



ABSTRACT

NEW CHALLENGES IN THE DIAGNOSIS
AND TREATMENT OF MOVEMENT DISORDERS

17TH-18TH OF MARCH 2017
AXIS OFIR BEACH RESORT HOTEL
FÃO - ESPOSENDE
PORTUGAL

Saturday – 18th March

11h00 – 13h00: **Oral Communications I - Basic science**

Chairs: *Tiago Outeiro & Patrícia Maciel*

Machado-Joseph disease and serotonin: towards disease-modifying treatment

Andreia Teixeira-Castro^{1,2,3,4}, Ana Jalles^{1,2}, Sofia Esteves^{1,2}, Liliana da Silva Santos^{1,2}, Stéphanie Oliveira^{1,2}, Sara Duarte-Silva^{1,2}, Richard I. Morimoto^{3,4} and Patrícia Maciel^{1,2}

¹Life and Health Sciences Research Institute (ICVS), School of Medicine, University of Minho, 4710-057 Braga, Portugal; ²ICVS/3Bs - PT Government Associate Laboratory, Braga/Guimarães, Portugal; ³Department of Molecular Biosciences, Northwestern University Evanston, Illinois 60208, USA; ⁴Rice Institute for Biomedical Research, Northwestern University Evanston, Illinois 60208, USA.

Introduction and objective: Machado-Joseph disease (MJD) is a clinically heterogeneous neurodegenerative disease characterized by ataxia and ophthalmoplegia, associated with spasticity, rigidity and peripheral neuropathy. Currently, no effective disease modifying treatment is available for MJD.

Methodology and Results: We found that activation of serotonergic signaling is beneficial in animal models of MJD. We identified citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor, in a small molecule screen of FDA-approved drugs that rescued neuronal dysfunction and reduced aggregation using a *Caenorhabditis elegans* model of mutant ataxin-3-induced neurotoxicity. Moreover, chronic and pre-symptomatic treatment of CMVMJD135 mice with citalopram significantly reduced ataxin-3 neuronal inclusions, astrogliosis and loss of motor neurons. Pre-symptomatic treatment rescued diminished body weight and strikingly ameliorated motor symptoms. Next, we asked whether post-symptomatic treatment of a cohort of CMVMJD135 mice with increased phenotypic severity and faster disease progression (CMVMJD135hi) was still effective. Treatment initiated after symptom onset still ameliorated motor coordination and balance, in parallel with restoration of cerebellar calbindin positive neurons, but with no major impact on mutant ataxin-3 aggregation.

Conclusions: These results suggest that small molecule modulation of serotonergic signaling represents a promising therapeutic target for MJD even after symptom onset, while showing that early initiation of treatment may lead to increased efficacy.

Neuroprotective effects of creatine-supplemented diet in the CMVMJD135 mouse model of Machado-Joseph disease

Sara Duarte-Silva^{1,2}, Andreia Neves-Carvalho^{1,2}, Joana M. Silva^{1,2}, Carina Soares-Cunha^{1,2}, Rita Vieira^{1,2}, Andreia Teixeira-Castro^{1,2}, Anabela Silva-Fernandes^{1,2} and Patrícia Maciel^{1,2}

¹⁾Life and Health Sciences Research Institute (ICVS), School of Medicine, University of Minho, Braga, Portugal;

²⁾ICVS/3B's - PT Government Associate Laboratory, Braga/Guimarães, Portugal;

Mitochondrial dysfunction and ATP depletion have been implicated in several neurodegenerative diseases. Creatine administration increases brain concentration of the energy buffer phosphocreatine, exerting protective effects in the brain. Here we provide evidence that a creatine enriched diet is beneficial for a mouse model of Machado-Joseph disease (MJD), a polyglutamine disease for which no treatment is available. For this we performed two pre-clinical trials – PCT1 and PCT2 - using the CMVMJD135 mouse model (groups of animals with CAG repeat means of 133 and 139 respectively, resulting in different disease severity), to which creatine 2% was provided for 19 (PCT1) or 29 (PCT2) weeks, starting at a pre-symptomatic age. Creatine led to an overall improvement in the motor phenotype of CMVMJD135 mice in both trials by rescuing motor balance and coordination and restoring diminished brain weight of the animals. Creatine exerted its protective action by mitigating astrogliosis and preserving Calbindin-positive cells in the cerebellum. Moreover, the reduction of mutant ATXN3 aggregates occurs with maintenance of the steady state levels of the protein and with no activation of the cellular degradation machinery autophagy. The present findings support creatine supplementation as a useful strategy to slow the progression of MJD.

Mitochondria In Machado-Joseph Disease: Alterations In Function And Dynamics

Filipa Almeida¹, Ildete Luísa Ferreira^{1,2}, Luana Naia^{1,3}, Sara Duarte-Silva^{4,5}, Patrícia Maciel^{4,5}, Ana Cristina Rego^{1,3}

¹Center for Neuroscience and Cell Biology, University of Coimbra (UC), Coimbra, Portugal;

²III-Institute for Interdisciplinary Research, University of Coimbra, Portugal; ³Faculty of Medicine, UC, Coimbra, Portugal; ⁴Life and Health Sciences Research Institute (ICVS), School of Medicine, University of Minho, Braga, Portugal; ⁵ICVS-3Bs-PT, Braga/Guimarães, Portugal.

Introduction: Machado-Joseph disease (MJD) is the most common dominantly inherited spinocerebellar ataxia worldwide. Genetically, it is caused by an increase in the number of CAG repeats (>52) in the *MJD1/ATXN3* gene, which codifies the protein ataxin-3 (ATXN3) with an abnormal polyglutamine expansion.

Objectives: Although mitochondrial dysfunction has previously been associated with various neurodegenerative diseases, its impact in MJD remains unclear. Therefore, we aim to characterize mitochondrial function and dynamics in MJD models.

Material and Methods: Two distinct MJD models were used: mitochondria isolated from the cerebellum and brainstem of 24 week-old CMVMJD135 (MJD135) transgenic mice and a rat PC6-3 cell line, expressing ATXN3 with Q135 and Q108, respectively, *versus* each control.

Results: We firstly evaluated mitochondrial biogenesis and observed decreased levels of PGC-1α in PC6-3_Q108 cells, but no alterations in the levels of TFAM in either model. When measuring oxygen consumption, cerebellar MJD135 mitochondria demonstrated

decreased ADP-induced respiration, maximal respiration, ATP production and state 3/state 4, whilst no changes were found in brainstem mitochondria. Concordantly, PC6-3_Q108 cells exhibited reduced basal respiration, maximal respiration, ATP production, spare respiratory capacity and glycolytic capacity. Cerebellar mitochondria from MJD135 mice also exhibited decreased mitochondrial membrane potential and decreased calcium uptake capacity. Accordingly, PC6-3_Q108 exhibited depolarized mitochondria, with no changes in mitochondrial calcium retention under basal conditions.

