BOLETIM sobre ATAXIAS

setembro/outubro

Hoje inicia-se um novo mês.
Para alguns é o inicio das férias, para outros é o regresso ao trabalho ....

Para mim é mais um mês, com esperança de iniciar um novo projeto, continuar na minha jornada, a caminhar, a sabendo que vou. A vida é um desafio, com subidas, descidas e por vezes plana. Cabe cada pessoa saber como reagir as circunstâncias.
Não é fácil, mas não é impossível.

Confuso?!?

"Sem sonhos as perdas se tornam insuportáveis,
as pedras do caminho se tornam montanhas
e os fracassos se transformam em golpes fatais
Mas, se você tiver grandes sonhos...
seus erros produzirão crescimento,
seus desafios produzirão oportunidades,
seus medos produzirão coragem.
Por isso meu ardente desejo é que você
NUNCA DESISTA DOS SEUS SONHOS!"
(Desconhecido)

Ando muito filosófica

#desafiosminhavida
#desenvolvimentopessoal

A história de Frankie Perazzola

"Não parecia ser nada de grave"

Frankie Perazzola tem 31 anos, vive em Los Angeles e foi diagnosticada com ataxia de Friedreich em 2015 aos 22 anos.

Frankie antes de iniciar uma sessão de treino virtual (Foto cortesia de Frankie Perazzola)

Sempre fui desajeitada enquanto crescia, mas não pensava muito nisso. Pensava que era como qualquer criança e adolescente normal. Durante o liceu e a faculdade, a falta de jeito era mais frequente. Na altura, também bebia muito álcool, por isso não era capaz de sentir que algo estava errado. Na faculdade, vivia no quinto andar do meu dormitório e apercebi-me de que andava a bater com os nós dos dedos nos corrimões das escadas, que os meus joelhos não se dobravam quando era preciso e que estava cada vez mais cansada quando fazia tarefas que antes eram fáceis. Foram precisos alguns anos para fazer o teste genético devido à raridade da ataxia de Friedreich. Todas as minhas análises de sangue e outros testes clínicos estavam normais, por isso, durante algum tempo, foi confuso para os meus médicos e para mim. Para descobrir algo como a ataxia de Friedreich, era necessário pedir um teste muito específico. Quando o meu diagnóstico foi inicialmente confirmado, ninguém à minha volta, incluindo eu própria, sabiamos o que estava para vir por ter uma doença progressiva. Na altura, eu ainda andava por aí, por isso não me pareceu nada de grave. Oito anos mais tarde, as coisas mudaram definitivamente. Agora uso uma cadeira de rodas a tempo inteiro e estou constantemente cansada. Durante a pandemia, sofri um grande declínio físico por não poder ir regularmente ao ginásio e conduzir. Isto levou-me ao meu caminho atual, tornando-me uma treinadora pessoal certificada e aprendi mais profundamente sobre o corpo humano. Consegui aplicar o que aprendi à minha própria forma de movimentar o meu corpo e a ajudar os outros. Desde ser capaz de treinar corretamente a minha avó, a treinar outras pessoas com deficiências, através do Zoom, e a descobrir métodos que funcionavam para distúrbios como o meu. Apaixonei-me por isto! Atualmente, sou uma personal trainer num ginásio em Los Angeles. Embora não tenha a certeza de quanto tempo mais poderei contribuir fisicamente, estou a desfrutar de o poder fazer, por agora. A minha fala é arrastada e movo-me de forma desajeitada, mas descobri técnicas de me adaptar e de fazer o meu trabalho para ajudar os outros. A ataxia de Friedreich FA é uma doença horrível e gostava que nunca tivesse existido, mas estou a tentar descobrir. Tu também podes!

FICHA SCAR9

Ataxia Espinocerebelar Autossômica Recessiva Tipo 9
Nome alternativo: ARCA2 (Autosomal Recessive Cerebellar Ataxia Type 2)
Para revisão - Márcio Galvão, 14/08/2023
GENE ADCK3
CROMOSSOMA 1
LOCALIZAÇÃO 1q42.13
TIPO DE MUTAÇÃO - Mutações patogênicas no gene ADCK3 (COQ8A)
Outros identificadores: CABC1, COQ10D4, COQ8, COQ8A
Fontes:
Neuromuscular - https://neuromuscular.wustl.edu/ataxia/recatax.html#coq8
OMIN - https://www.omim.org/entry/606980

1. SOBRE A SCAR9

Nesta ficha, a expressão "deficiência primária de coenzima Coq10" é utilizada para se referir à ataxia SCAR9, mas a mesma expressão pode fazer referência a um grupo de condições associadas com a redução dos níveis de Coq10 em tecidos ou células causadas por mutações (variantes patogênicas) em algum dos dez genes envolvidos na biossíntese da coenzima Coq10. Para uma revisão geral de todas as doenças que podem ser causadas por mutações genéticas que produzem redução dos níveis de Coq10, e seus variados sintomas, ver artigo "Primary Coenzyme Q10 Deficiency Overview" em https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK410087/

Nota: A coenzima CoQ10 também pode ser chamada em artigos de Ubiquinona, Ubidecarenona (Ubidecarenone), CoQ ou apenas Q10.

A ataxia SCAR9 (também conhecida como ARCA2) é uma desordem rara, com herança autossômica recessiva,causada por mutação no gene ADCK3, que codifica a proteína ADCK3 (aarF domain-containing kinase 3). O gene ADCK3 está envolvido na síntese de coenzima Q10 (Coq10). Assim, por conta de mutações no gene ADCK3
pode ocorrer a deficiência primária de coenzima Q10.

Para melhor compreensão da relação entre o gene ADCK3, a coenzima Coq10 e os impactos que a mutação genética pode causar, apresentamos em seguida uma explicação (bastante simplificada) do processo de "respiração celular".

Respiração celular

A “respiração celular” é a terceira etapa (*) de um processo altamente complexo chamado "cadeia respiratória" onde as células produzem energia a partir da glicose na presença de oxigênio. Mais precisamente, este processo ocorre na membrana interna das mitocôndrias, organelas que existem nas células.

(*) A primeira etapa da "cadeia respiratória" é a glicólise, e a segunda é o Ciclo de Krebs.

Na etapa de "respiração celular", elétrons são removidos dos átomos de hidrogênio e são transportados ao longo da cadeia respiratória. Enquanto são transportados, os elétrons perdem energia. Esta energia permite a criação de ATP (adenosina trifosfato), que é a principal molécula que fornece a energia química necessária para viabilizar as reações que ocorrem nas células, e que são essenciais para a vida.

