

CLASSIFICAÇÃO DAS ATAXIAS CEREBELARES HEREDITÁRIAS

WALTER OLESCHKO ARRUDA *

RESUMO — As ataxias cerebelares hereditárias constituem um dos grupos nosológicos da Neurologia Clínica de mais difícil compreensão e sistematização. Para melhor compreensão do assunto, o autor apresenta a trajetória histórica das diversas tentativas em classificar-se este complexo grupo de doenças neurogenéticas. As classificações baseadas em dados clínicos e genéticos são as mais úteis, mas o passo definitivo) para a elucidação da patogênese e identificação das formas distintas de heredoataxias começa a ser dado pelos estudos de genética molecular.

Classification of the hereditary cerebellar ataxias

SUMMARY — The hereditary cerebellar ataxias are one of the most complex group of neurogenetic diseases. A review of the several attempts do classify the heredoataxias is presented. The classifications based on clinical and genetic grounds are the most useful. The recent advances in molecular genetics are prone to give important clues for elucidation and understanding of the pathogenesis of heredodegenerative cerebellar diseases.

As ataxias cerebelares hereditárias parecem ainda constituir o grupo de entidades neurogenéticas mais confuso dentro da Neurologia Clínica, não obstante esforços recentes para classificar os diferentes tipos de ataxias com algum sucesso, contribuindo para a melhor compreensão e abordagem dessas doenças 3,6,13. As dificuldades na classificação nosológica e na correlação anátomo-clínica das diversas formas de ataxia cerebelar possuem várias origens. Muitos estudos clínicos e anatômicos são incompletos, principalmente do ponto de vista neuropatológico, dificultando a análise e comparação. Formas de ataxia convencionais e bem estabelecidas são infrequentes, ao contrário dos tipos aberrantes e transicionais. Assim, muitas vezes, durante a avaliação de um caso, não se consegue diagnosticá-lo como um caso típico. Parece, muitas vezes, que cada caso novo ou cada nova família estudada constitui nova forma de ataxia hereditária.

Nicolaus Friedreich descreveu, pela primeira vez, uma síndrome clínica bastante característica, baseado nas suas observações em 9 membros de três famílias afetadas por forma de ataxia e disartria, com início na puberdade, que desenvolveram tardiamente perda sensitiva e fraqueza muscular, presença de escoliose, deformidade dos pés e sintomas cardíacos. A ataxia de Friedreich foi a primeira forma de ataxia hereditária descrita e reconhecida¹. Em 1893, Pierre Marie¹⁹ analisou um grupo de famílias relatadas na literatura por Fraser (1880), Nonne (1891), Sanger-Brown (1892) e Klippel e Durante (1892), todas com forma de ataxia cerebelar diferente da descrita por Friedreich. O início da doença era mais tardio, com as seguintes manifestações: reflexos tendinosos aumentados, movimentos oculares anormais presentes, diminuição frequente da acuidade visual e presença de membros afetados em todas as gerações (um padrão sugestivo de herança autossômica dominante). Este autor propôs o termo

* Neurologista, Unidade de Ciências Neurológicas, Curitiba.

«hérédo-ataxie cérébelleuse» (heredo-ataxia cerebelar) para designar este grupo de famílias e reconheceu, pela primeira vez, a existência de forma hereditária de ataxia cerebelar diferente da ataxia de Friedreich. O termo «ataxia cerebelar de Pierre Marie (ou de Marie)» foi consagrado e é utilizado até hoje. André Thomas, em 1897, descreveu o primeiro caso de atrofia olivo-ponto-cerebelar e, em 1900, Déjérine e Thomas reviram meticolosamente os casos descritos até então, propondo o termo «atrofia olivo-ponto-cerebelar» para designar esta nova síndrome. A denominação «atrofia olivo-ponto-cerebelar de Déjérine-Thomas» passou a ser empregada para designar os casos esporádicos, não-familiares, de degeneração olivo-ponto-cerebelar¹³. Menzel, em 1891, provavelmente descreveu a primeira família afetada por forma hereditária autossômica dominante de ataxia cerebelar, com características neuropatológicas semelhantes às observadas nos casos não familiares de atrofia olivo-ponto-cerebelar estudados por Déjérine e Thomas **10**. Gordon Holmes **15**, em 1907, chamou a atenção para a inadequação e confusão originadas pelo emprego indiscriminado do termo «ataxia cerebelar hereditária» introduzido por Pierre Marie e enfatizou a necessidade de classificar as doenças cerebelares primárias com base nos achados patológicos e na respectiva patogenia. Holmes empenhou-se na primeira tentativa de classificar as doenças cerebelares (Quadro 1).

