

RESUMOS DAS COMUNICAÇÕES

Sábado – 3 Março

08h45 – 10h15: Comunicações orais, Ciência Básica.

Moderadores: Tiago Outeiro, Catarina Oliveira

Dopaminergic neurons in Substantia Nigra *pars compacta* invigorate future movement sequences

Marcelo D Mendonça^{1,2,3}, Joaquim Alves da Silva^{1,2}, Ledia Hernandez⁴, José Obeso⁴, Rui M Costa^{1,5}

1 – Champalimaud Research, Champalimaud Centre for the Unknown, Lisbon, Portugal

2 – NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisbon, Portugal

3 – Serviço de Neurologia, Hospital Egas Moniz – Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisbon, Portugal

4 – HM CINAC, Hospital HM Puerta del Sur, Mostoles, Madrid, Spain; Universidad CEU San Pablo, Madrid, Spain; CIBERNED, Madrid, Spain

5 – Department of Neuroscience, Zuckerman Mind Brain Behavior Institute, Columbia University, New York NY 10032, USA

Background: Current basal ganglia models have been focusing on the role of dopamine in movement initiation. This contrasts with what is observed in Parkinson's Disease (PD) where chronic dopamine depletion leads not only to loss of movements (akinesia) but also to reduction in their speed and amplitude (bradykinesia).

Methods: Inspired by the repetitive finger tapping manoeuvre used to assess PD patients we developed a new self-paced operant task, in which mice learn to perform a sequence of actions using only one forepaw. We collected data on speed, acceleration and spatial position of the mouse paw and lever. A miniature epifluorescence microscope (~1.9g) was used to image GCaMP6f fluorescence (a calcium indicator) in dopaminergic Substantia Nigra *pars compacta* (SNpc) cells while TH-cre mice performed the task. After animals learned the task partial dopamine depletion is induced by unilateral intrastratal 6-Hydroxydopamine (6-OHDA) injection.

Results: Healthy mice learned the task, with a progressive increase in speed and reduction in variability. During task performance, we identified distinct populations of SNpc neurons specifically modulated by reward consumption or movement sequence initiation. Phasic activity of a subpopulation of movement-modulated SNpc neuron preceded the start of a learned lever-press sequence and was related to the upcoming sequence vigor (higher activity related with faster movements and/or longer sequences). Unilateral SNpc depletion with 6-OHDA lead to a side specific loss of movement vigour (with slower movement and shorter sequences).

Conclusion: We developed a clinically-relevant task for skilled movements assessment in mice, and identified SNpc correlates of movement vigor. Dopamine depletion caused slower movement speeds and shorter movement sequences. Ongoing analysis will allow us to clarify the role of SNpc dopaminergic neurons in healthy and chronic dopamine depleted conditions. This will increase our understanding of basal ganglia dysfunction in PD.

Induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells as a source of neuroprotective factors for Parkinson's disease

Ana Marote^{1,2,3}, Margarita Chumarrina⁴, Fábio Teixeira^{1,2}, Cláudia Serre-Miranda^{1,2}, Luísa Pinto^{1,2,3}, Laurent Roybon⁴, António Salgado^{1,2}

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

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

³Behavioral and Molecular Lab (Bn'ML), University of Minho, Braga Portugal;

⁴Stem Cell Laboratory for CNS Disease Modeling, Wallenberg Neuroscience Center, Department of Experimental Medical Science, BMC A10, Lund University, Lund, Sweden

Campus Gualtar, 4710-057 Braga, Portugal;

Mesenchymal stem cells (MSCs) are an adult population of multipotent stem cells with strong paracrine-mediated regenerative effects. In our lab, we have previously shown that the conditioned medium of MSCs isolated from human bone marrow (BM) is able to induce neuronal differentiation *in vitro* and improve motor phenotype in an animal model of Parkinson's disease (PD). Despite these promising results, the existing sources of primary MSCs do not allow the acquisition of sufficient cells for widespread clinical use and rely on invasive isolation protocols. Our strategy is to use induced pluripotent stem cells (iPSCs) as a source of an autologous and more homogenous population of MSCs and explore the therapeutic potential of its secretome in the context of PD. For that, iPSCs were obtained by reprogramming peripheral blood mononuclear cells with the non-integrating Sendai virus and screened for karyotype abnormalities, pluripotency markers expression and *in vitro* differentiation into the three germ layers. MSCs were then generated by maintaining iPSCs in an induction medium followed by continuous passaging to select cells with MSCs-like morphology and flow cytometry analysis to confirm the expression of classic MSCs' surface markers. To assess the paracrine potential of generated cells, the conditioned medium of iPSCs-derived MSCs was collected and applied to neural progenitor cells (NPCs), showing similar neuronal differentiation outputs when compared to bone marrow-derived MSCs. These results pave the way for the use of iPSCs-derived MSCs as source of neuro-regulatory factors and a possible therapeutic tool for PD. Therefore, we have also generated dopaminergic neurons from a mouse embryonic stem cell reporter line (expressing GFP under the control of the tyrosine hydroxylase (TH) promoter), which can be used as an *in vitro* model to assess iPSC-derived MSCs neuroprotective effects.

Tauroursodeoxycholic acid improves motor symptoms in a mouse model of Parkinson's disease

Sara Duarte-Silva^{1,2*}; Alexandra Isabel Rosa^{3*}; Anabela Silva-Fernandes^{1,2}; Maria João Nunes³; Andreia Neves Carvalho³; Elsa Rodrigues^{3,4}; Maria João Gama^{3,4}; Cecília Maria Pereira Rodrigues^{3,4}; Patrícia Maciel^{1,2}; Margarida Castro-Caldas^{3,5}

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;

³⁾ Research Institute for Medicines (iMed.ULisboa), Faculty of Pharmacy, Universidade de Lisboa, Av. Prof. Gama Pinto, 1649-003, Lisboa, Portugal.

⁴⁾ Department of Biochemistry and Human Biology, Faculty of Pharmacy, Universidade de Lisboa, Av. Prof. Gama Pinto, 1649-003 Lisbon, Portugal

⁵⁾ Department of Life Sciences, Faculty of Science and Technology, Universidade NOVA de Lisboa, 2829-516, Caparica, Portugal

* contributed equally to the work

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder worldwide, for which no effective treatment is available. In the present study, we investigated the ability of the compound tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) to improve the motor performance of a pharmacologically induced mouse model of PD, the MPTP model. Twelve-weeks-old male mice were sequentially assigned by cage into four groups of 17 animals each: control group (injected with saline); MPTP animals (single i.p. injection, 40mg/Kg); TUDCA-treated mice before MPTP injection (pre-symptomatic treatment); and TUDCA-treated animals after MPTP administration (post-symptomatic treatment). TUDCA was administered during 3 days, either before or after MPTP administration, at a dose of 50mg/Kg. Mice were assessed using a panel of behavioral paradigms, including the SHIRPA protocol, motor swimming and beam balance tests, footprint analysis, muscular strength evaluation, adhesive removal and pole tests. At the end of the trial mice were sacrificed for neuropathology evaluation and exploration of the cellular mechanisms underlying TUDCA effects. We observed that MPTP-injected animals display a robust motor phenotype with relevant deficits in movement initiation, together with a loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra *pars compacta*, as well as loss of TH-positive fibers in the striatum, mimicking the human disorder. Strikingly, TUDCA treatment either before or after MPTP administration was able to improve motor phenotype and restore the loss of TH-positive fibers. Interestingly, a decrease of dopamine was detected in MPTP mice and a trend towards recovery was observed in TUDCA-treated mice. Supporting this functional recovery, TUDCA could also improve neuropathology by reducing

astrogliosis and microgliosis, as well as restoring the levels of inflammatory-related molecules, suggesting a strong contribution of the anti-inflammatory properties of this bile acid. Furthermore, TUDCA also modulated the activation of Parkin, decreasing the accumulation of its target PARIS in the striatum of treated animals, suggesting an important role of TUDCA in Parkin activation and consequently a restored mitochondrial turnover. Our findings provide preclinical evidence supporting the use of TUDCA therapy in Parkinson's disease patients.

Mecanismos de protecção neuronal contra stress oxidativo mediados pela DJ-1: implicações na doença de Parkinson

Sandra Anjo^{1,2}, Matilde Melo¹, Andreia Ferreira^{1,3}, Nuno Jordão^{1,3}, Liliana R. Loureiro^{1,3}, Lúcia Sabala^{1,3}, Pedro Castanheira⁴, Mário Grãos^{1,4}, Bruno Manadas¹

¹Center for Neuroscience and Cell Biology, University of Coimbra, Coimbra; ²Faculty of Sciences and Technology, University of Coimbra, Coimbra; ³Faculty of Sciences and Technology, University of Coimbra, Coimbra; ³Department of Chemistry, University of Aveiro, Aveiro; ⁴Biocant, Biotechnology Transfer Association, Cantanhede

Introdução: A proteína DJ-1, uma das proteínas associadas a formas hereditárias da DP, tem sido relacionada com resposta ao *stress oxidativo* tendo um papel importante na protecção contra este estímulo. Diversas funções têm-lhe sido propostas, as quais têm contribuído para aumentar o conhecimento sobre os mecanismos envolvidos em processos neurodegenerativos causados por *stress oxidativo*. Contudo os mecanismos pelos quais esta exerce a sua função, assim como os mecanismos responsáveis pela sua regulação, não estão totalmente compreendidos. Assim, será esperável que sejam alcançados importantes conhecimentos sobre a DP ao se elucidar a sua função fisiológica.

Objectivo: Com este projecto pretendeu-se elucidar os mecanismos de acção da DJ-1, mais precisamente clarificar os mecanismos pelos quais esta proteína exerce a sua capacidade neuroprotectora através da identificação da sua rede de interacções durante condições de *stress oxidativo*.

Metodologia: Foi realizado um estudo exaustivo do interactoma da DJ-1 que permitiu identificar e quantificar as proteínas presentes na sua rede de interacções em condições de *stress oxidativo*. Este estudo foi realizado em condições bem definidas associadas à activação de importantes vias de sobrevivência centrais para a capacidade neuroprotectora da DJ-1 (as vias da ERK1/2 e PI3-K/Akt), e com importantes implicações para o estudo da DJ-1 no contexto da DP dado ter sido também observado um impacto evidente na actividade mitocondrial causado pelas condições experimentais usadas.

Resultados: Este trabalho resultou na identificação de 881 proteínas envolvidas na rede de interacções da DJ-1 contribuindo para a elucidação dos mecanismos de protecção neuronal mediados pela DJ-1 contra o *stress oxidativo*, apontando assim novos possíveis mecanismos. Para além disso, muitas dessas proteínas estão ainda correlacionadas com mecanismos celulares implicados na DP.

Conclusão: Os resultados obtidos contribuem para um melhor entendimento da função fisiológica da proteína DJ-1 e de alguns dos mecanismos envolvidos no estabelecimento e progressão da DP.

Effect of peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor gene delivery on disease progression in a mouse model of Spinocerebellar Ataxia Type 3

Joel Pires^{1,2*}; Sara Duarte-Silva^{1,2*}; Anabela Silva-Fernandes^{1,2}; Andreia Neves-Carvalho^{1,2}; Célia Sousa^{1,2}; Raquel Ribeiro^{1,2}; Victor Pintor^{1,2}; Rui Correia³; Stirling Carpenter³; Cátia Lopes^{4,5,6}; Ana Pêgo^{4,5,6,7} and Patrícia Maciel^{1,2}

¹Life and Health Sciences Research Institute (ICVS), School of Health Sciences, University of Minho, 4710-057 Braga, Portugal;
²ICVS/3B's - PT Government Associate Laboratory, Braga/Guimarães, Portugal; ⁵Pathology Department, São João University Hospital, Porto, Portugal; ⁴i3S e Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, Rua Alfredo Allen, 208, 4200-135 Porto, Portugal; ³INEB e Instituto de Engenharia Biomédica, Universidade do Porto, Rua Alfredo Allen, 208, 4200-135

Porto, Portugal; ⁶FMUP e Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319; ⁷ICBAS

e Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, R. Jorge de Viterbo Ferreira 228, Porto, Portugal

*These authors have contributed equally to this work.

Spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3) is an autosomal dominant spinocerebellar ataxia caused by a CAG triplet expansion in the ATXN3 gene. Although the central nervous system is pivotal in this disease, the peripheral nervous system (PNS) is also frequently affected, being the most common form of peripheral nerve involvement in SCA3 patients a double neuronopathy in most of these patients (mainly sensory neuronopathy combined with motor neuron disease). The degeneration of the motor fibers causes muscle atrophy, cramps, distal weakness with foot drop, and fasciculation, which may further aggravate motor disability. Since neuron-targeted gene delivery is a promising strategy to treat peripheral neuropathies, in this study we use polymeric nanoparticles based on thiolated trimethyl chitosan (TMCSH) grafted with the non-toxic carboxylic fragment of the tetanus neurotoxin (HC) to allow neuron targeting and explored to deliver a plasmid DNA encoding for the brain derived neurotrophic factor (BDNF) - TMCSH-HC/BDNF, in order to test the effect of peripheral administration of BDNF-carrying nanoparticles in the disease progression of SCA3 animal model (CMVMJD135 mice) and better understand the involvement of the PNS in this disease.

In this sense, we bilaterally injected the quadriceps of CMVMJD135 mice with the TMCSH-HC/BDNF nanoparticles at 5 weeks of age (one week before the symptoms onset) and performed a longitudinal battery of motor tests to assess disease progression.

This study confirmed a clear involvement of the PNS in the disease progression of the CMVMJD135 mice. Although the single-muscle injection TMCSH-HC/BDNF nanoparticle treatment had no statistically significant impact on strength or other motor deficits observed in the CMVMJD135 mouse model, we observed a trend towards improved performance during the time of analysis. Further pathological analyses of muscle, neuromuscular junctions and nerve still need to be performed to further clarify the impact of this treatment in the CMVMJD135 mouse model with the present study design, and further experiments with multiple site injections need to be performed to assess the clinical utility of this approach.