Fonte: Research on ataxia with CoQ10 deficiency - https://youtu.be/xcaxnavZe2g2

A importância da Coenzima Coq10 na respiração celular

O nome "cadeia de transporte de elétrons" se justifica porque entre cada uma das reações há elétrons sendo transportados - e uma das substâncias que "transportam" os elétrons é a coenzima Coq10. Assim, se a produção (biossíntese) da coenzima Coq10 é deficiente (por causa de mutações genéticas), a produção de energia nas células será negativamente afetada, o que poderá produzir as doenças relacionadas com a "deficiência primária" de coenzima Coq10.

Uma destas doenças é a ataxia SCAR9, que se manifesta na infância (Ver Seção 3. Idade dos Sintomas). As consequências mais visíveis nas crianças afetadas pela SCAR9 são a ataxia cerebelar progressiva (que traz dificuldades de marcha, coordenação motora e de equilíbrio), e a dificuldade para praticar exercícios, em função da fadiga ("baixa energia") motivada por problemas mitocondriais (Ver Seção 2 - Sintomas Típicos).

Fonte: Neuromuscular - https://neuromuscular.wustl.edu/ataxia/recatax.html#coq8

2. SINTOMAS TÍPICOS

Os sintomas da SCAR9 podem variar de pessoa para pessoa, mesmo dentro de uma mesma família. Algumas pessoas podem desenvolver mais sintomas do que outras, e quando surgem, os sintomas podem ser leves, moderados ou severos. A relação seguinte é apenas uma referência.

• Ataxia progressiva causada por atrofia cerebelar
• Fraqueza muscular
• Pode ocorrer hipotonia muscular (redução do tônus muscular, ou da resistência de movimento em um músculo). Mesmo quando relaxados, os músculos têm uma contração contínua e parcial que oferece alguma resistência ao alongamento (a hipotonia não é a mesma coisa que a fraqueza muscular, embora as duas condições possam coexistir).
• Fadiga, baixa tolerância para exercícios (considerando o nível normal de atividade para a idade e o gênero).
• Em alguns pacientes, pode ocorrer retardo mental (leve a moderado)
• Em alguns pacientes, pode ocorrer regressão psicomotora (atraso no desenvolvimento na infância).
• Podem ocorrer convulsões (epilepsia parcial contínua)
• Em alguns pacientes, podem ocorrer episódios como AVCs (acidentes vasculares cerebrais)
• Alterações em reflexos tendinosos (reflexos mais ativos que o usual)

Outros sintomas que podem ocorrer (com menor frequência) são o estrabismo, tremores, ginecomastia e problemas auditivos. A emergência de novos sintomas deve ser monitorada pelo pediatra. A progressão dos sintomas é tipicamente lenta (várias décadas).

Fontes:
Neuromuscular - https://neuromuscular.wustl.edu/ataxia/recatax.html#coq8
OMIN - https://www.omim.org/entry/607426
GARD - https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/10294/autosomal-recessive-ataxia-due-to-ubiquinonedeficiency

Nota: Esta página tem como foco a mutação no gene ADCK3 (ou COQ8A), mas há *nove outros genes* que podem causar deficiência *primária* de coenzima Coq10 produzindo diferentes manifestações clínicas. Por exemplo, dependendo do gene envolvido podem surgir problemas renais (genes COQ2, COQ6, COQ8B, COQ9, PDSS1, PDSS2), problemas cardíacos como a cardiomiopatia hipertrófica (genes COQ2, COQ4, COQ9), retinopatias e outros problemas visuais (genes COQ2, COQ4, COQ5, PDSS1, PDSS2), problemas auditivos (genes COQ2, COQ6, PDSS2) e diferentes sintomas neurológicos.

Para uma discussão mais detalhada da grande variabilidade fenotípica associada com a deficiência primária de coenzima Coq10 em função do gene envolvido, ver a tabela "Primary Coenzyme Q10 Deficiency: Genes and Associated Clinical Features" em:
GeneReviews -https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK410087/
Ver também OMIN - https://www.omim.org/entry/607426

3. IDADE DOS SINTOMAS

A idade do surgimento dos sintomas de ataxia SCAR9 varia entre 1.5 e 11 anos.
CID10 da SCAR9: G11.1 (Ataxia Espinocerebelar de Início Precoce)

Nota: Observar a manifestação na infância se refere à SCAR9, associada com o gene ADCK3. Há outras doenças de "deficiência primária de coenzima Coq10" causadas por mutações em outros genes, e em algumas delas (como no caso do gene COQ2) a idade de aparecimento dos sintomas (onset) pode variar desde o nascimento até a velhice. Ver GeneReviews - https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK410087/

Fontes:
Neuromuscular - https://neuromuscular.wustl.edu/ataxia/recatax.html#coq8
GARD - https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/10294/autosomal-recessive-ataxia-due-to-ubiquinonedeficiency

4. PODE OCORRER ANTECIPAÇÃO?

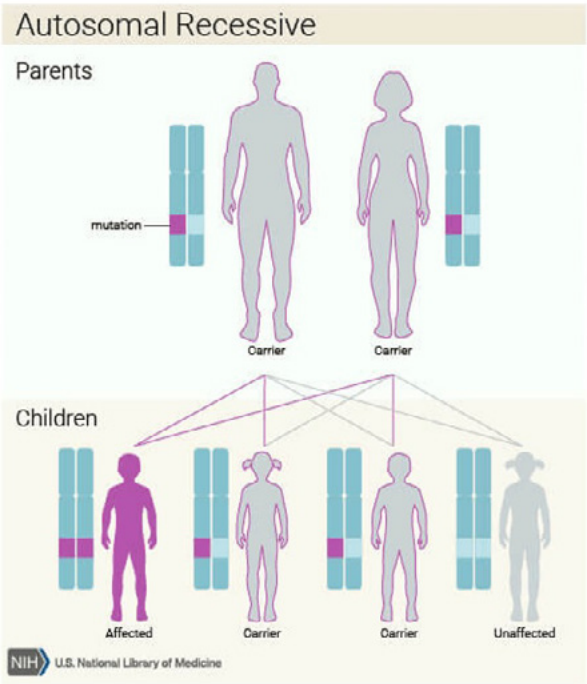
A antecipação não é observada na SCAR9, dado que a doença "pula gerações".

