



**Resumos Dos Trabalhos Apresentados na Reunião Da Sociedade Portuguesa Das
Doenças Do Movimento**

13 - 15 de Março 2015

Hotel Ofir Beach, Esposende, Portugal

CLUBE DOS GÂNGLIOS DA BASE - Sábado 14 de Março de 2015 15:30 -
18:00h

Moderadores: Dr. Alexandre Mendes e Dr. Miguel Coelho

15 minutos/apresentação → 10 minutos de apresentação +5 minutos de discussão

15h30m: **Distonia focal paroxística como forma de apresentação de encefalite por anticorpos anti-receptor NMDA.** Luis Ruano¹, Eurico Gaspar², Inês Carrilho³. 1 - Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de Entre Douro e Vouga, Santa Maria da Feira. 2 - Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real. 3 - Serviço de Neuropediatria, Centro Hospitalar do Porto, Porto

Resumo: Menina de 6 anos de idade admitida por episódios paroxísticos de distonia focal do pé direito com 15-30 minutos de duração, com início uma semana antes. Sem outros sintomas associados e sem alterações no exame neurológico na admissão. Sem história familiar e sem antecedentes pessoais de relevo. Durante o internamento os episódios de distonia tornaram-se mais frequentes, com maior duração, envolvendo outras áreas do corpo e evoluindo para posturas distónicas fixas. Posteriormente, desenvolveram-se movimentos coreicos generalizados e alterações comportamentais: labilidade emocional, ataques de pânico e medo de se levantar ou sentar na cama. Estas alterações limitavam a marcha e a alimentação. Não se observaram alterações da consciência ou do padrão de sono. O EEG e RM cerebral não mostraram alterações. Foram detectados anticorpos dirigidos contra receptores de NMDA no LRC e soro. Após ciclo de tratamento com metilprednisolona e imunoglobulina foi observada recuperação clínica quase total.

15h45m: **Estimulação cerebral profunda dos núcleos subtalâmicos (STN-DBS) em doente com distonia e estimulação palidal (GPi-DBS) bilateral prévia.**

Margarida Calejo¹, Joana Martins¹, Joana Domingos¹, Marina Magalhães¹, Alexandre Mendes¹. 1- Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar do Porto, Porto

Resumo: A GPi-DBS é uma opção terapêutica válida na distonia generalizada primária. Em doentes submetidos a GPi-DBS com piores resultados ou agravamento da distonia, a implantação de segundos eléctrodos nos GPi pode permitir benefício adicional. A STN-DBS poderá ser igualmente eficaz no tratamento da distonia. Doente de 31 anos, com mutação no gene DYT1, inicia pelos 9 anos distonia progressiva com predomínio axial e dos membros superiores (MSs), sendo submetida a GPi-DBS com excelente resultado pelos 19 anos. Três anos depois (22 anos), surgiu agravamento marcado da distonia dos membros inferiores (MIs), com interferência na marcha, mas mantendo-se benefício da distonia dos MSs; aos 26 anos foram implantados novos eléctrodos nos GPi, sem benefício. A distonia dos MIs continuou a piorar e aos 30 anos, foi realizada nova DBS com eléctrodos implantados nos STN. A estimulação simultânea dos GPi e dos STN permitiu melhoria progressiva da distonia dos MIs e da marcha.

16h00m: **Caso Clínico Vídeo – Tremor distónico num jovem: que etiologia?** Vera Espírito Santo¹, Ricardo Almendra¹, Pedro Guimarães¹, Mário Rui Silva¹, Ana Graça Velon¹. ¹ Centro Hospitalar Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real

Resumo: Jovem de 21 anos com antecedentes de traumatismo crânio-encefálico grave observado por tremor das mãos com alguns anos de evolução. Ao exame neurológico apresenta disartria, postura anómala e movimentos repetidos dos dedos da mão, em repouso e na postura, mais proeminentes à esquerda. Em associação apresenta tremor pouco amplo em repouso, postural e cinético, assimétrico. Admitiram-se como hipóteses de diagnóstico: tremor associado à doença de Wilson, tremor essencial e tremor secundário a lesão traumática prévia. A investigação realizada incluiu estudo analítico e RMN CE, que permitiram chegar ao diagnóstico.

16h15m: **Caso Clínico Vídeo – Movimentos unilaterais dos dedos da mão e pé.** Vera Espírito Santo¹, Ricardo Almendra¹, Pedro Guimarães¹, Mário Rui Silva¹, Ana Graça Velon¹. ¹ Centro Hospitalar Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real

Resumo: Mulher de 56 anos, hipertensa e dislipidémica, medicada, há cerca de 1 mês inicia de forma subaguda movimentos, referidos como involuntários, da mão e pé esquerdos. Estes movimentos desaparecem com o sono e não interferem com a marcha ou as atividades diárias. Nega introdução recente de fármacos ou intercorrências médicas. Refere antecedentes familiares de Doença de Parkinson (pai). À observação constata-se movimentos intermitentes dos dedos da mão e pé esquerdos, arrítmicos e lentos, com distonia associada. Admitiram-se como hipóteses de diagnóstico: lesão estrutural gânglios da base à direita, doença autoimune, “Moving toes/fingers syndrome” e Psicogenicidade. O estudo analítico não mostrou alterações significativas. A investigação imagiológica com TC-CE e RMN-CE permitiram o diagnóstico definitivo.

17h00m: **Nova mutação da doença de Niemann-Pick tipo C1, c.3517A>G (p.R1173G), com ataxia cerebelosa, distonia, parésia ocular supranuclear e defeito cognitivo.** Andreia D. Magalhães¹, Leonor Correia Guedes^{1,2}, Miguel

Coelho^{1,2}. ¹Departamento de Neurociências, Serviço de Neurologia, Hospital de Santa Maria, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal. ²Unidade de Farmacologia Clínica, Instituto de Medicina Molecular, Lisboa, Portugal