Let-7 microRNA-based therapy alleviates neuropathology, imbalance and motor incoordination in Machado-joseph disease

Sónia Patrícia Duarte^{1,2}, Beatriz Estremores¹, Janete Cunha-Santos^{1,3}, Catarina Oliveira Miranda^{1,2}, João Barata¹, Albert La Spada⁴, Luis Pereira de Almeida

¹ CNC - Center for Neuroscience and Cell Biology, University of Coimbra, Rua Larga, 3004-504 Coimbra, Portugal; ² IIUC - Instituto de Investigação Interdisciplinar, University of Coimbra, 3030-789 Coimbra, Portugal; ³ Faculty of Pharmacy, University of Coimbra, 3000-548 Coimbra, Portugal; ⁴ Department of Neurology, University of Duke, Durham, North Carolina 27708, USA.

Machado-Joseph disease or spinocerebellar ataxia type 3 (MJD/SCA3) is a genetic neurodegenerative disorder associated with expansion of the number of CAGs in the coding region of the MJD1 gene, which translates into an expanded polyglutamine tract within ataxin-3 protein. MJD patients have severe clinical manifestations and premature death and there is no treatment available to modify disease progression. We and others provided evidence that autophagy impairments contribute to MJD pathogenesis. Recently, we also brought evidence that the let-7 microRNA is a key regulator of autophagy with particular relevance in polyglutamine disorders. In this work we aimed at investigating let-7 potential as a new therapeutic approach in a lentiviral (LV)-based and in a transgenic mouse model of MJD. Co-injection of LV encoding human ataxin-3 MUT and LV encoding let-7 or mir-scrambled (scr) was performed into the striatum of C57/BL6 mice, and 4 weeks post-injection, the striatum was collected and processed for microRNA, protein and immunohistochemical analysis. Balance and motor coordination were assessed in the transgenic (Tg) mouse model of MJD up to 12 weeks post-injection of LV encoding let-7 or mir-scr into the cerebella. Injection of LV vectors encoding let-7 into the striatum resulted in a 20% increase of let-7 levels and increased levels of LC3-II in let-7 injected hemisphere. A robust and significant let-7-mediated reduction in the number of ubiquitin-positive inclusions, as well as a significant reduction of neuronal dysfunction were observed upon let-7 overexpression. At 9 weeks post-injection, a better performance in accelerated rotarod,

swimming pool, footprint overlap and beam walking tests was observed in the let-7-treated group of Tg mice. In conclusion, the present work indicates that let-7 activates autophagy, reduces neuronal dysfunction and aggregation in the mammalian brain and ameliorates motor deficits. Therefore, autophagy activation mediated by let-7 may represent a new therapeutic approach for MJD.

Acknowledgements: This work was financed by the European Regional Development Fund (ERDF), through the Centro 2020 Regional Operational Programme under project CENTRO-01-0145-FEDER-000008:BrainHealth 2020, and through the COMPETE 2020-Operational Programme for Competitiveness and Internationalisation and Portuguese national funds via FCT, I.P., under projects POCI-01-0145-FEDER-007440 and P2020-PTDC/NEU-NMC/0084/2014, and EU Joint Programme-Neurodegenerative Disease Research (Transnational call) projects SynSpread Ref. JPND-CD/0001/2013 and ModelPolyQ; the Richard Chin and Lily Lock MJD Research Fund and the National Ataxia Foundation. Sónia Duarte, was supported by a FCT fellowship (SFRH/BPD/87552/2012).

Lifespan-enhancing genetic mutations differentially impact a *Caenorhabditis* model of Machado-Joseph disease.

Marta Costa^{1,2}, Dulce Almeida^{1,2}, Andreia Teixeira Castro^{1,2}, 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

Machado-Joseph disease (MJD) is the most prevalent inherited cerebellar ataxia worldwide. It is caused by a CAG expansion in *ATXN3*, a genetic alteration that leads to the formation of a toxic ATXN3 protein, containing an expanded PolyQ sequence in its structure. Although the mutant ATXN3 (mATXN3) protein is present since birth, it only leads to neuronal toxicity later in life, an evidence that puts the aging phenomenon as a significant risk factor for the emergence of this disease.

To understand the role of aging in the onset and progression of MJD, we tested the effect of genetic mutations affecting distinct and highly conserved aging-related signaling pathways (insulin signaling, dietary restriction and mitochondrial function) upon important disease features of the model, including motor impairment and intraneuronal mATXN3 aggregation.

Although we observed that most of lifespan-increasing mutations decreased mATXN3 aggregation measures in this model, (the exception being the dietary restriction-causing mutation), not all longevity-related modifications ameliorated the motor phenotype of the transgenic animals. Transcriptomic analysis of the single and double mutants, focusing important markers of proteostasis, demonstrated the putative relevance of autophagy and hsp110 disaggregase as modulators of mATXN3 aggregation while increased levels of catalase seem to be necessary for the improvement in motility.

These modifier pathways can increase the understanding of the pathogenic mechanisms and, most important in the case of an incurable disease such as MJD, have the potential to provide novel therapeutic targets.

Tailoring Gene Editing Strategies For The Treatment Of Machado-Joseph Disease

Lopes, S.M.^{1,2,3}, Nobre, R.J.^{2,3}, Lopes, M.M.³, Nóbrega, C.^{3,4,5}, Matos, C.A.^{2,3}, Ferreira, A.V.^{3,6}, Sanjana, N.⁷, Hsu, P.⁷, Ran, F.A.⁷, Cong, L.⁷, Zhang, F.⁷, Pereira de Almeida, L.^{3,6}

1 PhD Programme in Experimental Biology and Biomedicine (PDBEB), CNC - Center for Neuroscience and Cell Biology, University of Coimbra, Portugal; 2 Institute for Interdisciplinary Research (IIUC), University of Coimbra, Portugal; 3 CNC – Center for Neuroscience and Cell Biology, University of Coimbra, Portugal; 4Department of Biomedical Sciences and Medicine, University of Algarve, Faro, Portugal; 5Center for Biomedical Research, CBMR, University of Algarve, Faro, Portugal ; 6 Faculty of Pharmacy, University of Coimbra, Portugal; 7 Broad Institute of Massachusetts Institute of Technology and Harvard, Cambridge, Massachusetts, USA.

Introduction: Machado-Joseph disease (MJD) is a fatal and untreatable, dominant neurodegenerative disorder. It is caused by an unstable expansion of a CAG tract in the coding region of the *ATXN3* gene, resulting into a polyglutamine repeat expansion (1). This confers a toxic gain-of-function to the

resultant ataxin-3, leading to the formation of neuronal intranuclear inclusions and to cell death (2). Specific gene correction or inactivation can be achieved through engineered nucleases, such as TALENs and CRISPR/Cas systems (3). Upon the introduction of targeted double strand breaks, genome editing is attained through the activation of endogenous machinery, facilitating the generation of knock-out and knock-in models (4).

Material and Methods: In order to suppress ATXN3 gene expression through the insertion of a loss-of-function mutation, a panel of sequences (TALENs and CRISPR), directed against an early exon of the human gene, were designed and constructed. Functional characterization was performed in HEK 293T cells, through the surveyor mutation detection assay. One sequence of each system was selected and intra-cranially delivered to an *in vivo* lentiviral mouse model of MJD, using adeno-associated viral particles. The neuropathological markers were assessed 4 weeks after surgery.

Results: Surveyor mutation detection assay revealed the editing capability of our customized nucleases both in HEK 293T cells, and in striatal samples of the mouse model. We observed a reduction in the levels of wild-type ataxin-3 in human cells and a drastic reduction of the mutant protein in the animal model, in a dose-dependent manner. Immunohistochemical analysis of mouse brain sections revealed the same tendency for the reduction of aggregates in the striatum.

Conclusions: Genome editing technologies based on programmable nucleases opened up the possibility of treating diseases that are caused by gene mutations at their source. Accordingly, our results suggest that both TALEN and CRISPR systems are able to efficiently target and modify the ATXN3 gene, leading to the insertion of a loss-of-function mutation, and consequently to its knock-out.

1 – Kawaguchi, Y et al. Nat Genet. 1994; 8(3): 221-8; 2 – Bettencourt, C et al. Orphanet J Rare Dis. 2011; 6:35; 3 – Cox DB et al. Nat Med. 2015; 21(2):121-31; 4 – Gaj T et al. Trends Biotechnol. 2013; 31(7):397-405.

This work was supported by the funds FEDER through Programa Mais Centro (CENTRO-07-ST24-FEDER-002006) and the Competitive Factors Operational Program – COMPETE; by national funds through the Portuguese Foundation for Science and Technology (PTDC/NEU-NMC/0084/2014, ERare4/0003/2012 and EU Joint Programme - Neurodegenerative Disease Research (JPND) project ModelPolyQ); by the Richard Chin and Lily Lock Machado Joseph Disease Research Fund; and the National Ataxia Foundation. Sara Lopes was supported by FCT fellowship SFRH / BD / 51673 / 2011.

Testing the Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells and Their Secretome in an Animal Model of Machado-Joseph disease

Andreia Neves-Carvalho, PhD^{1,2}; Bárbara Mendes-Pinheiro, PhD^{1,2}; Joana S. Correia, MSc^{1,2}; Joel Pires, MSc^{1,2}; Sara Duarte-Silva, PhD^{1,2}; Susana Monteiro, PhD^{1,2}; Fábio G. Teixeira, PhD^{1,2}; Fátima Lopes, PhD^{1,2}; Rui Lima, MSc^{1,2}; Nuno A. Silva, PhD^{1,2}; António J. Salgado, PhD^{1,2} and Patrícia Maciel, PhD^{1,2}

¹Life and Health Sciences Research Institute (ICVS), School of Health Sciences, University of Minho, 4710-057 Braga, Portugal;
²ICVS/3B's - PT Government Associate Laboratory, Braga/Guimarães, Portugal

The low regeneration potential of the Central Nervous System (CNS) represents a challenge for the development of new therapeutic strategies for neurodegenerative diseases, including spinocerebellar ataxias. Mesenchymal Stem Cells (MSCs) and their secretome have been proposed as possible therapeutic tools for CNS disorders. Here, we aimed to assess *in vivo* the effects of MSCs transplantation and/or the effect of MSCs secretome administration on disease progression in a well-characterized mouse model of Machado-Joseph disease (CMVMJD135). MSCs were cultured and either the cells or their secretome were stereotactically administered into the spinal cord, substantia nigra/striatum or cerebellum of the CMVMJD135 mice at 5 weeks of age (pre-symptomatically). Littermate (SHAM) controls underwent a similar surgery with administration of culture medium only. Mice were analysed longitudinally using a panel of motor behaviour tests to assess disease progression from 7 to 30 weeks of age. MSC secretome administration into the cervical spinal cord showed no overall effects on disease progression. Interestingly, however, the MSC-transplanted mice showed an improvement of balance deficits at the ages analyzed so far. Likewise, no overt positive effects were observed upon MSC secretome administration in the substantia nigra/striatum. Effects of cell transplantation at this location are still under evaluation. Remarkably, while MSC secretome administration into the cerebellum had no effect on gait and muscle strength, it significantly improved motor and balance deficits of CMVMJD135 mice. Although this study is still ongoing, MSC

transplantation seems to have some therapeutic potential to improve motor dysfunction in Machado-Joseph disease.

Repeated mesenchymal stromal cells treatment sustainably alleviates Machado-Joseph Disease/Spinocerebellar ataxia type-3 AND therapeutic success can be monitored by ^1H -MRS

Catarina Oliveira Miranda¹, Adriana Machado¹, Teresa Silva¹, João Barata¹, Ana Vasconcelos-Ferreira¹, Dina Pereira¹, Clévio Nóbrega¹, Sónia Patrícia Duarte¹, José Sereno², Lorena Petrella², Vitor Paiva³, João Castelhano², Rui Nobre¹, Miguel Castelo-Branco^{2,4}, Luís Pereira de Almeida^{1,5}

¹CNC - Centro de Neurociências e Biologia Celular, Universidade de Coimbra, Portugal; ²ICNAS - Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde, Coimbra, Portugal; ³MARE - Centro de Ciências do Mar e do Ambiente, Universidade de Coimbra, Portugal; ⁴IBILI - Instituto Biomédico de Investigação de Luz e Imagem, Universidade de Coimbra, Portugal; ⁵FFUC - Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Portugal.

Machado-Joseph disease (MJD)/Spinocerebellar ataxia type 3, the most common dominant spinocerebellar ataxia (SCA) worldwide, is caused by the over-repetition of a CAG repeat in ATXN3/MJD1 gene, which translates into a polyglutamine tract within ataxin-3 protein. There is no treatment for this fatal disorder. Despite evidence from exploratory clinical trials that mesenchymal stromal cells (MSCs) are safe and delay disease progression in SCAs, the unanticipated regression of patients to the status prior to treatment makes the investigation of causes and solutions urgent and imperative. The objective of this work was to investigate the efficacy of a single intracranial injection and compare it with repeated systemic MSCs administrations in alleviating MJD phenotype and neuropathology in a transgenic mouse model of MJD, using motor behaviour, immunohistochemistry, western blot, neurospectroscopy and structural magnetic resonance analysis. A single transplantation of MSCs only produced transient effects, in accordance with longitudinal assessments by MRI disclosing drastic decrease in MSC's graft volume over time. On the contrary, periodic administrations promoted sustained motor behaviour alleviation. This suggests MSCs therapies should be re-designed to get sustained beneficial results in clinical practice. MSCs transplantation could correspondingly promote neuroprotection in treated MJD mice, as revealed by preservation of the volume of cerebellar lobules and Purkinje cell number. Importantly, we observed that MSCs repeated treatment promoted an increased expression of GABA and the complex glutamate-glutamine and a decreased expression of myo-inositol, which correlated with motor improvements, indicating that these metabolites may serve as valid neurospectroscopic biomarkers of treatment (and possibly disease as well). In conclusion, this study brings novel contributions to the design of new clinical approaches for MJD and other SCAs/polyglutamine disorders as it provides evidence that repeated intravenous transplantation of MSCs sustainably alleviate MJD phenotype and its efficacy can be monitored by the non-invasive ^1H -MRS technique.

