

Webinar NAF "Ask the Ataxia Expert"

11-04-2023 Dr. Susan Perlman

Anotações Márcio Galvão compartilhadas em boa fé.

Fonte: <https://youtu.be/jnILbSFEVV4>

Perguntas selecionadas:

1 - Expansão CAG

Nas ataxias espinocerebelares a expansão CAG detectada no diagnóstico pode aumentar com o tempo, durante a progressão da doença? A Dra. Perlman respondeu as expansões (como as CAG, há outras) de trinucleotídeos ocorrem em áreas instáveis dos genes, e que já se verificou na Ataxia de Friedreich que no sangue por exemplo se você faz um teste hoje e outro daqui a 10 anos o número de expansões pode aparecer um pouco maior. As células do sangue se reproduzem, e neste processo contínuo de reprodução celular pode ocorrer pequeno aumento (pequeno) da expansão. A questão é se isso ocorre também nos neurônios, que não se reproduzem como as células sanguíneas. A Dra. Perlman disse que é plausível que se você fizer uma biópsia do cérebro hoje e outra daqui a 10 anos esta pequena expansão pode ser verificada, mas não se sabe ainda se isso tem algum impacto nos sintomas ou na progressão da doença.

2 - Regeneração neuronal

É possível a recriação de comunicações neurais entre o cerebelo e o cérebro que já tenham sido comprometidas pela ataxia?

A Dra. Perlman disse que o cérebro tem a capacidade de recriar conexões danificadas. Pessoas que tiveram AVCs conseguiram recuperar funções (nervos danificados se recuperaram). Nós temos algumas células tronco neurais que podem gerar novas células nervosas. A questão é como podemos estimular este desenvolvimento de novos neurônios a partir destas células tronco que já possuímos. Uma forma é FAZER EXERCÍCIOS. Já se constatou em modelos com animais (ratinhos) que nos ratos que se exercitam a ataxia progride mais lentamente do que nos ratos que não se exercitam. Exercícios cardiovasculares por exemplo (como bicicleta ergométrica) podem estimular fatores do crescimento de nervos, melhorando a saúde cerebral.

3 - NerveGen NVG 291

Alguém perguntou sobre o produto NVG 291 da empresa NerveGen Pharma. A empresa alega que esta droga ajuda os nervos a se curarem e pode reverter danos na coluna vertebral, e ajudar na Esclerose Múltipla e Doença de Alzheimer. A Dra. Perlman disse que teria que estudar o assunto, MAS que SE de fato o NVG 281 tiver a capacidade de estimular fatores de crescimento de nervos, então é possível que possa ajudar também nas ataxias. É improvável que esta terapia traga uma cura completa (obviamente já houve perda neuronal que não será recuperada totalmente), mas talvez nervos danificados parcialmente possam ser recuperados, o que já traria muitos benefícios em diferentes doenças ou lesões neurológicas. A Dra. Perlman disse que iria investigar melhor produto NVG 291 para entender melhor como funciona.

[Nota MG] Tem ensaio clínico em andamento do NVG 291. Ver <https://nervgen.com/nervgen-pharma-announces-completion-of-dosing-of-all-subjects-in-phase-1-clinical-trial-of-proprietary-drug-candidate-nvg-291/>

4 - Diplopia

Alguém perguntou se a visão dupla (diplopia) causada por ataxia é diferente da visão dupla causada por outros fatores (problemas na tireoide por exemplo). A Dra. Perlman explicou que algumas causas (não todas!) de diplopia vêm dos músculos que controlam o movimento dos olhos. Problemas de tireoide podem afetar os músculos, e assim causar o problema. Porém, não é isso que ocorre na diplopia causada por ataxia. Neste caso, o que é afetado são os nervos que controlam os músculos que movimentam os olhos. Os músculos continuam saudáveis, mas a coordenação está prejudicada (problema neurológico). Apesar disso em ambos os casos tratamentos são semelhantes (por ex. óculos de prisma), mas há certos medicamentos que funcionam melhor na diplopia causada por ataxia (em oposição à diplopia causada por danos aos músculos em si).

5 - SCA42

Alguém perguntou se os sintomas da SCA42 podem aparecer em crianças (tipicamente o onset é em adultos, por volta dos 40 anos).