Resumo: A doença de Niemann-Pick tipo C (NPC) é uma doença autossómica recessiva rara, mas provavelmente sub-diagnosticada, em que a acumulação lisossomal de lípidos causa sintomas neuropsicoviscerais heterogéneos que dificultam o diagnóstico e o adiam por cerca de 5 a 10 anos. Mulher de 41 anos, com seguimento em consulta desde os 38 anos por desequilíbrio e disfagia desde os 26 anos, disartria desde os 35 anos e declínio cognitivo referido pela família desde os 37 anos. O exame neurológico revelou: disfunção executiva e defeito ligeiro na evocação de informação recente; parésia da infraversão supranuclear, sacadas horizontais hipermétricas; distonia facial; voz escandida, ataxia apendicular e axial, com marcha de base alargada com instabilidade moderada e incapacidade para realizar pé-ante-pé e incapacidade para manter a posição de Romberg sem apoio com oscilações sem direcção preferencial e sem agravamento com o encerramento ocular. Sem parkinsonismo ou defeito de sensibilidade profunda. A RMN-CE mostrou atrofia pancerebelosa. A investigação de causas inflamatórias, vasculares, tóxicas, endocrinológicas/nutricionais, infecciosas e estruturais foi negativa. Os testes genéticos SCA 1, 2, 3, 6, 7 e 17, atrofia dentato-rubro-palido-luisiana e ataxia com apraxia oculomotora tipo 1 e 2 foram negativos. A biópsia de pele mostrou teste da filipina positivo e o teste genético para NPC tipo 1 demonstrou heterozigotia composta das mutações c.352_353delAG (p.Q119fs*8) e c.3517A>G (p.R1173G), esta última não previamente descrita na literatura. A doente iniciou miglustato recentemente. A NPC é uma doença tratável em que o atraso no diagnóstico poderá afectar a qualidade de vida do doente. Reportamos uma nova mutação, c.3517A>G (p.R1173G), em heterozigotia composta ainda não descrita manifestando-se como ataxia cerebelosa esporádica, declínio cognitivo, parésia ocular supranuclear e distonia, com início em idade adulta.

17h15m: **Parkinsonismo assimétrico e encefalopatia responsiva à corticoterapia.**

Sara Dias¹, Joana Morgado¹, João Sequeira¹, Mariana Diogo², Ana Calado¹. 1-

Serviço de Neurologia, 2- Serviço de Neurorradiologia, Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa

Resumo: Doente de 75 anos, internada por quadro de lentificação psicomotora e tremor do membro superior direito com 3 dias de evolução. Na observação, apresentava desorientação temporal, reflexo glabellar, ligeira rigidez e bradicinésia, sobretudo à direita, tremor de repouso do membro superior direito, mentoniano e cefálico. A RM-CE revelou alterações confluentes da substância branca supratentorial, gânglios basais e tálamos, hiperintensas em T2 e simétricas. Nos dias seguintes verificou-se progressivo agravamento, com prostração, febre e mioclonias dos membros superiores. Iniciou aciclovir e imunoglobulina, sem resposta. O líquido revelou pleocitose linfocitária e hiperproteinorráquia, com pesquisa de vírus, bactérias e fungos negativa. O electroencefalograma mostrou lentificação difusa, por surtos trifásicos. Nova RM-CE evidenciou aumento lesional, e assumindo uma encefalite auto-imune iniciou metilprednisolona endovenosa, com melhoria dramática. O estudo etiológico revelou anticorpos antitiroperoxidase e antitiroglobulina elevados, sem outras alterações, pelo que se admitiu o diagnóstico de encefalopatia responsiva à corticoterapia associada a tiroidite auto-imune.

17h30m: **Tremor do membro inferior esquerdo após queda: que etiologia?**

Ricardo Almendra¹, Vera Espírito Santo¹, Andreia Veiga¹, Pedro Guimarães¹, Ana Graça Velon¹. 1-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real

Resumo: Homem de 71 anos, com antecedentes de neoplasia da próstata submetida a prostatectomia e radioterapia local, cirurgia ortopédica do joelho esquerdo e queda recente que resultou em fissura do maléolo lateral do pé esquerdo, recorre ao serviço de urgência por tremor incapacitante do membro inferior esquerdo. Ao exame neurológico apresenta deformidade pós cicatricial da coxa esquerda com amiotrofia do quadrícipite femoral ipsilateral, tremor amplo e proximal do membro inferior esquerdo, intermitente em repouso e proeminente em ortostatismo, com compromisso da extensão do joelho. Exceptuando a ausência do reflexo rotuliano esquerdo, o restante exame neurológico era normal. A investigação realizada incluiu EEG que excluiu atividade paroxística, RMN lombossagrada e EMG que demonstraram a

presença de radiculopatia de L4. Admitiram-se as seguintes hipóteses de diagnóstico: tremor psicogénico, claudicação e tremor pós-rotura muscular.

17h45m: **Movimentos palpebrais involuntários - 3 casos clínicos.** Ricardo Almendra¹, Vera Espírito Santo¹, Andreia Veiga¹, Pedro Guimarães¹, Ana Graça Velon¹. Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real

Resumo: Caso 1: Mulher de 77 anos, com antecedentes de síndrome depressivo, apresenta contração bilateral involuntária do músculo orbicular dos olhos e platisma quando fala. Caso 2: Mulher de 82 anos, recorre ao serviço de urgência por episódios de distúrbio da fala e alteração do estado de consciência com espasmo dos orbiculares. Caso 3: Mulher de 49 anos, recorreu ao serviço de urgência por aumento da frequência do pestanejo e tremor do olho esquerdo. Ao exame neurológico apresentava espasmo da pálpebra esquerda. Nos 3 casos a TC-CE não revelou anormalidades. Admitem-se as seguintes hipóteses de diagnóstico: blefarospasmo, mioclonias palpebrais, tiques e mioquimias palpebrais.

COMUNICAÇÕES ORAIS (1) - Sábado 14 de Março de 2015 09:00 - 11:00h

Moderadores: Dr.^a Marina Magalhães e Dr. Paulo Alegria

10 minutos/apresentação → 5 minutos de apresentação +5 minutos de discussão

09h00m: **Acumulação palidal de ferro na doença de Huntington.** Rita Miguel¹, Henrique Delgado¹, Nuno Canas¹, Tânia Lampreia¹. 1-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental – Hospital Egas Moniz, Lisboa,

Resumo: A acumulação palidal de ferro tem sido descrita na doença de Huntington (DH). A sua topografia e estágio precoce de aparecimento sugerem um papel patogénico no processo neurodegenerativo. Homem de 35 anos, com história prévia de epilepsia focal temporal esquerda, iniciou aos 33 quadro cognitivo-comportamental progressivo (disfunção executiva, comportamentos estereotipados). Aos 35 anos, apresentava movimentos coreicos do tronco e face, distonia cervical, impersistência motora, sacadas lentas e apráxicas e hiperreflexia generalizada. Na

RMN, lesões hipointensas em T2* sugeriram acumulação palidal de ferro; a presença de provável tumor neuroepitelial disembrionário temporal esquerdo favoreceu origem estrutural para epilepsia focal. O diagnóstico de DH foi estabelecido após identificação de um alelo com 45 repetições CAGs no gene HTT. A confirmação em estudos prospectivos do papel causal do ferro na patologia da DH pode abrir oportunidades para a prevenção primária de patologias neurodegenerativas, especialmente naquelas que permitam um diagnóstico preditivo.