Financing: This work was financed by ERDF, through the CENTRO under project CENTRO-01-0145-FEDER-000008:BrainHealth 2020, and COMPETE 2020 via FCT, I.P., under projects POCI-01-0145-FEDER-007440 and P2020-PTDC/NEU-NMC/0084/2014, and EU JPND project ModelPolyQ; by the Richard Chin and Lily Lock Machado Joseph Disease Research Fund; and by NAF. Catarina Miranda, Ana Vasconcelos-Ferreira, Dina Pereira, Clévio Nóbrega, Sónia Duarte, Rui Nobre, Lorena Petrella and Vitor Paiva were supported by the FCT fellowships.

Sensorimotor integration, rather than motor behavior, is changed in a knockout model of a downstream target of SMN

Jorge Diogo da Silva^{1,2}, Marta Daniela Costa^{1,2}, Patrícia Maciel^{1,2}

¹ Life and Health Sciences Research Institute (ICVS), School of Medicine, University of Minho
Campus de Gualtar, 4710-057 Braga, Portugal;

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

Introduction: The pathogenesis of RNA splicing disorders is often associated with the impact on the targets of the specific affected splicing machinery, since these pre-mRNA molecules are misspliced or

not processed at all. Stasimon is one of the target genes that is aberrantly spliced in spinal muscular atrophy (SMA), a movement disorder which is the most frequent genetic cause of infant mortality, and that is caused by a mutation on SMN, an essential part of a specific type of spliceosome.

Objectives: Our objective was to characterize a nematode model of Stasimon deficiency, since this was identified as the main gene affected by missplicing in SMA and no characterizations of such a model have been reported.

Methods: We took advantage of the immense potential of *Caenorhabditis elegans* as a model to study neuronal disorders, to perform extensive characterizations of both motor and sensorial phenotypes, and as an easy model of pharmacological tests.

Results: We provide the first characterization of a nematode model of stasimon knockdown. Contrarily to what would have been expected, since symptoms of SMA are mostly motor, we have not detected any motor abnormalities in several independent behaviors in our model. However, we have observed that egg laying, a behavior regulated by cholinergic, serotonergic, and dopaminergic inputs, is altered in our model, with a large increase in the egg-laying posture. We have also identified changes in the environmental response to food, which point to a dysregulation in a serotonin-independent circuit.

Discussion: These results point to a change in sensorimotor integration rather than motor behaviors, which is line with the new dogma emerging in SMA biology, that the observed motor neuron death occurs non-cell autonomously, being the primary defect in upstream proprioceptive neurons.

10h30 – 12h00 Comunicações orais, trabalhos/casos clínicos

Moderadores: Rita Simões, Margarida Rodrigues

Doença de Parkinson de início precoce - qual o papel da mutação da parkina em heterozigotia?

Cláudia Lima¹, Ana Margarida Novo¹, Maria Rosário Almeida², Ana Morgadinho¹, Cristina Januário^{1,3}

1. Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra
2. Centro de Neurociência e Biologia Molecular, Universidade de Coimbra
3. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra
Praceta Prof. Mota Pinto, 3000-075 Coimbra

Introdução A patogenicidade das mutações do gene *PARK2* em homozigotia ou heterozigotia composta é bem conhecida, tratando-se da principal causa de Doença de Parkinson (DP) de transmissão autossómica recessiva. Traduz-se fenotipicamente por DP de início precoce e progressão relativamente benigna, com boa resposta a terapêutica dopaminérgica. O papel da heterozigotia das mutações da *parkina* na etiologia e fisiopatologia da DP é alvo de controvérsia.

Objectivos Apresentação e discussão de série de 7 doentes com DP de início precoce e mutação do gene *PARK2* em heterozigotia.

Métodos Caracterização clínica de série de doentes com DP de início antes dos 50 anos nos quais de identificou a presença de uma mutação em heterozigotia no gene da *parkina*. Nestes doentes foram excluídas mutações em outros genes (*LRRK2*, *alfa sinucleína*, *PINK*, *DJ1*) por sequenciação e/ou MLPA. Em 3 dos 7 doentes foram também excluídas mutações no gene *GBA*.

Resultados Total de 5 doentes (71,4%) do sexo feminino, com idade média ao início dos sintomas de 46,6 anos [43-69], existindo história familiar de DP em um caso. Tempo médio de evolução de doença de 11,7 anos [2-21]. A forma de apresentação foi síndrome acinético-rígido assimétrico em 6 (85,7%) doentes. Ocorreram discinésias com baixas doses de levodopa em 6 doentes (85,7%), com fenómenos distónicos precoces em 2 dos 7 casos. Um doente apresenta fenótipo mais grave, com declínio cognitivo importante. Nos 7 doentes estudados, identificaram-se 6 mutações pontuais do gene *PARK2* e um caso com heterozigotia para triplicação no exão 4. Não se identificaram mutações nos restantes genes estudados.

Conclusão Desconhece-se o efeito causal da mutação da *parkina* em heterozigotia no desenvolvimento e evolução da DP, não sendo actualmente considerada patogénica. Em seis dos casos apresentados, o fenótipo é semelhante ao que se verifica na DP com homozigotia para mutações de *PARK2*.

Heterogeneidade de fenótipos associados à mutação da LRRK2 na mesma família

Daniela Vieira¹, Mário Sousa¹, Ana Morgadinho¹, Fradique Moreira¹, Cristina Januário¹

1 – Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Introdução: A mutação no gene *LRRK2* é a que mais frequentemente se associa a Doença de Parkinson (DP) familiar de início tardio. O seu fenótipo tem sido considerado em tudo semelhante ao da DP idiopática, no entanto a apresentação da doença é muito variável sugerindo uma forte influência de factores modificadores.

Objetivos: Descrição da variabilidade fenotípica associada à mutação *LRRK2* numa mesma família.

Metodologia: Avaliação clínica e imagiológica de 3 indivíduos da mesma família com DP associada à mutação *LRRK2*.

Resultados: O caso índice é uma doente de 70 anos com alteração da linguagem e perturbações mnésicas de início aos 68 anos e evolução progressiva. A avaliação neuropsicológica e estudo do LCR foram sugestivos de variante Afasia primária progressiva com patologia de Doença de Alzheimer. Cerca de 2 anos após início sintomático desenvolve parkinsonismo, não estando sob terapêutica neuroleptica, tendo sido identificado um defeito pré-sináptico bilateral no DaTSCAN, que suportou o

diagnóstico de DP. Um dos irmãos desta doente tinha um diagnóstico de Doença de Parkinson desde os 55 anos, sendo portador da mutação LRRK2. Este apresentava DP com distonia do hemicorpo direito de predomínio do membro inferior, e ainda sintomas não-motores com um componente álgico significativo. Foi pesquisada a mesma mutação no caso índice, que se revelou positiva. O filho desta doente iniciou um quadro de depressão aos 49 anos, nessa altura com sinais frustres de parkinsonismo, tendo também sido identificada a mesma mutação (G2019S). Aos 52 anos apresenta moderada sintomatologia parkinsoniana - rigidez bilateral e axial (défice dopaminérgico pré-sináptico bilateral confirmado no DaTSCAN) com boa resposta terapêutica - mas também alterações mnésicas e um comportamento desinibido.

Conclusões: A heterogeneidade fenotípica associada à mutação LRRK2 existe mesmo em indivíduos da mesma família. Outros fatores genéticos individuais podem estar relacionados com uma modificação das vias patológicas subjacentes à doença.

Caracterização dos internamentos de doentes com Doença de Parkinson e o uso de antipsicóticos durante a sua hospitalização

Inês Carvalho¹, Margarida Lopes¹, Eduardo Freitas^{1,2}, Ana Sofia Costa¹, Sara Varanda¹, Gisela Carneiro¹, Margarida Rodrigues¹

1- Serviço de Neurologia, Hospital de Braga

2- Serviço de Neurologia, Hospital de Santa Luzia (ULSAM), Viana do Castelo

Introdução: A Doença de Parkinson (DP) associa-se a maior risco de hospitalização. Recorre-se frequentemente à administração de antipsicóticos para controlo dos sintomas comportamentais que surgem nestes doentes. O uso destes fármacos parece associar-se a agravamento motor, ao prolongamento do internamento e a maior mortalidade. A clozapina é o único agente comprovadamente eficaz a utilizar nesta população, podendo usar-se a quetiapina alternativamente.

Objectivos: Caracterizar os internamentos por qualquer motivo de doentes com DP relativamente à administração de antipsicóticos, nomeadamente quanto à frequência e ao tipo de agente utilizado, no ano de 2017.

Metodologia: Analisaram-se os processos relativos a internamentos de doentes com DP. Recolha de dados demográficos, motivo de admissão, história de administração de antipsicóticos e mortalidade durante a hospitalização.

Resultados: Apuraram-se 156 internamentos, correspondendo a um total de 105 doentes. A idade média foi de 80 anos, com predomínio do sexo masculino (60%) e a maior parte foi admitida em serviços de especialidades médicas. Verificou-se a administração de antipsicóticos em 20% dos internamentos, sendo que, em 81% dos casos a prescrição foi feita de forma fixa. O haloperidol foi o agente mais vezes selecionado para as tomas em SOS, enquanto a quetiapina foi o mais utilizado na forma fixa. Constatou-se que, em 68% dos internamentos onde foram administrados antipsicóticos, os doentes estavam previamente medicados com estes fármacos no domicílio, enquanto que 32% os iniciaram no internamento. A média de dias de hospitalização dos doentes a quem não foram administrados antipsicóticos foi de 11 dias, sendo que nos doentes que fizeram antipsicóticos foi de 16 dias ($p = 0,044$). A taxa de mortalidade durante o internamento foi de 8%.

Conclusões: O uso de antipsicóticos em doentes parkinsonianos parece estar associado a efeitos deletérios, nomeadamente a maior duração da hospitalização. Alertamos para a necessidade do uso ponderado destes fármacos nestes doentes.

High risk of drowning in People with Parkinson

Maria Ana Neves¹, Raquel Bouça^{1,2}, Joaquim J Ferreira^{1,2,3}

1 - Instituto de Medicina Molecular, Lisbon, Portugal

2 - Campus Neurológico Sénior (CNS), Torres Vedras, Portugal

3 - Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Medicine, University of Lisbon, Portugal

Swimming is a multi-task physical activity, characterized by the coordination of breathing with continuing and harmonic movements of upper and lower limbs. Parkinson's disease (PD) is characterized by asymmetric motor impairment which may hinder patients' ability to swim. Although there is scarce data available, there are anecdotal reports of swimming problems and almost drowning.

The aim of this study was to evaluate the frequency of changes in swimming capacity after PD. A web-based and paper self-administered questionnaire was conducted in Portugal and United Kingdom.

From the 309 collected answers, 78.64% (n=243) of patients knew how to swim before PD symptoms onset. From these, 55.97% (n=136) reported to have had or felt possible to have an episode of drowning. The most common reasons to stop swimming were difficulties in coordinating body movements (n=71) and floating (n=57).

Although water environment is usually considered enjoyable and aquatic exercise associated with potential benefits for PD patients, almost all patients of our sample (78.64%) described changes in swimming performance and a high percentage of these reported to have had or felt possible to have an episode of drowning. We hypothesize that the cause for this major risk is the asymmetric motor features and lack of coordination usually present in PD patients. More studies are needed to replicate these findings and understand which disease-related features contribute to decrease in swimming performance and increase risk of drowning.

Resultados comparativos entre a Prova da Dopa pré-operatória e a estimulação cerebral profunda

Diogo Fitas^{1,2}; Maria José Rosas^{2,3}; Joana Parada Lima^{2,4}; Carina Reis⁵; Paulo Linhares^{6,7}; Rui Vaz^{3,6,7}

1- Unidade de Neurologia, Unidade Local de Saúde do Alto Minho

2- Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de São João

3- Unidade de Neurociência Hospital CUF – Porto

4- Gabinete de Neuropsicologia do Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de São João

5- Serviço de Neurorradiologia, Centro Hospitalar de São João

6- Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

7- Serviço de Neurocirurgia, Centro Hospital de São João

Introdução: A estimulação cerebral profunda (DBS) é um tratamento eficaz e geralmente seguro na Doença de Parkinson (DP), em doentes cuidadosamente selecionados. A prova da Dopa tem como objetivo prever o benefício expectável com a cirurgia, sendo rotineiramente realizada no estudo pré-operatório.

Objetivos: comparar resultados clínicos obtidos com a DBS com os da Prova da Dopa pré-operatória.

Metodologia: estudo transversal e retrospectivo com análise de 118 doentes com DP submetidos a DBS. Os dados foram colhidos através de registo clínico. A avaliação motora foi feita através da *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS). Análise estatística através de SPSS v24.

Resultados: idade média dos participantes de 59 anos e mediana da duração da doença de 11 anos, com predomínio da forma acinético-rígida (62%). O núcleo-alvo usado foi o subtalâmico em 90%. O UPDRS médio na prova da Dopa foi $14,01 \pm 6,8$, muito semelhante ao resultado após um ano de DBS de $14,42 \pm 7,2$ ($p=1,000$). Cerca de 37,9% dos pacientes ficaram sem medicação dopaminérgica após a cirurgia. Não foram identificadas interações com género ($p=.575$), duração da doença ($p=.692$), núcleo-alvo ($p=.991$), fenótipo de doença($p=.248$) e tratamento com Dopa ($p=.102$). Valores médios de UPDRS mais baixos foram obtidos de forma estatisticamente significativa nos doentes com menos duração de doença ($p=.007$), bem como naqueles que foram submetidos a DBS no núcleo subtalâmico ($p<.001$).