-
- I. Degenerações parenquimatosas primárias do cerebelo
 - II. Atrofia olivo-ponto-cerebelar
 - III. Doença cerebelar progressiva por lesões vasculares ou intersticiais
 - IV. Lesões cerebelares agudas
 - V. Degeneração dos tratos espino-cerebelares, o cerebelo sendo normal ou somente pequeno
 - VI. Diminuição congênita do sistema nervoso central associada a sintomas cerebelares.
-

Quadro 1 — Classificação das doenças cerebelares (Holmes, 1907).

Novas famílias com ataxia cerebelar hereditária, associada a grande variedade de achados patológicos, padrões de herança diversos e diferentes quadros clínicos, passaram a ser sistematicamente descritas. A profusão de novas formas de doença e de classificações propostas tornaram as ataxias hereditárias um dos mais confusos grupos nosológicos de doenças neurológicas geneticamente determinadas. Houve até a sugestão da existência de tantas classificações quanto os autores sobre a matéria **12**. As tentativas mais conhecidas de categorização das ataxias cerebelares foram baseadas ou em achados patológicos **10,25**[^] ou em aspectos genéticos e clínicos **3,12,13,16,17**, ou procurando considerar em conjunto aspectos clínicos, genéticos e patológicos **18**. A expressão fenotípica de genes autossômicos dominantes pode ser muito variável em termos de gravidade e diversidade⁴¹¹, justificando a observação não incomum de diferentes membros afetados de uma mesma família apresentando ampla gama de achados clínicos associados ao quadro de ataxia **7,28**. Estes achados incluem demência, oftalmoplegia externa, atrofia óptica, retinite pigmentar, neuropatias craniais bulbares, doenças extrapiramidais, paraparesia espástica, surdez, epilepsia, neuropatia periférica, deformidades esqueléticas (escoliose, pés cavus) e muitos outros. James Goodwind Greenfield, 1954, em sua clássica monografia **1**^o, voltaria a afirmar que «Tem sido situação comum a de que um diagnóstico diferencial entre as diferentes formas de doença cerebelar e espino-cerebelar não é possível em vida». Este autor procurou seguir a afirmação de Whyte, em 1898: «O desejável é continuar-se o registro cuidadoso dos casos clínicos destas raras doenças com, se possível, autópsias exaustivas». Em sua obra, Greenfield propôs classificação baseada em aspectos anátomo-patológicos (Quadro 2).

Adeptos da abordagem primordialmente neuropatológica das doenças cerebelares criaram denominações tais como atrofia olivo-ponto-cerebelar (Déjérine-Thomas), atrofia cerebelar tardia predominantemente cortical, degeneração olivo-cerebelar, degeneração ou ataxia cerebelo-olivar, atrofia dentato-rubral, degeneração ou atrofia espino-cerebelar, degeneração estriato-nigral, degeneração nigro-espino-denteada e atrofia espino-pontina dominante. Estes termos procuram enfatizar os principais achados neuropatológicos dos casos descritos. Contudo, esta terminologia é, muitas vezes, imprecisa e inadequada. As razões são: (1) há omissão de dados clínicos

A. Formas predominantemente espinhais

1. Ataxia de Friedreich

Associação com amiotrofia neural de Charcot, Marie e Tooth
Distasia arreflética hereditária de Roussy e Lévy
Pé torto familiar com arreflexia tendinosa (Symonds e Shaw)
Ataxia da coluna posterior (Biernacki)

2. Ataxia espástica hereditária

(certas famílias com ataxia hereditária de Marie, Sanger-Brown e Klippel-Durante)
Associação com paraplegia espástica hereditária