9h10m: Avaliação do Estado Mental para Estimulação Cerebral Profunda: “ON” vs. “OFF” Vanda Freitas^{1,3}, Miguel Coelho^{2,3}, Luisa Albuquerque^{1,2}, Catarina Godinho³, Mário Miguel Rosa^{2,3}, Isabel Pavão Martins^{1,2}. 1 – Laboratório de Estudos de Linguagem, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa. 2 – Serviço de Neurologia, Departamento de Neurociências, Hospital de Santa Maria, Lisboa. 3- Unidade de Farmacologia Clínica, Instituto de Medicina Molecular, Lisboa.

Resumo: A avaliação do estado mental é essencial na seleção de candidatos para Estimulação Cerebral Profunda (ECP) na doença de Parkinson (DP). Preferencialmente, a avaliação deverá ser realizada em “ON”. No entanto, estão descritas alterações comportamentais associadas à toma de levodopa, as quais podem influenciar o desempenho cognitivo. Comparação do desempenho neuropsicológico em fase “ON” e “OFF” numa doente com o diagnóstico de DP. Mulher de 60 anos, com instrução primária, e diagnóstico de DP há 12 anos, proposta para cirurgia de ECP por presença de flutuações motoras e discinésias de pico de dose e bifásicas graves, refractárias à melhor terapêutica médica. Dose de levodopa diária de 1000 mg, e de equivalentes diários de levodopa de 1640 mg. A doente foi avaliada em “ON”, através do protocolo para candidatos a ECP. Apresentava flutuações evidentes da atenção e comportamento de Punding. Do exame neuropsicológico efetuado, identificou-se baixo desempenho nas capacidades de memória imediata, aprendizagem associativa, abstração não-verbal, praxia construtiva bidimensional, iniciativa verbal e em provas de atenção complexa com controlo inibitório. A doente apresentava ainda, esquecimento após interferência e desorientação temporal. Mantinha participação e autonomia nas atividades de vida diária. Estes resultados eram sugestivos de Defeito Cognitivo Ligeiro (DCL) associado à DP de longa

evolução. A avaliação foi repetida em “OFF”, utilizando o mesmo protocolo. Nesta avaliação, a doente não demonstrou flutuações da atenção nem Punding, mantendo um comportamento adequado à situação de prova. Comparativamente à avaliação prévia, embora mantendo baixo desempenho nas capacidades de memória imediata e na praxia construtiva bidimensional, apresentou uma franca melhoria na capacidade de aprendizagem, orientação, abstracção, iniciativa e atenção. Este perfil não preenche critérios de DCL. Atualmente, o protocolo para seleção de candidatos a ECP preconiza a sua avaliação cognitiva em “ON”. O caso descrito documenta um efeito negativo da levodopa sobre o comportamento, como o Punding, e eventualmente sobre a capacidade cognitiva, nomeadamente nos domínios mnésicos e executivos, alertando para que alguns doentes devam ser reavaliados em “OFF” na suspeita de efeito iatrogénico da levodopa. Pela presença de Punding, sugerimos que este efeito seja por acção directa da levodopa e não secundariamente a hipotensão arterial ou sonolência.

9h20m: ATAXIA CEREBELOSA E SINAIS PIRAMIDAIIS COM DECUSSÃO PIRAMIDAL ABERRANTE – UM NOVO SINDROMA. Ana Castro Caldas¹, Sofia Reimão², Leonor Correia Guedes^{1,3}, Mário Miguel Rosa^{1,3}, Joaquim J Ferreira^{1,3,4}, Miguel Coelho^{1,3} 1-Serviço de Neurologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa; 2-Serviço de Neurorradiologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa; 3-Unidade de Farmacologia Clínica, Instituto de Medicina Molecular, Lisboa; 4-Laboratório de Farmacologia Clínica e Terapêutica, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa

Resumo: As ataxia congénitas não progressivas representam um grupo de doenças raras caracterizadas por atraso no desenvolvimento motor e hipotonia seguido de sinais cerebelosos. Podem ainda coexistir sinais piramidais, atraso mental e envolvimento oculomotor. **Caso 1.** Mulher de raça branca, 35 anos, filha de pais consanguíneos (primos em primeiro grau) com história de atraso motor grave, hipotonia e gatinhar até aos 7 anos, altura em que inicia a marcha. O EN revelou hiperreflexia bilateral com clonus no MIE, titubação, nistagmo horizontal não extinguível, sacadas hipermétricas e ataxia apendicular e axial ligeira. O hemograma, albumina, ceruloplasmina, metabolismo do cobre, alfa-fetoproteína e vitamina E não revelaram alterações. Doseamento de lactato e piruvato no soro duas vezes o normal.

A RMN-CE e cervical revelou hipoplasia do cerebelo, mesencéfalo e pedúnculos cerebelosos superiores alongados e aumento ligeiro do diâmetro da medula cervical C3-C5. A tractografia demonstrou decussação piramidal na transição bulbo-protuberancial. Testes genéticos de Ataxia de Friedreich e ataxia espástica autossômica recessiva de Charlevoix-Saguenay foram negativos. **Caso 2.** Homem de 43 anos, primo direito do caso 1, com história de atraso cognitivo e motor com aquisição de marcha aos 10 anos. EN revelou perturbação do desenvolvimento intelectual, apraxia oculomotora (AOM), nistagmo horizontal e vertical, ataxia apendicular ligeira e axial moderada. RMN e tractografia revelaram achados idênticos ao caso 1, no entanto com hipoplasia do cerebelo mais marcada. **Caso 3.** Homem de 36 anos, irmão mais novo do caso 2, com história idêntica porém mais grave, com atraso cognitivo marcado, sacadas hipométricas, AOM, distonia facial, disatria atáxica, hiperreflexia bilateral, ataxia apendicular ligeira e axial marcada. RMN e tractografia documentaram alterações idênticas à do irmão e ainda disgenesia do corpo caloso e múltiplas áreas de polimicrogíria.