Conclusões: este estudo mostra que a Prova da Dopa é um teste fidedigno que ajuda a prever o resultado clínico obtido com a DBS, com sobreposição dos resultados transversal aos grupos considerados.

Cinta de Biofeedback Vibrotátil para doentes com DP

Helena Gonçalves¹ Rui Moreira¹, Cristina Santos¹, Margarida Rodrigues²

Introdução: As alterações da marcha são uma das mais importantes causas de limitação funcional na DPI. O freezing da marcha é muitas vezes incapacitante e difícil de tratar farmacologicamente. Este facto foi impulsor para desenvolver um dispositivo médico que, para além de endereçar o tratamento deste sintoma, permitisse contornar as limitações dos dispositivos atuais. Diversos dispositivos baseados em biofeedback já foram testados na DPI, alguns com bons resultados no freezing,

Metodologia: Foi desenvolvida uma cinta, onde está integrado um sistema de biofeedback vibrotátil. Este dispositivo fornece estímulos vibrotáteis consoante a marcha de cada utilizador: visa-se que o feedback seja integrado no sistema motor de cada doente, de modo a contornar o *freezing*. A cinta foi testada em 15 pacientes com DPI. Foram excluídos doentes com demência ou doença osteoarticular grave. Avaliaram-se a melhor frequência de vibração e o intervalo mínimo de percepção vibratória, os graus de adaptabilidade e conforto do sistema.

Resultados e conclusões: Foi identificada a frequência de vibração (180Hz) a utilizar no sistema final. Também foi verificado que o tempo mínimo de percepção vibratória está de acordo com a duração dos eventos de um ciclo de marcha (250ms). O estudo permitiu validar a eficiência da aquisição e segmentação da marcha, constando-se que o estímulo vibrotátil poderá ser fornecido de acordo com a marcha de cada paciente. Concluiu-se ainda que, este sistema constituiu uma ferramenta eficiente para avaliação da marcha. Por fim, os doentes apontaram o dispositivo como um sistema confortável, ajustável e intuitivo.

Soluções intratáveis como forma de apresentação de doença de Parkinson

Denis F. Gabriel¹, Mónica Garrido², João Martins³, Alexandre Mendes¹, Marina Magalhães¹, João Chaves¹

1 - Serviço de Neurologia, Departamento de Neurociências, Centro Hospitalar do Porto. 2 - Serviço de Gastroenterologia, Departamento de Medicina, Centro Hospitalar do Porto. 3 - Serviço de Neurologia, Unidade Local de Saúde de Matosinhos.

Introdução: Na literatura, encontramos referência aos soluços como podendo fazer parte dos sintomas não motores da doença de Parkinson (DP) discutindo-se a sua associação com a patologia e/ou com a terapêutica dopaminérgica.

Caso clínico: Homem, 77 anos, com início há 7 anos de um quadro de soluços persistentes (4-6 salvas/dia), interrompíveis pelo vômito mas resistentes às terapêuticas habituais (cloropromazina, domperidona, gabapentina, sertralina, pimozida e baclofeno). A investigação alargada da etiologia dos soluços foi negativa. Nos últimos meses, o doente desenvolveu uma síndrome parkinsônica mista de predomínio esquerdo, que responde à L-dopa com diminuição concomitante da frequência dos soluços (2-3 salvas/dia).

Discussão: No presente caso, os soluços podem corresponder a uma forma de apresentação da DP. O envolvimento pelo processo patológico da região bulbar nas fases iniciais da doença, do nervo vago e do sistema nervoso simpático, estruturas que fazem parte do arco aferente dos soluços, podem explicar os mesmos.

Da Disautonomia ao Parkinsonismo - Um Jovem com Atrofia de Múltiplos Sistemas

Diogo Reis Carneiro, Mário Sousa, Ana Morgadinho, Cristina Januário

Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Introdução: A AMS é uma doença neurodegenerativa complexa. Segundo os critérios diagnósticos desta sinucleinopatia, a fenómenos disautonómicos deve associar-se um síndrome cerebeloso (AMS-C) ou parkinsônico (AMS-P). Com idade média de início aos 57 anos, o prognóstico é reservado, com rápida progressão para incapacidade e reduzido potencial de resposta à terapêutica.

Caso Clínico: Homem de 36 anos, com quadro de lentificação motora do hemicorpo esquerdo, sem quedas, com 8 meses de evolução e início no pós-operatório de dilatação de estenose uretral. Referência a tremor de repouso ocasional do membro inferior esquerdo. Ainda hipofonia, sem disfagia. Noção de urgência miccional e sensação de esvaziamento incompleto a preceder o quadro motor em cerca de 2 anos, com realização de estudo urodinâmico que objectivou bexiga hiperactiva e estenose uretral. Desde a mesma data queixas de fadiga fácil, sintomas compatíveis com perturbação do sono-REM, disfunção erétil, hipotensão ortostática, queixas subjectivas de memória, apatia e adinamia. Ao exame, observamos um síndrome parkinsoniana acinético-rígido de predomínio no hemicorpo esquerdo (UPDRS motor de 29), hiperreflexia generalizada sem outros sinais piramidais ou cerebelosos. A fixação ocular era instável e as sacadas verticais hipométricas. O estudo de causas secundárias de parkinsonismo foi negativo. A RMN-CE revela hipersinal linear lateral aos núcleos lenticulares e das fibras ponto-cerebelosas transversas em T2, hipossinal putaminal em SWI e atrofia cerebelosa difusa. O DATSCAN mostrava diminuição marcada dos transportadores pré-sinápticos da dopamina, predominantemente direitos. A Cintigrafia Cardíaca com 123I-MIBG não evidenciava desnervação simpática cardíaca. A resposta à levodopa foi pobre, sem melhoria nos sintomas motores e não-motores.

Conclusão: Estamos perante um caso de AMS-P provável, singular pela idade de início, associada ao exame de imagem característico, e pela abundância de sintomas não-motores que protelaram o diagnóstico até à emergência do parkinsonismo.

Apresentação clínica do parkinsonismo vascular e da Doença de Parkinson: Resultados de um centro hospitalar.

Michel Mendes, Rafael Jesus, Rita Raimundo, Ricardo Almendra, Ana Graça Velon

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

Introdução: O Parkinsonismo vascular (PV) designa um subtipo de parkinsonismo que se crê relacionado com lesões vasculares cerebrais. Presume-se que o PV, por vezes, não seja reconhecido como entidade clínica distinta da Doença de Parkinson (DP), sendo portanto subdiagnosticado. É importante estabelecer um diagnóstico etiológico visto que condiciona a orientação terapêutica e o prognóstico do doente.

Objetivos: Caracterizar e comparar a forma de apresentação da doença na DP e no PV.

Metodologia: Estudo transversal dos doentes, observados na consulta de doenças do movimento, com diagnóstico de DP ou PV nos últimos 5 anos. Avaliou-se a demografia e a apresentação clínica do parkinsonismo. A análise estatística foi efetuada utilizando o programa SPSS versão 23.0®.

Resultados: Foram identificados 50 doentes (DP: 34 e PV: 16) com uma idade média de 71 ± 10 anos e 75 ± 6 anos com DP e PV, respetivamente. Verificou-se que 52% da amostra era do sexo masculino. Não se obtiveram diferenças significativas em relação à idade ou ao género.

O sintoma inicial mais frequente nos doentes com DP e PV foi o tremor (53%) e a instabilidade postural (63%), respetivamente. Comparou-se a primeira manifestação referida pelo doente, família e médico, sendo o tremor mais vezes valorizado pelo doente do que pelos restantes. Utilizou-se o teste de concordância de Kappa para avaliar a concordância entre o sintoma inicial referido por estes. Obteve-se um grau de concordância estatisticamente significativo entre a avaliação do doente e do médico ($p < 0,001$).

Constatou-se que os doentes com PV apresentam simetria clínica inaugral (56%) e com predomínio dos membros inferiores (63%), ao contrário dos doentes com DP ($p < 0,001$).

Conclusões: Os resultados deste trabalho vão de encontro aos dados descritos na literatura. A presença de clínica bilateral, com predomínio nos membros inferiores e instabilidade da marcha no início do quadro são características que favorecem o diagnóstico de PV.

Elevação e suporte do pé: um padrão de marcha distintivo na Doença de Parkinson Vascular

Miguel Gago^{1,2,3}, Flora Ferreira⁵, Catarina Carvalho², Nafiseh Mollaei⁵, Estela Bicho⁴, Lurdes Rodrigues¹,

Nuno Sousa^{2,3}, João Gama⁵, Carlos Ferreira⁵

1.Neurology Department, Hospital da Senhora da Oliveira, Guimarães, EPE, Portugal; 2. Life and Health Sciences Research Institute (ICVS), School of Medicine, University of Minho, Braga, Portugal; 3. ICVS-3Bs PT Government Associate Laboratory, Braga, Guimarães, Portugal; 4. Algoritmi Center, Department of Industrial Electronics, School of Engineering, University of Minho, Braga, Portugal; 5. LIAAD, INESC TEC, Porto, Portugal

Introdução: A alteração da elevação e do suporte do pé tem sido associada a um maior risco de quedas na Doença de Parkinson Idiopática (DPI). Contudo, a literatura na Doença de Parkinson Vascular (DPV) é escassa, muito menos a sua resposta à levodopa.

Objetivo: Investigar o padrão de elevação e suporte do pé em doentes com DPI e DPV e a sua resposta à levodopa.

Métodos: Numa coorte, com diagnóstico clínico longitudinal retrospectivo, composta por 15 doentes com DPV, 15 doentes com DPI e 15 adultos saudáveis, foi efetuada análise cinemática da marcha (GaitUp®) com registo de parâmetros espaço-temporais e de elevação/suporte do pé, durante percurso contínuo (60 metros) em Off e On. Efetuada análise descritiva e análise comparativa com teste estatístico de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney (inter-grupo), Wilcoxon (intragrupo) e Spearman (correlação dados clínicos e cinemáticos), com p de significância <0.05.

Resultados: Em Off (DPV vs. DPI), os doentes com DPV apresentaram marcha mais lenta (velocidade(m/s)(0.64 vs. 0.82), com passos mais curtos (ciclos(m)(0.68 vs. 0.95)), mais instável (tempo em duplo suporte(%)(30 vs. 25.9) e com maior dificuldade na elevação dos pés (ângulo (º) de saída (-44.3 vs.-52.8) e de ataque (6.87 vs. 14.8), altura (m) máxima do calcanhar (0.20 vs. 0.24) e ponta do pé (0.063 vs. 0.11). Após levodopa, os doentes com DPI apresentaram maior benefício (+5.3% a + 12.9%) na velocidade, cadência e comprimento da passada, e estabilidade postural dinâmica (menor tempo em duplo suporte (-6.3%)). Apesar da baixa resposta clínica na DPV (Δ MDS-UPDRS-10%), verificou-se uma correlação com Δ ângulo de saída ($r=0.58$, $p=0.024$).

Conclusão: O padrão de elevação e suporte do pé poderá constituir um parâmetro da marcha distintivo da DPV, sustentando decisões terapêuticas. A franca heterogeneidade fenotípica verificada na DPV poderá ser explicada por diferentes graus de atingimento de vias dopaminérgicas e não dopaminérgicas.

Hidrocefalia de pressão normal – revisão de 5 anos

Inês Laranjinha¹; Sara Duarte¹; Nuno Vila-Chã¹

1 – Serviço de Neurologia – Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António (CHP-HSA).

Introdução: A hidrocefalia de pressão normal (HPN) caracteriza-se pela tríade alterações da marcha, incontinência urinária e deterioração cognitiva. O diagnóstico é suportado pela evidência imagiológica de alargamento ventricular com normal pressão de líquido cerebro-espinal e melhoria da marcha após punção lombar evacuadora. Em 70-90% há resposta clínica a drenagem ventricular. Em muitos casos associa-se a outra doença neurodegenerativa.

Objectivos: Revisão sistemática de doentes com suspeita de HPN submetidos a punções lombares (PL) evacuadoras.

Metodologia: Foram analisados retrospectivamente doentes internados no serviço de Neurologia do Hospital de Santo António entre janeiro de 2012 e dezembro de 2017, revendo registos clínicos do internamento e do acompanhamento posterior em consulta externa.

Resultados: Durante 5 anos, foram internados 31 doentes (51,6% do sexo feminino) com suspeita de HPN, com idade de $74,9 \pm 6,9$ anos (média ± desvio-padrão) e duração da clínica $3,3 \pm 2,8$ anos. Todos apresentavam alterações da marcha, 26/31 incontinência urinária e 25/31 declínio cognitivo, estando a tríade presente em 21/31. Os achados em TC e RM cerebral foram sugestivos de HPN em 26/28 e 10/20, respectivamente. Houve melhoria neurológica pós-PL em 21/31; 15/21 colocaram derivação ventriculoperitoneal (3 perderam follow-up e 2 recusaram cirurgia). Aos 6 meses, 11 mantinham a melhoria (7 tinham inicialmente deterioração cognitiva). À data da última observação, foi colocada hipótese clínica de associação com outra doença neurodegenerativa em 6 doentes.

Conclusões: A HPN deve ser considerada no diagnóstico diferencial de alterações da marcha pelo potencial de tratamento. Mesmo perante um estadio avançado da doença, habitualmente preditor de pior prognóstico, alguns doentes da nossa amostra apresentaram melhoria clínica. A HPN pode associar-se a outras doenças neurodegenerativas, ilustrado na nossa análise, o que dificulta o diagnóstico e agrava o prognóstico. Assim, além de elevada suspeição diagnóstica, serão necessários melhores marcadores da doença para diagnóstico e prognóstico da possível intervenção terapêutica.