No differences were observed in the activity of mitochondrial complexes in both brain regions; however the levels of cytochrome *c* were significantly reduced in cerebellar MJD135 mitochondria and in total extracts of PC6-3_Q108 cells. When evaluating mitochondrial dynamics, PC6-3_Q108 cells exhibited decreased levels of the fission proteins Drp1 and Fis1. However, no alterations in the levels of the fusion proteins, Mfn2 and OPA1, were observed, which could indicate a decrease in fission events.

Conclusions: Overall, data suggest impaired mitochondrial function and dynamics in both MJD models, highlighting a possible role for mitochondrial deregulation as a pathological mechanism in this neurodegenerative disease.

Mitochondrial deregulation in striatum and cortex of pre-symptomatic and symptomatic Huntington's disease mouse model

Carina Maranga¹, Ildete L. Ferreira^{1,2}, Sandra I. Mota^{1,2}, Mário N. Laço¹, Maura de Rosa¹, José Sereno³, Francisco P. Oliveira³, Antero Abrunhosa^{3,4}, Michael Hayden⁵, Miguel Castelo-Branco^{3,4,6}, A. Cristina Rego^{1,6}

¹CNC-Center for Neuroscience and Cell Biology, University of Coimbra, Coimbra, Portugal; ²Institute for Interdisciplinary Research, University of Coimbra (I3IUC), Coimbra, Portugal; ³ICNAS – Institute for Nuclear Sciences Applied to Health, University of Coimbra, Coimbra, Portugal; ⁴IBILI - Institute for Biomedical Imaging and Life Sciences, Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal; ⁵Centre for Molecular Medicine and Therapeutics, Child and Family Research Institute, Department of Medical Genetics, University of British Columbia, Vancouver, Canada; ⁶Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal;

Introduction: Huntington's disease (HD) is a neurodegenerative disorder strongly affecting the striatum and the cerebral cortex. HD is caused by a CAG expansion in the *HTT* gene encoding for mutant huntingtin (mHTT), affecting mitochondrial function and redox regulation, which may lead to oxidative stress. However, it is still unclear whether these changes occur in pre- or early-symptomatic stages of HD.

Objective: To analyze modified mitochondrial function and redox changes in isolated mitochondria from pre-symptomatic (3 month-old, mo) and symptomatic (6, 9 and 12 mo) YAC128 mice (transgenic mice expressing full-length mHTT with 128 glutamines) *versus* age-matched wild-type (WT) littermates.

Methods: Age-dependent *in vivo* PET brain studies using radiolabeled Cu(II)-ATSM, *ex vivo* mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and levels of antioxidants were assessed to examine oxidative changes in YAC128 *versus* WT mice. Overall mitochondrial function using the Seahorse apparatus and mitochondria calcium accumulation were also evaluated in striatal and cortical mitochondria isolated from YAC128 and WT mice.

Results: *In vivo* PET analysis showed increased accumulation of ⁶⁴Cu-ATSM in YAC128 mice striatum and cortex, suggesting decreased mitochondrial function possibly linked to enhanced production of mitochondrial ROS (mito-ROS). In both striatum and cortex, increased mito-ROS production preceded higher levels of ⁶⁴Cu-ATSM retention (at 12mo); in the cortex, the latter was accompanied by reduced Ac(K68)SOD2 levels, related with higher SOD2 activity. In addition, pre-symptomatic YAC128 mouse cortex presented decreased coupled mitochondrial respiration and complexes activities (II-IV), as well as reduced mito-Ca²⁺ handling, which seemed to be unrelated with mito-ROS levels at this stage. Conversely, in YAC128 mouse striatum, we observed *abnormal* early (3 mo) rise in mitochondrial respiration and complexes activities (II-IV) linked to decreased mitochondrial membrane potential, largely suggesting mitochondrial deregulation, which correlated with mito-ROS production (at 6 mo). Striatal mitochondria from pre-symptomatic YAC128 mouse also exhibited compromised glutathione peroxidase activity, despite no changes in reduced or oxidized glutathione levels.

Conclusion: Our results point out opposite changes in mitochondrial function at pre-symptomatic stages in YAC128 mouse striatum and cortex. These alterations seem to be linked to increased mito-ROS that may potentially lead to late overall oxidation in these brain regions.

Support: Mantero Belard Neuroscience prize 2013 (1st edition), supported by Santa Casa da Misericórdia de Lisboa (SCML), Portugal; FEDER through “Programa Operacional Factores de Competitividade—COMPETE” and FCT (UID/NEU/04539/2013; PEst-C/SAU/LA0001/2013-2014); FCT fellowships: SFRH/BPD/108493/2015; SFRH/BPD/99219/2013

Silencing Spinocerebellar Ataxia Type 3 (Machado Joseph-Disease) Through The Systemic Route

Rui Jorge Nobre^{1,2}, Joana Saraiva², Clelia Fusco², Susana Paixão², Magda Santana², Miguel Sena-Esteves³, Luis Pereira de Almeida^{1,4}

¹Center for Neuroscience and Cell Biology, University of Coimbra, Portugal; ²Institute for Inter-disciplinary Research, University of Coimbra, Portugal; ³Neurology Department, Gene Therapy Center, University of Massachusetts Medical School, MA, USA; ⁴Faculty of Pharmacy, University of Coimbra, Portugal.

Machado-Joseph disease (MJD) is the most common dominantly-inherited ataxia. It is associated with the expansion of a (CAG)n tract in the coding region of the MJD1/ATXN3 gene. This abnormal over-repetition is translated into an expanded polyglutamine tract within ataxin-3, conferring toxic properties to this protein and resulting in severe clinical features. Although there is no medical treatment, several preclinical studies have demonstrated that silencing mutant ataxin-3 expression using RNA interference (RNAi) is a promising therapeutic approach for MJD. Our group showed that intracranial injection of viral vectors targeting mutant ataxin-3 significantly decreases the severity of the neuropathological abnormalities in rodent models of MJD (Alves et al., 2008, 2010; Nóbrega et al., 2013). However, this is an invasive procedure, which is associated with potential adverse effects and a limited vector distribution in the brain.

The present study aimed to develop a non-invasive strategy to deliver RNA interference-based treatments to the brain by intravenous (iv) injection.

For that, we used adeno-associated viral vector serotype 9 (AAV9), a vector that has a remarkable ability to bypass the blood-brain barrier (BBB) and transduce the central nervous system of mammals. AAV9 vectors encoding an artificial microRNA that targets the mutant form of ataxin-3 mRNA (AAV9-mirATAX3) were firstly generated. Their efficacy and specificity were tested in neuronal cell models and the therapeutic potential was then evaluated in a severely impaired transgenic mouse model of MJD. Mice were intravenously injected at postnatal (PN) day one (PN1); they were submitted to behavioral tests at 3 different ages and were sacrificed at PN95.