B. Formas espino-cerebelares

1. Ataxia hereditária do tipo Menzel

2. Degeneração espino-cerebelar subaguda (carcinogênica e esporádica)

C. Formas predominantemente cerebelares

1. Ataxia hereditária do tipo Holmes

Atrofia cortical cerebelar tardia (Marie, Foix e Alajouanine)
Tipo familiar subagudo (Akelaïtis)

2. Atrofia difusa das células de Purkinje (tóxica e carcinogênica)

3. Atrofia olivo-ponto-cerebelar (Djérine, André-Thomas)

4. Atrofia dentato-rubral

«Dyssynergia cerebellaris myoclonica» (Ramsay Hunt)

Quadro 2 — Degenerações espino-cerebelares (Greenfield, 1954).

e genéticos relevantes para a distinção de formas claramente diversas, mas que recebem a mesma denominação; (2) frequentemente outras estruturas que não as mencionadas na denominação estão envolvidas, levando a idéia errônea dos achados neuropatológicos; (3) há variabilidade relativamente grande de achados de autópsia entre os membros afetados de uma mesma família, o que torna duvidosa a validade de termos genéricos desta natureza; (4) são termos morfológicos, não devendo ser utilizados em casos ou famílias que não possuam dados de necropsia disponíveis e, além do mais, há correlação clínico-patológica muitas vezes pobre nestas doenças **1-13** e mesmo o emprego de exames neurofisiológicos (estudo de potenciais evocados, testes neurotológicos) e neurorradiológicos (tomografia computadorizada, ressonância magnética) não têm modificado muito esta perspectiva¹; (5) do ponto de vista prático, tais termos não auxiliam na compreensão da patogênese dessas doenças. Portanto, a utilização de termos tais como atrofia olivo-ponto-cerebelar, embora consagrada pelo uso sistemático por muitos anos, deve ser abandonada¹⁻¹⁴.

Do ponto de vista neuropatológico, as ataxias cerebelares hereditárias podem ser reunidas sob termo mais abrangente: «atrofias de múltiplos sistemas»¹⁴⁻²¹. De fato, Oppenheimer **21** propôs a colocação das atrofias olivo-ponto-cerebelares clássicas e das degenerações estriato-nigrais sob a denominação única de atrofia de múltiplos sistemas (AMS), devido a frequente sobreposição de dados neuropatológicos observados em vários casos. Na tabela **1** mostra-se a grande gama de alterações neuropatológicas que podem ser observadas neste grupo de degenerações neuronais, em comparação com outros grupos «degeneração neuronal primária» (DNP). Como podemos observar, praticamente qualquer estrutura no SNC pode ser envolvida. Consequentemente, o quadro clínico resultante pode tornar-se bastante pleomórfico e complexo.

A dificuldade e a confusão que ocorrem na tentativa de estabelecer certas formas de ataxia cerebelar hereditária, como entidades nosologicamente distintas, podem ser exemplificadas pela «atrofia espino-pontina» **5,30**. Esta expressão foi empregada para descrever forma de ataxia clinicamente similar à atrofia olivo-ponto-cerebelar, mas que era patologicamente distinta por apresentar degeneração importante da ponte e íia medula espinhal, com preservação das olivas inferiores e do cerebelo. Mais tarde, Pofcicar e col.**23,24**²⁴ estudaram os membros afetados da mesma família estudada por

	DNM	DP	PSP	AF	AMS	ADPL
Cortex cerebral	(+)	(+)	-	-	(+)	-
Núcleo caudado	-	-	-	-	(+)	(+)
Putame	-	-	-	-	++	(+)
Globo pálido	-	-	++	+	(+)	++
Tálamo	-	-	+	-	-	-
Núcleo de Luys	-	-	++	+	(+)	+
Núcleo rubro	-	-	+	(+)	(+)	+
Substância negra	-	++	++	-	+	(+)
Locus coeruleus	-	++	+	-	+	-
Núcleos pontinos	-	-	(+)	-	+	-
Olivas inferiores	-	-	(+)	-	+	(+)
Células de Purkinje	-	-	(+)	-	+	(+)
Núcleo denteado	-	-	+	++	(+)	++
Núcleo dorsal vago	-	+	-	-	+	-
Núcleo de Clarke	(+)	-	-	++	(+)	(+)
CIL	-	(+)	-	-	+	-
Núcleo de Onuf	-	(+)	-	-	+	-
Núcleos motores	++	-	+	-	(+)	(+)
Gânglios sensitivos	(+)	-	-	++	(+)	(+)
Gânglios simpáticos	-	+	-	-	(+)	-
Núcleos vestibulares	-	-	+	+	+	+
Nervos ópticos	-	-	-	+	(+)	-
Tratos piramidais	+	-	-	++	+	(+)