9h30m: **Doença de Parkinson e oftalmoplegia externa progressiva: um caso clínico.** Joana Martins¹, Nuno Vila-Chã¹. 1.Serviço de Neurologia, Departamento de Neurociências, Centro Hospitalar do Porto

Resumo: Apresentamos o caso de um homem de 86 anos, sem antecedentes pessoais nem familiares de relevo, que aos 40 anos desenvolveu ptose palpebral direita e, anos depois, ptose esquerda. Aos 75 anos surgiu um síndrome parkinsoniano acinético-rígido, assimétrico de predomínio esquerdo e responsivo à levodopa. Aos 81 anos desenvolveu limitação progressiva dos movimentos oculares até plegia e sintomas bulbares (disfonia, disfagia e disartria). Sem sinais corticais, piramidais ou cerebelosos. Realizou RM cerebral aos 81 e aos 85 anos com espectroscopia que foram normais. O DatScan identificou diminuição da perfusão do núcleo estriado direito. A avaliação neuropsicológica foi normal. O estudo genético realizado excluiu distrofia oculofaríngea e mutações comuns da cadeia respiratória mitocondrial e dos genes POLG1 e *C10Orf2*. Este caso ilustra a associação entre doença de Parkinson e oftalmoplegia externa progressiva, levantando algumas questões: trata-se de um fenótipo da doença de Parkinson? São duas doenças diferentes numa associação rara?

9h40m: **Alterações cognitivas na Doença de Parkinson sem demência.** Irina Alemão¹, Ana Silvestre¹, Cláudia Guarda¹, 1. Serviço Neurologia, Hospital Garcia de Orta

Resumo: Ao longo da última década temos vindo a assistir a um aumento do reconhecimento do comprometimento cognitivo associado à Doença de Parkinson (DP), mesmo nos indivíduos que não preenchem critérios de demência. As alterações cognitivas precoces são frequentemente subtis e podem ser influenciadas por factores que interagem com o processo da própria doença, como a idade aquando do início da mesma, ou a medicação. Estas não são, muitas vezes, clinicamente evidentes nem facilmente detectáveis. O presente trabalho, pretende descrever o tipo de alterações cognitivas associadas à DP e sua fisiopatologia. Foi efectuada uma revisão bibliográfica acerca do tema em questão. Doentes com DP, apresentam frequentemente redução no desempenho cognitivo. Este comprometimento cognitivo reflete predominantemente disfunção frontal nomeadamente, ao nível das funções executivas, velocidade de processamento, linguagem e capacidades mnésicas. As características neuropsicológicas da DP, podem ser atribuídas a disrupções do circuito fronto-estriado e gânglios da base. Estudos longitudinais referem que a presença de défices cognitivos em fases iniciais da DP aumenta a probabilidade destes doentes desenvolverem um síndrome demencial associado. A detecção precoce dos défices cognitivos nestes doentes, permite-nos a elaboração de planos terapêuticos e estratégias interventivas mais eficazes. Por sua vez, a psicoeducação do cuidador parece ter um papel de extrema importância na promoção da independência e autonomia do doente permitindo-lhe uma melhor qualidade de vida.

9h50m: **SÍNDROMES PARKINSÓNICAS: UMA PERSPECTIVA COGNITIVA.** Irina Alemão¹, Ana Silvestre¹, Cláudia Guarda¹. 1. Serviço Neurologia, Hospital Garcia de Orta

Resumo: Perante o envelhecimento populacional, existe uma maior vulnerabilidade de doenças neurodegenerativas. Os Síndromes Parkinsonicas (SP) são bastante comuns, e têm a idade como factor de risco conhecido. O reconhecimento das múltiplas síndromes que lhe são associadas, veio tornar mais complexo o seu

diagnóstico. Além da Doença de Parkinson, os SP mais frequentes são, Demência de Corps de Lewy, Degenerescência Córtico-Basal, Paralisia Supranuclear Progressiva e Atrofia de Sistemas Múltiplos. Estes apresentam na sua grande maioria um comprometimento cognitivo associado, o seu reconhecimento é de grande utilidade para o diagnóstico, ajudando também no seguimento destes doentes. Descrever o tipo de alterações cognitivas associadas aos SP. Revisão bibliográfica. Atualmente é consensual que os aspectos não-motores dos SP, particularmente os cognitivos contribuem para uma grande parte da morbilidade e estão profundamente implicados na diminuição da qualidade de vida dos doentes e cuidadores. O Défice Cognitivo Ligeiro é mais comum que a Demência e envolve, sobretudo, compromisso frontal e/ou subcortical ao nível da atenção/concentração, funções executivas e capacidades visuo-perceptivas. Existe um risco elevado de deterioração cognitiva até à demência pelo que o diagnóstico deverá ser precoce, tendo em vista a possibilidade de estabelecer possíveis estratégias de neuroprotecção. **Conclusão:** A avaliação neuropsicológica nos SP é fundamental em procedimentos clínicos, cirúrgicos, experimentais e no diagnóstico diferencial destes doentes. Importa estabelecer parâmetros para discriminar a interferência das variáveis motoras e lentificação. Disponibilizar instrumentos neuropsicológicos breves para avaliar estes doentes auxilia o estabelecimento de hipóteses clínicas acuradas que delineiem o perfil neuropsicológico e seguimento.

10h00m: Análise da Referenciação à Consulta de Parkinsonismo do Hospital de Braga: Principais Motivos e Resultados da Referenciação

Autoras: Ana Isabel Marques¹, Ana Margarida Rodrigues² ¹Escola de Ciências da Saúde, Universidade do Minho – Braga. ²Serviço de Neurologia, Hospital de Braga – Braga.

Resumo: A doença de Parkinson (DP) é a causa neurodegenerativa mais comum de parkinsonismo, síndrome clínico caracterizado pela presença de bradicinésia associada a rigidez muscular, tremor em repouso, ou instabilidade postural. Na sua fase inicial, os síndromes parkinsonianos podem representar um desafio diagnóstico; a referenciação a um especialista em doenças do movimento assume um papel

fundamental no seu correto diagnóstico e orientação. Este estudo retrospectivo pretende analisar a referenciação à consulta de Neurologia-Parkinsonismo do Hospital de Braga. Foram analisados 208 processos clínicos, no sentido de averiguar a origem, motivo(s) e resultado final da referenciação, e a sua associação. A principal origem de referenciação foram os cuidados de saúde primários (45,7% dos casos). O tremor foi o sinal clínico mais frequentemente indicado nos pedidos de referenciação (n=121; 58,2%), seguido pela bradicinésia (n=55; 26,4%), e rigidez muscular (n=42; 20,2%). A suspeita de DP foi referida em 40,9% dos pedidos (n=85), tendo sido confirmada em aproximadamente metade desses casos; em 10 doentes estabeleceu-se uma causa não degenerativa para a sintomatologia. Cerca de 49,5% dos doentes (n=103) encontravam-se medicados com fármacos antiparkinsónicos previamente à referenciação; contudo, em 12,6% destes (n=13) não se confirmou um diagnóstico de parkinsonismo. No total, verificou-se a presença de parkinsonismo em 60,6% (n=126) dos doentes referenciados. Nestes, a DP foi o diagnóstico mais frequente (n=67); em 40 doentes, permaneceu a dúvida diagnóstica relativamente à etiologia do parkinsonismo. Dos restantes, o diagnóstico mais frequente foi o de tremor essencial (n=44). Observou-se que a referenciação por bradicinésia se associa significativamente ao diagnóstico de parkinsonismo, enquanto que os doentes referenciados com tremor têm uma menor probabilidade de receber esse diagnóstico. A suspeita de DP na referenciação associa-se moderadamente à confirmação desse diagnóstico em consulta. A referenciação adequada influenciará a qualidade de vida dos doentes, sendo fundamental para um correto diagnóstico, orientação prognóstica e terapêutica.