We observed that AAV9-mirATAX3 vectors efficiently spread throughout the brain, transducing regions affected in MJD. Moreover, AAV9-mirATAX3's treatment reduced the number of protein aggregates and cerebellar neuropathology, leading to significant improvements in all behavioral tests.

Overall, this study generated compelling evidences that a single systemic administration of the AAV9 system at postnatal day one is able to transpose the BBB, to transduce the brain of MJD mice, to silence mutant ataxin-3 in some cerebellar regions, and to alleviation of MJD motor phenotype and neuropathology.

This work was supported by the National Ataxia Foundation (NAF research grant) and by FCT and COMPETE-FEDER, through the following grants: EXPL/NEU-NMC/0331/2012 and SFRH/BPD/66705/2009.

Mitochondrial defects in Huntington's disease: what can we learn from patient-derived induced pluripotent and neural stem cell models?

Lopes, Carla^{1,2}, Pereira de Almeida, Luís^{1,3}, Daley, George Q.⁴, Rego, Ana Cristina^{1,5}

¹CNC-Center for Neuroscience and Cell Biology, University of Coimbra, Coimbra, Portugal; ²Institute for Interdisciplinary Research of the University of Coimbra (IIIUC), Coimbra, Portugal, caralopes09@gmail.com; ³Faculty of Pharmacy, University of Coimbra, Coimbra, Portugal; ⁴Harvard Medical School; Harvard Stem Cell Institute, Boston, MA, USA; ⁵Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal, 914520494; 239 855 760

Huntington's disease is an autosomal dominant disease caused by expanded CAG repeats in the *HTT* gene, encoding for mutant huntingtin (mHTT). Selective loss of striatal medium spiny neurons is a major hallmark of HD, with symptoms ranging from psychiatric disturbances, involuntary movements and cognitive deficits, leading to dementia. mHTT expression alters cellular physiological mechanisms inducing mitochondrial and metabolic dysfunction. An attractive model to study early disease mechanisms are HD patient-derived induced pluripotent stem cells (HD-iPSC). In this study, we aimed to investigate detailed mitochondrial-based mechanisms in HD-iPSC and derived neural stem cells (NSC) *versus* respective control cells.

Heterozygous human iPSC (HD-iPSC; 72/18 CAGs) *versus* control AMS4-iPSC were used. Mitochondria dynamics, metabolism and function were analysed. Mitochondria from HD-iPSC and NSC were shown to have an immature/round shape morphology and decreased levels of OPA1, required for mitochondrial fusion. Additionally, both HD-iPSC

and NSC exhibited lower basal respiration, decreased ATP levels and were shown to mainly depend on glycolysis, compared to controls. HD-iPSC presented decreased mRNA levels of nuclear-and mitochondrial-encoded complex III (CxIII) subunits and activity. Impaired mRNA levels of peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1a (PGC-1alpha) and mitochondrial transcription factor A were also observed. An analogous dysfunction was found in HD-NSC, but the mRNA levels of CxIII subunits were similar to AMS4-NSC. Moreover, we found increased levels of mitochondrial reactive oxygen species. In accordance with CxIII inhibition, mitochondria of HD cells were more hyperpolarized, due to ATP synthase reversal, and showed enhanced ability to accumulate calcium. HD-iPSC and HD-NSC also displayed increased phosphorylation of pyruvate dehydrogenase (PDH) reflecting reduced enzyme activity. Increased mRNA levels of PDH kinase 1 and reduced mRNA levels of PDP1 (PDH phosphatase) were observed in HD-iPSC. In conclusion, HD-iPSC and HD-NSC revealed early mitochondrial and metabolic defects emphasizing their role as early events in HD pathogenesis.

Supported by:

'Fundação Luso-Americana para o Desenvolvimento' Life Science 2020 prize; FEDER funds through the Operational Programme Competitiveness Factors; CNC.IBILI strategic project PEst-C/SAU/LA0001/2013-2014 and UID/NEU/04539/2013.

Interplay between autophagy and alpha-synuclein spreading in *in vitro* models of Parkinson's disease

Rita Perfeito^{1,2}, Vanessa Anjos¹, Rui Nobre^{1,2}, Manuel Garrido^{1,3}, Jens Schwamborn⁴, Luís Pereira de Almeida^{1,5}

¹CNC – Center for Neuroscience and Cell Biology, University of Coimbra, 3004-504 Coimbra, Portugal

²IIUC - Instituto de Investigação Interdisciplinar, University of Coimbra, 3030-789 Coimbra, Portugal

³Genibet Biopharmaceuticals, 2780-157 Oeiras, Portugal

⁴LCSB - Luxembourg Centre for Systems Biomedicine, University of Luxembourg, Luxembourg

⁵Faculty of Pharmacy, University of Coimbra, 3000-548 Coimbra, Portugal

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder characterized by the accumulation of misfolded protein aggregates of alpha-synuclein (α -syn). α -Syn has been described to be transmitted from neuron to neuron through exosomes, propagating aggregate pathology to different brain areas and contributing to PD progression. α -Syn accumulation in neurons has also been linked to an ineffective clearance of this protein by autophagy.

The main goal of this work was to clarify a possible interaction between α -syn exosome secretion and autophagy using two *in vitro* models: mouse neuroblastoma (N2a) cells expressing human WT α -syn and human neuroepithelial stem cells (hNESCs) derived from fibroblasts of PD patients. Results show that upon incubation of exosomes isolated from N2a cells expressing human α -syn with non-transfected N2a cells, we detected α -syn in the latter, suggesting that α -syn was transferred from cell-to-cell via exosomes. Pharmacological activation of autophagy in N2a cells overexpressing human WT α -syn, effectively reduced the levels of this protein. Importantly, we found that in exosomes isolated from transfected N2a cells treated with an autophagy activator during 12 h, α -

syn levels were significantly decreased. Results suggest that autophagy activation prevented the secretion of α -syn via exosomes in N2a cells. Regarding hNESC derived from PD patients, preliminary data show a decrease in the autophagic flux in PD cells compared to control cells. Thus, we also observed a higher concentration of extracellular vesicles staining for exosomal markers in PD cells in comparison with control hNESC.

Our data strengthens previous evidence that the autophagy pathway plays an important role in the clearance of α -syn levels and provides new information on a possible interaction between the autophagic process and the spreading of α -syn via exosomes. We propose that inhibiting α -syn release in exosomes and inducing degradation of α -syn by autophagy may constitute a novel pharmacological approach for treatment of synucleinopathies such as PD.