5. HERANÇA

A SCAR9 tem transmissão autossômica recessiva. Isto significa que um indivíduo só desenvolve os sintomas da doença se herdar duas cópias (alelos) com mutação do gene ADCK3 (uma do pai, outra da mãe). Se herdar apenas uma cópia

do gene mutante (do pai ou da mãe), não vai desenvolver a doença, mas será um portador (carrier) do gene mutante. Nas pessoas que são portadoras (isto é, que possuem apenas um alelo do gene ADCK3 com mutação), a cópia "normal" do gene tem precedência sobre a cópia ruim, e por isso os portadores não desenvolvem sintomas. Já nas pessoas que herdam duas cópias defeituosas do gene ADCK3 a doença vai se manifestar, geralmente na infância (ver 3. Idade dos Sintomas).
Nota: Embora no caso do gene ADCK3 a herança seja autossômica recessiva, vale ressaltar que a deficiência primária de coenzima Coq1o também pode ser esporádica quanto motivada por variantes em outros genes, já tendo sido identificado um caso de mutação "de novo" no gene COQ4.
Ver GeneReviews (Mode of Inheritance) - https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK410087/

Probabilidade de os filhos herdarem a doença
Estatisticamente, se os dois pais são portadores heterozigotos:
• A probabilidade de cada um dos filhos desenvolver a doença (= herdar um gene ruim da mãe e outro do pai) é de 25%.
• A probabilidade de cada um dos filhos não desenvolver a doença e se tornar também um portador (=herdar apenas uma cópia ruim do gene, seja do pai ou da mãe) é de 50%.
• A probabilidade de cada filho não herdar nenhum gene mutante (nem do pai, nem da mãe) e não esenvolver a doença e nem se tornar um portador assintomático é de 25%.
Notas
"Autossômica" significa que o gene está localizado em qualquer cromossoma com exceção dos cromossomas sexuais X e Y. No caso específico da FA, o gene FXN está localizado no cromossoma 9. Os genes, assim como os cromossomas, normalmente existem em pares (temos um par de cada gene, uma cópia do gene é herdada da mãe, outra do pai). Assim, homens e mulheres têm igual probabilidade de herdar um gene mutante que pode causar a FA.
"Recessiva" significa que duas cópias (alelos) do gene responsável pela doença (variantes patogênicas) precisam ser herdadas (uma do pai, outra da mãe) para que a pessoa desenvolva a doença.
Fonte: GARD (Genetic and Rare Diseases Information Center)
https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/10294/autosomal-recessive-ataxia-due-to-ubiquinone-deficiency



6. PREVALÊNCIA
Estima-se que a prevalência da SCAR9 seja de menos que 1 em 1.000.000 de indivíduos, e que menos de 1.OOO pessoas nos Estados Unidos tenham esta doença.
Fontes:
Neuromuscular - https://neuromuscular.wustl.edu/ataxia/recatax.html#coq8
GARD - https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/10294/autosomal-recessive-ataxia-due-to-ubiquinone-deficiency

7. INFORMAÇÕES ADICIONAIS

O diagnóstico da SCAR9 pode ser estabelecido por um neurologista pediátrico através de uma combinação de avaliação clínica, histórico familiar e exames de imagem, e pode ser confirmado por teste genético molecular.
Em alguns casos, testes bioquímicos podem auxiliar no diagnóstico, embora não sejam conclusivos.

Indicações laboratoriais e exames para apoio de diagnóstico

Pessoas com SCCAR9 tendem a apresentar:

• Ácido lático elevado ou normal (concentração aumentada de ácido lático no fluido cérebro-espinhal). Observar que níveis normais de ácido lático não excluem a possibilidade de deficiência primária de coenzima Coq10.
• Atrofia cerebelar e hiper intensidade em T2 (detectáveis em ressonâncias magnéticas)
• Eletrocardiograma (EMG) geralmente normal
• Níveis reduzidos de Coq10 em músculos esqueléticos

Nota - medições dos níveis de Coq10 no sangue não são suficientes para o diagnóstico, pois refletem mais o consumo dietário do que a produção endógena de Coq10). Há também relatos de indivíduos com deficiência de CoQ10 comprovada geneticamente que têm níveis normais de CoQ10 nos músculos e tecidos da pele, logo um resultado normal nos níveis de Coq10 não exclui o diagnóstico de modo conclusivo.
Fontes:
Neuromuscular - https://neuromuscular.wustl.edu/ataxia/recatax.html#coq8
GeneReviews - https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK410087/

Diagnóstico diferencial

Como a deficiência primária de coenzima Coq10 é "potencialmente tratável" por suplementação de coenzima Coq10, é importante tentar diferenciá-la de outras condições, tais como:

• Encefalomiopatias mitocondriais (podem ter manifestações clínicas indistinguíveis da deficiência primária de Coq10, sobretudo em casos mais severos).
• Síndrome SRNS (Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome), que afeta os rins e pode ter causa por variantes patogênicas de genes diferentes dos que causam a SRNS que é resultante da deficiência de Coq10.
• Ataxias cujos sintomas se manifestam na infância (por exemplo, ataxia de Friedreich e outras). Observar que a SCAR9 é uma doença de herança autossômica recessiva, e pode ser confundida com outra que tenham esta mesma herança. A ausência de histórico familiar conhecido não exclui o diagnóstico.
• Retinite Pigmentosa (degeneração progressiva da retina) e atrofia ótica

Nota: Além da deficiência *primária* de coenzima Coq10 causada mutação no gene ADCK3, há também deficiências *secundárias* de coenzima Coq10 que podem ser causadas por mutações em outros genes não diretamente relacionados com a síntese da Coq10, e que produzem outras doenças como a doença metabólica Acidúria Glutárica Tipo II (Glutaric aciduria type IIC), causada por mutação no gene ETFDH, e a Ataxia com Apraxia Oculomotora Tipo 1 (AOA1), causada por mutação no gene APTX. A única forma de diferenciar com certeza as deficiências *primárias* das deficiências *secundárias* de coenzima Coq10 é através de teste genético molecular.
Fontes:
GeneReviews - https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK410087/
OMIN - https://www.omim.org/entry/6074266

8. TERAPIAS

A deficiência primária de coenzima Coq10 é "potencialmente tratável" através de suplementação oral com doses elevadas de coenzima Coq10 (variando de 5 até 50 mg/kg/dia). O tratamento deve ser iniciado o mais cedo possível, dado que pode ajudar a limitar a progressão da doença e reverter alguns sintomas. Entretanto, danos neurológicos e renais mais severos que já estejam estabelecidos não podem ser revertidos. A resposta ao tratamento é altamente variável, e depende tanto de fatores genéticos específicos de cada paciente quanto da severidade da doença, além de outros fatores ainda desconhecidos. Ver "Notas adicionais sobre a eficácia do tratamento com Coq10" mais adiante).
Fonte: GeneReviews - https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK410087/
Ver Seção 9. Tratamentos

9. TRATAMENTOS

A ataxia SCAR9 ainda não tem cura, mas é possível tratar seus sintomas visando melhor qualidade de vida e fornecer

apoio contínuo ao paciente. É importante que os pacientes com SCAR9 sejam acompanhados por um neurologista e uma equipe médica multidisciplinar e especializada, com a inclusão gradual de novos profissionais de saúde na medida em que seja necessário em função dos sintomas (geneticista, fisioterapeuta
neurofuncional, fisioterapeuta ocupacional, fonoaudiólogo, nutricionista etc.).