A Dra. Perlman explicou que em muitas ataxias hereditárias com herança dominante que têm repetições expandidas de nucleotídeos (ex. CAG ou outras combinações) a expansão pode aumentar de uma geração para a outra, e quando isso ocorre, os sintomas aparecem mais cedo e com maior severidade nos filhos (antecipação). Isso explica como ataxias que tipicamente só exibem sintomas em adultos de vez em quando manifestam sintomas em adolescentes ou mesmo em crianças.

Há também uma outra situação. Existem ataxias onde a mutação não é por “repetições excessivas de trinucleotídeos”, mas sim de alterações pontuais (*point mutation*) em um local específico do gene. É o caso da SCA5 por exemplo. Nestes casos pode haver crianças que carregam uma mutação (também pontual) que é ligeiramente diferente da do pai (ou mãe), embora ocorra no mesmo gene, e por conta disso os sintomas podem se manifestar na infância e podem ser bem diferentes dos sintomas típicos que ocorrem nos adultos.

6 - Cardiomiopatia em adolescentes com FA

Alguém perguntou se a Dra. Perlman estava a par de algum estudo sobre cardiomiopatia em adolescentes. A Dra. Perlman informou que há estudos deste tema no site da FARA (Friedreich Ataxia Research Alliance).

Ver <https://www.curefa.org/>

Nota! Comentando uma outra pergunta, a Dra. Susan Perlman disse que NÃO recomenda o uso do SKYCLARYS (recentemente aprovado pela FDA para a ataxia de Friedreich) para menores de 16 anos até que a Reata Pharmaceuticals faça mais estudos para este grupo específico e anuncie os resultados (eles já estão planejando isso).

7 - Células tronco

Alguém perguntou sobre a efetividade de infusões com células tronco (stem cells). A Dra. Perlman que há estudos de terapias com células tronco para diferentes ataxias hereditárias (SCA1, SCA2, SCA3 etc.). Há uma empresa em Taiwan com presença também nos Estados Unidos chamada Steminent Biotherapeutics Inc. que está fazendo ensaios clínicos para avaliar segurança e eficácia destas terapias para aprovação pela FDA.

Há ainda muito debate sobre como usar as células tronco. Atualmente já é possível estimular fatores de crescimento de células nervosas, mas não parece haver sucesso ainda nas tentativas de criar novas células para substituir as que já foram danificadas. A Dra. Perlman entende que ainda falta muita pesquisa nesta área, e que os ensaios clínicos devem ser realizados em ambientes bem controlados.

8 - Ataxia por glúten

Alguém perguntou se existe teste para diagnosticar a ataxia por intolerância ao glúten.

A Dra. Perlman disse que sim, há um teste para detectar anticorpos (que atacam o sistema imunológico, causando os sintomas) que permite o diagnóstico. Se a pessoa fizer uma dieta sem glúten evitará a causa desta ataxia, os nervos parcialmente afetados com o tempo poderão se recuperar, e a pessoa ficará sem sintomas. Há pacientes que relatam melhoras já a partir de 3 meses de dieta “gluten-free”, mas a Dra. Perlman acredita que para colher benefícios consistentes da dieta pode demorar até um ano.

9 - Hiperparatireoidismo pode causar ataxia?

A Dra. Perlman explicou que se a glândula que produz este hormônio estiver hiperativa os níveis de cálcio no organismo podem subir, e isso pode afetar negativamente a saúde óssea. Na literatura atual este problema não é listado como uma causa para ataxias, mas a Dra. Perlman disse que teria que verificar se este problema pode afetar o sistema imunológico, e por conta disso a pessoa desenvolver uma ataxia adquirida (não hereditária). É sabido que alterações da glândula tireóide podem causar ataxia diretamente. Mais precisamente, se entendi corretamente o que a Dra. Perlman explicou, se a tireoide estiver muito ativa pode causar tremores, e se estiver pouco ativa (baixo nível de hormônio) pode causar ataxia.

[Nota MG] O Hiperparatireoidismo é uma condição causada pela produção excessiva de paratormônio (PTH) – o hormônio responsável por modular as quantidades de cálcio, vitamina D e de fósforo no organismo. Um nível muito elevado de PTH pode causar cálculos renais, osteoporose e outros sintomas menos frequentes, como pressão alta e alterações cardiológicas.

10 - O que a VICO está produzindo?

A VICO é uma empresa que desenvolve terapias genéticas e está trabalhando com um medicamento baseado em ASO ou AON (oligonucleotídeo antisense). Estão testando uma molécula que interage com o RNA mensageiro do gene mutante, impedindo que ele codifique a proteína defeituosa que causa a ataxia (silenciamento genético). Os estudos atuais estão visando as ataxias SCA1 e SCA3. Os ensaios clínicos já com humanos estão sendo feitos na Europa.