Acknowledgements: This work was supported by funds FEDER through Programa Mais Centro (CENTRO-07-ST24-FEDER-002002, 002006, 002008) and the Competitive Factors Operational Program – COMPETE; by national funds through the Portuguese Foundation for Science and Technology (FCT), PTDC/SAU-NMC/109955/2009 and by SynSpread 2013 JPND Transnational call Ref. JPND-CD/0001/2013. Rita Perfeito and Rui Nobre were supported by the FCT Fellowships SFRH / BPD / 100130 /2014 and SFRH / BPD / 66705 / 2009, respectively.

Mesenchymal Stem Cells Secretome in Parkinson's Disease Regenerative Medicine

Bárbara Mendes-Pinheiro^{1,2}, Fábio Teixeira^{1,2}, Sandra Anjo^{3,4}, Bruno Manadas^{4,5}, Leo Behie⁶, Nuno Sousa^{1,2}, António Salgado^{1,2}

¹Life and Health Sciences Research Institute, School of Medicine, University of Minho, Braga, Portugal; ² ICVS/3Bs, PT Government Associated Lab, Braga/Guimarães, Portugal; ³CNC - Center for Neuroscience and Cell Biology, University of Coimbra, Portugal;

⁴Faculty of Sciences and Technology, University of Coimbra, Portugal; ⁵Biocant - Biotechnology Innovation Center, Cantanhede, Portugal; ⁶Pharmaceutical Production Research Facility (PPRF), University of Calgary, Calgary, Canada.

Introduction: Parkinson's disease (PD) is a progressive movement disorder that results from the death of dopaminergic neurons. Current PD medications treat symptoms: none slow down or revert the degenerative process. Compelling evidence suggests that stem cells, including human mesenchymal stem cells (hMSCs) and human neuronal progenitor cells (hNPCs) exert a therapeutic effect in PD, through the secretion of neuroregulatory molecules, which is defined as secretome.

Objectives: In this work we aimed to characterize the secretome of hMSCs and hNPCs through proteomic analysis; determine the role of hMSCs and hNPCs secretome as a modulator of neuronal differentiation; and investigate the effects of hMSCs and hNPCs secretome in a 6-OHDA model of PD, in comparison with cell transplantation.

Methods: hMSCs and hNPCs were expanded in culture, and their secretome collected and characterized by a non-targeted proteomic technique (LC-MS/MS). Subsequently, hNPCs were incubated with stem cells secretome. Additionally, 6-OHDA PD animals were transplanted with hMSCs, hNPCs, and others injected with secretome of both cell populations in the substantia nigra and striatum.

Results: *In vitro*, the secretome of hMSCs significantly increased neuronal differentiation when compared to hNPCs secretome. Furthermore, the injection of both hMSCs and

hNPCs secretome in the PD model potentiated the recovery of dopaminergic neurons when compared to the untreated group, and those transplanted with cells, and also led to the improvement of the motor performance of the animals. Finally, proteomic characterization of hMSCs and hNPCs secretome revealed that these cells were able to secrete important molecules with neuroregulatory actions, whereby may support the effects described above.

Conclusions: Overall, we conclude that the secretome *per se* was able to partially revert the motor phenotype and the neuronal structure of PD animals, indicating that the secretome of stem cells could represent a novel therapeutic tool for the treatment of PD.

Acknowledgments

Portuguese Foundation for Science and Technology Technology (FCT Investigator development Grant to AJS); Canada Research Chair in Biomedical Engineering (LAB). This work has been funded by FEDER funds, through the Competitiveness Factors Operational Programme (COMPETE), and by National funds, through the Foundation for Science and Technology (FCT), under the scope of the project POCI-01-0145-FEDER-007038; National Mass Spectrometry Network under the contract REDE/1506/REM/2005.

14h30 – 17h00: Oral communications II – Clinical

Chairs: *Cristina Costa & Ana Graça Velon*

Hemibalismo associado a hiperglicemia com um mês de evolução

Eduardo Freitas^{1,2}, Sofia Rocha², Margarida Rodrigues², João Cerqueira², Élia Baeta¹

1- Hospital de Santa Luzia, Viana do Castelo; 2 – Hospital de Braga

Introdução: A hemicoreia/hemibalismo de início agudo/sub-agudo é uma manifestação rara, embora bem conhecida, de hiperglicemia não-cetónica. Habitualmente, afecta doentes idosos, do género feminino, com história conhecida de diabetes mellitus tipo 2 mal controlada, embora possa ser também a manifestação inicial desta patologia. Por vezes, no estudo de imagem cerebral com TC, pode observar-se hiperdensidade espontânea do corpo estriado contra-lateral aos movimentos involuntários, e na RM pode ser observado hiper-sinal espontâneo em T1 desta mesma estrutura. O tratamento consiste no controlo da glicemia e terapêutica sintomática podendo haver resolução do quadro dentro de dias a meses.

Caso clínico: Mulher de 67 anos, com antecedentes de DM tipo 2, medicada com dapagliflozina, com mau controlo glicémico. Recorreu ao SU por início insidioso desde há 1 mês de movimentos involuntários do hemicorpo esquerdo, primeiro envolvendo o membro superior e, posteriormente, também o membro inferior. Ao exame objectivo, os sinais vitais eram normais, com glicemia capilar de 370mg/dL, a doente apresentava-se com movimentos involuntários do hemicorpo esquerdo, variáveis, complexos, violentos, amplos e bruscos, que conseguia suprimir por 5-10 segundos. Na TC-cerebral era evidente uma hiperdensidade espontânea do corpo estriado direito. No estudo analítico (sangue e urina) e na gasimetria arterial não havia alterações de relevo, para além da hiperglicemia. O haloperidol 5 mg não foi eficaz mas a doente ficou assintomática após 5 mg de diazepam, com recidiva dos sintomas após 30 minutos. Foi corrigida a hiperglicemia e orientada para internamento para controlo sintomático e ajuste terapêutico.

Conclusão: A hemicoreia/hemibalismo é uma manifestação aguda e rara de hiperglicemia não cetónica. Apresentamos o caso de uma doente com uma evolução insidiosa de hemibalismo esquerdo por hiperglicemia sustentada no contexto de diabetes mal controlada, que apresentava uma hiperdensidade espontânea do corpo estriado contra-lateral, achado que, apesar de descrito, é poucas vezes tão evidente.

Balismo bilateral como manifestação da doença hepática avançada

Ana Luísa Sousa¹, Raquel Samões¹, Carlota Cunha¹, Tiago Almeida², Daniel Dias³, Agostinho Almeida⁴, Sara Vieira Silva², Marina Magalhães¹

- 1 – Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar do Porto
2 – Serviço de Medicina do Centro Hospitalar do Porto
3 – Serviço de Neurorradiologia do Centro Hospitalar do Porto
4 – Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

Homem de 42 anos observado no SU com 8 meses de história de flutuações episódicas da vigília associada a deterioração cognitiva, disartria e uma doença mista do movimento (coreia, distonia e ataxia). Ao exame salienta-se a normalidade da vigília e da cognição num doente com uma coreia generalizada exuberante (balismo bilateral) envolvendo a região orolingual, cervical e os membros. O doente tinha um passado de abuso de álcool, drogas, doença hepática crónica avançada (álcool e vírus C), e estava medicado com olanzapina.