Tabela 1 — Locais de degeneração neuronal nas DNP. DNM, doença de neurônio motor; DP, doença de Parkinson; PSP, paralisia supranuclear progressiva; AF, ataxia de Friedreich; AMS, atrofia de múltiplos sistemas; ADPL, atrofia dentato-pálido-luysiana; CIL, coluna intermédio-lateral; ++, sempre ou quase sempre comprometido; +, comumente comprometido; (+), ocasionalmente comprometido; -, não comprometido. Adaptado de Oppenheimer, 1984.

Boller e Segarra⁵, evidenciaram a presença de atrofia do cerebelo por tomografia computadorizada e atrofia das olivas e do cerebelo, na autópsia; portanto, esta entidade não pôde ser mais diferenciada das atrofia olivo-ponto-cerebelares. A família descrita por Taniguchi e Konigsmark³⁰ revelou ser, na verdade, portadora da **doença de Machado-Joseph 29**. Desapareceu, assim, o padrão distinto desta entidade. A doença de Machado-Joseph constitui outro exemplo da enorme variedade de denominações que podem ser criadas para designar-se forma específica de ataxia hereditária. Trata-se de forma de ataxia cerebelar hereditária autossômica dominante, descrita inicialmente em descendentes de portugueses das ilhas Açores, residentes nos Estados Unidos^{20,27,32}. Destas grandes famílias de emigrantes estudadas surgiu a denominação «doença de Machado-Joseph». A expressão clínica desta doença é extremamente pleomórfica e o que parece constituir entidade neurogenética única já recebeu diversas denominações tais como atrofia espino-pontina dominante, doença de Machado, degeneração nigro-espino-denteada com oftalmoplegia nuclear, degeneração estriato-nigral autossômica dominante, doença açoriana ou dos Açores e degeneração autossômica dominante do sistema motor¹. A denominação que parece gerar menos confusão é doença de Machado-Joseph. É muito provável que, em doenças genéticas neurológicas com expresividade fenotípica tão variável (clínica e patológica) e nas quais não há qualquer marcador biológico específico, incorramos por vezes no erro de designar famílias com ataxias hereditárias cerebelares geneticamente distintas como pertencentes a um mesmo grupo nosológico e vice-versa. A doença de Machado-Joseph ilustra bem o fator de erro potencial que ocorre ao tentar-se elaborar classificação para as ataxias cerebelares hereditárias.

AOPC tipo I — tipo Menzel — Início na meia idade, com ataxia, tremor, movimentos involuntários e perdas sensitivas. Do ponto de vista patológico, há atrofia olivo-ponto-cerebelar com perda variável de fibras dos funículos lateral e posterior da medula espinhal. Padrão de herança autossômico dominante.

AOPC tipo II — tipo Fickler-Winckler — Clinicamente, semelhante ao tipo I, exceto que não possui alterações sensitivas nem movimentos involuntários. Não há comprometimento da medula espinhal. Padrão de herança autossômico recessivo.

AOPC tipo III — Idade de início muito variável, com ataxia, tremor e perda progressiva da visão. Estudo neuropatológico revela atrofia olivo-ponto-cerebelar, com retinite pigmentosa atípica. Padrão de herança autossômico dominante.

AOPC tipo IV — tipo Schut-Haymaker — Clinicamente, inicia-se da segunda à quarta década de vida. Sintomas muito variáveis, de ataxia espino-cerebelar a paraplegia espástica. Achados neuropatológicos incluem, além da atrofia cerebelo-olivar, envolvimento variável de células do corno anterior da medula, dos tratos espino-cerebelares e dos funículos posteriores. Há, ainda, envolvimento dos núcleos dos nervos cranianos IX, X e XII. Padrão de herança autossômico dominante.