"Stiff Young Woman": Caso clínico

Mário Sousa¹, Ricardo Varela¹, Diogo Reis Carneiro¹, Cristina Januário¹, Ana Morgadinho¹

1- Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Introdução: "Stiff-Person syndrome"(SPS) classicamente é caracterizado por rigidez progressiva associada a espasmos musculares, envolvendo os músculos axiais e dos membros, e por respostas de *startle* exageradas(*Hyperekplexia*). O espectro fenotípico é amplo podendo manifestar-se como "SPS clássico", "Stiff limb syndrome", variantes que combinam sintomas neurológicos adicionais("Stiff person plus"), ou mesmo sob a forma de "Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus"(PERM). O diagnóstico desta patologia na prática clínica continua a ser difícil, podendo por vezes mimetizar inicialmente outras patologias.

Caso Clínico: Jovem de 27 anos, desenvolve quadro com 1 ano de evolução caracterizado por espasmos musculares paroxísticos distais do membro inferior esquerdo(MIE), intermitentes, predominantemente durante o exercício, mas presentes também em repouso. Posteriormente desenvolve postura distónica em inversão do pé esquerdo, com limitação progressiva da marcha. Nesta altura apresentava episódios de agravamento associados a contextos de ansiedade, tendo iniciado escitalopram 20 mg. Cerca de 1 mês depois agravamento rápido das posturas distónicas, tornando-se fixas e dolorosas e com incapacidade progressiva da marcha, dando entrada no serviço de urgência neste contexto. Após inicio de benzodiazepinas e tri-hexifenidilo em titulação progressiva, e suspensão de SSRI, houve uma melhoria progressiva da sintomatologia. Dos restantes antecedentes pessoais destaca-se a presença de DM insulinotratada. RM-CE não revelou alterações estruturais. PL sem alterações citoquímicas. Realizou prova terapêutica com levodopa até 400 mg sem benefício. NGS de distonias(58 genes) foi negativo. Cerca de 2 meses depois desenvolve hiper-reactividade a estímulos auditivos e táteis. A pesquisa sérica de Ac. anti-GAD65, foi positiva e posteriormente confirmada a sua presença no LCR.

Conclusão: Apesar da forma de inicio mimetizar fenomenologicamente uma distonia com inicio focal pelo membro inferior esquerdo, com posterior generalização secundária, a presença de uma evolução rapidamente progressiva, a presença de resposta de *startle* exagerada e a hipersensibilidade aos SSRIs, são sinais atípicos, que nos devem fazer repensar o diagnóstico inicial.

Síndrome de Leigh: dificuldades de diagnóstico

Paula Salgado¹, Célia Nogueira^{2,3}, Cristina Pereira³, Lisbeth Silva², Maria João Malaquias¹, Luís Cardoso⁴, Laura Vilarinho^{2,3}, Ricardo Taipa⁵, Manuel Melo Pires⁵, Marina Magalhães¹

1-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar do Porto, Porto; 2- Unidade de Investigação e Desenvolvimento, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Porto; 3- Unidade de Rastreio Neonatal Metabolismo e Genética, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Porto; 4- Serviço de Neurorradiologia, Centro Hospitalar do Porto, Porto; 5- Serviço de Neuropatologia, Centro Hospitalar do Porto, Porto.

Introdução: A síndrome de Leigh é uma doença neurodegenerativa progressiva de início precoce associada a defeitos da fosforilação oxidativa mitocondrial. A doença caracteriza-se por um início subagudo com regressão psicomotora e encefalopatia associada a necrose do estriado.

Caso clínico: Homem de 45 anos, 2º filho de pais não consanguíneos e sem história familiar de doença neurológica, parto distóxico por ventosa, desde cedo com atraso do desenvolvimento psicomotor (sentou pelos 8 meses, andou pelos 17 meses); sempre caminhou em "pontas" e caía muito. Pelos 5 anos era evidente uma paraparesia espástica; pelos 10 anos havia envolvimento dos membros

superiores e fala. Posteriormente foi associando uma síndrome extrapiramidal (distonia generalizada e tremor mioclônico) com agravamento da disartria até anartria. Aos 15 anos encontrava-se em cadeira de rodas. A RM cerebral mostrou hipersinal T2 bilateral e simétrico, envolvendo o corpo estriado, com hipossinal em T1, compatível com necrose estriatal, sem alterações na espetroscopia, apesar da elevação sérica de lactato e piruvato. A biópsia de músculo revelou alterações miopáticas inespecíficas e o doseamento da atividade enzimática da cadeia respiratória mitocondrial (complexo I,II,III e IV) foi normal. A pesquisa das mutações MELAS, MERRF, NARP, tRNA^{Leu}, tRNA^{Lys}, ATPase 6, ATPase 8 e posterior sequenciação completa do DNA mitocondrial foram negativas. O estudo prosseguiu com a realização de um painel de NGS com 200 genes nucleares associados a doenças mitocondriais, que identificou duas novas mutações [p.R66* (c.196C>T) e p.R96H (c.287G>A)] em heterozigotia composta no gene *NDUFS8*, para as quais cada um dos pais é heterozigoto, confirmado a segregação das mesmas.

Conclusão: Apresentamos um caso de síndrome de Leigh, com espectroscopia normal, cujo estudo genético por NGS identificou duas novas mutações no gene *NDUFS8*. Pretendemos realçar a relevância do estudo genético, utilizando a nova tecnologia de NGS, permitindo esclarecer a etiologia molecular deste doente, confirmado uma suspeita diagnóstica de longa data.

14h00 – 15h15 Comunicações orais, trabalhos / casos clínicos

Moderadores: Rita Simões, Margarida Rodrigues

Ataxia, coreia e distonia generalizada com história familiar - Caso Clínico

Ricardo Varela¹, Rui Araújo¹, Mário Sousa¹, Isabel Alonso², Ana Morgadinho¹, Isabel Fineza³

1 Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

2 Laboratório de Genética Médica, Instituto de Biologia Molecular e Celular do Porto

3 Centro de Desenvolvimento da Criança, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Introdução. O síndrome clínico de coreia com distonia generalizada de padrão de transmissão autossómico dominante tem sido objecto de uma expansão genotípica que extrapola a tutelada pela Doença de Huntington. A mutação do gene da adenilato ciclase 5 (ADCY5) foi recentemente descrita como causa de alguns destes quadros. O seu fenótipo encontra-se em expansão.

Caso clínico. Menino de 12 anos, com quadro de perturbação do movimento e dificuldades motoras desde os 12 meses, com quedas frequentes, noção de flutuação diurna com agravamento vespertino a condicionar globalmente atraso na concretização de etapas motoras em associação, com menor gravidade, a perturbação do desenvolvimento social e de linguagem.

Período gestacional e parto sem alterações. Sem história de consanguinidade parental. Mãe com história doença de movimento hiperkinética sem diagnóstico estabelecido, apurando-se afecção inespecífica do movimento em outros familiares maternos.

Ao exame neurológico com evidência de disartria ligeira, ataxia cinética e apendicular da marcha em associação a movimentos coreico-distónicos generalizados com predomínio orofacial e mandibular. Sem sinais piramidais, tremor, telangiectasias ou apraxia oculomotora

Realizada investigação complementar com RMNce, rastreio de metabolopatias, estudo de cinética do cobre, esfregaço de sangue periférico, citoquímica do LCR e doseamento de neurotransmissores (5-HIAA, HVA) sem quaisquer alterações. Sem reposta a prova terapêutica com levodopa. Realizado estudo genético com painel NGS para distonias incluindo adição de estudo do gene ADCY5, com identificação de variante em heterozigotia neste último (c.2866G>A;p.Asp956Asn) provavelmente patogénica segundo análise bioinformática. Estudo de segregação paternal em curso.

Conclusões. O substrato genotípico da coreia hereditária benigna encontra-se em expansão, sendo a pesquisa da mutação do gene ADCY5 potencialmente relevante nos complexos sindromáticos de diagnóstico definitivo não estabelecido.

Diagnóstico de ataxia cerebelosa autossómica recessiva tipo 10 (SCAR 10): implicações para o tratamento

Carlos Figueiredo¹, Lia Leitão¹, Mariana Santos¹, Ana Filipa Brandão², Isabel Alonso², Jorge Sequeiros², Cristina Costa¹

1- Serviço de Neurologia, Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, Amadora, Portugal

2- CGPP-IBMC, I3S, Universidade do Porto, Porto, Portugal

Introdução: As características clínicas e imagiológicas raramente permitem orientar o diagnóstico diferencial nas ataxias cerebelosas autossómicas recessivas. Os painéis de sequenciação de nova geração (NGS) têm mostrado a sua utilidade em estabelecer um diagnóstico definitivo e a permitir um aconselhamento genético adequado. A SCAR10 associa-se a défice de CoQ10 existindo casos descritos em que a reposição oral permitiu a estabilização da doença.

Resultados: Apresentamos 2 casos isolados de ataxia cerebelosa progressiva. Caso #1: Mulher de 35 anos com disartria, diplopia e ataxia da marcha desde os 23 anos de idade. À observação apresentava nistagmo cerebeloso, disartria, ataxia apendicular e da marcha, hiperreflexia e reflexos cutâneo-plantares extensores bilateralmemente. Caso #2: Homem de 51 anos com disartria, disfagia, ataxia da marcha e hiperreflexia com ínicio aos 36 anos. RM-CE revelou atrofia cerebelar global em ambos os casos. Foram pesquisadas causas secundárias de ataxia, mas não foram detetadas alterações além de um défice de CoQ10 no caso #2 (não testado no #1). Múltiplos testes genéticos foram negativos,

incluindo SCA3, CABC1 (causador de deficiência de CoQ10), POLG e FRDA. Um painel NGS mostrou que estes doentes apresentam uma variante patogénica de ANO10 em homozigotia (#1) e heterozigotia composta (#2), confirmando o diagnóstico de SCAR10 em ambos os casos. Sob tratamento com doses altas de CoQ10 os doentes têm apresentado uma evolução lenta da doença ao longo dos últimos 5 anos.

Conclusão: Este caso ilustra a utilidade da NGS para alcançar um diagnóstico definitivo em casos “esporádicos” de ataxia cerebelosa. Em casos raros, como os descritos, o tratamento pode contribuir para que a doença progreda lentamente.

Coexistência de uma variante patogénica no gene *CACNA1A* e da expansão DMJ numa mesma família

Lia Leitão¹; Carlos Figueiredo¹; Mariana Santos¹; Ana Filipa Brandão², Ana Lopes², Jorge Sequeiros^{2,3}, Isabel Alonso², Cristina Costa¹

1 – Serviço de Neurologia, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, Amadora

2 - IBMC – Instituto de Biologia Molecular e Celular; i3S – Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto
3 - ICBAS – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Introdução: Apesar da identificação de um número crescente de genes responsáveis por ataxias espinocerebelosas autossómicas dominantes (SCAs), uma proporção significativa de casos ainda permanece actualmente sem diagnóstico. A Doença de Machado Joseph/Ataxia Cerebelosa tipo 3 (DMJ/SCA3) é a SCA mais prevalente a nível mundial. Variantes patogénicas do gene *CACNA1A* associam-se tipicamente à enxaqueca hemiplégica familiar ou à ataxia episódica tipo 2, mas podem também causar uma ataxia cerebelosa lentamente progressiva.

Métodos: Descrição de uma família com ataxia progressiva de hereditariedade autossómica dominante em que coexistem uma variante patogénica no gene *CACNA1A* e a expansão DMJ.

RESULTADOS: Dois irmãos, um homem de 78 anos (doente #1) e uma mulher de 90 anos (doente #2) iniciam aos 20 anos um quadro cerebeloso lentamente progressivo, caracterizado por disartria, ataxia apendicular e da marcha. A história familiar era sugestiva de transmissão autossómica dominante (AD). A RM encefálica mostrou atrofia cerebelosa difusa. Os testes genéticos para SCA2, DMJ/SCA3, SCA6, SCA7, SCA10, SCA12, SCA14 e DRPLA foram negativos. O doente #3 (filho do doente #1) apresenta, aos 26 anos, quadro de nistagmo, disartria, sinais piramidais nos membros inferiores e marcha espástico-atáxica. Os pais eram consanguíneos. Apurou-se que a mãe (falecida aos 30 anos) tinha uma marcha de base alargada. A RM cerebral mostrou ligeira atrofia cerebelosa. Um teste genético solicitado por outro neurologista foi positivo para DMJ/SCA3. Requisitado posteriormente, um painel de sequenciação de nova geração (NGS) para ataxias AD revelou a presença de uma variante patogénica do gene *CACNA1A*, c.1748G>A (p.Arg583Gln), no doentes #1 e #2, mas não no doente #3.

Conclusões: Ainda que raramente, distintas causas genéticas responsáveis por ataxia cerebelosa AD podem coexistir numa mesma família. Destacamos o papel dos painéis NGS na obtenção de um diagnóstico definitivo nestes casos.

Ataxia cerebelosa de início tardio em doente com atraso cognitivo

Denis F. Gabriel¹, Luís Albuquerque², Lígia Almeida³, Jorge Pinto Basto³, Marina Magalhães¹

1 – Serviço de Neurologia, Departamento de Neurociências, Centro Hospitalar do Porto. 2 – Serviço de Neurorradiologia, Departamento de Neurociências, Centro Hospitalar do Porto. 3 – Laboratório de Genética Molecular e Genómica Clínica, CGC Genetics, Centro Hospitalar do Porto.

Introdução: No passado a ataxia espinocerebelosa autossómica recessiva tipo 8 (SCAR8) ou ataxia cerebelosa autossómica recessiva tipo 1 (ARCA1) (causada por variantes patogénicas no gene *SYNE1*) era tida como rara, de curso benigno com envolvimento cerebeloso exclusivo e restrita ao Canadá. Após a descrição de outras famílias ao longo do globo, corresponde hoje a 5% das ataxias

autossómicas recessivas e apresenta fenótipos diversos, com frequente envolvimento extra-cerebeloso.