Tratamento com suplementação de coenzima Coq10

Como vimos na Seção 1, a coenzima Coq10 (ou Q10) atua como "transportador de elétrons" em reações químicas que ocorrem dentro das nossas células, no interior das mitocôndrias, e que produzem energia essencial para a vida. Neste processo, a coenzima Coq10 se converte em Ubiquinona e em Ubiquinol (forma reduzida).

Além de ser produzida de forma endógena (naturalmente, no próprio corpo), a coenzima Coq10 também pode ser obtida em alimentos e através de suplementos. A coenzima Coq10 é um poderoso antioxidante, e embora ainda não tenha sido aprovado pela FDA já está sendo consumida por muitas pessoas que têm ataxias diversas (em especial, pacientes com SCAR9 e outras doenças causadas por deficiência primária da coenzima Coq1o).

Além de ajudar na produção de energia e na redução da fadiga (que é bastante comum em pacientes com ataxias), a coenzima Coq10 traz outros benefícios:

• Ação anti-inflamatória;
• Ajuda a controlar a pressão arterial;
• Possui potente ação antioxidante que protege as células do estresse oxidativo;
• Benefícios para a pele e efeitos antienvelhecimento;
• Contribui para o tratamento de algumas doenças cardíacas como a insuficiência cardíaca congestiva;
• Ajuda a manter o estado oxidativo normal do colesterol LDL (colesterol "bom");
• Ajuda na prevenção e controle dos sintomas da enxaqueca.

É importante que a marca seja confiável e que o produto tenha boa qualidade. 7

Formas da Coenzima Coq10

A coenzima Coq10 existe naturalmente em duas formas - Ubiquinona e Ubiquinol. Ao adquirir suplementos de coenzima Coq10 pode-se optar por qualquer uma destas duas formas (Ubiquinona ou Ubiquinol). Além dos suplementos de Coq10 nas formas de Ubiquinona e Ubiquinol, há também o UbiQsome (forma fitossomal, que não é muito cara e tem excelente absorção). Há também uma variante da coenzima Coq10 chamada MaxSolv que é líquida e mais fácil de absorver pois é solúvel em água. A MaxSolv pode ser consumida diretamente (gotinhas), sem precisar consumir junto da refeição. Porém, é mais cara (ver https://www.maxsolve.com.br/).

Dicas para melhor absorção

Uma questão importante em relação ao consumo é a absorção. Os suplementos comuns de Coq10 disponíveis no mercado têm absorção muito baixa - da ordem de 2%. Assim, de uma cápsula de 100 miligramas de Coenzima Coq10, você efetivamente absorve apenas 2 miligramas. Se tomar 400 mg ao dia, vai absorver cerca 8 mg por dia. Porém, mesmo esta absorção tão pequena já mostra benefícios em estudos clínicos.

A coenzima Coq10 (tanto na forma Ubiquinona quanto Ubiquinol) é solúvel em gordura, e por este motivo deve ser preferencialmente consumida com alimentos que contenham um pouco de gordura (sem excesso!) para dissolver a Coq10 e melhorar a sua absorção. A melhor gordura para absorver melhor a Coq10 ou qualquer outro nutriente lipossolúvel é o azeite de oliva extravirgem, que é saudável e aumenta significativamente a absorção. É necessário o uso diário e contínuo da Coq10 para manutenção dos benefícios, respeitando-se as doses máximas diárias como explicado em seguida.

Dosagens para consumo oral

Alguns médicos (ver [2] abaixo em Fontes) informam que a dosagem mínima da coenzima Coq10 é de 100 mg ao dia, e que de modo geral, a dosagem diária máxima (tanto para as formas Ubiquinona quanto Ubiquinol) não deve ultrapassar 500 mg ao dia para uso prolongado. Para a forma UbiQsome, que tem melhor absorção, o máximo de 300 mg ao dia são suficientes. Na forma MaxSolve, 2 gotas ao dia equivalem a 100 mg. O médico pode prescrever outras dosagens para necessidades individuais.

No caso de pacientes com ataxias, caso este suplemento tenha sido receitado pelo neurologista as dosagens recomendadas para o Coq10 na forma Ubiquinona (mais comum) seriam entre 400 mg e 1.200 mg por dia, e para o Ubiquinol seria a metade disso - de 200 mg até 600 mg por dia (ver [1] em Fontes).

Consumo por injeção

Há também formas injetáveis de coenzima Coq10 para tratamentos com indicações clínicas específicas. Estas formas injetáveis têm elevada absorção e devem ser aplicadas em clínicas especializadas quando há prescrição médica, e o tratamento deve ser monitorado para evitar o risco de superdosagem.

Recomendações adicionais

Em um webinar, a Dra. Susan Perlman (especialista em ataxias) sugere começar com doses pequenas e tomar por 2 ou 3 meses, avaliar os resultados. Se achar que melhorou algum sintoma, continua tomando, caso contrário, deve interromper. Convém pesquisar os riscos de uso prolongado e é sempre importante estar alinhado com o médico. O uso da coenzima Coq10 pode interferir com outros medicamentos.

Fontes:

[1] Anotações de Márcio Galvão no webinar "Ask the ataxia expert" de setembro de 2022 com a Dra. Susan Perlman (UCLA Medical Center in Los Angeles).

[2] Dr. Christian Aguiar, https://youtu.be/gsfegiXBJWM

Notas adicionais sobre a eficácia do tratamento com Coq10

A resposta ao tratamento com suplementação de Coq10 para pacientes com ataxia tem sido limitada e variável, com melhoras importantes em alguns casos, mas não em outros. Para informações adicionais deste estudo, ver https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35985679/

De modo geral, o tratamento com suplementação de Coq10 parece ajudar mais no caso de sintomas não neurológicos (por exemplo, problemas cardíacos). Na parte neurológica, os resultados ainda não são conclusivos. Uma das teorias para explicar o motivo da suplementação com Q10 nem sempre funcionar nos sintomas neurológicos é a barreira hematoencefálica (blood-brain barrier), que dificulta a entrada da Coq10 no tecido cerebral. Há pesquisas em andamento para encontrar novas formas de "entregar" a coenzima Coq10 de modo mais eficaz para que alcance também o cérebro.