AOPC tipo V — As pessoas afetadas apresentam ataxia, rigidez extrapiramidal, oftalmoplegia e demência. Na autópsia observa-se atrofia olivo-ponto-cerebelar, perda neuronal variável da substantia nigra, do núcleo do III nervo craniano, do núcleo lentiforme e do córtex cerebral.

AOPC outros tipos — Neste grupo encontram-se duas famílias com atrofia olivo-ponto-cerebelar que não puderam ser incluídas nos outros grupos.

AOPC esporádica — São casos esporádicos que os autores acreditam pertencer, muitos deles, ao tipo II (autossômico recessivo).

Quadro 3 — Atrofias olivo-ponto-cerebelares - AOPC (Konigsmark e Weiner, 1970).

A expectativa de que estudos patológicos minuciosos de pacientes acometidos por ataxia cerebelar hereditária pudessem trazer informações relevantes para o entendimento da patogênese destas doenças e possibilitar a elaboração de classificação adequada e útil parece ter sido frustrada¹. Pratt²⁵, em 1967, já fez tal afirmação em sua monografia, mas propôs classificação muito semelhante à de Greenfield¹⁰. Em suma, as classificações utilizando somente categorias patológicas mostram-se insatisfatórias. Konigsmark e Weiner¹⁴, em 1970, em sua extensa revisão das atrofias olivo-ponto-cerebelares, propuseram classificação procurando levar em conta dados clínicos, genéticos e patológicos (Quadro 3). Apesar de bastante difundida e utilizada, esta classificação possui importante incongruência: a colocação de membros de uma mesma família em dois grupos distintos. A família descrita por Gray e Oliver⁹, em 1940, classificada no tipo I, é a mesma estudada por Schut²³, em 1950, classificada como tipo IV. Em mais de uma ocasião pode-se colocar uma mesma família dentro de grupos distintos propostos por esta classificação⁴. Do ponto de vista genético, os autores ignoram a existência de ataxias hereditárias de padrão recessivo ligado ao cromossomo X¹.

Harding^{12,13} propôs classificação (Quadro 4) baseada em estudo pessoal de 194 casos, índices relativos a 164 famílias e em extensa revisão da literatura pertinente. Esta classificação emprega dados genéticos e clínicos e utiliza técnicas de pesquisa nosológica empregadas em outras doenças genéticas humanas: (a) divisão por diferentes modos de herança; (b) análise de variação intrafamiliar de características quantificáveis da doença, tais como idade de início; (c) análise estatística de concordância intrafamiliar de achados clínicos distintos. As famílias pertencentes a cada um dos subgrupos possuem quadros clínicos semelhantes, mas que podem ser causados por mutações genéticas diferentes. O tipo I (III-B-1), em especial, pode incluir diferentes entidades neurogenéticas. Neste grupo pode situar-se a doença de Machado-Joseph. A forma «pura» de ataxia cerebelar autossômica dominante foi inicialmente proposta por Harding como ocorrendo acima dos 50 anos de idade. Este grupo (ACAD tipo III) provavelmente agrupa diferentes formas neurogenéticas, pois famílias com formas puras e com idade de início bem mais precoce foram descritas^{1,2}. Daí propomos a exclusão da expressão «de início tardio» ou «acima de 50 anos» deste grupo. A classificação de Harding parece ser atualmente a mais adequada e útil, pois leva em conta dados clínicos e genéticos, com os quais o neurologista pode