10h10m: **Síndrome Parkinsónico e Hipotensão de LCR.** José Nuno Alves¹, Ana Filipa Santos¹, Célia Machado¹, Filipa Sousa¹, Gisela Carneiro¹, Margarida Rodrigues¹. 1. Serviço de Neurologia, Hospital de Braga

Resumo: O Síndrome de Hipotensão de LCR apresenta-se, habitualmente, com um quadro de cefaleias ortostáticas, náuseas, vômitos e acufenos. A associação com o Síndrome Parkinsónico é rara e o seu mecanismo patofisiológico não está perfeitamente estabelecido. Mulher de 61 anos, recorre ao Serviço de Urgência por um quadro progressivo, com cerca de 5 meses de evolução, de diminuição bilateral da

acuidade auditiva associada a acúfenos, tremor dos membros superiores e alteração da fala. Sem cefaleias, náuseas ou vômitos. Sem história pregressa de punção da dura ou traumatismos. Apresentava hipoacusia bilateral, rigidez e bradicinésia, de predomínio direito, tremor de acção, dismetria bilateral e marcha de base alargada. Realizou RM Cerebral que mostrou reforço paquimeníngeo com extensão leptomeníngea aos poros acústicos e buracos jugulares bilateralmente. A punção lombar foi traumática e revelou pressão de abertura de 6 cm de H₂O, pleocitose (53 células, 3000 eritrócitos), hiperproteíno-ráquia (0.75 g/dL), com glicorráquia superior a 2/3 da glicemia e estudo microbiológico negativo. Não foi detetada neoplasia oculta. Iniciou repouso no leito e reforço da hidratação, sem benefício clínico, apesar de melhoria imagiológica em RM do neuroeixo de controlo, onde não foi possível objectivar fístula de LCR. A Cisternografia revelou sinais sugestivos de hipotensão e fuga de LCR em duas raízes nervosas. Realizado *blood patch* com melhoria clínica da hipoacusia e acúfenos ao terceiro dia, mantendo o síndrome parkinsoniano à data da alta. A apresentação da hipotensão de LCR com Parkinsonismo é rara acrescenta dificuldade ao diagnóstico. A sua etiologia poderá ser explicada pelo deslocamento e disfunção do mesencéfalo e do tracto nigroestriado secundariamente à diminuição de volume de LCR. No entanto, a hipótese do Síndrome Parkinsoniano se tratar de um achado incidental não se pode pôr de parte, nesta fase.

10h20m: **Título: Câimbra do escrivão sintomática: apresentação de um caso**

Joana Martins¹, José Eduardo Alves², Marina Magalhães¹. 1.Serviço de Neurologia, Departamento de Neurociências; ²Serviço de Neurorradiologia; Centro Hospitalar do Porto

Caso Clínico-Vídeo: Apresentamos o caso de um jovem de 26 anos, dextro, que descreve dificuldades no manuseamento da esferográfica (segura a caneta com os 4 dedos e exerce muita pressão) com repercussão na escrita (lento) desde pequeno. A partir dos 12 anos nota alguma dificuldade em rematar no andebol por dificuldade em estender o cotovelo. Ao longo dos anos as dificuldades agravaram progressivamente. O exame é normal em repouso surgindo uma postura distónica associada a tremor do membro superior direito na prova de braços estendidos em flexão do cotovelo e uma câimbra na escrita que melhora pressionando o 4º e 5º dedos contra a mesa de apoio.

A RM cerebral mostrou uma lesão da placa quadrigeminal com infiltração talâmica à esquerda e com hidrocefalia compensada (glioma tectal de baixo grau). A raridade de casos de distonia focal sintomática causadas por lesões do SNC na literatura justifica esta apresentação.

10h30m: **Mioclonus distónico e epilepsia numa família.** Adriana Rua¹, Alexandre Mendes¹, João Chaves¹, Marina Magalhães¹. 1.Serviço de Neurologia, Departamento de Neurociências; Centro Hospitalar do Porto

Resumo: Mioclonus distónico (MD) é um distúrbio raro e hereditário do movimento com heterogeneidade clínica e genética, caracterizado por mioclonias e/ou distonia, com resposta ao álcool. A associação com epilepsia é rara e já foi considerada critério de exclusão para o diagnóstico clínico de MD. Descrição da variabilidade clínica do fenótipo numa família com MD e a associação com epilepsia. Observamos 16 de 25 indivíduos de uma família com MD. Descrevemos uma família com quatro gerações e 14 indivíduos afetados, incluindo dois gémeos monozigotos. O padrão de hereditariedade é autossómico dominante, com elevada penetrância e expressão variável entre os membros da família. Foram observados 16 indivíduos com idades compreendidas entre 5 e os 73 anos. Os sintomas da doença tiveram início nas primeiras décadas de vida, entre os 4 e os 30 anos. Três eram assintomáticos, oito apresentavam mioclonias e distonia, dois mioclonias, dois mioclonias e epilepsia, um distonia e um tremor. As mioclonias e a distonia envolviam predominantemente a região craniocervical e os membros superiores; nalguns doentes as mioclonias eram ocasionais, noutros mais frequentes e associadas a distonia. Os gémeos homozigotos apresentavam fenótipo idêntico. Cinco doentes tinham resposta dramática ao álcool com consumo abusivo nos 3 casos mais graves. Seis dos 14 membros da família, tinham problemas psiquiátricos (comportamentos aditivos, ansiedade, depressão e suicídio). No caso index a investigação com RM, EEG, DYT 1 e DYT 11 (SGCE E DRD2) foi normal ou negativa. Na maioria dos indivíduos afectados existia algum benefício com a terapêutica com benzodiazepinas.. Na literatura existem poucas descrições de famílias com a associação MD e epilepsia. A documentação desta nova família reforça a evidência de que as alterações no EEG e epilepsia podem fazer parte do espectro fenotípico da MD.

