

FATORES PROTETORES CONTRA INÍCIO PRECOCE DA DOENÇA DE MACHADO-JOSEPH NÃO INTERFEREM NA VELOCIDADE DE DETERIORAÇÃO NEUROLÓGICA

Gabriela Bolzan
Prof^a Dr^a Laura Bannach Jardim

INTRODUÇÃO:

Ataxia Espinocerebelar tipo 3/Doença de Machado-Joseph é uma doença neurodegenerativa autossômica dominante causada por uma expansão da repetição CAG (CAGexp) no gene ATXN3. A idade de início (ii) tem relação com a CAGexp; entretanto, isto explica aproximadamente 50% da variabilidade na ii da doença, o que sugere fatores adicionais moduladores do fenótipo. Amostragem de fenótipos extremos é uma abordagem poderosa para descobrir fatores adicionais moduladores do fenótipo. Este foi o método escolhido para o recrutamento de participantes em um estudo focado em candidatos a modificadores da ii na SAC3/DMJ. O objetivo do presente estudo foi analisar de forma mais aprofundada se a progressão da doença difere entre sujeitos cuja ii seja de extremo precoce ou tardio.

MATERIAIS E MÉTODOS:

Outliers extremos para ii-CAGexp foram identificados, conforme a distribuição de ii e CAGexp obtidas da coorte SCA3/MJD do Rio Grande do Sul (n=431). Critérios de Inclusão foram ii mais de um desvio-padrão (DP) acima (tardia) ou abaixo (precoce) da esperada de acordo com a CAGexp. As escalas NESSCA/ (Neurologic Examination Score for Spinocerebellar Ataxia), SARA (Scale of Assessment and Rating of Ataxia), SCAFI (SCA Functional Index) e CCFS (Composite Cerebellar Functional Severity Score) foram aplicadas no baseline e no follow-up. Taxas de progressão foram estimadas utilizando-se um modelo misto, incluindo grupos e ii como covariáveis. O nível de significância foi de 5%. Correção de Bonferroni foi feita ao baseline. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da nossa instituição (GPPG HCPA 13-0303; CONEP CAEE 12316013000005327).

RESULTADOS:

Desde 2001, foram recrutados 35 sujeitos de ii precoce e 43 de ii tardia, dos quais houve 21 falecimentos, 20 perdas e 7 discordâncias em participar do estudo. Foram incluídos 15 casos de ii precoce e 15 casos de ii tardia. CAGexp e ii foram correlacionadas ($\rho = -0.76$, $p < 0.0001$, Spearman). NESSCA e SARA evidenciaram boa correlação com duração da doença, mas não com grupos de idade de início ($r = 0.67$ e 0.7 , $p < 0.0001$, regressão). Embora todas as escalas tenham piorado globalmente no grupo ($p < 0.001$, modelos mistos), após 15 ± 4.7 meses não houve diferença significativa nas taxas de progressão de SARA, NESSCA e CCFS entre os grupos de início precoce e tardio da doença. O grupo de início precoce demonstrou tendência a progressão mais rápida na SCAFI ($p = 0.098$).