Fonte: Research on ataxia with CoQ10 deficiency - https://youtu.be/xcaxnavZe2g

Para uma revisão técnica dos efeitos neuroprotetores da coenzima Coq10 e seus potenciais benefícios antioxidantes e anti-inflamatórios para a SCAR9 e outras doenças neurológicas, ver https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10326389/

Recomendações gerais para manejo de sintomas de ataxia

- O médico pode prescrever diferentes medicamentos para sintomas específicos.
- Exercícios e fisioterapia neurofuncional são recomendados para melhor coordenação motora, equilíbrio, força muscular e redução do risco de quedas.
- A fisioterapia ocupacional pode proporcionar ao paciente maior independência nas atividades diárias.
- Para as dificuldades de equilíbrio ao caminhar da ataxia, pode-se adotar bengalas, andadores ou cadeira de rodas, dependendo do estágio da doença.
- Modificações em casa são recomendadas (ex. barras de apoio nos banheiros).
- Convém controlar o peso para evitar dificuldades ainda maiores na mobilidade.
- No caso de disartria, recomenda-se terapia especializada de fala (fonoaudiologia).

Veja informações sobre tratamentos e cuidados para os pacientes.

Veja informações para quem tem diagnóstico recente.

Veja informações sobre Grupos de Suporte para pacientes e cuidadores.

Contatos com pesquisadores

Como informado em artigo do GeneReviews,

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK410087/

Os doutores Leonardo Salviati (ti.dpinu@itaivlas.odranoel) e Eva Trevisson (ti.dpinu@nossivert.ave) estão ativamente envolvidos na pesquisa clínica da deficiência de coenzima Coq10, e se colocam a disposição para conversar com médicos e outras pessoas que tenham dúvidas sobre o diagnóstico de deficiência primária de coenzima CoQ10 ou outras questões relacionadas.

10. REFERÊNCIAS

GARD

Autosomal recessive ataxia due to ubiquinone deficiency

https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/10294/autossomal-recessive-ataxia-due-to-ubiquinone-deficiency

Last Updated: February 2023
OMIM
COENZYME Q10 DEFICIENCY, PRIMARY, 4; COQ10D4 SPINOCEREBELLAR ATAXIA, AUTOSOMAL RECESSIVE 9; SCAR9
https://www.omim.org/entry/612016
Last Update: 09/25/2020
GeneReviews
Primary Coenzyme Q10 Deficiency Overview -Leonardo Salviati et al.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK410087/
Last Update: June 8, 2023
NEUROMUSCULAR
SCAR9: Cerebellar ataxia, Seizures and Ubiquinone deficiency (ARCA2; COQ10D4)
https://neuromuscular.wustl.edu/ataxia/recatax.html#coq8
Last Update: Ver revisões em https://neuromuscular.wustl.edu/rev.htm

---

All About SCA2

Dr. Giulia Coarelli on July 11th, 2023

NAF Webinar
https://youtu.be/Iek9VC9OL0o
Anotações feitas por Márcio Galvão, compartilhadas em boa fé. Podem ter erros de interpretação ou de tradução.

1. A SCA2 é um dos 50 tipos de ataxia espinocerebelares cujos genes já foram mapeados. É causada por mutações no gene ATXN2, localizado no cromossoma 12 (12q23-24.1), que foi identificado em 1996. Estas mutações causam repetições de nucleotídeos CAG expandidas. Isso faz com que a proteína codificada pelo gene seja malformada, contendo uma região com expansão de poliglutaminas CAG (PolyQ).

2. Todas as pessoas têm uma certa quantidade de repetições CAG no gene ATXN2. A faixa normal é de menos que 32 repetições CAG ou menos. Pessoas nesta faixa não desenvolvem a doença. Já a faixa de 32 repetições ou mais é patológica, ou seja, pessoas nesta faixa vão apresentar sintomas da SCA2 em algum momento da vida. O valor mais usual de repetições observados em pacientes com SCA2 (sintomáticos) é de 37 repetições.

Figura 1 (fonte: NAF Webinar with Dr. Corelli, https://youtu.be/Iek9VC9OL0o)

Nota: A quantidade de repetições CAA também são importantes no caso da SCA2, pois podem alterar os sintomas da doença (ex. sintomas de Parkinsionismo).

3. Mecanismo de herança - A SCA2 tem transmissão autossômica dominante. Isto significa que os filhos de um paciente com SCA2 têm 50% de probabilidade de herdar o gene com a mutação, e assim também serão portadores da mutação (expansão CAG acima do limite normal).

4. Mutação dinâmica - A quantidade de repetições CAG pode se alterar durante a transmissão de pais para filhos, com uma propensão para um aumento da expansão.
Por exemplo (ver figura 2), o pai (ou a mãe) tinha 33 repetições CAG (logo acima do limite normal de 32 repetições. Um filho herdou o alelo com mutação mas já com 35 repetições CAG, e um dos filhos deste filho herdou também o gene com mutação, mas já com 50 repetições CAG.

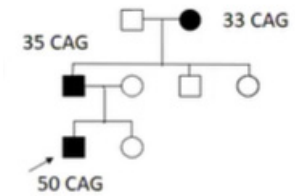


Figura 2 (fonte: NAF Webinar with Dr. Corelli, https://youtu.be/lek9VC9OL0o)

5. Antecipação - A quantidade de repetições CAG é importante pois existe correlação estatística entre a quantidade de repetições CAG e a idade de surgimento dos sintomas (age of onset), e também com a severidade da doença. Quanto maios a quantidade de repetições, mais cedo os sintomas tendem a se
manifestar, e com maior severidade. Este fenômeno se chama "antecipação") e pode ocorrer na SCA2, especialmente quando a transmissão é paternal (alelo mutante herdado do pai).
Ou seja, por causa da antecipação na SCA2, é possível que os filhos apresentem sintomas antes do pai ou mãe que também tem a doença. No exemplo da figura 2, o filho com 50 repetições CAG tenderá poderá apresentar os sintomas da SCA2 na infância, ou antes dos 20 anos, mais cedo que seu pai, e talvez mais cedo que o avô (ou avó) que tinha apenas 33 repetições CAG (muito próximo da faixa normal) e cujos sintomas poderão não se manifestar até os 60 anos de idade ou mais por exemplo.

6. Sobre a prevalência, a SCA2 já foi reportada em diversas regiões do mundo (inclusive o Brasil), sendo mais frequente em Cuba e na Índia ("efeito fundador").