Apresentava uma hiperamonémia (126 mmol/L) e na RM cerebral lesões hiperintensas em T1 envolvendo os globos pálidos, núcleos subtalâmicos e mesencéfalo; e discreta hiperintensidade putaminal em T2.

Apresentamos o caso pela atipia da apresentação clínica, balismo bilateral como manifestação da degeneração hepatocerebral adquirida. A coexistência de lesões hiperintensas em T2 e a melhoria clínica observada com rifaximina sugere a coexistência de uma encefalopatia potencialmente reversível com tratamento médico.

Freezing da marcha como manifestação de encefalopatia hepática

Paula Salgado¹, Catarina Pinto², José Eduardo Alves², Sofia Ferreira³, Agostinho Almeida⁴, Marina Magalhães¹

1-Serviço de Neurologia, 2-Serviço de Neurorradiologia, 3-Unidade de Transplante Hepático, Centro Hospitalar do Porto, Porto; 4-Departamento de Ciências Químicas, Laboratório de Química Aplicada, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, Porto

Mulher de 54 anos, transplantada em 2008 por cirrose alcoólica. Evoluiu com disfunção de enxerto, sem causa identificada, com instalação progressiva de quadro de hipertensão portal, sem insuficiência hepática. Um ano após o transplante desenvolve queixas de desequilíbrio e quedas com agravamento progressivo, tendo sido o estudo realizado na altura inconclusivo. Em 2015 observou-se um primeiro episódio autolimitado de lentificação e confusão, com hiperamonémia e desde 2016 com agravamento importante do quadro neurológico, apresentando marcha de base alargada, com “start” e “turn-hesitation” e freezing. Do estudo realizado a RM cerebral mostrou hipersinal palidal bilateral em T1 e focos de hipersinal em T2 dispersos pela substância branca. Iniciou tratamento com rifaximina com progressiva melhoria da cognição e da marcha. Apresentamos o caso pela peculiaridade da apresentação clínica e, ainda, pela inesperada resposta ao tratamento médico para a encefalopatia numa doente com critérios clínicos e imanológicos de degenerescência hepatocerebral adquirida.

Dor abdominal de difícil controlo – sintoma não motor da Doença de Parkinson

Margarida Lopes, José Nuno Alves, Sara Varanda, Margarida Rodrigues

Serviço de Neurologia, Hospital de Braga

Homem de 69 anos com Doença de Parkinson diagnosticada aos 58 anos e demência após 8 anos de evolução da doença. Medicado com levodopa+carbidopa+entacapone 500+125+800mg/dia e ropinirol 8mg/dia. Após 8 anos de tratamento, iniciou flutuações motoras. Nos períodos de wearing-off, sobretudo nocturnos, apresentava dor abdominal severa, com melhoria parcial após a toma de levodopa. Foi investigado por gastrenterologia e cardiologia, tendo sido excluídas etiologias dessas áreas. Devido à ocorrência de alucinações visuais e agitação, foi retirado entacapone, substituído ropinirol por rotigotina 4mg e alterado progressivamente o esquema de levodopa para levodopa+carbidopa 250+25mg 4x/dia, 200+50mg de liberação prolongada à noite e levodopa+benserazida 100+25mg de liberação prolongada 2x/dia. O aumento da dose total de levodopa e, em particular, de levodopa de liberação prolongada levou à melhoria da dor abdominal.

Diagnóstico tardio de Doença de Huntington

Margarida Lopes, José Nuno Alves, Sara Varanda, Margarida Rodrigues

Serviço de Neurologia, Hospital de Braga

Mulher de 85 anos referenciada por suspeita de demência. Pelos 81 anos, apresentou alteração do comportamento, mostrando-se indiferente à doença do marido antes de este morrer e passando os dias no café, onde se envolvia em conflitos. Progressivamente, foi-se mostrando mais teimosa, recusando limpar a casa e tomar banho, confundia aspectos simples e, pelos 82 anos, iniciou movimentos involuntários. Aos 85 anos, observaram-se agravamento comportamental e perda de autonomia. Ao exame, além de verborreia e desinibição, apresentava sinais de liberação frontal, impulso cefálico nos movimentos oculares de perseguição, sacadas lentas, tique vocal, coreia generalizada discreta, de predomínio craniocervical e parkinsonismo bilateral ligeiro. A RMN cerebral revelou atrofia encefálica de predomínio cortical e o estudo neuropsicológico foi compatível com síndrome demencial em estádio moderado. Detectou-se expansão em heterozigotia no gene HTT (39 CAG), diagnosticando-se Doença de Huntington de início muito tardio.

PKAN de início na idade adulta e GPi-DBS: caso clínico

Ana Luísa Sousa¹, Joana Damásio¹, Adriana Rua¹, Carla Silva², Luís Botelho³, Nuno Vila Chã¹, António Verdelho², Alexandre Mendes¹, Marina Magalhães¹

- 1 – Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar do Porto
2 – Serviço de Neurocirurgia do Centro Hospitalar do Porto
3 – Serviço de Neurorradiologia do Centro Hospitalar do Porto

Mulher de 60 anos, com início aos 30 anos de disfonia a que se associou progressivamente disfagia, distonia e parkinsonismo. A RM cerebral apresentava o típico “sinal em olho de tigre” e o estudo genético confirmou uma mutação (c8881A>T(p.294N>I)) em homozigotia no gene PANK2. A doença teve um curso lentamente progressivo ao longo de 30 anos, provocando grave distonia oromandibular com disfonia e disfagia, distonia generalizada móvel e síndrome parkinsónica com tremor dos 4 membros com repercussão na marcha, perda da capacidade de ambulação e dependência. Aos 60 anos foi submetida a cirurgia de estimulação cerebral profunda dos globus pallidus internos (GPi-DBS) com marcada e rápida melhoria da distonia (escala de Burke Fahn e Marsden pré-cirurgia:61; pós-cirurgia:9) e do parkinsonismo(UPDRS-III pré-cirurgia: 54, pós cirurgia:18). Apresentamos uma doente com uma forma atípica (início na idade adulta, lentamente progressiva) de PKAN, com envolvimento oro-mandibular, distonia e parkinsonismo e marcado benefício com GPi-DBS.

Um caso de distonia cervical com um padrão de *torticaput*

Mariana Santos, Leonor Rebordão, Carlos Figueiredo, Patrícia Lobo, Cristina Costa
Serviço de Neurologia, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE, Amadora

Introdução: A distonia cervical idiopática é a distonia focal mais frequente do adulto. A toxina botulínica (BoNT) constitui o seu tratamento de primeira linha, com taxas de resposta reportadas de 60-80%.