10h40m: **Demência rapidamente progressiva, ataxia, tremor e mioclonias.** Sara Dias¹, Ary de Sousa¹, Ana Calado¹, José Pena¹. 1.Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa

Resumo: Doente de 62 anos, com quadro com 4 meses de evolução de deterioração cognitiva, desequilíbrio da marcha e tremor. Na observação, apresentava marcha de base alargada, impossível em linha; ataxia cerebelosa nas provas de coordenação; tremor postural bilateral dos membros superiores com mioclonias de predomínio distal; Babinski à esquerda; alteração da sensibilidade postural e vibratória nos pés. Internado com suspeita de doença priónica, contudo investigações subsequentes revelaram VDRL positivo no soro e líquido, com pleocitose linfocitária (45/uL) e proteína 14-3-3 negativa; a RM-CE foi normal e o electroencefalograma revelou lentificação difusa com surtos de actividade lenta, sem complexos pseudoperiódicos. Não havia história de sífilis. Admitiu-se o diagnóstico de neurosífilis e o doente foi tratado com penicilina endovenosa, com franca melhoria. Este caso ilustra uma manifestação extremamente rara de neurosífilis e realça a importância de considerar esta etiologia tratável em doentes com quadros de demência rapidamente progressiva e/ou alterações do movimento.

10h50m: **Ataxia cerebelosa e riluzol: resultado clínico e segurança em 8 doentes.** Leonor Correia Guedes^{1,2}, Anabela Valadas², Raquel Bouça², Miguel Coelho^{1,2}, Mário Miguel Rosa^{1,2}, Joaquim J Ferreira^{1,2}, José Ferro¹. 1-Serviço de Neurologia, Hospital de Santa Maria. 2-Unidade de Farmacologia Clínica, Instituto de Medicina Molecular

Resumo: O Riluzol tem como um dos seus mecanismos de acção a abertura de canais de potássio activados por cálcio, permitindo a redução da hiperexcitabilidade neuronal anómala dos núcleos cerebelosos, existente nas ataxias cerebelosas degenerativas. Por um estudo piloto, duplamente cego, controlado com placebo, realizado em 40 doentes com ataxia cerebelosa de diversas etiologias, em que o número de doentes com uma descida de 5 ou mais pontos na escala ICARS às 8 semanas foi significativamente maior no grupo sob riluzol 100 mg/dia, as orientações

da EFNS/ENS para o tratamento das ataxias cerebelosas de adultos considera o riluzol como provavelmente eficaz na redução da ataxia (nível B). Pela existência destes dados preliminares, foi fornecido riluzol 100 mg/dia a 8 doentes com ataxia cerebelosa degenerativa, após aprovação pela Comissão de Farmácia e Terapêutica e pela Comissão de Ética do hospital de Santa Maria e assinatura de um consentimento informado. Os doentes foram avaliados de forma sistemática com a aplicação da escala de ICARS antes do início da medicação e ao 1º, 3º, 6º e 9º mês após o início a mesma. A escala foi filmada nas mesmas datas para uma segunda classificação por um avaliador cego para a altura da aplicação da mesma. Foi ainda aplicada uma escala de 7 pontos para avaliação de sintomas e avaliados efeitos secundários. 8 doentes, com SCA3, ataxia de Friedreich ou atrofia multissistémica-cerebelosa provável, tomaram a medicação. A média de idades foi de 51.8 anos [22,81] e de duração de doença 8.3 anos [4,18]. Aos 3 meses de medicação, na escala de 7 pontos, 1 doente referiu que a marcha estava ligeiramente melhor, 3 igual, 3 ligeiramente pior e 1 moderadamente pior; 1 que a voz estava moderadamente melhor, 2 ligeiramente melhor, 3 igual e 2 ligeiramente pior. Pelo primeiro avaliador, na escala de ICARS, aos 3 meses, 2 doentes melhoraram, em 5 e 6 pontos respectivamente e 6 doentes apresentaram um agravamento médio de 6.33 pontos [1,16], SD 5.3. Não existiram efeitos secundários clinicamente significativos.

COMUNICAÇÕES ORAIS (1) - Sábado 14 de Março de 2015 14:30 - 16:30h

Moderadores: Prof. Doutor Tiago Outeiro e Dr. Nuno Vila-Chã

10 minutos/apresentação → 5 minutos de apresentação +5 minutos de discussão

14h30m: **Adenosine A2A receptor as a promising target for synucleinopathies.**

Ferreira, Diana G.^{1,2,3}, Batalha, Vânia L.¹, Coelho, Joana E.¹, Vicente-Miranda, Hugo¹, Queiroz, Francisco⁴, Real, Joana⁴, Cunha, Rodrigo A.⁴, Lopes, Luísa V.¹, and Outeiro, Tiago F.^{1,2}; 1 Instituto de Medicina Molecular, Faculty of Medicine, University of Lisbon, Lisbon, Portugal; 2 Department of Neurodegeneration and Restorative Research, Center for Nanoscale Microscopy and Molecular Physiology of the Brain, University Medical Center Göttingen, Göttingen, Germany; 3 Department of Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Medicine, University of Porto, Porto,

Portugal; MedInUP - Center for Drug Discovery and Innovative Medicines, University of Porto, Porto, Portugal; 4 Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal; CNC-Center for Neuroscience and Cell Biology, University of Coimbra, Portugal.

Resumo: The abnormal accumulation of aggregated α -synuclein (aSyn), in the form of Lewy bodies (LBs) and Lewy neurites, is a hallmark of Parkinson's disease (PD) and other synucleinopathies. Recent studies suggest a neuroprotective role of adenosine A2A receptor (A2AR) antagonists in PD. Nevertheless, the precise molecular mechanisms underlying neuroprotection, and the functional consequences remain unclear. The purpose of this study was to gain insight into the novel concept of crosstalk between aSyn and A2AR and to explore the possible ability of A2AR antagonists to modulate aSyn aggregation and toxicity. We first assessed the functional outcomes of A2AR blockade or genetic deletion (A2AR knockout; KO) on synaptic plasticity using hippocampal slices and primary cultures exposed to aSyn oligomers. We found that impairment of long-term potentiation (LTP) associated with exposure to aSyn oligomers was rescued in A2AR KO mice or upon A2AR blockade through an NMDAR-dependent mechanism. We then evaluated the potential neuroprotective effects of A2AR antagonists on aSyn-induced toxicity either in rat primary cortical cultures exposed to aSyn oligomers or SH-SY5Y cells overexpressing endogenous aSyn. Cell death induced by either exposure to extracellular aSyn oligomers or by intracellular overexpression of this protein was also prevented by selective A2AR antagonists. Finally, we explored the possibility that blocking the action of A2AR would modify aSyn propensity to aggregate and accumulate. To this end, we used a well-established cell-based model of aSyn aggregation and found that blockade of A2AR reduces the percentage of cells displaying aSyn aggregates. Altogether, our data raise the possibility that the well-documented neuroprotective effects of adenosine A2AR antagonists in PD involves the control of the latter stages of aSyn aggregation, thereby preventing the associated neurotoxicity. These findings suggest that A2AR represent an important target for the development of effective drugs for the treatment of PD and other synucleinopathies.