7. No nível molecular, a proteína mal-formada (gerada com um número excessivo de repetições CAG) que é codificada pelo gene mutante tem uma conformação anormal e tende a se acumular e formar agregados nas células nervosas (neurônios). A agregação ocorre especialmente no núcleo e tem efeitos tóxicos, podendo causar disfunções nas interações da célula com outras proteínas, a perda da integridade do núcleo, danos ao DNA, disfunções mitocondriais (causando problemas bioenergéticos relacionados com a geração de energia pelas mitocôndrias), problemas de transcrição e outras alterações e disfunções que podem contribuir para a morte do neurônio (perda neuronal), e a consequente patogênese da doença (sintomas).

8. Patologia - Na SCA2, assim como em outras ataxias espinocerebelares, já diferentes estágios, com destaque para o estágio pré-atáxico e o estágio atáxico (quando surgem os sintomas mais típicos da ataxia). Ver figura 3.

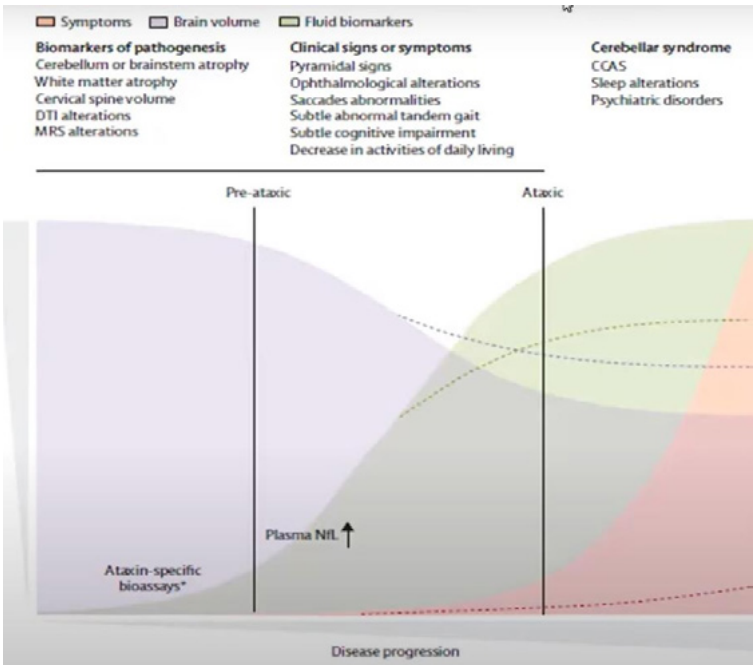


Figura 3 (fonte: NAF Webinar with Dr. Corelli, https://youtu.be/lek9VC9OL0o)

8.1. Mesmo antes da fase pré-atáxica, como ilustrado na figura 3, os neurologistas já podem avaliar alguns biomarcadores

que são indicativos de risco para a SCA2, como atrofia cerebelar e atrofia da matéria branca do cérebro, detectáveis por ressonância magnética.
Assim, há certas mudanças patológicas que já começam a ocorrer desde cedo na vida dos portadores dos genes mutantes da SCA2, bem antes da manifestação dos sintomas mais típicos da ataxia que já são detectados e reportados pelos próprios pacientes.

8.2. No estágio pré-atáxico, alguns sinais clínicos ou sintomas já se manifestam e podem ser detectados pelo neurologista (ANTES que os sintomas clássicos da ataxia tenham surgido), como sinais piramidais (problemas em reflexos), alterações nos movimentos oculares, problemas cognitivos sutis e redução das atividades diárias.

8.3. No estágio atáxico da doença surgem os sintomas típicos das ataxias espinocerebelares (desequilíbrio, má coordenação, disartria etc.). Com o tempo e a progressão da doença outros sintomas podem se manifestar, como alterações do sono, alterações cognitivas, desordens psiquiátricas e outras síndromes cerebelares afetivo-cognitivas (figura 3).

9. A SCA2 (assim como a SCA3 e outras ataxias espinocerebelares) é uma doença neurodegenerativa multissistêmica, que afeta diferentes sistemas do SNC (Sistema Nervoso Central), podendo causar atrofias (redução volumétrica) sobretudo no cerebelo, mas também outras áreas do SNC como o tronco encefálico (Brainstem), a ponte (Pons) e o mesencéfalo, como mostrado na figura 4.

