendes I, Pereira JA, Lima MCI, Sansana CR, *et al.* Brain single-photon emission computed tomography and magnetic imaging in Machado-Joseph Disease. *Arch Neurol* 2001;58(8):1257-63.