A Dra. Perlman explicou que a abordagem atual da VICO para este silenciamento genético é do tipo “não seletivo”, ou seja, o remédio atinge o RNA mensageiro com ou sem mutação. Isso significa que a criação das proteínas codificadas por estes genes (por exemplo, a ataxina3 no caso da SCA3) vai cair, ou seja, tanto a proteína normal quanto a proteína mal formada terão sua produção reduzida.

[Nota MG] O remédio baseado em ASO da VICO é o VO-659 e está sendo testado para a SCA1 e a SCA3. A empresa BIOGEN nos Estados Unidos também está trabalhando com terapias de RNA por ASO. O remédio é o BIIB-132, que está sendo testado apenas para a SCA3. O progresso destas duas terapias pode ser monitorado no pipeline da SCA3 em <https://www.ataxia.org/pipeline/sca3/>

Sobre as terapias ASO Ver <https://www.ataxia.org/scasourceposts/snapshot-o-que-e-um-oligonucleotideo-antisenso-aso-aon/>

11 - Deficiências no canal de cálcio

Alguém perguntou se já existem remédios para curar disfunções do canal de cálcio (tem a ver com a comunicação ou sinalização elétrica entre os neurônios). A Dra. Perlman nos ensina que o mau funcionamento dos mecanismos de abertura destes canais de cálcio (permitem a entrada de íons de cálcio na célula) pode causar ataxias episódicas e tem relação com a SCA6.

Existem remédios que são utilizados para estabilizar os canais de cálcio, que podem melhorar a sinalização elétrica das células nervosas (crucial para a comunicação entre os neurônios). Dois exemplos são o Dalfanpridine e o R1 Acetazolamide. Parecem ajudar mais nas ataxias episódicas, mas a Dra. Perlman acha que vale a pena conversar com o neurologista sobre estes remédios em qualquer doença neurológica que tenha relação com desregulação dos canais de cálcio.

12 - A SCA2 causa problemas de sono?

A Dra. Perlman explicou que o cerebelo coordena não apenas movimento e equilíbrio, mas também funções cognitivas como a velocidade da memória, nossas emoções e tem influência no nosso sono. Por isso há algumas desordens de sono que são comuns em ataxias espinocerebelares (como a SCA2 e outras).

Um exemplo é a Síndrome das Pernas Inquietas (restless legs syndrome), que causa um impulso de mover as pernas a noite inteira, que atrapalha obviamente o sono. Outro problema que pode ocorrer é a má coordenação dos músculos da garganta (por causa dos danos ao cerebelo causados pela ataxia), que pode causar dificuldades de respiração (apneia) durante o sono. Os músculos da garganta podem ficar excessivamente relaxados e interromper a respiração, atrapalhando o sono normal. Além disso, a ansiedade e a depressão (que podem ser causadas por ataxia) também podem interferir na qualidade do sono.

Em casos mais graves é importante consultar um médico especialista em disfunções do sono. Além de medicamentos há outras coisas que podem ser feitas para melhorar a qualidade do sono (exercícios por exemplo).

13 - É normal quem tem algum tipo de SCA desenvolver neuropatias periféricas?

A Dra. Perlman diz que estes sintomas são comuns em alguns tipos de ataxias (mas não todos).

14 - Exercícios vestibulares podem ajudar em problemas de visão?

A pessoa que fez a pergunta tem SCA6.

A Dra. Perlman disse que exercícios vestibulares podem ajudar a estabilizar os caminhos neurais que vão do ouvido interno até o centro de comando de equilíbrio no cérebro. Estes caminhos se cruzam com outros caminhos neurais que chegam aos olhos. Assim de um modo geral estabilizar o sistema vestibular geralmente ajuda também na coordenação visual, além de ajudar as crises de vertigem e tonturas.

15 - Pode ocorrer disfunções cognitivas na SCA7?

A Dra. Perlman respondeu que em todas as formas de ataxia que atacam o cerebelo podem ocorrer disfunções cognitivas, dado que o cerebelo participa da coordenação da memória e do pensamento (isso foi documentado pelo Dr. Jeremy D Schmahmann como a “Síndrome Afetivo-cognitiva do Cerebelo”).

Em geral estes problemas cognitivos não são muito graves e podem ser gerenciados. Porém em alguns tipos específicos de ataxias como a SCA17 os problemas cognitivos podem ser mais severos e requerem maior atenção (problemas de memória etc.).