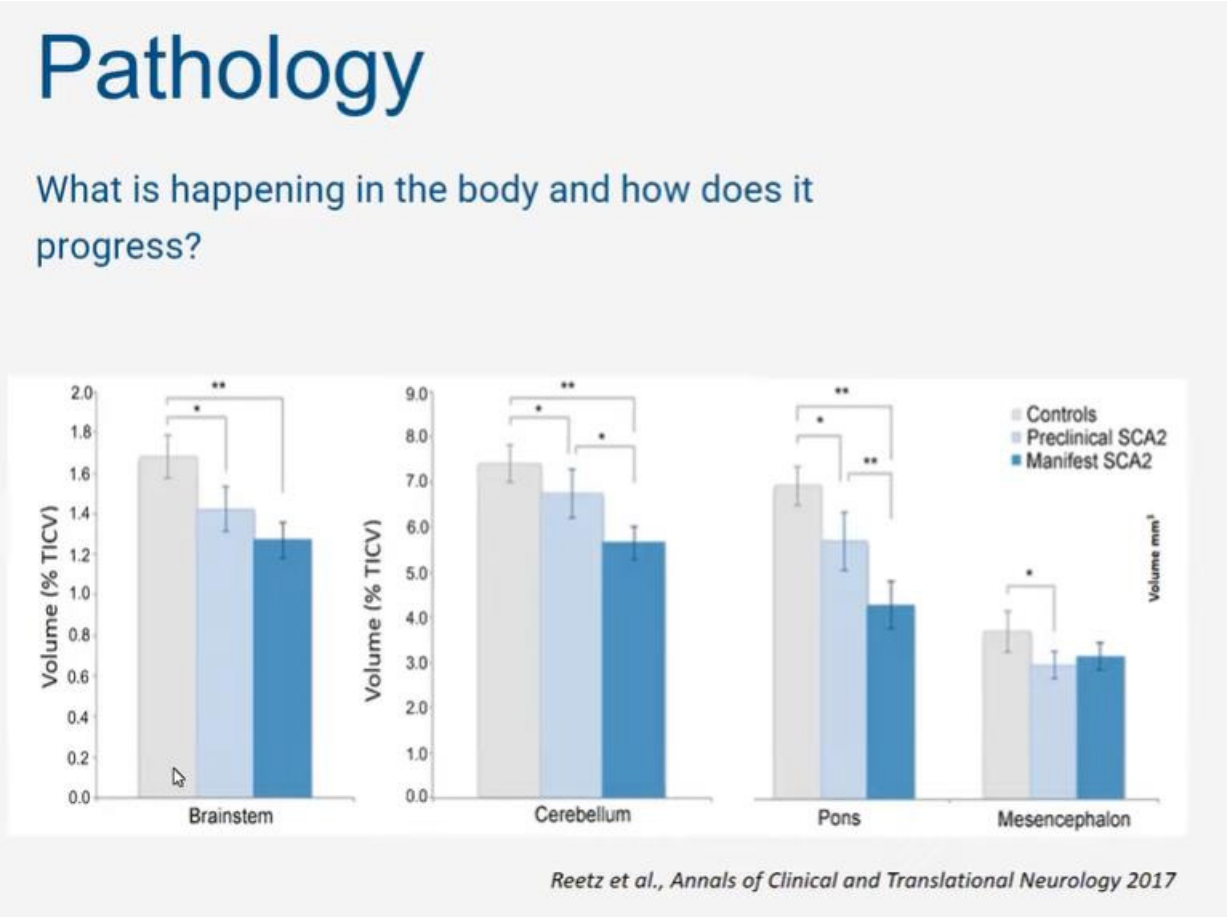


Figura 4 (fonte: NAF Webinar with Dr. Corelli, https://youtu.be/lek9VC9OL0o)4

10. Diagnóstico - O diagnóstico da SCA2 pode ser feito com teste genético molecular (exame de DNA) para detectar "Expansões CAG anormais e interrupções CAA no gene ATXN2", sobretudo se já houver alguém na família com diagnóstico fechado (histórico familiar positivo para SCA2).
Antes da solicitação de testes genéticos, o neurologista tipicamente faz exames clínicos neurológicos para análise de sintomas, reflexos, anormalidades oculares, avaliação de histórico familiar etc. e é normal que solicite exames de imagem para verificar se há atrofia cerebelar e da ponte por exemplo.
Nota: Embora o diagnóstico por teste genético possa ser difícil, demorado e caro, ele é importante, pois permite um

melhor aconselhamento genético para os familiares, um melhor manejo da doença, que estará bem determinada, e também possibilita a participação do paciente em ensaios clínicos para medicamentos para ataxias específicas.

11. Sintomas

Sobre os sintomas típicos da SCA2, a Dra. Giulia compartilhou as seguintes informações:

• Início do aparecimento dos sintomas tipicamente na meia idade, mas os sintomas podem surgir também na infância ou adolescência (antecipação).

• Em função da variação na quantidade de repetições CAG herdadas, existe variabilidade fenotípica grande entre diferentes pacientes, e mesmo dentro de uma mesma família (isto significa que os sintomas que vão surgir e a sua severidade podem variar bastante de paciente para paciente, mesmo entre irmãos que tenham a doença).

• A evolução dos sintomas é progressiva, podendo afetar a autonomia na realização das atividades do dia a dia.

• A progressão típica medida na escala SARA (que vai de 0 até 40 pontos) é de acréscimo de 1,5 pontos a cada ano de progressão da doença.

Sintomas que podem ocorrer na SCA2:

• Ataxia cerebelar (desequilíbrio, dificuldades ao andar, má coordenação dos membros inferiores e superiores, de movimentos finos, coordenação de movimentos oculares etc.)

• Diplopia (visão dupla) e outros problemas nos movimentos oculares como nistagmo, sacadas lentas (movimentos lentos dos olhos etc.

• Disartria causada por ataxia.

• Disfagia

• Câimbras, espasticidade

• Rigidez muscular

• Dores neuropáticas

• Parkinsionismo, posturas anormais, distonia, mioclonia, movimentos involuntários.

• Sintomas urinários, constipação.

• Desordens do sono, síndrome das pernas inquietas (restless leg syndrome).

• Fadiga, sono diário excessivo.

• Problemas cognitivos em estágios mais avançados da doença.

• Sintomas psiquiátricos (ex. depressão).

A figura 5 mostra uma relação entre os sintomas mais comuns em função da quantidade de repetições CAG na ataxia SCA2. Observar que os sinais de Parkinsionismo têm relação com baixo número de repetições CAG e também com repetições CAA. Sintomas mais graves como falhas cardíacas ou degeneração da retina podem ocorrer em casos extremos com um grande número de repetições CAG.

CAG repeat	Small	Medium	Large	Very large
SCA2	Postural tremor, parkinsonism	Cerebellar ataxia, decreased reflexes, slow saccades polyneuropathy	Cerebellar ataxia, chorea, dementia	Fasciculations, myoclonus, dystonia, cardiac failure, retinal degeneration

Stevanin et al, Blue Books of Neurology 2007

SCA2 CAG/CAA repeat expansions

NAF National Ataxia Foundation

Figura 5 (fonte: NAF Webinar with Dr. Corelli, https://youtu.be/Iek9VC9OL0o)

12. Tratamentos

Ainda não existe cura para a SCA2, mas há tratamento para aliviar os sintomas. A lista seguinte é apenas uma referência. Todos os medicamentos têm efeitos colaterais e devem ser prescritos por médicos para que sejam ajustados para as

necessidades específicas de cada paciente.
• Para dores neuropáticas: Pregabalin, gabapentin, carbamazepine e duloxetine
• Para Parkinsionismo: Levodopa e medicações agonistas de dopamina.
• Para distonia: Benzodiapines, trihexyphenidyl, biperiden e injeções de toxina butolínica intramuscular (botox).
• Para câimbras e espasticidade: Baclofen, benzodiapines e botox.
• Para distúrbios de sono: Benzodiapines, zolpidem, melatonin, trazodone, mirtazapine.
• Para síndrome das pernas inquietas: Benzodiapines, pramipexole.
• Para distúrbios urinários: Drogas anticolinérgicas, bloqueadores alfa-1, receptores agonistas adrenergéticos beta3, cateterização urinária (para reduzir o risco de infeções urinárias).
• Para convulsões e mioclonia: Drogas antiepiléticas, benzodiapines.
• Para depressão: Medicamentos andidepressivos SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors).