Caso clínico: Mulher de 30 anos, filha de pais consanguíneos, desde jovem com dificuldade na fala e de aprendizagem, que motivou abandono escolar aos 9 anos. Pelos 28 anos iniciou diplopia e ataxia da marcha, esta última de agravamento progressivo. Aos 31 anos, o envolvimento dos membros superiores era notório, com incapacidade para a escrita. Nessa altura, ao exame apresentava alteração da oculomotricidade (sacadas hipométricas), disartria escândida e síndroma cerebelosa axial e apendicular de predomínio esquerdo (SARA 12 pontos), com ausência de sinais piramidais, de alterações sensitivas ou de aparentes deformidades no esqueleto axial e apendicular. O exame oftalmológico foi normal. Mantém marcha autónoma. A RM cerebral revelou atrofia pancerebelosa. A eletromiografia foi normal. Foi excluído défice de vitamina E. Suspeitando-se de uma ataxia cerebelosa autossómica recessiva, foi realizado estudo genético que revelou uma variante patogénica previamente não descrita no gene *SYNE1*, em homozigotia, que resulta em proteína truncada (c.1663G>T; p.Arg5546*).

Conclusão: Descrevemos o fenótipo de uma nova mutação numa família portuguesa. Do nosso conhecimento, corresponde à terceira mutação identificada em famílias portuguesas, no norte do país. O atraso mental é, para já, a única alteração extra-cerebelosa no fenótipo da doente. À semelhança da descrição clássica nas primeiras famílias, a ataxia teve início tardio. O curto follow-up (1 ano) não permite ainda aferir sobre a benignidade da evolução da ataxia da marcha.

Importância Do Estudo De Tensores De Difusão Na Ataxia De Friedreich

Carla Guerreiro¹, Ana Castro Caldas², Sofia Reimão¹

1 Serviço de Neurorradiologia, Centro Hospitalar de Lisboa Norte, Lisboa

2 Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de Lisboa Norte, Lisboa

Introdução. A ataxia de Friedreich (AF) é a ataxia hereditária mais frequente, autossómica recessiva, provocada por uma mutação no gene FRDA, que origina um défice de frataxina. O estudo de tensores de difusão (ETD) permite mapear *in vivo* os principais feixes de substância branca, tendo demonstrado na AF, em concordância com os dados neuropatológicos, atrofia assimétrica dos feixes de substância branca do tronco cerebral, cerebelo e medula espinhal. Está documentada a correlação entre a atrofia peridentada e da decussação dos pedúnculos cerebelosos superiores com a gravidade clínica.

Caso Clínico. Apresentamos o caso de uma mulher de 47 anos, com antecedentes pessoais de perturbação da ansiedade e depressão. Sem história familiar relevante. Era seguida desde há 15 anos em consulta de Doenças do Movimento por quadro de desequilíbrio da marcha com quedas associadas e dificuldade nos movimentos finos de agravamento progressivo. Ao exame neurológico apresentava nistagmo horizonto-rotatório em todas as posições do olhar, voz escandida, ataxia apendicular moderada e axial marcada com ROTs diminuídos e RCP em flexão bilateral, e ainda diminuição da sensibilidade algica e táctil distal. A RMN-CE inicial não revelou alterações. O EMG documentou polineuropatia sensitivo-motora axonal ligeira. O teste genético para AF revelou homozigotia para expansão GAA no gene da frataxina. Após cerca de 15 anos de follow-up, apresentava agravamento significativo com marcha com apoio bilateral, ROTs ausentes e RCP em flexão, anestesia algica até aos cotovelos e joelhos. A RMN-CE feita com protocolo dirigido, incluindo ETD, documentou marcada atrofia dos pedúnculos cerebelosos superiores, com redução da anisotropia fraccional e da normal coloração no ETD e ausência da imagem correspondente à sua decussação no mesencéfalo. Adicionalmente, mostrava também marcada redução dimensional da medula cervical.

Conclusão. O estudo morfológico e de tensores de difusão permitiu a avaliação e caracterização *in vivo* da degenerescência dos feixes de substância branca na AF e a sua correlação com a evolução clínica.

Paraparésias Espásticas Familiares – casuística da consulta de Neurogenética do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Inês Antunes Cunha¹, Bruno Silva¹, Ana Brás¹, Joana Afonso Ribeiro¹, Cristina Januário¹

¹ Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra

Introdução: As paraparésias espásticas familiares (HSP) são um grupo de doenças hereditárias clínica e geneticamente muito heterogéneo, caracterizado por espasticidade e fraqueza muscular nos membros inferiores. Tipicamente classificam-se em formas puras e complexas (com outros sinais neurológicos associados). A prevalência estimada em Portugal é 4.1:100 000, sendo as mutações mais frequentes de transmissão AD a SPG4 e SPG3A, e as de transmissão AR SPG11 e SPG15.

Objectivo: Caracterização exaustiva da clínica, forma de hereditariedade e genética das famílias com HSP seguidas na Consulta de Neurogenética do serviço de Neurologia do CHUC, com vista à melhoria no diagnóstico e identificação de subtipos já descritos.

Métodos: Foi realizado um estudo transversal e retrospectivo. Os processos clínicos dos doentes foram analisados e recolhidos os dados demográficos, clínicos e genéticos, com reavaliação sempre que possível.

Resultados: Identificámos 41 doentes, pertencentes a 33 famílias, sendo 61% do sexo masculino. A idade média de início da sintomatologia foi de 27,25 anos. O tempo médio até à 1ª consulta foi de 14,5 anos. A história familiar foi sugestiva de transmissão AD em aproximadamente metade dos doentes. Identificámos mutações em apenas 16 doentes. A mutação no gene SPG4 foi a mais comum - 11 doentes pertencentes a 7 famílias, com fenótipo puro. Seguem-se as mutações no gene SPG11 - 1 homozigoto e 3 heterozigóticos compostos com fenótipo complexo. Um outro doente apresentou mutação no gene SPG3A, apresentando um fenótipo de HSP pura. Nos restantes 25 doentes, maioritariamente formas puras de HSP, não foi ainda identificada mutação responsável, racional para a realização de novos painéis multigene.

Conclusão: Neste grupo de doentes só foram identificadas mutações SPG4, SPG11 e SPG3A, as mais frequentemente descritas na população portuguesa. A dificuldade de diagnóstico nos restantes doentes remete para a aplicabilidade de novos painéis genéticos, considerando-se benéfico o advento de futuras técnicas de sequenciação.

Distonia tardia – anterocolis como forma de apresentação

Octávia Costa¹, Eduardo Freitas^{1,2}, Ana Filipa Santos¹, Sofia Rocha¹, Sara Varanda¹, Gisela Carneiro¹, Margarida Rodrigues¹

¹ Serviço de Neurologia, Hospital de Braga

² Serviço de Neurologia, Unidade Local de Saúde do Alto Minho

Introdução: A distonia tardia ocorre após exposição, num período de meses a anos, a antipsicóticos e outros fármacos que bloqueiem receptores dopaminérgicos. O anterocolis é uma forma rara de distonia cervical, geralmente incapacitante para o doente.

Caso Clínico: Mulher de 61 anos, com demência de Alzheimer com 8 anos de evolução, submetida 5 anos antes a cirurgia de estimulação cerebral profunda (estimulador desligado há 4 anos), medicada previamente com vários antipsicóticos. Desde Janeiro 2017 medicada com olanzapina, inicia postura de flexão sustentada do pescoço que condiciona dificuldade na alimentação. Apresentava distonia cervical em anterocolis marcada e fixa e acatisia severa, não se conseguindo sentar. Após administração de propofol para realizou TC-CE e cervical apresentava diminuição da postura anormal. Estes exames mostraram inversão da lordose cervical, com esboço de cifose centrado em C4 e escoliose dextroconvexa. Iniciou biperideno sem melhoria. Na semana seguinte, foi introduzido propranolol e trihexefenidilo e suspensa olanzapina, acrescentando-se posteriormente tetrabenazina. Apresentou melhoria da postura cervical, apresentando duas semanas depois laterocolis esquerdo que já permitia a alimentação, e melhoria da acatisia. Não foi necessária aplicação da toxina botulínica.

Conclusão: A ocorrência de distonia após administração de olanzapina iniciada 5 meses antes, assim como a sua melhoria após a sua suspensão permite concluir que se trata de caso de distonia tardia. A existência de patologia degenerativa constitui fator de risco para esta situação que, frequentemente, persiste apesar da suspensão do agente causal. O tratamento não farmacológico e a abordagem com antipsicóticos com melhor perfil de efeitos extrapiramidais devem por isso ser privilegiados nos doentes com demência.

Deep Brain Stimulation in Dystonia

David Prescott^{1,2}, Filipe B Rodrigues^{1,2,3}, Gonçalo S Duarte^{1,2}, Joaquim J Ferreira^{1,2}, João Costa^{1,2,4,5}

¹Clinical Pharmacology Unit, Instituto de Medicina Molecular, PT; ²Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Medicine, University of Lisbon, PT; ³Huntington's Disease Centre, Institute of Neurology, University College London, UK; ⁴Center for Evidence Based Medicine, Faculty of Medicine, University of Lisbon, PT; ⁵ Portuguese Collaborating Center of the IberoAmerican Cochrane Network, Faculty of Medicine, University of Lisbon. Lisboa, PT

Background Dystonia is a disabling disorder characterised by involuntary posturing of affected regions. Deep brain stimulation (DBS) is an intervention typically reserved for severe cases, although uncertainty exists regarding its efficacy, safety and tolerability.

Objectives To compare DBS versus sham-stimulation, best medical therapy or placebo in dystonia.

Methods We identified studies for inclusion using the Cochrane Movement Disorders Group Trials Register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE and Embase up to July 2017. Double-blind, parallel, randomised, controlled trials (RCTs) comparing DBS versus sham-stimulation in adults with dystonia were included. We performed meta-analyses using a random-effects model. The primary efficacy outcome was improvement on any validated symptomatic rating scale, and the primary safety outcome was adverse events.

Main results We included two RCTs, enrolling a total of 102 participants. Both trials evaluated DBS on the GPi nucleus, with assessment at 3 and 6 months of stimulation. One of the studies included participants with generalised and segmental dystonia, while the other included participants with cervical dystonia. Both studies were considered at high risk for several domains.

DBS may improve cervical dystonia related impairment, with a mean difference of 9.8 fewer units (95% CI 16.08 fewer to 3.52 fewer units) on the Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale at 3 months. We are uncertain whether DBS improves overall generalised or segmental dystonia related impairment. DBS may have little or no difference in the risk of adverse events and tolerability (RR 1.58, 95% CI 0.98 to 2.54).

Conclusions DBS may improve overall efficacy in the treatment of cervical dystonia in adults with moderate to severe dystonia. It is unclear whether DBS may improve overall efficacy in generalised and segmental dystonia. Treatment with DBS may appear to be safe and tolerable. Further research is still needed to establish clinical efficacy, safety and tolerability.

Tratamento do tremor de acção do membro superior com toxina botulínica ecoguiada

Carlos Figueiredo¹, Leonor Rebordão¹, Rita Moiron Simões², Patrícia Pita Lobo¹, Cristina Costa¹

1- Serviço de Neurologia, Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca, Amadora

2- Serviço de Neurologia, Hospital Beatriz Ângelo, Loures

Introdução: O tremor de acção dos membros superiores está presente em múltiplas patologias neurológicas e pode condicionar incapacidade significativa. Dependendo da sua etiologia, estão preconizados distintos tratamentos farmacológicos orais, que se associam frequentemente a um benefício limitado e a uma alta incidência de efeitos adversos. A eficácia da toxina botulínica no tratamento do tremor essencial do membro superior tem sido reportada nalguns casos, embora esta abordagem ainda não esteja formalmente recomendada.

Caso Clínico: Descrevemos os casos de quatro doentes com tremor incapacitante dos membros superiores refractário a tratamento oral. Os doentes foram avaliados clinicamente através de *Goal*

attainment scaling (GAS) antes e depois do tratamento com toxina botulínica tipo A sob controlo ecográfico de músculos de um dos membros superiores.

#1: Mulher de 74 anos, dextra, com tremor essencial; limitação nas tarefas domésticas por tremor exuberante bilateral de predomínio direito.

#2: Homem de 72 anos, dextro, com história de alcoolismo e tremor cerebeloso bilateral. Incapacidade para as actividades de vida diária (AVDs), agravada após episódio de paragem respiratória e subsequente AVC condicionando plegia braquial esquerda.

#3: Mulher de 50 anos, dextra, com sequelas de AVC isquémico talâmico direito e tremor de Holmes contralateral.

#4: Mulher de 63 anos, dextra, com tremor de Holmes do membro superior direito secundário a lesão tálamo-capsular esquerda, no contexto de esclerose múltipla.

Observou-se benefício na GAS com o tratamento, de 12,3 (#1), 22,7 (#2), 12,8 (#3) e 20,1 (#4), refletindo-se em maior capacidade funcional para as AVDs nos casos 1,2 e 4. Num único caso (#3), ocorreu fraqueza do membro superior tratado.

Conclusão: Independentemente da etiologia, o tratamento com toxina botulínica ecoguiada demonstrou melhoria do tremor nos quatro doentes, com benefício significativo nas AVDs em 3 deles. Em casos cuidadosamente selecionados de tremor refratário à medicação, o tratamento com toxina botulínica poderá ser uma opção a considerar.

Tremor ortostático após injeção epidural acidental de rocurónio

Denis F. Gabriel¹, Márcio Cardoso², Joana Damásio¹, Marina Magalhães¹, Luís F. Maia¹

1 - Serviço de Neurologia, Departamento de Neurociências, Centro Hospitalar do Porto. 2 – Serviço de Neurofisiologia, Departamento de Neurociências, Centro Hospitalar do Porto.