Caso clínico: Mulher de 56 anos, com HTA, sem outros antecedentes pessoais ou familiares relevantes. Quadro insidioso com 4 anos, inicialmente caracterizado por tremor cefálico afirmativo que evoluiu para postura anómala involuntária de rotação da cabeça para a esquerda e ligeira inclinação homolateral, de agravamento progressivo, associada a dor cervical severa. Gesto antagonista caracterizado por toque na face. Uma RM-CE não documentou alterações significativas. Investigação analítica, incluindo metabolismo do cobre, negativa. Admitida distonia cervical isolada idiopática. Sob clonazepam e biperideno não houve qualquer melhoria. Iniciado tratamento com BoNT, com abobotulinumtoxinA administrada em doses elevadas nos músculos esternocleidomastoideu direito (200U), *splenius capititis* (500U) e trapézio (200U) esquerdos, sem benefício clínico ou efeitos adversos. Tendo-se confirmada a resposta à BoNT com teste no *frontalis*, chegou a ser considerada para cirurgia de estimulação cerebral profunda. Contudo, após reavaliação e identificação de *torticaput* predominante, foi possível injecção ecoguiada de BoNT adicional dos músculos *obliquus capititis* inferior e superior e levantador da escápula esquerdos, tendo a otimização

progressiva da dose (total 970U no último tratamento) resultado numa melhoria clínica de 70% e alívio da dor de 100%, tal como reportado pela doente, sem efeitos adversos.

Conclusão: Este caso demonstra a importância da classificação correcta do padrão de distonia cervical, nomeadamente da identificação dos músculos envolvidos que atuam na coluna cervical e/ou no crânio (-collis e -caput) no sucesso do tratamento com BoNT, evitando o uso de doses altas e o recurso a terapêuticas mais invasivas. Salientamos ainda, neste caso, o impacto da injecção ecoguiada de músculos profundos da junção crânio-cervical.

Hemidistonia tardia secundária a hemorragia talâmica espontânea

Margarida Lopes¹, José Nuno Alves¹, Sara Varanda¹, José Manuel Amorim², Filipa Sousa¹, Margarida Rodrigues¹

1 – Serviço de Neurologia, 2 – Serviço de Neurorradiologia, Hospital de Braga

Doente de 72 anos, ex-fumador, com antecedentes de HTA, diabetes e dislipidemia. Cerca de 6 meses após hematoma talâmico esquerdo, com hemiparesia direita sequelar e ainda em melhoria com tratamento fisiátrico, iniciou movimentos involuntários dos membros hemiparéticos. Ao exame, apresentava distonia dos membros direitos, com componente tremórico. Tentados tratamentos sucessivos com baclofeno, primidona, tri-hexifenidilo, biperideno, clonazepam e haloperidol, sem franca melhoria, tendo-se constatado resposta à tetrabenazina, que veio posteriormente a ser suspensa por efeitos laterais intoleráveis. Recentemente, afastada a indicação para cirurgia de estimulação cerebral profunda, atendendo à idade e à lesão cerebral prévia. A distonia é a segunda alteração do movimento mais frequente após AVC, parecendo, neste e na maioria dos casos, seguir-se a um período de latência que pode variar de meses a décadas. O mecanismo fisiopatológico parece ser mais dinâmico do que o subjacente à coreia após AVC.

DYT5a – variabilidade fenotípica ao longo de gerações de uma mesma família

Juliana Castelo¹, Diogo Fitas², Mafalda Sampaio³, Miguel Leão^{3,4}, Maria José Rosas⁵

¹Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de Entre Douro e Vouga ²Serviço de Neurologia, Unidade Local de Saúde do Alto Minho ³Serviço de Pediatria, Hospital de São João ⁴Serviço de Genética, Hospital de São João ⁵Serviço de Neurologia, Hospital de São João

Introdução – A distonia responsiva à dopa, ou DYT5, é caracterizada por distonia de início na infância e uma resposta dramática e sustentada a baixas doses de levodopa. A variante DYT5a resulta de mutação no gene *GCH1*, com transmissão autossómica dominante e maior penetrância no sexo feminino. Manifesta-se tipicamente por distonia do pé com alteração da marcha e flutuação diurna, e desenvolvimento posterior de parkinsonismo.

Objectivo – Caracterização clínica e genética de uma família de três gerações com diagnóstico de DYT5a.

Métodos – Estudo de 20 indivíduos de uma família, através da análise dos processos clínicos e entrevista clínica.

Resultados – Apresentamos uma família de três gerações com 20 indivíduos, 12 género feminino. Dos 13 portadores de deleção dos exões 2 e 3 do gene *GCH1*, 7 têm manifestação clínica, com maior penetrância no género feminino (83,3% Vs 28,6%). A progenitora, 90 anos, iniciou na 5^a década quadro clássico de síndrome parkinsónica. Na segunda geração, duas mulheres manifestaram doença na quinta década, uma com distonia dolorosa dos pés/hallux e posteriormente da mão, outra com síndrome pernas inquietas, sinais parkinsónicos e distonia do pé. Na primeira é evidente síndrome depressivo refratário. Na terceira geração: uma jovem com 19 anos que aos 8 anos inicia alteração da marcha com distonia do pé e sinais piramidais esquerdos (caso índice); menina com episódios dolorosos de inversão do pé e extensão do hallux direito desde os 4 anos; dois jovens com distonia do pé (39 anos) e distonia da mão (25anos). Todos apresentaram melhoria com levodopa.

Conclusões – Na família que apresentamos é evidente a variabilidade fenotípica inter e intra geracional, com manifestações desde distonia focal a síndrome parkinsónica estabilizado com levodopa, com fenómeno de antecipação, raro na literatura, e atingimento predominante e severo no género feminino. É evidente componente depressivo refratário numa doente, sugerindo atingimento das vias serotoninérgicas.

Seguimento a longo-termo da doença de Parkinson tratada com estimulação dos núcleos subtalâmicos – progressão dos sintomas e fatores preditivos

Margarida Calejo¹, Armando Teixeira-Pinto^{3,7,8}, Alexandra Gonçalves^{1,2}, Nuno Vila-Chã^{1,3}, António Verdelho^{2,4,5}, Carla Silva⁵, Eduardo Cunha⁵, Luís Botelho⁶, António Bastos Lima¹, Paul Krack⁹, Sara Cavaco^{1,2}, Alexandre Mendes^{1,2}.

1- Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

2- Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica, Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal

3- Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

4- Serviço de Neurocirurgia do Instituto Português de Oncologia do Porto, Porto, Portugal

5- Serviço de Neurocirurgia, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

6- Serviço de Neuroradiologia, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

7- CINTESIS, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

8- Sydney School of Public Health, University of Sydney, Sydney, Australia

9- Clinic of Neurology, Department of Clinical Neurosciences, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland and Department of Basic Neurosciences, Medical Faculty, University of Geneva, Geneva, Switzerland

Introdução: Na doença de Parkinson (DP) tratada com estimulação dos núcleos subtalâmicos (STN-DBS) ocorre agravamento motor a longo termo. A progressão dos sintomas poderá corresponder à evolução da DP e não é uniforme entre os doentes. A identificação de fatores preditivos de benefício é importante para a seleção e informação dos doentes.

Objetivos: Analisar a progressão dos sintomas motores na DP com STN-DBS ao longo de 6 anos e identificar fatores preditivos de benefício.

Métodos: Foram estudados 66 doentes com STN-DBS, no pré-operatório em OFF e ON [62% homens; idade=57±8anos; idade de início=43±9anos; duração=14±6anos] e no pós-operatório em doentes com pelo menos uma avaliação anual (sem medicação/com estimulação) até 6 anos de follow-up. Foram aplicadas: a subescala III da Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-III), a Hoehn & Yahr (H&Y) e a Schwab and England Independence Scale (S&E). Foi calculado o índice axial (itens 18,27,28,29 e 30 da UPDRS-III). As pontuações foram padronizadas de acordo com os algoritmos propostos para modular a progressão da DP (Mendes et al, 2016). Foram aplicados os algoritmos desenvolvidos para a condição ON para padronizar as pontuações pós-operatórias (sem medicação/com estimulação). Foram usadas *Generalized Estimating Equations* para análise de medidas repetidas.

Resultados: No pós-operatório, verifica-se agravamento das pontuações brutas de todas as medidas. A pontuação padronizada do índice axial apresenta agravamento significativo ao longo dos 6 anos, enquanto as pontuações padronizadas das restantes medidas se mantêm relativamente estáveis. Das características associadas a maior benefício destacam-se as pontuações (em bruto e padronizadas) em ON no pré-operatório.

Conclusão: A progressão dos sintomas nos doentes com STN-DBS corresponde maioritariamente à progressão da doença. Os sintomas axiais apresentam agravamento superior ao esperado, o que pode decorrer de tolerância à DBS, da redução da medicação ou da estimulação. Melhores pontuações no pré-operatório em ON estão associadas a maior benefício após a cirurgia.

17h30 – 19h30: Basal ganglia video club - Clinical

Chairs: *Marina Magalhães & Miguel Grunho*

Painless hand moving thumb: incapacidade devido a causa rara e tratável

Vanessa Carvalho¹, João Martins¹, João Massano^{1,2}

1 – Serviço de Neurologia, Hospital Pedro Hispano/ULS Matosinhos

2 – Departamento de Neurociências e Saúde Mental, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Caso Clínico: mulher de 32 anos, médica dentista, sem antecedentes pessoais ou familiares relevantes. Na consulta revelou queixas de dificuldade nos movimentos finos da mão esquerda com cerca de um mês de evolução e movimentos involuntários do polegar esquerdo desde a semana anterior. Sem outras queixas. Ao exame neurológico apresentava movimentos praticamente constantes do tipo flexão-extensão da primeira articulação metacarpo-falângica esquerda, arrítmicos e de carácter mioclónico, de baixa frequência. Sem interferência com tarefas de distractibilidade. Existia ainda aparente ligeiro défice motor da flexão do polegar esquerdo. Sem outras alterações objectivas. Os exames complementares incluíram ressonância magnética cerebral e medular cervical, estudo auto-imune sérico e de LCR, que foram normais. Devido à progressão dos sintomas e incapacidade começou a ter dificuldade em exercer a actividade laboral. O estudo electromiográfico foi determinante para estabelecer o diagnóstico e para a instituição da terapêutica, que resultou em remissão completa dos sintomas.

Postura anómala da mão, um problema nos gânglios da base?

Vera Espírito Santo¹, Michel Mendes¹, Rita Raimundo¹, Pedro Guimarães^{1,2}, Ana Graça Velon¹

¹ Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real

² Serviço de Neurofisiologia, Centro Hospitalar do Porto, Porto

Caso Clínico: Jovem de 21 anos, sem antecedentes relevantes ou medicação habitual, recorre ao serviço de urgência por ter dificuldade em mobilizar a mão direita. Ao exame neurológico observa-se uma postura anómala da mão direita, com compromisso da extensão do punho. A flexão do punho e dos dedos estava preservada. Também apresentava um tremor, arrítmico, pouco amplo, presente na postura e na intenção. Não apresentava alterações da sensibilidade no membro superior direito.

Admitiram-se como hipóteses de diagnóstico tremor associado ao consumo de substâncias (fármacos ou drogas de abuso), tremor associado à Doença de Wilson, tremor secundário a lesão neoplásica e tremor secundário a lesão traumática. A investigação realizada incluiu estudo analítico, TAC Cerebral e eletromiografia, sendo que este último exame associado a uma revisão cuidada da anamnese foram a chave para o diagnóstico.

Síndrome parkinsónica dopa-responsiva – o diagnóstico está nos detalhes!

Margarida Calejo¹, Laura Vilarinho², Raquel Neiva², Luís Botelho³, António Bastos Lima¹, Ricardo Taipa⁴, Joana Damásio¹

1. Serviço de Neurologia, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, Porto

2. Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genético, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Porto

3. Serviço de Neurorradiologia, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, Porto

4. Unidade de Neuropatologia, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, Porto

Caso clínico: Doente com distúrbio do sono REM desde os 61 anos, que pelos 63 iniciou dificuldades na marcha e postura curvada, e um ano depois tremor de repouso da mão esquerda. Sem outros antecedentes pessoais/familiares relevantes, incluindo fatores de risco vascular. Observado aos 64 anos, apresentava hipomimia, síndrome parkinsónica de predomínio esquerdo, camptocormia, marcha de pequenos passos e instabilidade postural. Adicionalmente, apresentava dismorphia facial e das mãos. Iniciou-se levodopa/carbidopa com franca melhoria clínica. Pelos 65 anos surgiu deterioração cognitiva e um ano depois flutuações motoras. Ao longo dos anos apresentou lento agravamento clínico. Atualmente, com 76 anos, apresenta movimentos oculares de perseguição fragmentados, discinésias coreicas e síndrome parkinsónica responsiva à levodopa. Apesar de existirem algumas características clínicas sugestivas de doença de Parkinson idiopática, a presença de alterações da marcha e posturais precoces conduziu à realização de RM cerebral que revelou extensas alterações da substância branca e orientou a investigação subsequente.