Além de medicamentos, são recomendados para os pacientes com SCA2 (dependendo dos sintomas):
• Atividades físicas
• Fisioterapia neurofuncional (exercícios para melhorar equilíbrio, por exemplo, andar em tandem ou em superfícies instáveis, além de alongamentos para os músculos, que podem ser feitos diariamente em casa).
• Terapia de fala
• Terapias ortópticas
• Terapia ocupacional
• Suporte psicológico

13. Medicamentos em teste
Alguns estudos clínicos (2018, 2019) tipo duplo cego foram realizados com 45 pacientes com SCA2 com o medicamento Riluzole (originalmente proposto para ELA (Esclerose Lateral Amiotrófica). O grupo que tomou o remédio, após 12 meses de tratamento com Riluzole (duas doses de 50mg por dia). O estudo não mostrou eficácia do Riluzole para melhoria dos sintomas ou para retardar a progressão da SCA2 (em relação ao grupo de controle que tomou o placebo), além de apresentar o risco de efeitos colaterais (danos ao fígado).
Nota MG: No momento, o pipeline da NAF mostra que há alguns medicamentos e terapias que utilizam diferentes abordagens em teste para a SCA2, visando aprovação pela FDA:
- Redutores de glutamato: Troriluzole (Biohaven)
- Disparo neural: Rimtuzalcap (Novartis)
- Terapias de Células tronco: Stemchymal (Stemitent Biotherapeutics) e 19#iSCLife (Sclnow Biotechnology)
- Redução de ATXN2: BIIB-105 (Biogen), ASO-7 (Ionis Pharmaceuticals).
Para monitorar o progresso estes ensaios, ver https://www.ataxia.org/pipeline/sca2/
Observar que o medicamento em teste da Biohaven é o Troriluzole, que é uma versão atualizada do Riluzole que foi testado anos atrás. O estudo da Biohaven tem o problema de misturar diferentes tipos de SCAs, o que não é muito adequado, dado que a progressão pela escala SARA bem como sintomas variam entre os diferentes tipos de SCAs. Os dados da Biohaven já foram entregues para a FDA, mas ainda não foram divulgados, e estamos aguardando a manifestação da FDA para ver se há comprovação de eficácia do Troriluzole para a SCA2 ou algum outro tipo de ataxia (possivelmente a SCA3).
Observar também que é possível que moléculas (remédios) que se mostrem eficazes para um tipo específico de ataxia (por exemplo, SCA3) também possam ajudar em outros tipos (SCA1, ou SCA2). Por exemplos, terapias capazes de reduzir a quantidade de proteínas anormais (mal-formadas) como terapias genéticas ASO podem ser eficazes em diferentes tipos de ataxias, com os devidos ajustes obviamente.
Sobre isso, a Dra. Giulia explica que há ensaios clínicos importantes em andamento para a SCA3 e para a SCA1, e se estes estudos mostrarem resultados positivos há esperança de que a mesma estratégia (não o mesmo medicamento, pois os genes são diferentes, mas a mesma estratégia baseada em ASO) possa ser utilizada para a SCA2 e outros tipos de ataxia do tipo "PolyQ" (causadas por expansões de poliglutaminas). Testes de terapias ASO já realizados com ratinhos (mouse models) mostraram bons resultados.
As terapias ASO (Oligonucleotídeos Antissenso) estão entre as mais promissoras atualmente na busca da cura ou da redução de progressão de ataxias espinocerebelares e outras doenças neurológicas de causa genética.

14. Ataxia SCA2 e gravidez - Alguém perguntou durante o webinar se o fato de uma mulher com SCA2 ficar grávida iria

piorar os sintomas. A Dra. Giulia respondeu que a gravidez em si não piora os sintomas da ataxia (embora isso possa ocorrer com outras doenças neurológicas, como a esclerose múltipla, onde a progressão pode se tornar mais rápida). Não há dados até o momento que indiquem que após a gravidez a ataxia SCA2 vá progredir mais rápido, ou os sintomas serão mais severos.

Glossário

Cromossoma
Estrutura que se encontra no interior do núcleo de uma célula. Um cromossoma é constituído por proteínas e ADN organizados em genes. Cada célula contém normalmente 23 pares de cromossomas.

Clone
Uma cópia idêntica de uma sequência de ADN ou de um gene inteiro; uma ou mais células derivadas e idênticas a uma única célula ancestral ou para isolar um gene ou uma sequência específica de ADN.

Códon ou Codão
No ADN ou ARN, uma sequência de três nucleótidos consecutivos que codifica um aminoácido específico ou assinala o fim da tradução de um gene (códão de paragem ou de terminação).

Congénito
Uma condição ou caraterística presente à nascença. Pode ser o resultado de fatores genéticos ou não genéticos.

Consanguinidade
Parentesco genético entre indivíduos que são descendentes de pelo menos um antepassado comum.

Consulente
Um indivíduo que se apresenta para aconselhamento genético.

Co-segregação
A transmissão, em conjunto, de dois ou mais genes no mesmo cromossoma, como resultado de estarem fisicamente muito próximos uns dos outros.

Citogenética
O estudo da estrutura, função e anomalias dos cromossomas humanos.

Conselho ou aconselhamento genético
Um processo de comunicação que procura ajudar indivíduos e famílias afetados ou em risco a compreender a história natural, os riscos de doença e o modo de transmissão de uma doença genética. O aconselhamento genético visa: facilitar o consentimento informado para testes genéticos, quando apropriado; discutir opções para gestão de riscos e planeamento familiar; e fornecer ou encaminhar indivíduos para apoio psicossocial, conforme necessário.

Consentimento informado/Processo de consentimento
Um processo de troca de informações entre um médico e um indivíduo ou o seu representante legal, destinado a facilitar a tomada de decisões autónomas e informadas. O processo de consentimento informado para o teste genético deve incluir uma explicação dos riscos médicos e psicossociais, benefícios, limitações e potenciais implicações da análise genética, uma discussão sobre privacidade, confidencialidade, documentação e manuseamento dos resultados do teste genético, bem como as opções para gerir o risco de doença hereditária.

Deleção
Um tipo de alteração genética que envolve a ausência de um segmento de ADN. Pode ser tão pequena quanto uma única base, mas pode variar significativamente em tamanho.

DNA/ADN – Ácido Desoxirribonucleico

A molécula no interior das células que contém a informação genética responsável pelo desenvolvimento e função de um organismo. As moléculas de ADN permitem que esta informação seja transmitida de uma geração para a seguinte. O ADN é constituído por uma hélice de cadeia dupla unida por ligações de hidrogénio fracas entre pares de bases de nucleótidos de purina-pirimidina: adenina (A) emparelhada com timina (T) e guanina (G) emparelhada com citosina (C).

Domínio

Uma região física específica ou uma sequência de aminoácidos numa proteína que está associada a uma função particular ou a um segmento correspondente de ADN.