-
- I. Doenças congênitas de etiologia desconhecida
1. Ataxia congênita com hiperpnéia episódica, movimentos oculares anormais e retardo mental (Joubert)
 2. Ataxia congênita com retardo mental e espasticidade
 3. Ataxia congênita \pm retardo mental
 4. Ataxia congênita com retardo mental e aniridia parcial
 5. Síndrome do desequilíbrio
 6. Ataxia recessiva ligada ao cromossomo X, com espasticidade e retardo mental (Paine)
- II. Doenças atáxicas de causa conhecida
- A. Doenças metabólicas
1. Com hiperamoniemia
 2. Aminoacidúrias sem hiperamoniemia
 3. Distúrbios do metabolismo do piruvato e lactato
 4. Abeta/hipobetalipoproteinemia
 5. Deficiência de hexosaminidase
 6. Colestanolose
 7. Deficiência de glutamato-desidrogenase
 8. Deficiência de gama-glutamil cisteina sintetase
 9. Miopatia mitocondrial
 10. Deficiência de hipoxantino-guanino-fosforibosil transferase (parcial)
 11. Adrenoleucodistrofia
 12. Leucodistrofia metacromática
 13. Doença de acúmulo de esfingomielina
 14. Deficiência múltipla de sulfatase
 15. Leucodistrofia globóide tardia
 16. Lipofuscinose ceróide
 17. Sialidose tipo I
- B. Doenças caracterizadas por defeitos no reparo do DNA
1. Ataxia-telangiectasia
 2. Xeroderma pigmentoso
 3. Síndrome de Cockayne
- III. Doenças atáxicas de etiologia desconhecida
- A. Ataxia cerebelar de início precoce (geralmente antes dos 20 anos de idade)
1. Ataxia de Friedreich
 2. Ataxia cerebelar com reflexos tendinosos preservados
 3. Com hipogonadismo + surdez e/ou demência
 4. Com mioclônus (síndrome de Ramsay-Hunt, mioclônus do Báltico)
 5. Com degeneração pigmentar retiniana + retardo mental e/ou surdez
 6. Com atrofia óptica + retardo mental
 7. Com catarata e retardo mental (síndrome de Marinesco-Sjoegren)
 8. Com surdez e retardo mental de início na infância
 9. Com surdez congênita
 10. Com sintomas/sinais extrapiramidais
 11. Ataxia espino-cerebelar recessiva ligada ao cromossomo X
- B. Ataxia cerebelar de início tardio (geralmente após os 20 anos de idade)
1. Ataxia cerebelar autossômica dominante com atrofia óptica/oftalmoplegia/demência/síndrome extrapiramidal/amiotrofia (ACAD tipo I)
 2. Ataxia cerebelar autossômica dominante com síndrome cerebelar + degeneração pigmentar retiniana e/ou oftalmoplegia (ACAD tipo II)
 3. Ataxia cerebelar autossômica dominante «pura» (ACAD tipo III)
 4. Ataxia cerebelar autossômica dominante com mioclônus e surdez (ACAD tipo IV)
 5. Ataxia cerebelar autossômica dominante com tremor essencial
 6. Ataxia cerebelar autossômica dominante periódica
-

	Fração de recombinação					
	0,05	0,10	0,20	0,30	0,40	
Yakura (1974)	1,093	0,975	0,720	0,436	0,149	
Jackson (1977)	2,783	3,126	2,827	2,037	—	*
Wastiaux (1978)	-3,205	-1,331	-0,582	-0,227	-0,053	**
Moeller (1978)	0,533	0,465	0,318	0,170	0,049	
	-0,463	-0,229	-0,060	-0,012	0,001	
Nino (1980)	-3,205	-0,996	0,308	0,387	0,215	
Pedersen (1980)	0,996	0,949	0,806	0,559	0,276	
	0,318	0,268	0,170	0,084	0,023	
	0,814	0,720	0,517	0,298	0,094	
	-2,081	-1,321	-0,579	-0,222	-0,051	**
Koeppen (1981)	-1,907	-1,121	-0,448	-0,188	-0,036	**
	-0,721	-0,444	-0,194	-0,076	-0,018	**
	-1,442	-0,887	-0,388	-0,151	-0,035	**
	-0,721	-0,444	-0,194	-0,076	-0,018	**
	-0,721	-0,444	-0,194	-0,076	-0,018	**
Haines (1984)	0,97	2,90	3,70	3,02	—	*
Werdelin (1984)	-8,654	-5,323	-2,324	-0,907	-0,212	**
	-2,235	-0,989	-0,040	0,230	0,196	
	0,128	0,193	0,175	0,099	0,028	
Kumar (1986)	-3,243	-1,928	-0,806	-0,329	-0,111	**
	-2,606	-1,519	-0,571	-0,156	0,008	
	0,257	0,214	0,133	0,064	0,017	
	0,557	0,510	0,408	0,292	0,158	
Bale (1987)	-6,064	-2,281	-1,047	-0,419	-0,100	**
Zóghbi (1988)	5,13	5,80	5,38	4,00	3,09	*
Arruda (1989)	-1,38	-0,80	-0,29	-0,08	-0,01	**