Introdução: O tremor ortostático (TO) é uma doença do movimento rara podendo surgir isolado ou associado a outras condições neurológicas. A fisiopatologia é hoje melhor compreendida conhecendo-se o importante papel das conexões cerebelo-tálamo-corticais.

Caso clínico: Homem, 73 anos, admitido para prostatectomia radical após diagnóstico de adenocarcinoma da próstata. Na indução anestésica foi inadvertidamente administrado por via epidural um relaxante neuromuscular (rocurónio). Minutos depois, o doente iniciou disartria e disfagia, que reverteram com sugammadex, um agente específico para reversão do bloqueio neuromuscular. No dia seguinte, o doente iniciou instabilidade postural em ortostatismo e na marcha. Ao exame apresentava contrações musculares repetitivas, quase contínuas nos membros inferiores com melhoria gradual em dias, mantendo-se posteriormente a instabilidade em ortostatismo e na marcha. O registo eletromiográfico dos movimentos foi compatível com o diagnóstico de tremor ortostático (frequência de 14 Hz em ortostatismo). A RM encefálica e lombar, assim como o estudo analítico alargado (função tiroideia, electroforese de proteínas, vitaminas B1 e B12, anticorpos antitiroideus e anti-neuronais) não revelaram alterações. O doente não estava medicado previamente com fármacos bloqueadores dopaminérgicos. Foi iniciado clonazepam, obtendo-se melhoria sintomática sustentada após mais de 1 ano de follow-up.

Discussão: Não são conhecidos os efeitos do rocurónio no sistema nervoso central na espécie humana. Noutros acidentes reportados na literatura, não há menção a sequelas neurológicas. A coincidência temporal entre o desenvolvimento do quadro e o acidente levam-nos a considerar a possibilidade de ter havido difusão do fármaco para o espaço subaracnóide admitindo-se a hipótese que este tenha atuado como *trigger* para a manifestação do tremor ortostático, num doente previamente suscetível.

Espasmo hemifacial sintomático a aneurisma fusiforme da artéria basilar

Sofia Xavier, Tiago Gil Oliveira, José Manuel Amorim, Raquel Carvalho, Sara Varanda, João Soares-Fernandes, Jaime Rocha, Gisela Carneiro, Margarida Rodrigues

Serviço de Neurologia e Neurorradiologia, Hospital de Braga,

O espasmo hemifacial é uma doença do movimento que se deve—geralmente a compressões vasculares na zona de saída da raiz dorsal do nervo facial podendo ser secundário a outras causas estruturais.

Senhor de 70 anos de idade é encaminhado à consulta por contrações involuntárias da hemiface esquerda com 6 anos de evolução. Ao exame objectivo o doente apresenta espasmo hemifacial esquerdo atingindo a região orbicular mas também a metade inferior da face (severidade 3 em 4 e frequência 75%), o restante exame neurológico é normal, em particular sem alterações nos pares cranianos e sem sinais cerebelosos.

Trazia uma RMN cerebral, realizada em 2011, que mostrava um pequeno aneurisma fusiforme da artéria basilar. Nova angio-RMN, seis anos depois, demonstrou aumento marcado da dilatação aneurismática da artéria basilar, com sinais de trombose parcial ou lentificação do fluxo, condicionando deformação significativa da ponte, bolbo e feixe esteato-acústico-facial esquerdo.

Estão descritos raros casos de aneurisma fusiforme da artéria basilar como causa de espasmo hemifacial. A abordagem terapêutica endovascular destes aneurismas é complexa e o tratamento cirúrgico não é em geral considerado. Assim, opta-se habitualmente por uma atitude conservadora que se baseia nos factores de risco vascular e prevenção de complicações embólicas. Neste caso optou-se pela antiagregação plaquetária combinada com aplicações regulares de toxina botulínica. Realça-se a importância do estudo imagiológico regular nos doentes com este tipo de lesões.

15h30 – 16h45 Casos clínicos com vídeo.

Moderadores: Cristina Januário, Mário Miguel Rosa

“Frieiras” e distonia

Inês Laranjinha¹; Ismael Carneiro²; Denis Gabriel¹; Isabel Alonso³; Marina Magalhães¹

1 – Serviço de Neurologia – Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António (CHP-HSA). 2 – Centro de Reabilitação do Norte; 3- i3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Centro de Genética Preditiva e Preventiva (CGPP), Instituto de Biologia Molecular e Celular (IBMC).

Homem de 35 anos com gestação, parto e desenvolvimento psicomotor normal nos primeiros meses de vida. Após vacina ao quinto mês, instalação aguda de postração, recusa alimentar e regressão com perda ponderal e de aquisições motoras; sem crises epilépticas ou febre. Alguns meses depois, associam-se posturas distónicas (axial e membros). O quadro manteve-se estável ao longo de anos com ligeiro agravamento da distonia.

Estudo prévio com RMN cerebrais, EMG, estudos genéticos (DYT1/6) e metabólico alargado foram normais/negativos, à excepção de elevação sérica de piruvato, lactato e amônia. O painel NGS de 58 genes para distonias foi igualmente negativo.

Ao exame neurológico, apresenta disartria com hipofonia, síndrome piramidal bilateral e distonia generalizada (axial e apendicular com posturas fixas nas mãos), com resposta parcial à terapêutica com levodopa.

A apresentação de lesões cutâneas compatíveis com frieiras durante o Inverno representou a chave para a suspeita diagnóstica, confirmada por posterior reanálise genética dirigida.

A mão do tálamo

Anabela Valadas¹ e Tiago Teodoro^{2,3}

1-Departamento de Neurologia, CNS - Campus Neurológico Sénior, Torres Vedras, Portugal.

2-Serviço de Neurologia, Departamento de Neurociências, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal; Instituto de Medicina Molecular, Lisboa, Portugal;

3-Neurology department, St George's, University of London & St George's University Hospitals NHS Foundation Trust, London, United Kingdom.

Adolescente do sexo feminino, 17 anos, avaliada em consulta de Neurologia por alteração rapidamente progressiva da postura da mão direita, iniciada por flexão da articulação interfalângica proximal do 5º dedo, com progressão rápida aos restantes dedos da mão. Sem história traumática, ou outras queixas associadas, nomeadamente dor, fraqueza muscular ou alteração da sensibilidade, é assim uma mão funcional, i.e., que não limita as atividades diárias, nomeadamente escolares. Na observação não se objetivaram outras alterações. Trata-se de uma adolescente dextra, com parto sem complicações e desenvolvimento psicomotor normal. De antecedentes médicos relevantes uma enxaqueca esporádica, medicada com analgésicos em SOS. É boa aluna com ansiedade associada aos exames, que a mãe considera normal. Sem história familiar significativa. Para investigação realizou, entre outros exames, uma RM cerebral com lesão pineal que molda a vertente interna do tálamo esquerdo. Qual o significado desta imagem?

The constant gardener

Carlota Cunha¹, Luísa Sousa¹, Sara Cavaco², José Eduardo Alves³, Joana Damásio^{1,4}

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

2. Unidade de Neuropsicologia do Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto

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

4. UniGENe e CGPP, Instituto de Biologia Molecular e Celular; Instituto de Investigação e Inovação em Saúde (i3S), Universidade do Porto

Senhora de 47 anos, com síndrome depressiva, que em Novembro de 2015 apresentou instalação subaguda de alterações mnésicas, desorientação visuoespacial e apraxia ideomotora/ ideatória. Observada dois dias após o início da sintomatologia, apresentava também síndrome frontal, piramidal bilateral, distonia generalizada e retenção urinária. A RM cerebral/ medular, estudo do líquido cefalorraquidiano (citoquímico, microbiologia, serologia, imunologia) e sérico (incluindo autoimunidade sistémica e antineuronais) não revelaram alterações. O EEG apresentava atividade de base a 6-7Hz. Apresentou agravamento clínico inicial, particularmente cognitivo, memória e práxis, embora com melhoria da distonia. A repetição da RMN ao vigésimo dia mostrou extensas alterações da substância branca com discreto envolvimento dos gânglios da base. Nos dias seguintes houve melhoria progressiva da sintomatologia, com recuperação cognitiva/ funcional quase total em 3 meses. Ao longo de dois anos verificou-se melhoria das alterações imagiológicas, mantendo-se clinicamente estável. O diagnóstico foi sugerido por informação inicialmente omitida por ser tida como sigilosa.

Causa rara de quedas ligada ao X

Ana Brás¹, Rute Teotónio¹, Lina Ramos², Isabel Fineza³, Ana Morgadinho¹, Conceição Bento¹

¹Departamento de Neurologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

²Departamento de Genética Médica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

³Neuropediatria, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Jovem de 21 anos, sexo feminino, com atraso de desenvolvimento psicomotor ligeiro, défice de atenção e hiperatividade. Após os 3 anos de idade desenvolve quadro clínico de alteração da marcha com múltiplos episódios de quedas atípicas, predomínio matinal, sem alteração do estado de consciência e sem factores precipitantes. Aos 7 anos inicia crises motoras de predomínio noturno praticamente diárias.

O exame objectivo evidenciava dismorphia craniofacial e osteoarticular com *tapering fingers* e hiperlaxidez. Na marcha apresentava movimentos de retropulsão cervical e posturas distónicas essencialmente a nível do hemicorpo esquerdo.

A RMN-CE mostrava discreta atrofia subcortical. O vídeo-EEG registou crises tónicas assimétricas em sono e episódios de queda não epilepticos.

Medicada com vários anti-epilepticos com benefício parcial das crises mas sem qualquer melhoria das quedas.

Foi realizada investigação analítica alargada sem alterações e determinação do cariotipo (46, XX). Os autores discutem a possível etiologia das quedas e alterações da marcha nesta doente.

Paralisia facial direita com espasmo orbicular ipsilateral

Rafael Jesus¹, Rita Raimundo¹, Michel Mendes¹, Vera Espírito-Santo¹, Ana Graça Velon¹

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

Doente de sexo feminino, 22 anos, sem antecedentes pessoais de relevo. Iniciou quadro de paralisia facial periférica direita e espasmo do orbicular direito. Foi medicada com prednisolona. Dez dias após início do quadro, por persistência de sintomatologia, foi referenciada para observação por Neurologia, tendo ficado internada para investigação.

Ao exame neurológico apresentava paralisia facial periférica com espasmo orbicular direito exuberante, sem outras alterações. Foi medicada com metilprednisolona, carbamazepina e baclofeno, sem melhoria da sintomatologia.

Realizou estudo analítico, estudo de LCR e RM cerebral que sugeriram diagnóstico.

Ao 9º dia de internamento desenvolveu paresia do abducente direito, hemiparesia direita (grau 5-/5, MRC), hemihipostesia ipsilateral e hemiataxia direita, tendo realizado RM do neuroeixo com resultados sobreponíveis.

Fez infiltração com toxina botulínica com melhoria clínica.

Foram colocadas como hipóteses diagnósticas: malformação arteriovenosa, doença inflamatória desmielinizante ou neoplasia primária do SNC (glioma de baixo grau).

Discinésia tardia em doente com hipotiroidismo congénito

Eduardo Freitas^{1,2}, Margarida Lopes², Octávia Costa², José Nuno Alves², Carolina Freitas³, Maria José Rosas³, Sofia Rocha², Margarida Rodrigues².

1 - Serviço de Neurologia, Hospital de Santa Luzia, Viana do Castelo; 2 - Serviço de Neurologia, Hospital de Braga;
3 – Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de S. João

Homem de 21 anos, com antecedentes pessoais de hipotiroidismo congénito, atraso do desenvolvimento intelectual e surto psicótico aos 15 anos. Medicado previamente com quetiapina 300mg/dia durante 3 anos tendo posteriormente trocado para paliperidona 8mg/dia, levotiroxina e tri-hexifenidilo. Iniciou movimentos involuntários da língua e face pelos 18 anos e teve agravamento progressivo. Aos 20 anos iniciou distonia cervical com laterocolis direito com agravamento progressivo e posteriormente distonia do tronco e membro superior direito. Ao exame neurológico apresentava bradimimia, discinésias orolinguais, laterocollis direito, bradicinésia, rigidez apendicular simétrica e postura distónica do membro superior esquerdo. O estudo analítico com doseamento do cobre sérico e urinário e ceruloplasmina normais. RM-cerebral com hipersinal nos gânglios da base (pos anóxico) e ulegiria. . Sem melhoria após suspensão da paliperidona nem com introdução de tetrabenazina, levodopa+carbidopa e aumento do tri-hexifenidilo. Sem benefício com toxina botulínica. Manteve agravamento progressivo com limitação funcional importante e emagrecimento, tendo sido referenciado para DBS.

Discinésias Oromandibulares E Distonia Generalizada De Predomínio Nocturno

Ana Castro Caldas*^{1,2}, Patricia Pita Lobo^{1,2}, Leonor Correia Guedes^{1,2}, Miguel Coelho^{1,2}

1. Serviço de Neurologia, Departamento das Neurociências, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal
2. Unidade de Farmacologia Clínica, IMM, Lisboa, Portugal

Mulher, 28 anos, observada por movimentos involuntários, disartria e perturbação da marcha. Tinha história de atraso de aquisição da marcha e início, aos 6 anos, de movimentos involuntários frequentes e generalizados de agravamento progressivo, tipo distónico, paroxísticos no início do sono, com duração de 30 segundos. Gravidez vigiada e sem intercorrências, APGAR de 8 aos 5 minutos e sem história familiar ou de consanguinidade. Com o agravamento, a distonia ocorria também durante o dia mas mantinha o predomínio nocturno e com a ansiedade. Desenvolveu posteriormente discinésias oromandibulares marcadas e perda de marcha autónoma pelo agravamento da distonia. A RMN-CE documentou ligeira ectasia dos sulcos corticais cerebelosos. Em 2011 desenvolveu um quadro de estado de mal distónico durante uma infecção respiratória, foi admitida nos cuidados intensivos durante 10 dias com melhoria do quadro. Foi submetida a DBS-GPi bilateral com melhoria do quadro distónico. A fenomenologia foi a chave para o diagnóstico.