14h40m: **Efficacy of SSRI therapeutics in animal models of Machado-Joseph disease.** Ana Jalles^{1,2,8}, Andreia Teixeira-Castro^{1,2,3,4,8}, Sofia Esteves^{1,2,8}, Soo Sung Kang^{3,5,6}, Liliana da Silva Santos^{1,2}, Mário Neto^{3,4}, Renée Briemann^{3,4}, Carlos Bessa^{1,2}, Adriana Miranda^{1,2}, Stéphanie Oliveira^{1,2}, João Bessa^{1,2}, Richard B. Silverman^{3,5,6}, Pedro Oliveira⁷, Richard I. Morimoto^{3,4} and Patrícia Maciel^{1,2,*} ¹ Life and Health Sciences Research Institute (ICVS), School of Health Sciences, University of Minho, 4710-057 Braga, Portugal. ² ICVS/3Bs - PT Government Associate Laboratory, Braga/Guimarães, Portugal. ³ Department of Molecular Biosciences, Northwestern University Evanston, Illinois 60208, USA. ⁴ Rice Institute for Biomedical Research, Northwestern University Evanston, Illinois 60208, USA. ⁵ Department of Chemistry, Northwestern University, Evanston, Illinois 60208, USA. ⁶ Chemistry of Life Processes Institute and Center for Molecular Innovation and Drug Discovery, Northwestern University, Evanston, Illinois 60208, USA. ⁷ ICBAS-Abel Salazar Biomedical Sciences Institute, University of Porto, Porto, Portugal. ⁸ These authors contributed equally to this work.

Resumo: Machado-Joseph disease (MJD) is a neurodegenerative disorder caused by the expansion of a polyglutamine (polyQ) tract within the C-terminal of the ataxin-3 (ATXN3) protein with several pathophysiological consequences for neurons. The lack of therapeutic strategies that effectively prevent neurodegeneration in MJD patients prompted us to search for compounds that modulate mutant ATXN3-related pathogenesis. We conducted a screening of ~1200 mainly FDA-approved out-of-patent compounds for their ability to ameliorate mutant ATXN3-mediated neuronal dysfunction. Our hits clustered into seven major therapeutic groups: neurotransmission; anti-infective; cardiovascular; anti-inflammatory; hormone substituent; analgesic; and anti-asthmatic. All compounds rescued or ameliorated motility defects, with a subset of the small molecules also decreasing mutant ataxin-3 aggregation, without major changes in protein levels. Surprisingly, modulation of the serotonergic pathway was effective on restoration of motility. By combining compound treatment with genetic tools, we demonstrated that modulation of serotonergic signaling by selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) suppressed mutant ATXN3 aggregation and neurotoxicity in *C. elegans*. Specifically, treatment with citalopram rescued mutant ataxin-3-mediated neuronal dysfunction and

ameliorated aggregation *in vivo*. MOD-5, the *C. elegans* ortholog of the serotonin transporter in vertebrates and cellular target of citalopram, was confirmed as a strong genetic modifier of MJD and was shown to be necessary for therapeutic efficacy, as were serotonin receptors. Chronic citalopram treatment in our CMVMJD135 mouse model rescued the reduction in body weight gain and improved gait, tremors, and limb clasping. Motor balance and coordination defects were strikingly ameliorated through the balance beam walk, motor swimming and footprinting tests. At the pathological level, citalopram treatment rescued astrogliosis in substantia nigra and suppressed ataxin-3 neuronal inclusions in affected brain regions, with no impact in total ataxin-3 protein levels. The observation of a direct impact on ATXN3 protein soluble state suggest an improvement of the proteostasis state of the cell, which does not seem to be related to ATXN3 degradation, as total steady-state levels of the mutant protein remain unchanged. We are trying to unravel the mechanisms through which citalopram induces the protective response concerning the ataxin-3 aggregation pattern. Globally our results suggest serotonergic signaling as a promising therapeutic target for the delay of MJD progression.

14h50m: **Alpha-synuclein as a blood biomarker for Parkinson's disease.** Hugo Vicente Miranda¹, Rafaela Cássio¹, Marcos Gomes¹, Leonor Correia-Guedes^{2,3}, Tiago Soares², Miguel Coelho^{2,3}, Mário Miguel Rosa^{2,3}, Joaquim J Ferreira^{2,3}, Tiago Fleming Outeiro^{1,4} ¹ Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Av. Prof. Egas Moniz, 1649-028 Lisboa, Portugal ² Unidade de Farmacologia Clínica, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Av. Prof. Egas Moniz, 1649-028 Lisboa, Portugal ³ Department of Clinical Neurosciences, Hospital de Santa Maria, Av. Prof. Egas Moniz, 1649-035 Lisboa, Portugal ⁴ Department of Neurodegeneration and Restorative Research, University Medical Center Goettingen, Goettingen, Germany

Resumo: Parkinson's disease (PD) is a complex neurodegenerative disorder for which there is currently no established predictive or progression biomarker. Thus, it is essential to identify novel putative biomarkers to develop simple and inexpensive diagnostic tests. The development of such methods is also expected to enable the study of novel disease-modifying approaches that might be initiated prior to the onset

of the typical cardinal symptoms of the disease. Although PD is a multifactorial disease, alpha-synuclein (aSyn) plays a central role in the disorder, where it aggregates and accumulates in Lewy Bodies (LBs). Interestingly, several posttranslational modifications (PTMs) were already identified in aSyn extracted from LBs. However, their biological role and relevance in the context of neurodegeneration and disease progression are still unclear. Importantly, aSyn was recently discovered in blood erythrocytes, an easily accessible pool of protein. Here, we hypothesize that the characterization of aSyn PTMs in blood erythrocytes might hold value as a biomarker for PD, reporting on pathological events also taking place in the brain. Taking advantage of our established method that facilitates the mapping of aSyn modifications, we identified a set of PTMs in PD patients and we expect this may form the basis of novel diagnostic tools for PD. Ultimately, this might also facilitate the monitoring of disease progression in clinical trials, opening the possibility for developing more effective therapies for PD and other synucleinopathies.