*Tabela 2 — Resultados de pesquisas de ligação entre o sistema HLA e o gene da ataxia cerebelar hereditária autossômica dominante. Cada linha de valores de escores lod corresponde a uma família estudada pelo autor; *, resultados corroboram a hipótese de ligação com o sistema HLA; **, resultados sugestivos de ausência de ligação. Extraído de Arruda, 1989.*

contar no momento em que avalia uma família acometida por alguma forma de ataxia hereditária. Os achados patológicos poderão, eventualmente, ser de auxílio na delimitação de subgrupos de doença dentro destes tipos propostos.

O passo decisivo para a caracterização e compreensão destas doenças está ainda para ser dado, por estudos de ligação, com a localização cromossômica dos genes mutantes e sua identificação por métodos de análise direta de DNA **22**. Por exemplo, recentemente foi localizado o gene da ataxia-telangiectasia no cromossomo 118. Na doença de Machado-Joseph, há dados sugestivos de que a mutação gênica primária está localizada no cromossomo 1 (1p21)26. Algumas formas de ataxia cerebelar autossômicas dominantes são causadas por genes localizados no cromossomo 6, enquanto outras formas aparentemente não (Tabela 2). Mesmo dentro do cromossomo 6 parece existir mais de um locus gênico, além da ocorrência de mais de um alelo para um mesmo locus gênico **31,33,34** todos causadores de ataxia cerebelar hereditária de início tardio. Esta observação mais uma vez demonstra bem a heterogeneidade genética das ataxias cerebelares hereditárias.

Agradecimentos — A Profª Maria Luiza Petzl-Erler, Departamento de Genética da UFPR, Prof. Luiz F. Bleggi Torres, Dra. Moema de Araújo Cardoso, Dr. Ricardo Ranieri Seixas e Dr. Hélio A. Ghizoni Teive.