Distonia primária em dois irmãos

Gonçalo Cação¹, Joel Freitas¹, Ana Sardoeira¹, João Silva², JM Lopes Lima¹, Isabel Alonso³, Joana Damásio¹

1 - Serviço de Neurologia, Hospital de Santo António - Centro Hospitalar do Porto

2 - Serviço de Genética, Instituto Português de Oncologia do Porto

3 - i3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto e CGPP – Centro de Genética Preditiva e Preventiva, Instituto de Biologia Molecular e Celular (IBMC), Universidade do Porto

Caso clínico: Descrevemos dois irmãos de uma fratria de quatro, numa família sem consanguinidade. A doente índice com 42 anos, teve aos 12 anos instalação súbita de disartria e alteração da marcha após uma perda de consciência. Em duas semanas apresentou marcado agravamento clínico, com anartria/hipofonia, disfagia, distonia generalizada, síndrome piramidal e discreto síndrome cerebeloso. A investigação etiológica foi normal/negativa. Passou a frequentar o ensino especial e nunca trabalhou. Em 30 anos de seguimento foi surgindo ligeira bradicinesia e instabilidade postural. O irmão de 35 anos, com crises epilépticas dos 15 aos 20, teve aos 25 anos instalação súbita de hipofonia e disartria, disfagia ligeira e distonia generalizada pouco incapacitante. Desde então manteve-se estável e a trabalhar autonomamente.

A presença de marcado envolvimento oromandibular e associação a outros síndromos neurológicos levou ao estudo de causas secundárias/heredo-degenerativas no caso índice. O aparecimento de sintomas semelhantes no irmão constituiu a chave para o diagnóstico.

Abordagem diagnóstica da coreia generalizada no doente jovem com infecção HIV

Ricardo Almendra, Vera Espírito Santo, Michel Mendes, Rita Raimundo, Ana Graça Velon

Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro.

Caso clínico: Homem de 40 anos, encaminhado para consulta externa de Neurologia por quadro clínico com 2 anos de evolução de movimentos involuntários de instalação progressiva. Os familiares referiam igualmente dificuldades cognitivas com impacto significativo nas atividades de vida diária. Como antecedentes pessoais de referir consumo de drogas de abuso no passado e coinfecção HIV/HCV. Estava medicado com terapêutica antirretroviral tripla e em programa de substituição com metadona. Não havia história familiar de doenças do movimento, uso prévio de neurolépticos, antidepressivos ou bloqueadores de canais de cálcio. Ao exame neurológico apresentava declínio cognitivo severo (MMSE 7/30), assim como sinais de libertação frontal e movimentos involuntários do tipo coreico, de predomínio direito. Foi investigado com estudo analítico, RM cerebral, EEG e estudo LCR. Foram admitidas como hipóteses diagnósticas: coreia idiopática, coreia de Huntington, coreia iatrogénica, coreia associada ao HIV.

Alterações neuropsiquiátricas associadas a movimentos involuntários

Michel Mendes¹, Ricardo Almendra¹, Rita Raimundo¹, Vera Espírito Santo¹, Ana Graça Velon¹

¹ Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real

Caso Clínico: Homem de 53 anos observado em consulta de Neurologia após quadro clínico, com um ano de evolução, de alterações neuropsiquiátricas (depressão, irritabilidade, défice de atenção e insónia) associadas a movimentos involuntários dos membros superiores e inferiores. Um ano antes, tinha sido submetido a radioterapia e quimioterapia devido a um carcinoma tímico.

Ao exame neurológico apresentava um défice cognitivo ligeiro, défice de atenção e fasciculações nos membros inferiores, sem sinais piramidais ou compromisso da marcha.

Admitiram-se como hipóteses de diagnóstico doença do neurônio motor, causa metabólica, doença autoimune ou síndrome paraneoplásico. A avaliação neuropsicológica sugeriu disfunção frontal esquerda e mesial bilateral. A análise do LCR,

a RMN cerebral e cervical e o EEG não apresentaram alterações de relevo. A EMG e o estudo analítico permitiram estabelecer o diagnóstico.

Síndrome mioclónico grave com ataxia, autossómico dominante, numa família que apresenta 37-38 repetições CAG no gene HTT

Paula Salgado¹, João Chaves¹, Márcio Cardoso², Daniel Dias³, Jorge Pinto Basto⁴, Isabel Alonso^{5,6}, Marina Magalhães¹

1-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar do Porto, Porto

2-Serviço de Neurofisiologia, Centro Hospitalar do Porto, Porto

3-Serviço de Neurorradiologia, Centro Hospitalar do Porto, Porto

4-Instituto de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães, Centro Hospitalar do Porto, Porto

5-i3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto

6-CGPP – Centro de Genética Preditiva e Preventiva, Instituto de Biologia Molecular e Celular (IBMC), Universidade do Porto

Caso clínico: Homem de 35 anos com início da doença pelos 7 meses com epilepsia, a que se associam dificuldades de aprendizagem e, pelos 20 anos, um tremor postural das mãos. Ao longo dos anos desenvolve quadro neuropsiquiátrico e uma doença do movimento com fenomenologia múltipla com predomínio mioclônico. Dada a história familiar conhecida de D. Huntington fez teste genético que confirmou a presença de 37 repetições CAG no gene *HTT* (pai tem 38 repetições). Pelos 31 anos o quadro mioclônico agrava-se, com flutuações, e torna-se incapacitante e refratário à terapêutica. Simultaneamente, surge ligeira deterioração cognitiva. Realizou RM cerebral que mostrou ligeira atrofia cortical generalizada e dos caudados. O EEG com EMG não identificou mioclonias corticais. O estudo analítico identificou períodos com hiperamonémia. Apresentamos uma família sem diagnóstico com uma doença do movimento, de transmissão autossómica dominante, com fenomenologia múltipla (coreia, distonia, tiques, mioclonias e ataxia) associada a alterações comportamentais e deterioração cognitiva.

Intervenção terapêutica num distúrbio de marcha: um procedimento incomum

Rita Raimundo, Michel Mendes, Vera Espírito Santos, Andreia Veiga, Ana Graça Velon

Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real

Caso Clínico: Senhor de 75 anos observado em consulta de Neurologia por alteração progressiva da marcha com 5 anos de evolução medicado com carbidopa e levodopa 25/100 mg 3id sem benefício significativo. Evolui com quadro de incontinência urinária e alteração do comportamento associada a défice mnésico. Ao exame objetivo a realçar bradipsiquismo, síndrome parkinsónica acinético rígido simétrico e marcha magnética de base alargada com fragmentação nas voltas. Como hipóteses de diagnóstico admitiram-se parkinsonismo atípico, doença de Parkinson, lesão ocupante de espaço frontal e hidrocefalia de pressão normal.

Procedeu-se ao ajuste da terapêutica anti-parkinsoniana, a estudos de imagem e analíticos e à abordagem psicoterapêutica. Verificada melhoria clínica após intervenção terapêutica incomumente realizada.