15h00m; **Quantitative home-based assessment of Parkinson's symptoms: The SENSE-PARK feasibility and usability study**

Joaquim J.Ferreira^{1,2,3}, Catarina Godinho^{1,3,4}, Ana T. Santos¹, Josefa Domingos¹, Daisy Abreu¹, Nilza Gonçalves¹, Marcio Barra¹, Frank Larsen⁵, Øyvind Fagerbakke, Ingvild Akeren⁵, Hilde Wangen⁵, Artur Serrano⁵, Peter Weber⁶, Andrea Thoms⁶, Stefan Meckler⁷, Stefan Sollinger⁸, Janet van Uem^{9,10}, Markus A. Hobert^{9,10}, Katrin S. Maier^{9,10}, Helen Matthew¹¹, Tom Isaacs¹¹, Joy Duffen¹¹, Holm Graessner¹², Walter Maetzler^{9,10} ¹Clinical Pharmacology Unit, Instituto de Medicina Molecular, Lisbon, Portugal ²Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Medicine, University of Lisbon, Portugal ³CNS – Campus Neurológico Sénior, Torres Vedras, Portugal. ⁴Center for Interdisciplinary Research Egas Moniz (CiiEM), Cooperativa de Ensino Superior Egas Moniz, Monte de Caparica, Portugal. ⁵Norwegian Centre for Integrated Care and Telemedicine, Tromsø, Norway ⁶Hasomed GmbH, Magdeburg, Germany ⁷HSG-IMIT, Villingen-Schwenningen, Germany ⁸AbilityNet, London, UK ⁹ Hertie Institute for Clinical Brain Research, Department of Neurodegeneration, Center of Neurology, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany ¹⁰ DZNE, German Center for Neurodegenerative Diseases, Tübingen, Germany ¹¹The Cure Parkinson's Trust, London, UK ¹² Institute for Medical Genetics and Applied Genomics, University of Tübingen, Germany

Resumo: Assessment of symptoms associated with Parkinson's disease is currently performed mainly in the clinic. These assessments have relevant shortcomings because they provide only a snapshot of the condition. Feasibility and usability of an objective, continuous and relatively unobtrusive system (SENSE-PARK system) which consists of 3 wearable sensors worn during the day and one worn at night, a smartphone-based App, a balance board and a computer software was tested 24/7 over 12 weeks in a study including 22 PD patients. During the first four weeks of the study, patients did not get feedback about their performance, during the last eight weeks they did. The study included seven clinical visits with standardized interviews, and regular phone contacts. The primary outcome was the number of drop-outs during the study. As secondary outcomes, the Post-Study System Usability Questionnaire (PSSUQ, rating score from 1, best, to 7, worst) score and information obtained from the standardized interviews were used to evaluate the usability of the system. All patients completed the study. The participants rated the usability of the SENSE-PARK system with a mean score of 2.67 (± 0.49) on the PSSUQ. The interviews revealed that most participants liked using the system and appreciated that it signaled changes in their health condition. This 12 weeks controlled study demonstrates that the acceptance rate of PD patients to use the SENSE-PARK system as a home-based 24/7 assessment is very good. Particular emphasis should be given to a user-friendly design. Motivation to wear such a system can be increased by providing direct feedback about the individual health condition.

15h10m: **Glycation: linking diabetes and neurodegeneration in Parkinson's disease.** Hugo Vicente Miranda¹ and Tiago Fleming Outeiro^{1,2}. 1.Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal; 2.Department of Neurodegeneration and Restorative Research, University Medical Center Göttingen, Waldweg 33, 37073 Göttingen, Germany

Abstract: α -synuclein (aSyn) aggregation in Lewy bodies is a pathological hallmark of Parkinson's disease (PD) and other synucleinopathies. Glycation, an age-dependent protein modification, is present in Lewy bodies. Here, we investigated the effect of the natural glycating agent methylglyoxal on aSyn biology and found that glycation

increased aSyn aggregation and toxicity. Notably, striatal injection of methylglyoxal in mice caused neuronal loss. Genetic and pharmacological manipulation of methylglyoxal increased aSyn-dependent toxicity in human LUHMES cells and in PD patient-derived iPSCs, and decreased motor performance and survival in aSyn transgenic flies. Furthermore, glycated aSyn impaired synaptic transmission in rat hippocampal slices. Methylglyoxal promoted aSyn oligomerization by affecting its N-terminal structure and impairing lipid-binding ability. Glycation disrupted proteostasis, reducing aSyn turnover, aggregation, and release, likely the mechanistic link underlying the phenotypes observed. In total, our study uncovers glycation as a novel player in synucleinopathies, opening novel avenues for the design of therapeutic strategies.

15h20: Tauroursodeoxycholic acid reduces neuroinflammation and improves motor symptoms in a transgenic mouse model of Machado-Joseph disease. Sara Duarte-Silva^{1,2}, Andreia Neves-Carvalho^{1,2}, Anabela Silva-Fernandes^{1,2} and Patrícia Maciel^{*1,2} 1. Life and Health Sciences Research Institute (ICVS), School of Health Sciences, University of Minho, Braga, Portugal; 2. ICVS/3B's - PT Government Associate Laboratory, Braga/Guimarães, Portugal.

Resumo: Machado-Joseph disease (MJD), is an autosomal dominant neurodegenerative disorder for which no effective treatment is currently available. We have generated a new transgenic mouse model expressing human ataxin-3 with an expanded CAG tract ubiquitously and at near-endogenous levels. CMVMJD135 mice develop a severe and progressive neurologic phenotype, with intranuclear inclusions in neurons and brain pathology consistent with the human disease. The objective of this work was to test the therapeutic efficacy of Tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) on the motor phenotype and neuropathology of CMVMJD135 mice, and to understand the mechanism of action of this compound in the brain. Four groups of animals were used: CMVMJD135 and wt littermates under normal or supplemented diet with 0.4% of TUDCA. The treatment regimen was performed from 5 to 34 weeks of age. A battery of motor and non-motor behavior tests were performed every two weeks. At the end stage, the brains were collected for neuropathology analysis. The brainstem was used for western-blot and qRT-PCR analysis. Our results showed that

food supplementation with TUDCA (i) delayed the onset and improved the motor phenotype observed in the motor swimming test; (ii) partially improved the muscular strength deficits observed in the CMVMJD135 mice; (iii) improved other neurological parameters, such as abnormal reflexes and tremors, (iv) improved at late stage the exploratory movement deficit and gait quality but not the decrease in body weight gain and (iv) delayed and improved the foot dragging phenotype. We also observed that TUDCA treatment was able to reduce the steady-state levels of mutant ataxin-3 and to normalize the levels of TNF- α , IL1 β and IL10 in the brain of CMVMJD135 mice. These results successfully demonstrate the therapeutic efficacy of TUDCA in a mammalian model of MJD, showing strong involvement of the anti-inflammatory properties in its neuroprotective action. These data demonstrates that TUDCA could have important applications for neurodegenerative diseases, including MJD.