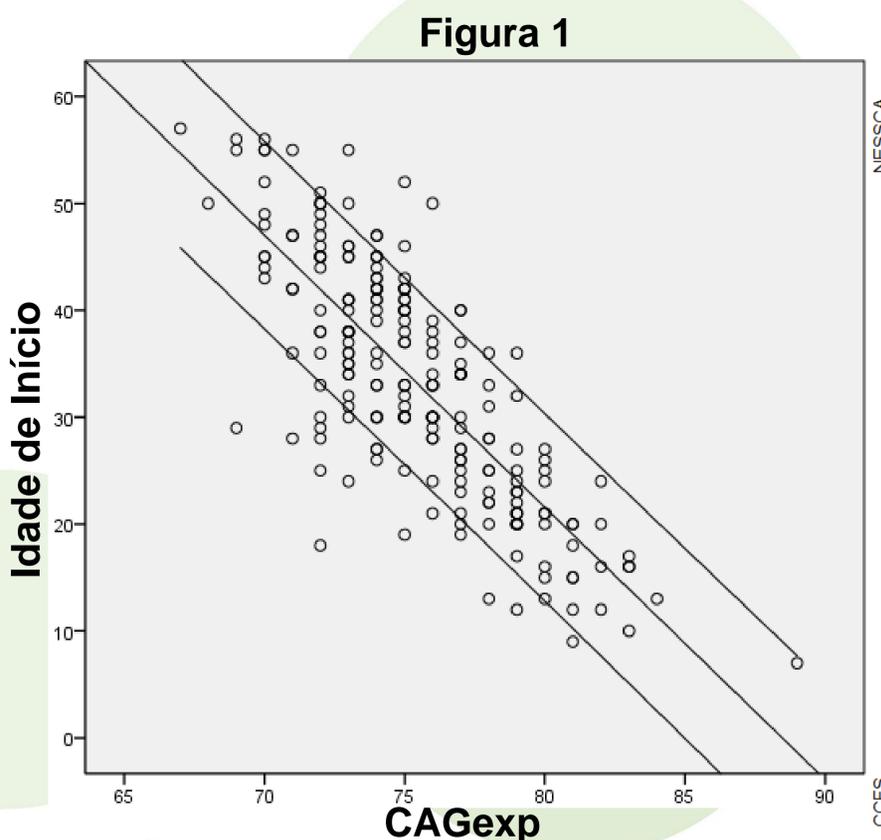


Figura 1

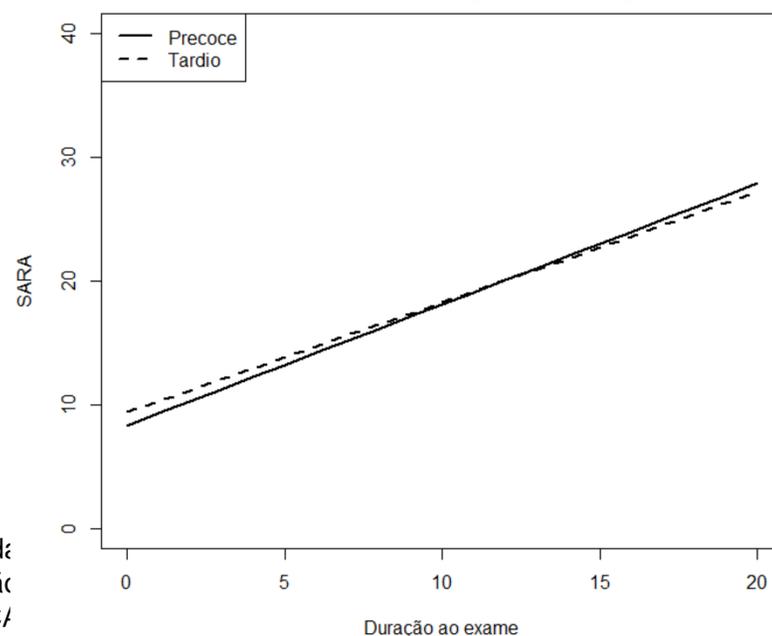
Tabela 1 – Características dos sujeitos ao baseline

	Early-onset	Late-onset	After Bonferroni
n (males)	15 (4)	15 (9)	ns
	12 (3)	11 (7)	
Age *	30.6 (11.6)	58.7 (9.4)	0.0001
CAGexp *	76.6 (4)	73.6 (3)	ns
AO *	23.1 (9.9)	48.9 (9)	0.0001
SD from expected AO *	-1,67±0.55	1,60±0.42	0.0001
DD *	9.4 (5.2)	10.8 (5)	ns
Baseline SARA *	16.8 (9.6)	19.4 (8.2)	ns
Baseline NESSCA *	18.9 (7.6)	18.7 (5.6)	ns

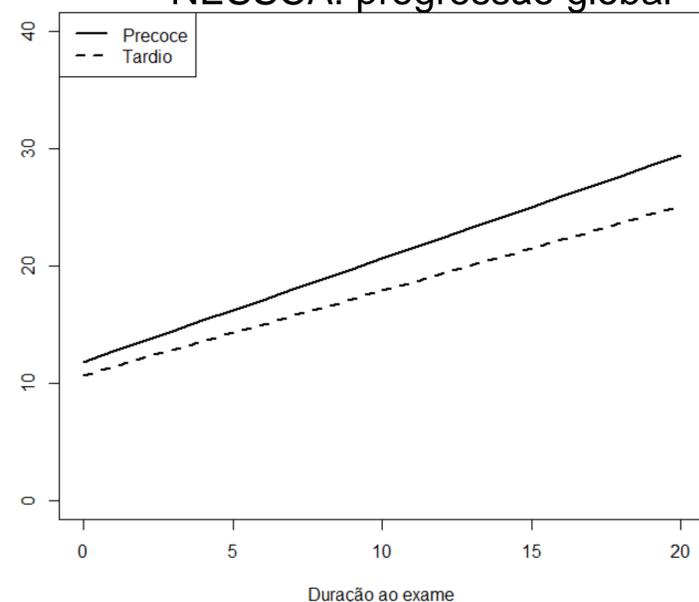
DISCUSSÃO:

A única diferença significativa entre os grupos aos baseline foi a presença de modificadores da idade de início ainda desconhecidos. Apesar das expressivas diferenças nas idades de início esperadas, as taxas de progressão das escalas SARA, NESSCA e CCFS foram semelhantes entre os grupos. A escolha de amostragem fenotípica não foi relacionada a suspeita de fatores associados a maior ou menor deterioração neurológica. Se os presentes resultados estão corretos, fatores causais subjacentes a idade de início extremamente tardia ou extremamente precoce não interferem na taxa de progressão; eles podem auxiliar futuramente na prevenção da doença, mas provavelmente não vão mudar o curso clínico após o seu início. Seguimento dos presentes grupos aos 24 meses (especialmente com SCAFI) vai auxiliar a confirmar esta conclusão.

SARA: progressão global



NESSCA: progressão global



CCFS: progressão global