16 - A SCA3 pode afetar o sistema digestivo?

Sim. A SCA3 pode afetar nervos periféricos e em certos casos o sistema nervoso autônomo, os nervos que controlam os movimentos do intestino, da bexiga e do trato gastro intestinal em geral. Em geral os sintomas associados (se surgirem) podem ser gerenciados com dietas e com medicamentos simples. Já em outros casos os sintomas podem ser mais severos e neste caso o neurologista deverá indicar a melhor abordagem.

17 - Terapia de estimulação eletromagnética para neuropatias periféricas ajuda também no equilíbrio?

Um dos usos da neuromodulação é bloquear a dor, neste caso ajuda em neuropatias periféricas. Outro uso é estimular e fortalecer músculos que podem estar trabalhando pouco justamente por conta de problemas nos nervos. Há estudos com resultados promissores sobre o assunto, mas ainda não é claro o quanto estas técnicas podem ajudar nas ataxias.

18 - Existe algum tratamento preventivo para a cegueira que pode decorrer da SCA7?

A SCA7 de fato pode afetar a retina e causar cegueira. A Dra. Perlman disse que há uma variedade de tratamentos para tentar proteger o fundo do olho (a retina), mas infelizmente muitos destes tratamentos são voltados para problemas que ocorrem na velhice (por exemplo, melhorar a circulação sanguínea) e não funcionam para doenças genéticas como a SCA7. Neste caso há maior esperança nas terapias genéticas que estão em desenvolvimento. Também é bom se informar no neuro oftalmologista a respeito de vitaminas que podem ajudar na saúde ocular.

19 - DBS (Deep Brain Stimulation) pode ajudar em ataxias?

A Dra. Perlman explicou que a DBS tem sido utilizada na doença de Parkinson para aliviar os tremores com bons resultados, e está sendo testada em outras doenças neurológicas para ajudar com a mobilidade. Os resultados ainda não são claros, e não se sabe ainda se esta estimulação profunda (e mais invasiva) traz resultados melhores do que técnicas de neuromodulação não invasivas como a estimulação magnética transcraniana. A estimulação magnética já é aprovada pela FDA para tratar depressão. Com relação ao uso desta técnica para tratar ataxias, o problema é descobrir onde posicionar os eletrodos para obter os melhores resultados (há estudos sendo feitos). Há também estimulação por corrente contínua (tDCS) que também está sendo pesquisada e vale a pena monitorar o progresso destas terapias.

20 - Qual é a diferença entre espasticidade e rigidez muscular?

A Dra. Susan Perlman explicou que espasticidade é um aumento no tônus muscular causado por disfunções nos neurônios motores superiores. Quando a sinalização destes neurônios é interrompida, o tônus muscular aumenta automaticamente. A Rigidez vem de uma parte diferente do cérebro chamada gânglio basal, que também está envolvida no tônus muscular. Quando algum tipo de ataxia como a SCA3 afeta o gânglio basal pode surgir como sintoma a rigidez muscular.

Embora a espasticidade possa ser confundida com a rigidez muscular, o tratamento é diferente. Em alguns casos injeções de botox podem ajudar tanto na espasticidade quanto na rigidez, mas os medicamentos para espasticidade são bem diferentes dos usados para rigidez.

Pode ocorrer também que um músculo que foi pouco utilizado (falta de exercício etc.) fique fraco e menos flexível (mais rígido) e isso também pode ser doloroso. Este caso pode ser tratado com fisioterapia.

Assim, é importante tentar discernir entre estas 3 causas: espasticidade, rigidez ou um problema no músculo (e não nos nervos que coordenam os movimentos dos músculos).

21 - Amantadine ajuda em ataxias?

A Amantadine é uma das drogas off-label que tem sido usada por mais tempo em ataxias, para ajudar com tremores e fadiga. A Dra. Perlman ouviu dizer que a Amantadine foi desenvolvida inicialmente como um antigripal, mas se descobriu que a droga era eficaz para melhorar a mobilidade na Doença de Parkinson. Já por muitos anos tem sido usada como medicamento off-label para tremores e para a fadiga em ataxias também. A droga é segura, inclusive para uso em crianças, mas tem efeitos colaterais. Portanto é preciso conversar com o neurologista e fazer testes com o remédio durante algum tempo para equilibrar os benefícios e possíveis efeitos colaterais que podem surgir ao tomar o remédio.