REFERÊNCIAS

1. Arruda WO. Ataxia cerebelar hereditária autossômica dominante. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Paraná Curitiba, 1989.
2. Arruda WO, Carvalho C Neto. Late onset autosomal dominant cerebellar ataxia: report of two familial cases. *Neurobiologia* (aceito para publicação).
3. Barbeau A, Sadibelouiz M, Sadibelouiz A, Roy M. A clinical classification of hereditary ataxias. *Can J Neurol Sci* 1984, 11: 501.
4. Berciano J. Olivopontocerebellar atrophy: a review of 117 cases. *J Neurol Sci* 1982. 53:253.
5. Boiler F, Segarra JM. Spinopontine degeneration. *Eur Neurol* 1969, 2:356.
6. Bunday S. *Genetics and Neurology*. Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1985, p 223-40.
7. Currier RD, Glover G, Jackson JF, Tipton AF. Spinocerebellar ataxia: study of a large kindred. I. General information and genetics. *Neurology* 1972, 22:1040.
8. Gatti RA, Berkel I, Boder E, Braedt G, Charmley P, Concannon P, Ersoy F, Foroud T, Jaspers NGJ, Lange K, Lathrop GM, Leppert M, Nakamura Y, O'Connell P, Paterson, M, Salser W, Sanal O, Silver J, Sparkes RS, Susi E, Weeks DE, Weir D, White R, Yoder F. Localization of an ataxia-telangiectasia gene to chromosome 1122-23. *Nature* 1989, 336 : 577.
9. Gray RC, Oliver CP. Marie's hereditary cerebellar ataxia (olivopontocerebellar atrophy). *Minn Med* 1941,24:327.
10. Greenfield JG. *The Spino-Cerebellar Degenerations*. Oxford: Blackwell, 1954, p 109.
11. Harding AE. The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias: a study of 11 families, including descendants of the «Drew family of Walworth». *Brain* 1982, 105:1.
12. Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet* 1983, 1:1151.
13. Harding AE. *The Hereditary Ataxias and Related Disorders*. London: Churchill-Livingstone, 1984.
14. Harding AE. Commentary: olivopontocerebellar atrophy is not a useful concept. In Marsden CD, Fahn S (eds): *Movement Disorders 2*. London. Butterworths, 1987, p 269-71.
15. Holmes G. An attempt to classify cerebellar disease with a note on Marie's hereditary cerebellar ataxia. *Brain* 1907, 30:545.
16. Kondo K, Hirota K, Katagiri T. Genetic and clinical patterns of heritable cerebellar ataxias in adults: II. Clinical manifestations. *J Med Genetics* 1981, 18:276.
17. Kondo K, Sobue I. Genetic and clinical patterns of heritable cerebellar ataxias in adults: I. Genetic analyses. *J Med Genetics* 1980, 17:416.
18. Konigsmark BW, Weiner LP. The olivopontocerebellar atrophies: a review. *Medicine* 1970, 49:227.
19. Marie P. Sur l'héredoataxie cérébelleuse. *Sem Med (Paris)* 1893, 13:444.
20. Nakano KK, Dawson DM, Spence A. Machado disease: a hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. *Neurology* 1972, 22 : 49.
21. Oppenheimer DR. Diseases of the basal ganglia, cerebellum and motor neurons. In: Adams JK, Corsellis JAN, Duchen LW (eds): *Greenfield's Neuropathology*. Ed 4. London: Edward Arnold, 1984, p 699-747.
22. Payne CS, Roses AE. The molecular genetic revolution: its impact on clinical neurology. *Arch Neurol* 1989, 45:1366.
23. Pogacar S, Ambler M, Conklin WJ, O'Neil WA, Lee HY. Dominant spinopontine atrophy: report of two additional members of family W. *Arch Neurol* 1978, 35:156.
24. Pogacar S, Finelli PF. Dominant spinopontine atrophy. *Arch Neurol* 1983, 40:259.
25. Pratt RTC. *The Genetics of Neurological Disorders*. Oxford Univ Press, 1967, p 31-48.
26. Rosenberg RN, Grossman A. Hereditary; ataxia. *Neurol Clin* 1989, 7:25.
27. Rosenberg RN, Nyhan WWL, Bay C, Shore P. Autosomal dominant striatonigral degeneration. *Neurology* 1976, 26:706.
28. Schut JW. Hereditary ataxia: clinical study through six generations. *Arch Neurol Psychiat* 1950, 63:535.
29. Sequeiros J, Suite NDA. Spinopontine atrophy disputed as a separate entity: the first description of Machado-Joseph disease. *Neurology* 1986. 36:1408.
30. Taniguchi R, Konigsmark BW. Dominant spino-pontine atrophy: report of a family through three generations, *Brain* 1971, 94 : 349.

31. Whittington JE, Keats BJB, Jackson JF, Currier RD, Terasaki PI. Linkage studies on glyoxalase - I (GLO), pepsinogen (PG), spinocerebellar ataxia (SCA I), and HLA. *Cyto-genet Cell Genet* 1980, 28:145.
32. Woods BT, Schaumburg HH. Nigro-spino-dentatal degeneration with nuclear ophthalmoplegia: a unique and partially treatable clinico-pathological entity. *J Neurol Sci* 1972, 17:149.
33. Zoghbi HY, Pollack MS, Lyons RA, Ferrell RE, Daiger SP, Beaudet AL. Spinocerebellar ataxia: variable age of onset and linkage to HLA in a large kindred. *Ann Neurol* 1988, 23:580.
34. Zoghbi HY, Sandkuyl LA, Ott J, Daiger SP, Pollack M, O'Brien WE, Beaudet AL. Assignment of autosomal dominant spinocerebellar ataxia (SCAI) centromeric to the HLA region on the short arm of chromosome 6, using multilocus linkage analysis. *Am J Hum Genet* 1989, 44:255.