Parkinsonismo juvenil, alterações dismórficas e hipocalcémia: um desafio diagnóstico

Joana Ramos-Lopes, Ana Brás, Fradique Moreira, Cristina Januário

Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Homem, 36 anos, com ligeiro atraso de desenvolvimento intelectual e fácies dismórfico, iniciou pelos 29 anos um parkinsonismo acinético-rígido unilateral com boa resposta à L-Dopa oral. Após 2 anos de doença, já com envolvimento bilateral, desenvolveu posturas distónicas das mãos e progressivamente flutuações motoras, beneficiando com aumento da medicação dopamínérgica. Aos 6 anos de evolução, surgiram episódios paroxísticos de espasmos musculares dolorosos/posturas distónicas

predominantemente axiais, breves, recorrentes e não responsivas à L-Dopa, um deles extremamente incapacitante que motivou admissão no Serviço de Urgência. O estudo analítico revelou hipocalcémia significativa, que motivou internamento para correção metabólica, com consequente resolução dos episódios paroxísticos. Durante o follow-up, verificou-se recidiva dos espasmos dolorosos com a recorrência da hipocalcémia, com necessidade de terapia de reposição crónica do cálcio. A evidência de parkinsonismo juvenil associado a atraso de desenvolvimento, fenótipo dismórfico e alterações metabólicas, permitiram o diagnóstico final após exclusão dos principais diagnósticos diferenciais.

Parkinsonismo e Polineuropatia Sensitivo-Motora

Ary de Sousa¹, Márcia Pereira², Rita Ribeiro², Sofia Pinheiro²

1- Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE

2- Serviço de Medicina 2.3, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE

Apresentámos o caso de uma doente de 53 anos encaminhada com o diagnóstico de Esclerose sistémica. Relatava quadro progressivo de dificuldades na marcha e diminuição da força e sensibilidade dos membros desde há 10 anos, com sintomas associados de obstipação, incontinência urinária, síncopes recorrentes tendo colocado pacemaker aos 46 anos, e mais recentemente diarreia crónica e disfagia. Tinha história familiar de doença de Parkinson, síndrome do túnel cárpico e doença hepática alcoólica. Na observação apresentava marcha de pequenos-passos e base alargada, bradicinesia, rigidez, tetraparesia distal com reflexos osteotendinosos fracos, padrão de hipoestesia em luva e meia, e fenómeno de Raynaud. Iniciou terapêutica com rotigotina e levodopa/carbidopa com melhoria significativa dos sinais parkinsonianos. Realizou EMG que foi compatível com polineuropatia sensitivo-motora predominantemente axonal. Analiticamente revelou disfunção renal e proteinúria não-nefrótica. Painel de autoimunidade foi negativo e capilaroscopia não sugestiva de Esclerose sistémica. O diagnóstico diferencial foi rediscutido e a investigação aprofundada.

17h00 – 18h15 Casos clínicos com vídeo.

Moderadores: Cristina Januário, Mário Miguel Rosa

Late-onset asymmetric predominantly rest tremor. So what?

Inês Antunes Cunha¹, André Jorge¹, Daniela Vieira¹, Ana Inês Martins¹, João Lemos¹

¹ Neurology Department, Coimbra University Hospital Centre

A 75-year-old female with hypertension and currently undergoing chemotherapy due to locally metastasized ovarian tumor, presented with a 5-day history of vertigo and vertical diplopia. On exam there was left-beating nystagmus, skew deviation, abnormal right posterior head impulse test and mild imbalance, consistent with a right inferior vestibular neuritis. Additional MRI was made to rule out the presence of unilateral cerebellar stroke, which was otherwise normal. On the 2-month follow-up, after steroid taper, the patient partially improved her gait, but left-beating nystagmus was still present. Six months later, after losing follow-up, the patient returned to our clinic, reporting progressively disabling right hand and left leg rest tremor, and worsening of imbalance. On exam, there was downbeat nystagmus, marked and asynchronous rest tremor of the right arm and left leg, mild limb ataxia (except for moderate left leg ataxia), marked gait ataxia, and no clear signs of bradykinesia. A test was performed.

Ausência estriatal de transportador da dopamina

Paula Salgado¹, Joana Martins¹, João Ramalheira², Nuno Vila-Chã¹

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

Homem de 52 anos, sem história familiar de doença neurológica, que pelos 49 anos iniciou bradicinésia e alteração da marcha de agravamento progressivo. Concomitantemente apresentava alterações de humor e queixas genésicas, a que se associaram no último ano discretas alterações cognitivas. Ao exame neurológico apresentava apatia e lentificação psico-motora, oftalmoparésia com movimentos de perseguição limitados sobretudo no plano vertical e síndrome parkinsónica acinético-rígida de predomínio axial, quase simétrica, com instabilidade postural. Apresentou resposta insatisfatória ao tratamento com levodopa e agonista dopamínérigo. A avaliação neuropsicológica evidenciou défice cognitivo ligeiro multidomínios. A RM cerebral não mostrou alterações. No SPECT com ¹²³I-loflupano (DatScan) verificou-se ausência absoluta de captação estriatal do radiofármaco, bilateralmente. Apresentamos uma síndrome parkinsónica atípica, esporádica, com a peculiaridade de não apresentar qualquer captação de radiofármaco no DatScan, cuja etiologia pretendemos trazer à discussão.

Uma causa rara de Ataxia Cerebelosa

Rita Raimundo, Michel Mendes, Rafael Jesus, Andreia Veiga, Ana Graça Velon

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

Senhora de 50 anos sem antecedentes pessoais de relevo observada em consulta de Neurologia por alteração progressiva da marcha com 1 ano de evolução, pautada por instabilidade postural e quedas frequentes, que lhe impossibilitavam a atividade laboral. Ao exame objetivo a realçar nistagmo multidirecional, espasticidade dos membros inferiores, reflexos osteotendinosos vivos, policinéticos, ataxia axial e apendicular de predomínio esquerdo e marcha espástica de base alargada, com necessidade de apoio unilateral. Como diagnóstico diferencial admitiram-se a etiologia infeciosa,

autoimune, neoplásica/paraneoplásica ou metabólica. A investigação realizada consistiu em estudo analítico serológico e de líquor, estudos de imagens e electromiográfico. O resultado revelou uma causa rara de ataxia cerebelosa.

Ataxia congénita com hipertonia dos membros inferiores

Ana André¹, Márcio Cardoso², Catarina Pinto³, Isabel Alonso⁴, Marina Magalhães²

¹ Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar Universitário do Algarve

² Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar do Porto

³ Serviço de Neurorradiologia, Centro Hospitalar do Porto

⁴ i3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Centro de Genética Preditiva e Preventiva (CGPP), Instituto de Biologia Molecular e Celular (IBMC) Instituto de Biologia Molecular e Celular, Porto

Homem de 25 anos, 2º filho de um casamento não consanguíneo, parto distóxico, desde sempre algum atraso na aquisição das etapas motoras nomeadamente a marcha (andou pelos 3 anos sempre com algum desequilíbrio). O envolvimento dos membros superiores embora presente foi sempre menos acentuado, traduzindo-se nalguma dificuldade na escrita. O quadro manteve-se relativamente estável até à adolescência, passando a ter quedas cada vez mais frequentes e com necessidade de cadeira de rodas pelos 20 anos.

Ao exame neurológico apresentava olhos saltados, síndrome cerebelosa e piramidal bilateral com hipotonia dos membros superiores e hipertonia dos inferiores. A biópsia de nervo identificou uma neuropatia de grandes fibras crónica.

A RM-CE revelou atrofia vérnis e dos hemisférios cerebelosos de predomínio superior, hipersinal lateral dos pedúnculos cerebelosos médios (PCM) que se estende à ponte, PCM alargados e hipersinal na vertente medial do tálamo. O painel NGS para ataxias recessivas confirmou o diagnóstico.

Síndrome Pancerebeloso Com Sinais Piramidais

Ana Castro Caldas^{*1,2}, Patrícia Pita Lobo^{1,2}, Leonor Correia Guedes^{1,2}, Sofia Reimão^{2,3} Miguel Coelho^{1,2}

1. Serviço de Neurologia, Departamento das Neurociências, Hospital de Santa Maria, Lisboa,

2. Unidade de Farmacologia Clínica, IMM, Lisboa, Portugal

3. Serviço de Neurorradiologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa

Mulher de 50 anos, natural do Brasil, filha de pais consanguíneos (primos em 2º grau) referenciada à Consulta de Doenças do Movimento por desequilíbrio da marcha com quedas associadas e dificuldade com movimentos finos de agravamento progressivo com cerca de 20 anos de evolução. Referência a incontinência urinária nos últimos 4 anos. Sem queixas sugestivas de lesão do nervo periférico. História familiar: irmão nado-morto e irmão falecido aos 6 meses com problemas respiratórios. No exame neurológico apresentava nistagmo horizontal inextinguível em todas as posições do olhar, ataxia apendicular e axial com ROTs patologicamente vivos. EMG sem alterações. A RMN-CE revelou marcada redução difusa de volume do cerebelo, associada a atrofia dos pedúnculos cerebeloso médios bilateralmente assim como diminuição da área da protuberância. Admitiu-se como hipóteses diagnósticas mais prováveis: ataxia cerebelosa autossómica recessiva e ataxia autossómica dominante espinocerebelosa.

Surdez e cegueira num caminho de perdas

Ana Sardoeira¹, Maria Araújo², Isabel Carvalho^{3,4}, José Barros^{1,4}, Joana Damásio^{1,4,5}

1 – Serviço de Neurologia, Departamento de Neurociências, Hospital de Santo António, CHP - Centro Hospitalar do Porto

2 – Serviço de Oftalmologia, Departamento de Neurociências, Hospital de Santo António, CHP - Centro Hospitalar do Porto

3 – Serviço de Otorrinolaringologia, Departamento de Neurociências, Hospital de Santo António, CHP - Centro Hospitalar do Porto

4- Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

5 - UnIGENe e CGPP, IBMC – Instituto de Biologia Molecular e Celular; i3S – Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto
Endereço postal: Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar do Porto, Largo do Prof. Abel Salazar, 4099-001 PORTO

Homem de 38 anos que iniciou alterações da marcha, desequilíbrio e quedas frequentes, particularmente no escuro, na infância. Seguiu-se incoordenação dos membros superiores. Aos 12 anos perdeu a marcha autónoma. Frequentou formação profissional em informática. Notou-se hipoacusia bilateral aos 22 anos, com agravamento até surdez. Apresentou diminuição da acuidade visual aos 26 anos, que culminou em amaurose bilateral em 2 anos.

Cognitivamente perfeito. Atrofia bilateral do nervo ótico. Surdez bilateral. Movimentos oculares de perseguição impossíveis e grave compromisso das sacadas. Tetraparésia flácida de predomínio distal, reflexos osteotendinosos fracos, dismetria apendicular, movimentos involuntários craniocervicais e síndrome pancerebelosa. Os potenciais evocados visuais revelaram aumento bilateral das latências e a audiometria surdez neurosensorial bilateral. A ressonância magnética revelou nervos óticos com espessura, morfologia e sinal normais, atrofia cerebelosa e do tronco cerebral.

Acatisia refractária com evolução prolongada

José Manuel Araújo¹, José Nuno Alves¹, Sara Varanda¹, Gisela Carneiro¹, Margarida Rodrigues¹

1. Serviço de Neurologia; Hospital de Braga

Mulher de 46 anos, múltiplos episódios de depressão desde os 20 anos e consequentes internamentos psiquiátricos. Da medicação realizada nesse contexto recorda-se apenas de antidepressivos. Há cerca de 10 anos, terá iniciado de forma súbita, movimentos involuntários generalizados que não suprime, associados a sensação descrita como «agitação interna», ficando inquieta. Agravamento sintomático ao longo dos anos e resposta terapêutica nula, havendo tendência a flutuação com as oscilações da patologia psiquiátrica. Ao exame apresenta movimentos involuntários, algumas vezes estereotipados e outras aleatórios, que diminuem com distractibilidade e sinais ténues de impersistência motora; movimentos oculares normais. Estudo complementar incluiu cinética de ferro e cobre normais, teste genético para DH e suas fenocópias negativo. Os estudos neuropsicológicos excluíram deterioração cognitiva. A RM cerebral mostrou atrofia cortical generalizada. Pretende-se discutir a fenomenologia (coreia vs acatisia) e a etiologia (doença neurológica primária vs efeito tardio da medicação psiquiátrica vs funcional).

Hemicoreia Aguda – O que parece é?

Diogo Carneiro, Mário Sousa, Fradique Moreira, Cristina Januário

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Mulher de 83 anos recorre à Urgência por movimentos involuntários do hemicorpo direito, com um dia de evolução. Antecedentes de DM2 e hipertensão arterial. Sem traumatismo, alterações de consciência, queixas cognitivas ou febre. Sem história familiar de doença neurológica. Fenomenologicamente observamos hemicoreia/hemiatetose direita envolvendo a face, pescoço e membros (vídeos1 e 2) e movimentos em espelho à direita (vídeo2), sem outros sinais focais. À entrada a pressão arterial era 178/89mmHg e a glicemia capilar 140 mg/dL. A TC crânio-encefálica não revelava lesões vasculares agudas. A RMN de crânio em T1 continha um hipersinal nos núcleos caudado e globo pálido interno esquerdos. Um achado de adenoma hipofisário com 0.9cm de maior eixo, levou a um rastreio hormonal do eixo hipotálamo-hipófise, que foi normal. Os movimentos desapareceram ao 7º dia de internamento, com doses baixas de haloperidol. A doente permaneceu sem movimentos involuntários, mesmo após suspensão do fármaco.